

Résumé du rapport de synthèse N°2

Accès Précoce XENPOZYME (olipudase alfa)

20 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

Période du 06/12/2022 au 27/11/2023

INTRODUCTION

Le 17 mars 2022, la Haute Autorité de Santé (HAS) a délivré une autorisation d'Accès Précoce en pré-AMM pour le médicament Xenpozyme® (olipudase alfa) 20 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion 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. La mise à disposition du médicament dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce a démarré le 20 mai 2022.

Ce médicament a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée par la Commission Européenne le 24 juin 2022. L'AP a été maintenu le 20 octobre 2022 avec une indication et des modalités de recueil de données identiques hormis pour les situations de pharmacovigilance avec effet indésirable qui doivent désormais être déclarées directement auprès des autorités de santé. Le 27 avril 2023, l'autorisation d'accès précoce de XENPOZYME® a été renouvelée dans l'indication de l'AMM.

DONNEES RECUEILLIES DANS LE CADRE DE L'AP

1.1. Caractéristiques des patients/prescripteurs

1.1.1. Suivi des patients

Période du rapport n°2 (du 06/12/2022 au 27/11/2023)

Sur la période considérée, 8 patients adultes atteints de déficit en sphingomyélinase acide (ASMD) de type B ont fait l'objet d'une demande d'accès au traitement par Xenpozyme® (olipudase alfa) dans le cadre de l'Accès Précoce. Ils remplissaient tous les critères d'utilisation du médicament et ont été inclus dans l'AP.

Cumul

Entre le début de l'AP de Xenpozyme® (olipudase alfa), le 20 mai 2022 et la date de fin d'inclusion pour le présent rapport (Data Lock Point, DLP), le 27 novembre 2023, un total de 46 patients atteints d'ASMD, a été inclus, dont 43 patients atteints du type B et 3 du type A/B. Parmi eux, au moment de

l'inclusion, 37 patients étaient adultes et 9 pédiatriques. Aucun refus de demande d'accès au traitement n'a eu lieu.

Au moment du DLP, 43/46 patients atteints d'ASMD avaient été exposés au traitement par Xenpozyme® (olipudase alfa). Pour 31 d'entre eux, l'initiation était dans le cadre d'une ATU nominative (ATUn) ou d'une autorisation d'accès compassionnelle (AAC) et pour 12 d'entre eux, l'initiation a eu lieu dans le cadre de l'AP. Pour les 3/46 patients restants, tous des adultes, une demande d'AP avait été accordée mais le traitement n'avait pas encore été initié.

Données recueillies et données manquantes

A la date de DLP, sur la population des patients inclus, 46 fiches de demande d'accès et 32 fiches d'initiation avaient été reçues sur les 46 attendues (70%). Pour les fiches de suivi, à 3 mois 30/43 avaient été reçues (70%) puis à 6 mois 28/41 (68%) et à un an 17/36 (47%). Au total, 31 patients avaient au moins une fiche de suivi complétée. Quatre fiches d'arrêt de traitement ont été complétées par les professionnels de santé. Concernant les questionnaires de qualité de vie, 17 PGI-S ont été complétés, 11 PGI-C à 3 mois, 18 PGI-C à 6 mois et 14 PGI-C à 12 mois.

A la date de DLP, seules 3 fiches d'initiation étaient réellement manquantes. Parmi les fiches reçues, les données complétées étaient relativement exhaustives avec des taux de données manquantes à 0% pour les caractéristiques générales (sexe, poids, taille, âge) et des taux de données manquantes entre 5 et 29% pour les données cliniques. A noter qu'en cas de données incomplètes, les professionnels de santé étaient contactés par e-mail et invités à les compléter.

Huit nouveaux patients ayant été inclus sur la période, seules les données cumulées ont été analysées.

Durée d'exposition au traitement

Certains patients ayant commencé le traitement par une AAC, leur durée d'exposition sera supérieure à la durée de suivi dans ce rapport. Les 43 patients avaient, au moment du présent rapport, une durée médiane de traitement de 21,7 mois [min 1,4 mois – max 42,7 mois].

Période/Cumul

Arrêts définitifs de traitement

Quatre patients (soit 9% de la population exposée) ont arrêté définitivement le traitement. Le premier est un adolescent de 15 ans qui a arrêté après 16,2 mois de traitement, à la posologie recommandée de 3 mg/kg/14 jours, pour effet thérapeutique non satisfaisant. Le second est une femme de 53 ans qui a arrêté après 20 mois de traitement, à la posologie de 0,15 mg/kg/14 jours pour survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement. Le troisième est un patient de 49 ans traité pendant 19 mois par olipudase alfa qui a ensuite souhaité interrompre le traitement pendant 5 mois. Il a repris le traitement pour une injection à 0,1 mg/kg et est décédé deux jours plus tard (sans lien avec le traitement, décès lié à la probable prise de fortes doses de benzodiazépines). Le dernier patient est un homme de 73 ans qui a arrêté après 3 mois de traitement (posologie à l'arrêt de 2 mg/kg/14 jours) pour de multiples raisons : progression de la maladie, effet thérapeutique non satisfaisant, souhait du patient d'interrompre le traitement et patient perdu de vue.

Modifications de dose/interruptions temporaires de traitement

Cinq patients ont eu au moins une interruption temporaire de traitement ou une modification de dose. A noter que pour l'un d'entre eux il s'agissait d'une augmentation de dose prévue au RCP (dans le cadre du schéma d'escalade de dose à l'initiation) et pour deux d'entre eux, les interruptions

correspondaient à des situations personnelles non liées au traitement (interruption temporaire de 15 jours pour infection au COVID-19 suivie d'une interruption d'un mois pour un voyage à l'étranger ; et saut de perfusion liée au souhait du patient, sans modification de dose).

Seuls deux patients ont eu une interruption ou adaptation de dose liée au traitement (soit 5% de la population exposée) : l'un d'entre eux a eu une diminution au palier inférieur de 2 mg/kg/14 jours pour événement indésirable et l'autre a eu une interruption en cours d'escalade de dose suite à une élévation des transaminases avec maintien de la dose de 0,3mg/kg à la 4^e injection au lieu du palier à 0,6mg/kg.

1.1.2. Caractéristiques générales des patients

Le nombre de patients nouvellement inclus sur la période du rapport étant inférieur à 10 (8 nouveaux patients), les analyses statistiques ne sont pas pertinentes. Nous présenterons donc uniquement les données cumulées sur toute la durée de l'AP.

Au moment de l'inclusion 9/46 (19,6%) patients étaient pédiatriques (< 18 ans), tandis que les 37/46 (80,4%) patients restants étaient adultes.

A la *baseline*, les patients pédiatriques avaient un âge médian de 4,0 ans [min 0,6 ans – max 13,5 ans] et les patients adultes de 50,1 ans [min 18,4 ans – max 73,1 ans]. Les hommes représentaient un peu plus de la moitié (54,3%, n=25/46) des patients inclus.

On note que 58,7% (n=27/46) des patients inclus ont été diagnostiqués avant l'âge de 18 ans. L'âge médian du diagnostic initial chez ces 27 patients était de 3,1 ans. Les patients pédiatriques ont été diagnostiqués à un âge médian de 1,7 ans et les patients adultes à un âge médian de 20,8 ans. A noter que parmi les adultes, 48,6% ont été diagnostiqués avant 18 ans.

Le poids corporel des patients adultes se situait dans la norme avec un poids moyen de 69,5 KG médian de 70,0 Kg [min 49 Kg – max 98 Kg]. L'IMC de ces patients était également dans la norme avec une médiane à 23,6 Kg/m² [min 19,3 Kg/m² – max 33,5 Kg/m²] soit 62,2% des patients avec une corpulence normale, 18,9% en surpoids et 18,9% en obésité selon la classification de l'OMS.

Parmi les 9 patients pédiatriques inclus, 6 (66,7%) avaient une taille plus petite (-2 ET ou inférieur) et 8 (88,9%) avaient un poids plus faible (percentile ≤ 25%) que la moyenne attendue à ces âges, dont trois qui présentaient une claire insuffisance pondérale. Le poids corporel des patients pédiatriques était en moyenne 19,8 KG et le poids médian était de 16,0 Kg [min 11 Kg – max 38 Kg].

1.1.3. Caractéristiques de la maladie

Sur la totalité des patients inclus, 43/46 (93,5%) étaient atteints d'ASMD de type B (adultes, n=37 ; pédiatriques, n=6) et aucun d'entre eux ne montrait un trouble neurologique. Les 3/46 patients inclus restants, atteints d'ASMD de type A/B, présentaient une atteinte neurologique.

Atteinte pulmonaire

Une atteinte pulmonaire avant l'initiation du traitement par Xenpozyme® (olipudase alfa) a été confirmée chez 92,3% des patients dont les données étaient disponibles (n/N=36/39). L'atteinte pulmonaire n'était pas limitée aux patients adultes (n/N=29/30), elle concernait également 7/9 patients pédiatriques inclus.

Au total, 27 patients présentaient un résultat de DLco avant l'initiation du traitement. La valeur moyenne (± ET) de la DLco en % théorique était de 48,8% (± 15,5). En stratifiant l'atteinte pulmonaire

avant l'initiation du traitement, on observe que la majorité des patients avaient une atteinte modérée à sévère (19/27 (70,4%) avec DLco [40%-60%], n=11 ; DLco < 40%, n=8) et 8/27 (29,6%) avec atteinte pulmonaire légère (DLco > 60% < LIN).

Organomégalies

Une splénomégalie était confirmée chez 97,4% des patients pour lesquels des données étaient disponibles (n/N=37/38) avant l'initiation du traitement, et infirmée chez seulement 2,6% (n=1, étant un patient adulte).

Parmi ces 37 patients avec une splénomégalie confirmée, 8 étaient des enfants et 29 des adultes. Chez ces 8 enfants, la taille médiane de la rate avant l'initiation du traitement était de 14,2 cm [min 8,8 cm – max 17,5 cm]. A noter que la valeur minimale de la rate de 8,8 cm a été considérée comme anormale par le médecin car le patient pédiatrique avait 6 mois. Chez les 29 adultes avec une splénomégalie confirmée, la taille de la rate était disponible pour 27 patients et montrait une taille médiane de 18,5 cm [min 13 cm – max 27 cm]. Chez 18 patients sur 27 (66,7%), la splénomégalie était sévère (rate $\geq$ 18 cm) (Denis G, 2021).

Avant l'initiation du traitement, l'hépatomégalie était présente chez 94,6% des patients pour lesquels des données étaient disponibles (n/N=35/37), et absente chez seulement 5,4% (n=2, étant des patients adultes).

Parmi ces 35 patients avec une hépatomégalie confirmée, 8 étaient des enfants et 27 des adultes. Chez ces 8 enfants, la taille médiane du foie avant l'initiation du traitement était de 12,4 cm [min 6,8 – max 15 cm]. Parmi les 27 adultes avec une hépatomégalie confirmée, la taille du foie était disponible pour 22 patients et montrait une taille médiane de 19,6 cm [14 cm – max 23 cm].

Chez tous les patients adultes (sauf deux) et tous les patients pédiatriques avec une splénomégalie confirmée (35/37), une hépatomégalie concomitante a également été constatée. Enfin, 82,1% (n/N=32/39) des patients présentaient à la fois une splénomégalie, une hépatomégalie et une atteinte respiratoire, renforçant le fait que la maladie touche plus d'un organe majeur chez les patients atteints.

Anomalies du bilan biologique

Une anémie était identifiée chez 13,2% des patients dont les données étaient disponibles (n/N=5/38) avant l'initiation du traitement.

Une thrombocytopénie était présente chez 48,7% des patients pour lesquels des données étaient disponibles (n/N=19/39) avant l'initiation du traitement.

Une élévation du LDL-c était présente chez 36,8% des patients pour lesquels des données étaient disponibles (n/N=14/38) avant l'initiation du traitement.

Une élévation des transaminases hépatiques ASAT/ALAT était présente chez 39,5% des patients pour lesquels des données étaient disponibles (n/N=15/38) avant l'initiation du traitement.

1.1.4. Caractéristiques des prescripteurs

Les 46 patients ont été inclus par 31 médecins dans 27 établissements différents dont 21 (77,8%) Centres Hospitaliers Universitaires (CHU), 3 (11,1%) Centres Hospitaliers Généraux (CHG) et 3 (11,1%) centres privés. Parmi les 31 médecins prescripteurs, 17 (54,8%) étaient spécialistes en médecine

interne, 5 (16,1%) en pédiatrie, 5 (16,1%) en pneumologie, 3 (9,7%) en endocrinologie et métabolisme et 1 (3,2%) en génétique.

Ces médecins provenaient principalement des régions Ile-de-France (6 médecins, 19,4%), Bretagne (5 médecins, 16,1%), Provence-Alpes-Côte-d'Azur (4 médecins, 12,9%), Auvergne-Rhône-Alpes (4 médecins, 12,9%) et Occitanie (4 médecins, 12,9%).

Au total, il n'a pas été observé d'écart entre la population incluse dans l'AP et les critères d'éligibilité prévus par le PUT-RD.

1.2. Conditions d'utilisation du médicament

Parmi les 43 patients exposés, 34 patients (79,1%) ont atteint la dose d'entretien de 3 mg/kg/toutes les 2 semaines. Les 43 patients avaient, au moment du présent rapport, une durée médiane de traitement de 21,7 mois [min 1,4 mois – max 42,7 mois] avec une durée d'exposition un peu plus longue pour les patients pédiatriques (23,4 mois) par rapport aux patients adultes (21,2 mois). La plupart des patients traités (88,4%) avaient reçu plus de 6 mois de traitement au moment du DLP.

Six interruptions temporaires de traitement ou modifications de posologie ont été signalées chez 5 patients. Les motifs de ces interruptions ou modifications de dose ont déjà été détaillées ci-dessus.

En conclusion, les conditions d'utilisation du Xenpozyme® (olipudase alfa) sont similaires à celles des essais cliniques ASCEND et ASCEND-Peds avec un schéma d'augmentation progressive des doses jusqu'à 3 mg/kg, administrées par voie intraveineuse toutes les deux semaines. Ce sont également les conditions d'utilisation prévues dans le RCP du produit annexé au PUT-RD de l'AP.

1.3. Données d'efficacité (suivi)

Atteinte pulmonaire :

Parmi les 21 patients (2 enfants et 19 adultes) qui présentaient au moins deux valeurs de DLco, 18 (85,7%) ont eu une évolution positive avec 3 stabilisations et 15 améliorations. Seuls 3 patients (14,3%) ont présenté une diminution de la DLco. A noter que la stabilisation et l'augmentation de la DLco sont considérées positives dans le contexte d'une maladie pulmonaire évolutive comme c'est le cas de l'ASMD.

Les 19 patients (17 adultes et 2 enfants) pour lesquels une valeur de DLco était disponible avant et après initiation du Xenpozyme® (olipudase alfa), après une durée médiane de traitement de 12,0 mois [min 3,2 mois – max 24,7 mois], ont montré une évolution favorable avec une augmentation médiane de 18,8% de la DLco [min -21,6% - max +74,3%]. Par ailleurs, 5 sur 7 patients initialement sévères (DLco < 40%) sont sortis de cette catégorie, ce qui est un bénéfice important pour ces patients étant donné qu'une DLco de moins de 40% est prédictive de mortalité (Cottin V, 2017).

Organomégalies :

Parmi les 18 patients (6 enfants et 12 adultes) qui présentaient au moins deux valeurs de taille de rate, 11 (61,1%) ont présenté une diminution de taille de la rate et 7 (38,9%) ont présenté une stabilisation. Aucun patient n'a montré une augmentation de la splénomégalie.

Parmi les patients adultes avec une splénomégalie sévère au départ, 3 sont sortis de cette catégorie après avoir initié Xenpozyme® (olipudase alfa). Ce bénéfice est important à souligner, étant donné que les patients souffrant de splénomégalie sévère ont un risque de décès 6 fois plus élevé que les patients ayant une rate plus petite (odds ratio 6,0 ; IC 95 % [0,81, 44,4]) (McGovern MM, 2021).

Parmi les 16 patients (6 enfants et 10 adultes) qui présentaient au moins deux valeurs de taille du foie, 10 (62,5%) ont présenté une diminution de taille du foie et 5 (31,3%) ont présenté une stabilisation. Un seul patient a présenté une augmentation de taille du foie et il s'agit d'un patient qui présentait une hépatomégalie initiale à 6,8 cm (patient de 6 mois) qui s'était normalisée un an plus tard (mais dont l'évolution physiologique a entraîné une augmentation de la taille du foie).

Paramètres biologiques :

Concernant les paramètres biologiques, tous sauf l'anémie ont été améliorés : la thrombopénie, qui concernait 17/34 patients à la *baseline* (50%) a été améliorée au cours du traitement par Xenpozyme® car d'après les derniers bilans disponibles seuls 10/34 patients présentaient encore des thrombopénies (29,4%). De même, les taux de LDL-c ont été améliorés au cours du traitement avec 11/31 (35,5%) patients avec des valeurs anormales initialement et seulement 7/31 (22,6%) dont les taux étaient toujours anormaux sous traitement. Enfin, les paramètres hépatiques ont évolué dans le même sens avec des taux anormaux d'ASAT et ALAT chez 39,4% des patients initialement (13/33) et seulement 18,2% (6/33) au cours du traitement.

Seule l'anémie n'a pas été améliorée puisque 4/34 patients (11,8%) présentaient une anémie initiale et 8/34 patients (23,5%) présentaient une anémie sur leur dernier bilan disponible. A noter que ce résultat peut s'expliquer par un mode de recueil de l'information différent entre la demande d'accès (où la question était formulée : « anémie : oui ou non ») et les fiches de suivi (où la question posée était la valeur de l'hémoglobine et ces valeurs ont ensuite été reclassées comme normales ou anormales selon les valeurs de référence).

1.4. Données de qualité de vie

Les questionnaires de qualité de vie (PRO) portaient à la fois sur la sévérité initiale des symptômes (PGI-S) et leur évolution sous traitement (PGI-C) par Xenpozyme® (olipudase alfa). Quatorze patients ont complété un PGI-S et au moins un PGI-C avec une durée de suivi médiane de 8,0 mois [min 2,9 mois – max 23,0 mois]. Onze patients ont complété un PGI-C à 3 mois, 18 patients un PGI-C à 6 mois et 14 patients un PGI-C à 12 mois.

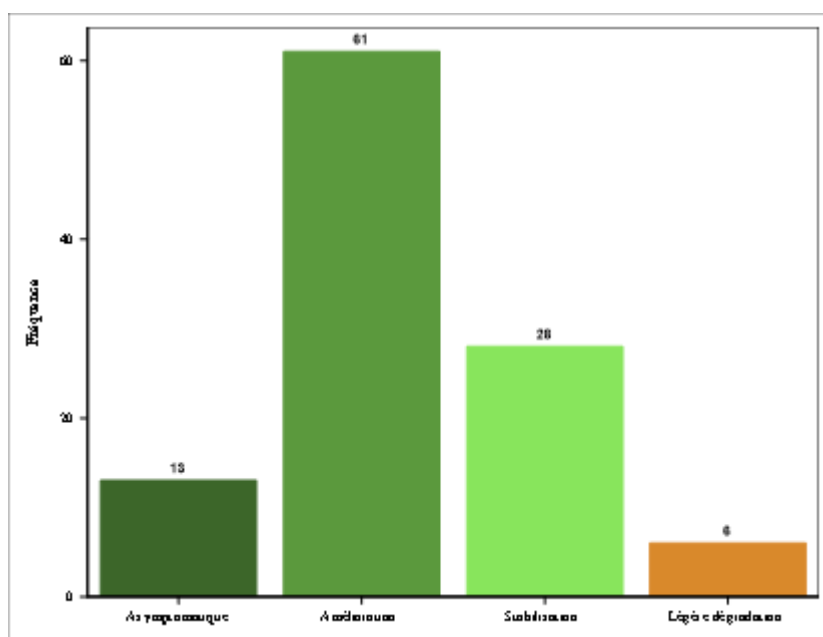
Concernant la question sur les **symptômes abdominaux**, à 3, 6 et 12 mois, on observe une même tendance avec environ deux tiers des patients (62,5% à 3 mois avec 5 réponses, 66,7% à 6 mois avec 8 réponses et 57,1% à 12 mois avec 4 réponses) qui présentent une amélioration des symptômes et un tiers des patients qui présentent une stabilisation de leurs symptômes. A noter qu'aucun patient n'a signalé de dégradation de ses symptômes abdominaux.

Concernant la question sur les **douleurs corporelles**, à 3 mois sur les 8 réponses obtenues, 4 patients (50%) se sont améliorés et 4 patients sont restés stables. A 6 mois, 9/12 patients (75%) ont déclaré une amélioration de leurs symptômes, 2/12 une stabilisation et 1/12 une légère dégradation. Enfin à 12 mois, 4 patients ont déclaré une amélioration et 3 patients une stabilisation.

Concernant la question sur la **fatigue**, à 3 mois sur les 8 réponses obtenues, 3 patients se sont améliorés, 4 sont restés stables et 1 patient a présenté une légère dégradation. A 6 mois, 9/12 patients (75%) présentaient une amélioration et 3/12 une stabilisation. Enfin à 12 mois 4 patients (57,1%) présentaient une amélioration et 3 patients présentaient une stabilisation.

Concernant la question sur l'**essoufflement**, à 3 mois sur les 8 réponses obtenues, 3 patients se sont améliorés, 4 patients sont restés stables et 1 patient s'est légèrement aggravé. Après 6 mois de traitement, 5/12 (41,7%) patients présentaient une amélioration, 5/12 une stabilisation et 2/12 une légère aggravation. Enfin à 12 mois, 3/7 (42,9%) des patients présentaient une amélioration, 3/7 une stabilisation et 1/7 une aggravation modérée.

En conclusion, sur un total de 108 réponses obtenues, 102 sont considérées positives (amélioration, n=61 ; le patient reste asymptomatique, n=13; stabilisation, n=28) et 6 sont négatives (légère dégradation, n=6).



PGI-C : N=nombre de réponses obtenues

Source : adapté à partir de la Figure 6.1 - TFL V1.0 du 25/01/2024.

1.5. Données nationales de pharmacovigilance

Les données nationales de pharmacovigilance portent sur tous les cas de pharmacovigilance (PV) déclarés à Sanofi ainsi que les cas déclarés aux Autorités de Santé sur la période du 06 décembre 2022 au 27 novembre 2023 et en cumulé depuis le début de l'Accès Précoce du 20 mai 2022 jusqu'au 27 novembre 2023.

Entre le 06 décembre 2022 et le 27 novembre 2023, 15 cas de pharmacovigilance (PV) dont 5 graves ont été rapportés et enregistrés dans la base de données internationale de PV de Sanofi dans le cadre de l'AP de Xenpozyme® (olipudase alfa). Ces 15 cas sont survenus chez 15 patients. Le nombre de cas, y compris les cas graves ou d'évolution fatale recueillis sur la période de ce rapport sont présentés en Table 1 ci-dessous.

Table 1: Nombre de cas reliés ou non reliés recueillis sur la période concernée par le rapport

	Nombre de cas	Nombre de patients
Nombre de cas PV total	15	15
Nombre de cas PV reliés*	13	13
Nombre de cas PV graves (quelle que soit la relation au traitement)	5	5
Dont nombre de cas PV graves reliés	3	3

	Nombre de cas	Nombre de patients
Nombre de décès reliés	1	1
Nombre de cas PV avec un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement**	5	5

* Un cas PV relié correspond à un cas PV comportant au moins un EI considéré comme relié au traitement par le notificateur ainsi que par mesure conservatoire, les EI pour lesquels la causalité n'a pas été renseignée ou bien était non évaluable ou non applicable.

**A noter qu'à la date de DLP, seulement 4 fiches d'arrêt avaient été reçues et que la 5^{ème} fiche d'arrêt a été réceptionnée après la date de DLP.

Sur la période du rapport, 11 effets indésirables, correspondant à 5 patients, ont conduit à une interruption de traitement ou une modification de dose. Parmi eux, un seul cas a conduit à l'arrêt définitif du traitement : il s'agit d'un cas d'effet thérapeutique non satisfaisant avec progression de la maladie chez un homme de 73 ans traité depuis 3 mois à la dose de 2 mg/kg/14 jours.

Un seul cas avec évolution fatale est survenu sur la période et a déjà été décrit ci-dessus.

Aucun cas d'exposition au médicament pendant la grossesse ou au cours de l'allaitement n'a été signalé au cours de l'AP.

Sur la période considérée, 8 situations particulières sans EI ont été rapportées.

**Table 2: Analyse détaillée des cas PV rapportant des EI inattendus
(10 EI non graves inattendus et 2 EI graves inattendus)**

Numéro de cas Référence Base PV Sanofi + Référence du CRPV le cas échéant	Age ou Classe d'âge	Sexe	Délai de survenue depuis la 1 ^{ère} dose de traitement	Délai de résolution	PT de l'évènement	Evolution du cas	Causalité du cas rapportée par le médecin
EI non graves inattendus (N=10)							
2023SA014145	4 ans	Féminin	1 an et 4 mois	15 jours	COVID-19	Résolu	Non évaluable
2023SA030904	Inconnu	Masculin	Inconnu	Inconnu	Distension abdominale	Inconnu	Non rapporté
2023SA139653	3 ans	Féminin	3 mois et 17 jours	Inconnu	Infection à adénovirus	Inconnu	Non rapporté
2023SA258819	21 ans	Féminin	1 an et 7 mois	Inconnu	Mononucléose infectieuse	Résolu	Non rapporté
				Inconnu	Appétit diminué	Résolu	Non rapporté
				Inconnu	Poids diminué	Résolu	Non rapporté
2023SA274507	40 ans	Féminin	Inconnu	Inconnu	Poids augmenté	Inconnu	Relié
2023SA290236	62 ans	Féminin	Inconnu	Inconnu	Dépression	Inconnu	Non évaluable
2023SA298796	73 ans	Masculin	3 mois et 14 jours	Inconnu	Progression de la maladie	Inconnu	Relié
2023SA332415	18 ans	Masculin	1 mois et 12 jours	12 jours	Pression artérielle augmentée	Résolu	Non évaluable
EI graves inattendus (N=2)							
2023SA095638	38 ans	Masculin	Inconnu	Inconnu	Bradycardie	Inconnu	Non évaluable
2023SA286665	49 ans	Masculin	2 ans	NA	Effet toxique de divers agents	Fatal	Non évaluable

Cumul

Entre le 20 mai 2022 et le 27 novembre 2023, un total de 19 cas de pharmacovigilance (PV) dont 6 graves, correspondant à un total de 27 effets indésirables (EI) ont été rapportés par des professionnels de santé à Sanofi et enregistrés dans la base de données internationale de PV de Sanofi dans le cadre de l'AP de Xenpozyme® (olipudase alfa). Ces 19 cas sont survenus chez 18 patients. Le nombre de cas, y compris les cas graves ou d'évolution fatale recueillis sur la période de ce rapport sont présentés ci-dessous.

	Nombre de cas	Nombre de patients
Nombre de cas PV total	19	18
Nombre de cas PV reliés*	16	16
Nombre de cas PV graves (quelle que soit la relation au traitement)	6	6
Dont nombre de cas PV graves reliés	3	3
Nombre de décès reliés	1	1
Nombre de cas PV avec un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement**	5	5

* Un cas PV relié correspond à un cas PV comportant au moins un EI considéré comme relié au traitement par le notificateur ainsi que par mesure conservatoire, les EI pour lesquels la causalité n'a pas été renseignée ou bien était non évaluable ou non applicable.

**A noter qu'à la date de DLP, seulement 4 fiches d'arrêt avaient été reçues et que la 5^{ème} fiche d'arrêt a été réceptionnée après la date de DLP.

Tous les effets indésirables ayant conduit à une modification de dose, une interruption temporaire ou à l'arrêt du traitement sont survenus sur la période du rapport et ont donc déjà été décrits ci-dessus. De même pour l'unique cas avec évolution fatale ainsi que les situations particulières.

CONCLUSION

Le déficit en sphingomyélinase acide (ASMD) ou maladie de Niemann-Pick A et B est une maladie lysosomale ultra rare, de transmission autosomique récessive, associée à une morbidité importante et potentiellement mortelle.

Les patients atteints d'ASMD présentent une déficience du métabolisme de la sphingomyéline qui s'accumule de manière progressive dans les cellules, principalement les monocytes et macrophages dans les différents tissus. Les atteintes sont multi-organiques avec notamment une hépatosplénomégalie modérée à massive, une pneumopathie interstitielle diffuse (PID), une atteinte hématologique, une atteinte osseuse, une insuffisance hépatique pouvant aller jusqu'à la fibrose hépatique et la cirrhose, un profil lipidique athérogène avec un risque potentiel de survenue prématuré de troubles cardiaques et vasculaires, un retard de croissance et pubertaire. On distingue une forme viscérale chronique (ASMD de type B) et une forme neuroviscérale chronique (ASMD de type A/B).

Depuis le 20 mai 2022, Xenpozyme® (olipudase alfa) est disponible en France dans le cadre d'un accès précoce comme traitement enzymatique substitutif à long terme des manifestations non-

neurologiques de l'ASMD de type B et A/B chez les patients pédiatriques et adultes. Il est le premier et unique traitement à avoir obtenu l'autorisation de mise sur le marché européenne dans cette même indication (le 24 juin 2022).

Au total 46 patients atteints d'ASMD de type B ou A/B ont été inclus dans l'AP de Xenpozyme® (olipudase alfa) entre son début le 20 mai 2022 et la DLP du présent rapport fixée le 27 novembre 2023. Aucun refus d'accès à l'AP n'a eu lieu. Parmi ces 46 patients, 31 avaient obtenu une autorisation pour initier le traitement par Xenpozyme® (olipudase alfa) dans le cadre d'une ATU nominative ou d'un accès compassionnel, avant de passer dans le dispositif d'accès précoce.

Les 46 patients ont été inclus par 31 médecins dans 27 établissements, majoritairement (77,8%) des Centres Hospitaliers Universitaires (CHU). Les demandes provenaient de 6 spécialités différentes (médecine interne, pédiatrie, pneumologie, endocrinologie, métabolisme et génétique), ce qui démontre une fois de plus l'atteinte systémique de l'ASMD et la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire des patients. Au moment de l'inclusion, 37/46 patients étaient adultes (tous atteints de Type B) et 9/46 pédiatriques (dont 6 de Type B et 3 de Type A/B). Les patients adultes avaient un âge médian de 50,1 ans et les patients pédiatriques de 4,0 ans. Toutefois, il est intéressant de souligner que la maladie a eu une révélation pédiatrique pour 58,7% des patients inclus, et notamment pour 48,6% des adultes.

Avant l'initiation du traitement par Xenpozyme® (olipudase alfa), 97,4% des patients présentaient une splénomégalie, 94,6% une hépatomégalie et 92,3% une atteinte pulmonaire (dont 71% montraient une atteinte modérée à sévère ; i. e., DLco $\leq$ 60%). Un total de 82,1% des patients inclus avaient une association des trois atteintes organiques rapportée à l'inclusion. Une thrombocytopénie était présente chez un peu moins de la moitié (48,7%) des patients avec des données disponibles, tandis que la prévalence de l'anémie était faible (13,2%). Un total de 36,8% des patients présentait une élévation de LDL-c et 39,5% présentaient une élévation des ASAT/ALAT. De plus, au moment de l'accès à l'AP, 7 enfants sur 9 inclus montraient une insuffisance pondérale. Chez tous les patients adultes (sauf deux) et tous les patients pédiatriques avec une splénomégalie confirmée (35/37), une hépatomégalie concomitante a également été constatée. Enfin, 82,1% (n/N=32/39) des patients présentaient à la fois une splénomégalie, une hépatomégalie et une atteinte respiratoire. Ainsi, les données de la population incluse dans le présent rapport confirment l'existence d'une atteinte multi-organique au décours de l'ASMD et sont cohérentes avec les données publiées de l'histoire naturelle de la maladie (McGovern MM, 2021; Lidove O, 2017). Au moment de la DLP, 43/46 patients atteints d'ASMD avaient initié le traitement par Xenpozyme® (olipudase alfa). Neuf sur les 43 sont des patients pédiatriques (< 18 ans) et 34/43 sont des adultes ; la majorité (79,1%) des patients concernés ont atteint la dose cible de 3mg/Kg/toutes les 2 semaines et avaient, au moment du présent rapport, une durée médiane de traitement de 21,7 mois [min 1,4 mois – max 42,7 mois]. Quatre patients ont arrêté définitivement le traitement.

Concernant la capacité de diffusion pulmonaire (DLco), 19 patients (17 adultes et 2 enfants) avaient une valeur avant et après initiation du traitement par Xenpozyme® (olipudase alfa), avec un suivi médian de 12,0 mois [min 3,2 mois – max 24,7 mois]. Dans l'ensemble, ils ont montré une évolution favorable de leur DLco avec une augmentation médiane de 18,8% de la DLco [min -21,6% - max +74,3%]. Par ailleurs, 5 sur 7 patients initialement sévères (DLco < 40%) sont sortis de cette catégorie et montrent sous traitement une atteinte modérée, ce qui est un marqueur important car, comme l'indique le PNDS de la fibrose pulmonaire idiopathique, une diminution de la DLco < 40% est un facteur prédictif connu de mortalité (Cottin V, 2017).

En ce qui concerne les organomégalies, 16 patients disposaient de données d'évolution avant et après l'initiation du traitement par Xenpozyme® (olipudase alfa) concernant la présence de splénomégalie et 15 patients pour l'hépatomégalie. Tous ont montré une réponse favorable, voire une normalisation

de leur splénomégalie et de leur hépatomégalie. Pour la splénomégalie, sur les 16 patients (10 adultes et 6 enfants) avec au moins une valeur *baseline* et une valeur de suivi, après un temps médian sous traitement de 10,4 mois [min 3,0 mois – max 25,3 mois], la variation relative médiane de taille de la rate était de -8,9% [min -41,2% - max 0%]. Parmi les patients adultes avec une splénomégalie sévère au début, 3 sont sortis de cette catégorie. Ce bénéfice est important à souligner, étant donné que les patients souffrant de splénomégalie sévère ont un risque de décès 6 fois plus élevé que les patients ayant une rate plus petite (McGovern MM, 2021). Pour l'hépatomégalie, sur les 15 patients (9 adultes et 6 enfants) avec au moins une valeur *baseline* et une valeur de suivi, après un temps médian sous traitement de 11,5 mois [min 3,0 mois – max 25,3 mois], la variation relative médiane de taille du foie était de -6,7% [min -91,3% - max +47,1%]. Un seul patient a présenté une augmentation de taille du foie et il s'agit d'un patient qui présentait une hépatomégalie initiale à 6,8 cm (patient de 6 mois) qui s'était normalisée un an plus tard (mais dont l'évolution physiologique a entraîné une augmentation de la taille du foie).

Concernant l'évolution des paramètres biologiques, seule l'anémie n'a pas évolué favorablement (elle concernait 11,8% des patients initialement et 23,5% au cours du traitement). Tous les autres paramètres se sont améliorés puisque la prévalence de la thrombopénie est passée de 50% à la *baseline* à 29,4% au cours du traitement ; les taux de LDL-c anormaux sont passés de 35,5% à 22,6% et l'augmentation des ASAT/ALAT est passée de 39,4% des patients à seulement 18,2% au cours du traitement.

La perception des patients traités sur le changement global de leurs symptômes liés à sa maladie, mesurée par le PGI-C, a permis d'obtenir un total de 108 réponses dont 102 sont positives (61 améliorations, 13 asymptomatiques, 28 stabilisations).

Par ailleurs, sur la période 13 cas de pharmacovigilance (PV) reliés ont été rapportés dans le cadre de cet AP sur la période de ce rapport dont 3 graves. Les cas graves correspondaient à une bradycardie, des extrasystoles et un décès probablement lié à la prise de fortes doses de benzodiazépines. Les données de sécurité recueillies au cours de cet AP sont donc cohérentes avec le profil de sécurité connu de Xenpozyme® (olipudase alfa) décrit dans le RCP.

Compte tenu de l'ensemble des données décrites, les patients (adultes et pédiatriques) atteints d'ASMD chronique (de type B ou de type A/B) inclus dans l'AP de Xenpozyme® (olipudase alfa) présentent des atteintes conformes à celles décrites dans la littérature. Sous traitement, les résultats disponibles montrent une efficacité au niveau de l'atteinte multi-organique et de la perception de la maladie par le patient et une sécurité du produit favorables. Les résultats sont cohérents avec ceux rapportés dans les études de développement de Xenpozyme® (olipudase alfa) (Diaz GA 2021, Wasserstein M 2022, Wasserstein M 2023).

Le suivi multidisciplinaire à plus long terme des patients atteints d'ASMD traités par Xenpozyme® (olipudase alfa) permettra de confirmer les observations favorables du présent rapport.

REFERENCES

- Cottin V, C. B.-A.-B.-G. (2017). French practical guidelines for the diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: 2017 update. Summary. *Rev Mal Respir*, 34(8):834-851.
- Denis G, T. L. (2021). Splenomegaly Study (SMS): Which Etiologies for Unexplained Splenomegalies? *Blood*, 138 (Supplement 1): 2991.
- Diaz GA, J. S.-R. (2021). One-year results of a clinical trial of olipudase alfa enzyme replacement therapy in pediatric patients with acid sphingomyelinase deficiency. *Genet Med*, 23(8):1543-1550.
- Harris AC, Y. R. (2016 Jan). International, Multicenter Standardization of Acute Graft-versus-Host Disease Clinical Data Collection: A Report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biol Blood Marrow Transplant*, 22(1):4-10.
- Jagasia MH, G. H. (2015 Mar). National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant*, 21(3):389-401.
- Lidove O, B. N. (2017). Déficit en sphingomyélinase acide (maladie de Niemann-Pick B) : une étude rétrospective multicentrique de 28 patients adultes [Acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease type B) in adulthood: A retrospective multicentric study of 28 adult case. *Rev Med Interne*, 38(5):291-299.
- McGovern MM, W. M. (2021). Prospective study of the natural history of chronic acid sphingomyelinase deficiency in children and adults: eleven years of observation. *Orphanet J Rare Dis*, 16(1):212.
- Wasserstein M, L. R.-K. (2022). A randomized placebo-controlled clinical trial evaluating olipudase alfa enzyme replacement therapy for chronic acid sphingomyelinase deficiency (ASMD) in adults: One-year results. *Genet Med*, 24(7):1425-1436.
- Wasserstein M et al. (2023) «Continued improvement in disease manifestations of acid sphingomyelinase deficiency for adults with up to 2 years of olipudase alfa treatment: open-label extension of the ASCEND trial» *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 18 (1):378.