

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

olipudase alfa

XENPOZYME 20 mg,

poudre pour solution à diluer pour perfusion

Première évaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 23 novembre 2022

- Maladie rare
- Secteurs : Ville et Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le 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.

Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Il n'existe à ce jour aucun traitement autorisé ou utilisé hors AMM dans la prise en charge de l'ASMD. La réduction de l'hépatosplénomégalie, et par conséquent la correction des troubles hématologiques et lipidiques, ainsi que l'amélioration de la fonction respiratoire peuvent améliorer l'état de santé du patient.

La prise en charge actuelle de l'ASMD est multidisciplinaire et symptomatique, et repose sur :

- Pour les cytopénies : transfusions sanguines (culot globulaire) et antibiothérapie (neutropénie),
- Pour l'atteinte pulmonaire : corticoïdes ou bronchodilatateurs par voie inhalée. Des cas anecdotiques de lavage pulmonaire, de greffe pulmonaire ou de moelle osseuse ont été rapportés. Des oxygénothérapies de longue durée et/ou une ventilation en pression positive (CPAP) peuvent également être nécessaires.
- Pour la densité osseuse : supplémentation calcique et vitaminique (vitamine D),

- Pour l'hypercholestérolémie : statines à haute dose (avec un suivi rigoureux) et régime pauvre en graisses.

La splénectomie n'est pas recommandée car elle est associée à un risque d'exacerbation pulmonaire et un risque augmenté de mortalité.

L'atteinte hépatique doit être surveillée, y compris le dépistage des varices œsophagiennes (bêta bloquants non sélectifs en prophylaxie) chez les patients ayant une hypertension portale.

Des mesures hygiéno-diététiques avec une réduction de la consommation d'alcool, ainsi qu'un régime alimentaire adapté doivent être mis en place.

Place du médicament

XENPOZYME (olipudase alfa) est un traitement de première intention dans le 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.

La Commission recommande que l'instauration et les décisions d'arrêt de traitement par XENPOZYME (olipudase alfa) soient prises au sein des centres de référence et de compétences de l'ASMD.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	XENPOZYME (olipudase alfa) est indiqué en tant que traitement enzymatique substitutif des manifestations non-neurologiques du déficit en sphingomyélinase acide (<i>Acid Sphingomyelinase Deficiency</i> , ASMD) de type B et A/B chez les patients pédiatriques et adultes.
SMR	IMPORTANT
ASMR	Compte-tenu : - de la supériorité démontrée de l'olipudase alfa par rapport au placebo chez l'adulte après 52 semaines de traitement en termes de : - variation relative du volume splénique de -39,9% (IC95% [-47,05 ; -32,80] ; $p < 0,0001$) et de variation relative de la DLCO de +19,0% (IC95% [9,32 ; 28,70] ; $p = 0,0004$) (critères de jugement principaux), - variation relative du volume hépatique de -26,6% (IC95% [-33,91 ; -19,28] ; $p < 0,0001$) et de variation relative de la numération plaquettaire de +14,3% (IC95% [2,56 ; 26,10], $p = 0,0185$) (critères de jugement secondaires hiérarchisés), - de l'efficacité qui semble se maintenir à 104 semaines chez l'adulte, sur la base toutefois des données limitées de l'étude d'extension, - d'une efficacité suggérée de l'olipudase alfa chez l'enfant après 52 semaines de traitement sur des critères de jugement similaires à ceux évalués chez l'adulte dans une étude non comparative, mais au regard : - de l'absence de données démonstratives sur la qualité de vie chez l'adulte et chez l'enfant, alors que la qualité de vie est particulièrement altérée dans cette maladie, - de l'absence de démonstration d'un impact sur la mortalité dans une pathologie où l'espérance de vie est réduite, - du profil de tolérance favorable dans les 2 populations, avec toutefois des réactions liées à la perfusion, d'incidence plus élevée dans la population pédiatrique que la population adulte, et des événements indésirables graves en lien avec le traitement par olipudase alfa rapportés chez l'enfant (choc anaphylactique, urticaire diffus et ALAT > 10 LSN), avec un recul sur la tolérance au long terme limité dans les 2 populations, la Commission considère que XENPOZYME (olipudase alfa) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie de prise en charge du traitement enzymatique substitutif des manifestations non-neurologiques du déficit en sphingomyélinase acide (<i>Acid Sphingomyelinase Deficiency</i>, ASMD) de type B et A/B chez les patients pédiatriques et adultes.
ISP	XENPOZYME (olipudase alfa) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	XENPOZYME (olipudase alfa) est un traitement de première intention dans le traitement enzymatique substitutif des manifestations non-neurologiques du déficit en sphingomyélinase acide (<i>Acid Sphingomyelinase Deficiency</i>, ASMD) de type B et A/B chez les patients pédiatriques et adultes. La Commission recommande que l'instauration et les décisions d'arrêt de traitement par XENPOZYME (olipudase alfa) soient prises au sein des centres de référence et de compétences de l'ASMD.

Population cible

La population cible de XENPOZYME (olipudase alfa) est estimée à 100 patients.

Sommaire

1. Contexte	6
2. Indication	6
3. Posologie	6
4. Besoin médical	9
5. Comparateurs cliniquement pertinents	10
5.1 Médicaments	10
5.2 Comparateurs non médicamenteux	11
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	11
7. Analyse des données disponibles	12
7.1 Efficacité	12
7.2 Qualité de vie	26
7.3 Tolérance	27
7.4 Données d'utilisation	33
7.5 Résumé & discussion	35
8. Place dans la stratégie thérapeutique	37
9. Conclusions de la Commission	38
9.1 Service Médical Rendu	38
9.2 Amélioration du Service Médical Rendu	39
9.3 Population cible	39
10. Autres Recommandations de la Commission	40
11. Informations administratives et réglementaires	41

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Novembre 2022

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'inscription de la spécialité XENPOZYME (olipudase alfa) 20 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics 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 ».

L'olipudase alfa est une forme recombinante humaine de l'enzyme lysosomale endogène, la sphingomyélinase acide (ASM), responsable de l'activité enzymatique et du ciblage lysosomal de la protéine native et catalyse l'hydrolyse de la sphingomyéline.

XENPOZYME (olipudase alfa) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) selon une procédure centralisée accélérée le 24 juin 2022.

Pour rappel, une autorisation d'accès précoce (AAP) pré-AMM a été octroyée à la spécialité XENPOZYME (olipudase alfa) le 17 mars 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 »¹.

Ce médicament a fait l'objet d'autorisations temporaires d'utilisation nominatives (ATUn) depuis avril 2020 devenues autorisations d'accès compassionnel (AAC) en juillet 2021 dans l'indication de la maladie de Niemann Pick B après avis favorable du centre de référence maladie rare. Selon le laboratoire, à la date de cut-off (31/07/2022), 29 patients ont reçu XENPOZYME (olipudase alfa) dans le cadre d'un AAC ou d'un AAP (cf paragraphe « 7.4 Données d'utilisation »).

XENPOZYME (olipudase alfa) a obtenu le statut de médicament orphelin le 19 septembre 2001 pour le traitement de la maladie de Niemann-Pick de type B (NPD B). Une mise à jour demandée par le laboratoire pour élargir la désignation de ce statut au traitement de la maladie de Niemann-Pick, incluant les sous-types A, B et C a été acceptée le 5 décembre 2016 par le *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) en précisant toutefois que le sous-type C de la maladie de Niemann-Pick (NPD C) était différent des sous-types A (NPD A) et B (NPD B) et ne pouvait en conséquence être traité par olipudase alfa. La désignation orpheline de XENPOZYME (olipudase alfa) dans cette indication a été confirmée le 27 juin 2022.

2. Indication

« 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 ».

3. Posologie

« Le traitement par XENPOZYME doit être supervisé par un professionnel de santé ayant l'expérience de la prise en charge de l'ASMD ou d'une autre maladie métabolique héréditaire. La perfusion de XENPOZYME doit être administrée par un professionnel de santé ayant accès à un traitement médical

¹ 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/xenpozyne_ap53_dc_et_avisct.pdf (consulté en ligne le 03/11/2022).

approprié pour prendre en charge les réactions sévères potentielles telles que les réactions d'hyper-sensibilité systémiques graves.

Posologie

Le métabolisme rapide par l'olipudase alfa de la sphingomyéline (SM) accumulée génère des produits de dégradation pro-inflammatoires, qui peuvent induire des réactions associées à la perfusion et/ou des augmentations transitoires des enzymes hépatiques. Un schéma d'escalade de dose peut minimiser la majorité de ces effets indésirables (voir rubrique 5.3).

La posologie de XENPOZYME est calculée à partir du poids corporel réel pour les patients avec un Indice de Masse Corporelle (IMC) ≤ 30 ou à partir du poids corporel idéal pour les patients avec un IMC > 30 (voir la rubrique concernant les patients avec un IMC > 30).

Adultes

Phase d'escalade de dose

La dose initiale recommandée de XENPOZYME est de 0,1 mg/kg* pour les adultes (voir également la sous-rubrique Doses manquées pour des recommandations supplémentaires) et, par la suite, la dose doit être augmentée selon le schéma d'escalade de dose présenté dans le Tableau 1 :

Tableau 1 : Schéma d'escalade de dose chez l'adulte

Patients adultes (≥ 18 ans)	
Première dose (Jour 1/Semaine 0)	0,1 mg/kg*
Deuxième dose (Semaine 2)	0,3 mg/kg*
Troisième dose (Semaine 4)	0,3 mg/kg*
Quatrième dose (Semaine 6)	0,6 mg/kg*
Cinquième dose (Semaine 8)	0,6 mg/kg*
Sixième dose (Semaine 10)	1 mg/kg*
Septième dose (Semaine 12)	2 mg/kg*
Huitième dose (Semaine 14)	3 mg/kg* (dose d'entretien recommandée)

*Le poids corporel réel doit être utilisé pour les patients avec un IMC ≤ 30 . Pour les patients avec un IMC > 30 , un poids corporel idéal doit être utilisé comme décrit ci-dessous.

Phase d'entretien

La dose d'entretien recommandée de XENPOZYME est de 3 mg/kg* toutes les 2 semaines.

*Le poids corporel réel doit être utilisé pour les patients avec un IMC ≤ 30 . Pour les patients avec un IMC > 30 , un poids corporel idéal doit être utilisé comme décrit ci-dessous.

Population pédiatrique

Phase d'escalade de dose

La dose initiale recommandée de XENPOZYME est de 0,03 mg/kg* pour les patients pédiatriques, et la dose doit ensuite être augmentée selon le schéma d'escalade de dose présenté dans le Tableau 2 :

Tableau 2 : Schéma d'escalade de dose chez les patients pédiatriques

Patients pédiatriques (0 à < 18 ans)	
Première dose (Jour 1/Semaine 0)	0,03 mg/kg*
Deuxième dose (Semaine 2)	0,1 mg/kg*

Troisième dose (Semaine 4)	0,3 mg/kg*
Quatrième dose (Semaine 6)	0,3 mg/kg*
Cinquième dose (Semaine 8)	0,6 mg/kg*
Sixième dose (Semaine 10)	0,6 mg/kg*
Septième dose (Semaine 12)	1 mg/kg*
Huitième dose (Semaine 14)	2 mg/kg*
Neuvième dose (Semaine 16)	3 mg/kg* (dose d'entretien recommandée)

*Le poids corporel réel doit être utilisé pour les patients avec un IMC $\leq$ 30. Pour les patients avec un IMC $>$ 30, un poids corporel idéal doit être utilisé comme décrit ci-dessous.

Phase d'entretien

La dose d'entretien recommandée de XENPOZYME est de 3 mg/kg* toutes les 2 semaines.

*Le poids corporel réel doit être utilisé pour les patients avec un IMC $\leq$ 30. Pour les patients avec un IMC $>$ 30, un poids idéal optimisé doit être utilisé comme décrit ci-dessous.

Patients avec un IMC $>$ 30

Chez les patients adultes et pédiatriques ayant un indice de masse corporelle (IMC) $>$ 30, le poids corporel utilisé pour calculer la dose de XENPOZYME est estimé selon la méthode suivante (pour les phases d'escalade de dose et d'entretien).

Poids corporel (kg) à utiliser pour le calcul de la dose = $30 \times (\text{taille réelle en m})^2$

[...]

Populations particulières

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients âgés de plus 65 ans (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2 du RCP).

Mode d'administration

XENPOZYME est exclusivement réservé à une utilisation par voie intraveineuse. Les perfusions doivent être administrées de manière progressive, de préférence à l'aide d'une pompe à perfusion.

[...]

Les signes et les symptômes de Réactions Associées à la Perfusion (RAP), tels que céphalées, urticaire, fièvre, nausées et vomissements, et autres signes ou symptômes d'hypersensibilité doivent être surveillés pendant la perfusion. Selon la gravité des symptômes, il pourra être nécessaire de ralentir, interrompre ou arrêter la perfusion, et un traitement médical approprié devra être instauré si nécessaire.

En cas d'hypersensibilité et/ou de réaction anaphylactique sévère, le traitement par XENPOZYME doit être arrêté immédiatement (voir rubrique 4.4 du RCP).

[...]

Perfusion à domicile pendant la phase d'entretien

Une perfusion à domicile sous la supervision d'un professionnel de santé peut être envisagée pour les patients sous dose d'entretien qui tolèrent bien leurs perfusions. La décision de passer à des perfusions à domicile doit être prise après évaluation et recommandation par le médecin prescripteur.

Une assistance médicale appropriée, notamment un soignant formé aux mesures d'urgence, doit être facilement disponible lorsque XENPOZYME est administré. En cas de survenue de réactions anaphylactiques ou d'autres réactions aiguës, arrêter immédiatement la perfusion de XENPOZYME, instaurer un traitement médical approprié et consulter un médecin. En cas de réactions d'hypersensibilité sévères, les perfusions suivantes doivent impérativement avoir lieu dans un cadre clinique approprié disposant du matériel de réanimation nécessaire. La dose et les débits de perfusion doivent rester constants en cas d'administration à domicile et ne doivent pas être modifiés sans le contrôle du médecin prescripteur. En cas de doses manquées ou de retard de perfusion, le médecin prescripteur doit être contacté. »

4. Besoin médical

Le déficit en sphingomyélinase acide (ASMD), ou maladie de Niemann-Pick de type A² & B (NPA et NPB), est une maladie ultra rare de surcharge lysosomale, autosomique récessive, due à des mutations du gène SMPD1 codant pour l'enzyme lysosomale sphingomyélinase acide (SMA)^{3,4}. Lorsque l'activité de la SMA est déficiente, son substrat (la sphingomyéline) s'accumule de manière progressive dans les cellules, principalement des monocytes et des macrophages, notamment au niveau des tissus hépatique, splénique, pulmonaire et, dans les cas plus sévères, au niveau du système nerveux central, entraînant un dysfonctionnement des organes avec des manifestations cliniques variables.

En France, le type B a une incidence évaluée à environ 1/230 000 naissances (un peu plus de 140 cas diagnostiqués en France depuis 1974), et les formes A/B intermédiaires, surtout décrites en Europe centrale, sont extrêmement rares⁵.

Le dosage de l'activité de la sphingomyélinase acide et l'analyse génétique du gène SMPD1 confirment le diagnostic⁵.

Les caractéristiques des sous-types diffèrent :

- La maladie de Niemann-Pick de type B (NPD B)⁶, qui est la forme la plus fréquente, est un sous-type modéré caractérisé par des atteintes multiviscérales et systémiques chroniques, avec une moindre ou une absence d'atteinte neurologique. L'ASMD de type B est généralement diagnostiquée à l'âge pédiatrique. C'est une maladie qui entraîne des comorbidités, une dégradation de la qualité de vie, et pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Elle présente des atteintes multi-systémiques avec notamment une hépatosplénomégalie modérée à massive, une pneumopathie interstitielle diffuse en verre dépoli responsable de dyspnée de gravité progressive et variable, une atteinte hématologique avec thrombocytopénie responsable de saignements, une anémie, une atteinte osseuse (douleur, ostéopénie), une insuffisance hépatique pouvant aller

² Le type A, sous-type très sévère de la maladie avec atteinte neuro-viscérale infantile, avec un décès survenant en général avant l'âge de 3 ans, n'est pas inclus dans l'indication AMM.

³ Schuchman EH, Desnick RJ. Types A and B Niemann-Pick Disease. Mol Genet Metab. 2017;120(1-2):27-33.

⁴ La maladie de Niemann-Pick type C a une entité propre avec deux gènes impliqués, NPC1 ou NPC2.

⁵ Lidove, O., Belmatoug N., Froissart R., et al. Déficit en sphingomyélinase acide (maladie de Niemann-Pick B) : une étude rétrospective multicentrique de 28 patients adultes. Rev Med Interne. 2017;38(5):291-299.

⁶ Thurberg BL, Wasserstein MP, Schiano T, O'Brien F, Richards S, Cox GF, et al. Liver and Skin Histopathology in Adults with Acid Sphingomyelinase Deficiency (Niemann-Pick Disease Type B). Am J Surg Pathol. août 2012;36(8):1234-46.

jusqu'à la fibrose hépatique et la cirrhose, un profil athérogène, un retard de croissance et pubertaire^{7,8,9}. L'âge moyen au décès est de 23,5 ans (intervalle 0,6-72 ans)^{10,11}.

- La maladie de Niemann-Pick de type A/B (NPD A/B) est un sous-type intermédiaire entre les formes A et B. Elle est caractérisée par une apparition plus tardive et une progression plus lente des symptômes neurologiques (déficit cognitif, trouble de l'apprentissage, neuropathie périphérique) que la forme A et par des symptômes systémiques similaires à ceux observés dans la forme B. L'âge moyen au décès est de 8,5 ans (intervalle 2-32 ans)^{10,11}.

Les principales causes de mortalité précoce de l'ASMD de type B et A/B sont l'insuffisance respiratoire, l'insuffisance hépatique et les complications hémorragiques.

Les manifestations cliniques de l'ASMD ont des impacts conséquents sur la vie des patients : outre les douleurs et la fatigue chronique, sont aussi rapportés l'absentéisme scolaire et professionnel, une insertion sociale et professionnelle limitée, une qualité de vie affectée (notamment dû au traitement tel que l'oxygénothérapie), des difficultés et des restrictions dans les activités de la vie quotidienne (crainte de rupture splénique, symptômes respiratoires tels que dyspnée)¹².

Il n'existe à ce jour aucun traitement autorisé ou utilisé hors AMM dans la prise en charge de l'ASMD. La prise en charge actuelle est multidisciplinaire et uniquement symptomatique.

Le besoin médical est actuellement non couvert dans le traitement enzymatique substitutif des manifestations non-neurologiques de l'ASMD de type B et A/B chez les patients pédiatriques et adultes.

5. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de XENPOZYME (olipudase alfa) 20 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement enzymatique substitutif des manifestations non-neurologiques de l'ASMD de type B et A/B chez les patients pédiatriques et adultes.

5.1 Médicaments

Il n'existe à ce jour aucun médicament autorisé ou utilisé hors AMM dans la prise en charge de l'ASMD de type B et A/B. La prise en charge actuelle est multidisciplinaire et uniquement symptomatique.

Les statines ou l'ézétimibe peuvent être utilisés avec un suivi hépatique rigoureux.

⁷ Wasserstein MP, Desnick RJ, Schuchman EH, et al. The Natural History of Type B Niemann-Pick Disease: Results From a 10-Year Longitudinal Study. *Pediatrics*. 2004;114(6):e672-7.

⁸ Wasserstein MP, Aron A, Brodie SE, et al. Acid sphingomyelinase deficiency: Prevalence and characterization of an intermediate phenotype of Niemann-Pick disease. *J Pediatr*. 2006;149(4):554-9.

⁹ Hollak CEM, Sonnaville ESV, Cassiman D, et al. Acid sphingomyelinase (Asm) deficiency patients in The Netherlands and Belgium: Disease spectrum and natural course in attenuated patients. *Mol Genet Metab*. 2012;107(3):526-33.

¹⁰ Cassiman D, Packman S, Bembi B, et al. Cause of death in patients with chronic visceral and chronic neurovisceral acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease type B and B variant): Literature review and report of new cases. *Mol Genet Metab*. 2018;125(4):360.

¹¹ McGovern MM. Morbidity and mortality in type B Niemann-Pick disease. *Genet Med*. 2013;15(8):6.

¹² Wasserstein M, Godbold J, McGovern MM. Skeletal manifestations in pediatric and adult patients with Niemann Pick disease type B. *J Inher Metab Dis*. 2013;36(1):123-7.

5.2 Comparateurs non médicamenteux

La prise en charge actuelle consiste à la mise en place de traitements symptomatiques et de soins de support adaptés aux manifestations cliniques et à la sévérité de la maladie. La splénectomie n'est pas recommandée car elle est associée à un risque d'exacerbation pulmonaire et un risque augmenté de mortalité. L'atteinte hépatique doit être surveillée, y compris le dépistage des varices œsophagiennes chez les patients ayant une hypertension portale. Aucun traitement spécifique n'est disponible pour l'atteinte pulmonaire, bien que des cas anecdotiques de lavage pulmonaire, de greffe pulmonaire ou de moelle osseuse aient été rapportés. Des oxygénothérapies de longue durée peuvent également être nécessaires. Les cytopénies peuvent nécessiter des transfusions sanguines. Une réduction de la consommation d'alcool, ainsi qu'un régime alimentaire adapté doivent être mis en place.

Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans l'indication de l'AMM évaluée.

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

→ AMM aux Etats-Unis

XENPOZYME (olipudase alfa) a obtenu le statut de *breakthrough therapy* par la FDA le 26 mai 2015.

La spécialité XENPOZYME (olipudase alfa) dispose d'une AMM aux Etats-Unis depuis le 31 août 2022 avec le libellé suivant : « *XENPOZYME (olipudase alfa) is indicated as enzyme replacement therapy for long-term treatment of non-central nervous system (CNS) manifestations of acid sphingomyelinase deficiency (ASMD)* ».

→ Prise en charge

XENPOZYME (olipudase alfa) a obtenu le statut PRIME par l'EMA le 18 mai 2017.

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

Pays	Prise en charge	
	Oui / Non / En cours Si non : pourquoi	Population Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	-
Allemagne		
Pays-Bas		
Belgique		
Espagne		
Italie		

7. Analyse des données disponibles

La demande d'inscription de XENPOZYME (olipudase alfa) repose sur 2 études cliniques et une étude d'extension réalisées chez des patients atteints d'ASMD :

- Chez l'adulte : une étude de phase II/III (étude ASCEND) multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo d'une durée de 52 semaines qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'olipudase alfa chez des adultes avec un déficit documenté en ASM et un diagnostic clinique compatible avec la maladie de type B (**NPD B**). Les résultats de l'analyse de la phase en double aveugle sont disponibles. Cette étude se poursuit par une phase d'extension en ouvert de 4 ans, toujours en cours, dont des premiers résultats sont disponibles.
- Chez l'enfant : une étude de phase I/II (ASCEND-Peds), multicentrique, en ouvert, non comparative de 64 semaines dont l'objectif principal était d'évaluer la sécurité d'emploi et la tolérance de l'olipudase alfa, chez des patients âgés de moins de 18 ans dont une majorité (60,0%) avait une maladie de type B (**NPD B**) et 40,0% avaient une maladie de type A/B (**NPD A/B**). L'efficacité était un critère de jugement secondaire exploratoire.
- Chez l'adulte et l'enfant : une étude d'extension de phase II (LTS13632) incluant les patients adultes avec une maladie de type B (**NPD B**) ayant participé à une étude de phase Ib (étude DFI13412 non présentée dans le présent avis) et les enfants de l'étude ASCEND-Peds, afin d'évaluer la tolérance de l'olipudase alfa à long terme jusqu'à 9 ans. Seuls les résultats intermédiaires de cette étude, toujours en cours, sont disponibles. L'efficacité était un critère de jugement secondaire exploratoire.

Une comparaison indirecte, non pré-spécifiée au protocole de l'étude ASCEND-Peds et prévue dans le plan d'analyse statistique du rapport d'efficacité, des données de l'étude ASCEND-Peds à celles de patients pédiatriques de l'étude SPHINGO-001-00, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité de l'olipudase alfa par rapport à une cohorte historique, a également été fournie par le laboratoire. Sa méthodologie ne permettant pas de prendre en compte les différences observées entre les groupes de traitement pour estimer l'effet thérapeutique de façon non biaisée, cette comparaison n'est pas détaillée dans le présent avis.

Les données issues de l'ATU nominative, de l'accès compassionnel et de l'accès précoce figurent au chapitre « 7.4 Données d'utilisation ».

7.1 Efficacité

7.1.1 Étude de phase II/III versus placebo chez l'adulte (étude ASCEND)

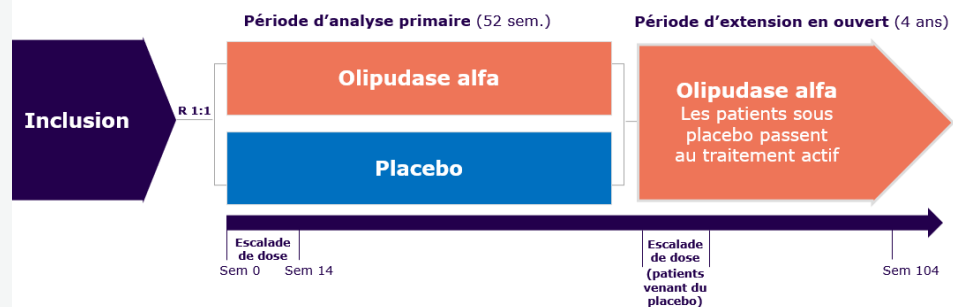
	Etude ASCEND
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02004691
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'olipudase alfa chez des patients adultes avec un déficit documenté en sphingomyélinase (ASM) et un diagnostic clinique compatible avec la maladie de type B (NPD B).
Type de l'étude	Etude de phase II/III multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo de 52 semaines, suivie d'une période d'extension de traitement en ouvert de 4 ans.
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 ^{er} patient inclus - dernier patient inclus) : 18/12/2015 – 23/10/2018

	Etude ASCEND
	Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 15/03/2021 Date prévue de l'analyse finale : mars 2023 Étude conduite dans 15 centres dans 13 pays (2 patients inclus en France)
Principaux critères d'inclusion	– Age ≥ 18 ans. – Déficit documenté en ASM et diagnostic clinique compatible avec la NPD B. – Capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO)¹³ $\leq 70\%$ de la valeur normale (VN) théorique. – Volume splénique ≥ 6 fois le volume normal (VN) à l'IRM. – Score de splénomégalie (SRS¹⁴) ≥ 5.
Principaux critères de non-inclusion	– Patient avec une maladie active et des paramètres médicaux qui pourraient interférer avec l'étude : maladie cardiaque significative (arythmie cliniquement significative, hypertension pulmonaire modérée ou sévère ou dysfonctionnement valvulaire cliniquement significatif, ou fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) $< 40\%$ par échocardiogramme), hépatite B (VHB) ou hépatite C (VHC) active, ou infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), cancer diagnostiqué au cours des 5 dernières années (autre qu'un cancer de la peau non-mélanome), ou toute autre condition médicale grave qui pourrait empêcher la participation à l'étude. – Numération plaquettaire $< 60 \times 10^3/\mu\text{L}$ basée sur la moyenne de 2 échantillons. – <i>International Normalized Ratio</i> (INR) $> 1,5$. – Taux d'alanine aminotransférase (ALAT) ou d'aspartate aminotransférase (ASAT) > 250 UI/L ou bilirubine totale $> 1,5$ mg/dL (sauf pour les patients atteints du syndrome de Gilbert). – Transplantation d'organe majeur (moelle osseuse ou foie).
Schéma de l'étude	L'étude est composée de 2 périodes : – une période d'analyse principale (PAP) randomisée, en double aveugle contrôlée versus placebo de 52 semaines, suivie par, une période d'extension du traitement (ETP) en ouvert jusqu'à 4 ans (en cours). Les patients du groupe olipudase alfa ont continué à recevoir la dose qu'ils recevaient lors de la PAP et les patients du groupe placebo ont été traités par olipudase alfa avec un schéma d'escalade de dose.

¹³ La capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) reflète l'état de la microcirculation pulmonaire et permet d'évaluer le trouble de l'échange gazeux induit par une pathologie obstructive, restrictive, ou vasculaire pulmonaire.

¹⁴ L'échelle SRS (*Splenomegaly Related Score*) est un questionnaire évaluant l'impact de la splénomégalie au cours des dernières 24 heures. Il est composé de 5 items : douleurs, inconfort, imagerie abdominale, satiété précoce et capacité à se pencher, scorés de 0 à 10.

Etude ASCEND



Traitements étudiés

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir :

Groupe olipudase alfa (périodes PAP et ETP) :

- dose initiale de 0,1 mg/kg d'olipudase alfa, puis escalade de dose jusqu'à la dose de 3,0 mg/kg d'olipudase alfa (ou dose maximale tolérée), administrée par perfusion intraveineuse (IV) toutes les 2 semaines pendant 52 semaines¹⁵.

Semaine	0	2	4	6	8	10	12	14	≥ 16
Dose (mg/kg)	0,1	0,3	0,3	0,6	0,6	1,0	2,0	3,0	3,0

Groupe placebo (période PAP uniquement) :

- placebo (NaCl 0,9%), avec une période d'escalade de dose puis de maintenance, administré par perfusion IV toutes les 2 semaines pendant 52 semaines.

En cas d'intolérance au traitement :

- Au cours de la période PAP, aux semaines 0 et 4, un nouvel essai était réalisé. Les patients qui restaient intolérants arrêtaient l'étude et étaient remplacés par un nouveau patient randomisé.
- Au cours de la période ETP, aux semaines 54 et 58, un nouvel essai était réalisé. Les patients qui restaient intolérants arrêtaient l'étude et n'étaient pas remplacés.

Traitements concomitants

- La fluoxétine, chlorpromazine et les antidépresseurs tricycliques étaient interdits.
- Les antihistaminiques administrés par voie orale ou voie IV étaient autorisés si nécessaire (aucune restriction par voie topique).
- La prophylaxie des RAP n'était pas recommandée. En cas de RAP modérée à sévère ou récurrente évoquant une hypersensibilité, un traitement prophylactique (antihistaminiques, antipyrétiques et glucocorticoïdes) pouvait être prescrit, en prenant en compte le risque de baisse d'activité de l'olipudase alfa.

¹⁵ Au cours de la période ETP uniquement, les patients pouvaient recevoir leur perfusion IV au sein du centre investigateur ou à domicile (pandémie de la COVID-19).

	Etude ASCEND
Critères de jugement principaux	Deux critères de jugement principaux d'efficacité, indépendants, ont été évalués entre l'inclusion et la semaine 52 : – variation du volume splénique¹⁶ (exprimé en % du multiple de la VN), mesurée par IRM et, – variation de la DLCO (exprimé en % de la VN théorique), ajustée l'hémoglobine et la pression barométrique ambiante. L'analyse a été réalisée en population mITT.
Critères de jugement secondaires	Critères de jugement secondaires hiérarchisés d'efficacité évalués entre l'inclusion et la semaine 52 : 1. variation du volume hépatique (exprimé en % du multiple de la VN), 2. variation de la numération plaquettaire, 3. variation de l'intensité de la fatigue mesurée par l'item 3 de l'échelle BFI¹⁷ 4. variation de l'intensité de la douleur, mesurée par l'item 3 de l'échelle BPI-SF¹⁸, 5. variation de l'intensité de la dyspnée, mesurée par l'outil de dyspnée FACIT, 6. variation du score SRS. L'analyse a été réalisée en population mITT.
Taille de l'échantillon	Les calculs de la taille de l'échantillon reposaient sur les 2 critères de jugement principaux d'efficacité. Les hypothèses pour le paramètre du volume de la rate étaient : • un écart-type de 11,8% basé sur les données d'études antérieures sur le déficit en ASM et la maladie de Gaucher de type 1, • une différence moyenne attendue de 30% entre la valeur à l'inclusion et la semaine 52 entre les groupes olipudase alfa 3,0 mg/kg et placebo sur la variation du volume splénique, • un taux d'exclusion attendu de la population mITT de 11% à la semaine 52. Sur la base de ces hypothèses, une comparaison entre le groupe olipudase alfa 3,0 mg/kg et le groupe placebo aurait une puissance supérieure à 99% en utilisant un test-t bilatéral au risque alpha de 5,0% avec 36 patients randomisés (ratio d'allocation 1:1) dans le groupe olipudase alfa 3,0 mg/kg ou dans le groupe placebo.

¹⁶ Pour les Etats-Unis, le pourcentage de variation du volume splénique a été combiné de manière indépendante avec la variation du score SRS à la semaine 52.

¹⁷ L'échelle BFI (*Brief Fatigue Inventory*) est un questionnaire auto-administré évaluant l'intensité de la fatigue et les interférences avec les activités de la vie au cours des dernières 24 heures chez les patients atteints de cancer. Il comporte 9 items, scorés de 0 à 10.

¹⁸ L'échelle BPI-SF (*Brief Pain Inventory – Short Form*) est un questionnaire auto-administré mesurant le niveau de douleur perçu par le patient. Il évalue les principales dimensions de la douleur : intensité, soulagement, incapacité fonctionnelle, retentissement social et familial et détresse psychologique au cours des dernières 24 heures. Il est composé de 15 items scorés de 0 à 10.

	Etude ASCEND
	Les hypothèses concernant le paramètre DLCO étaient basées sur les résultats obtenus dans l'étude de phase Ib DFI13412 sur l'olipudase alfa : • un écart type de 20%, • une différence moyenne de 25% entre la valeur à l'inclusion et la semaine 52 entre les groupes olipudase alfa 3,0 mg/kg et placebo sur la variation de la DLCO (en % de la VN théorique), • un taux d'exclusion attendu de la population mITT de 11% à la semaine 52. Sur la base de ces hypothèses, une comparaison entre les groupes olipudase alfa 3,0 mg/kg et placebo avait une puissance de 93% en utilisant un test-t bilatéral au risque alpha de 5,0% et avec 36 patients randomisés (ratio d'allocation 1:1) dans le groupe olipudase alfa 3,0 mg/kg ou dans le groupe placebo.
Méthode d'analyse des résultats	Analyse des critères de jugement principaux Les critères de jugement principaux ont été analysés selon un modèle mixte à mesures répétées (MMMR) dans la population mITT. Pour le critère « pourcentage de variation de la DLCO », le MMMR incluait les valeurs suivantes observées à l'inclusion : DLCO (% de la VN théorique), l'âge, le groupe de traitement, la visite de l'étude (semaines 26 et 52) et l'interaction entre la visite de l'étude et le groupe de traitement comme covariables. Ce modèle avait une matrice de covariance non structurée et était ajusté en utilisant une estimation restreinte du maximum de vraisemblance. Les comparaisons entre les groupes de traitement ont été effectuées en utilisant les différences moyennes des moindres carrés à la visite de 52 semaines. L'analyse a inclus toutes les mesures de DLCO après l'inclusion dans les 12 premiers mois de l'étude, quelque soit le statut d'arrêt du traitement. Seules les mesures effectuées après le changement de traitement n'ont pas été prises en compte. Pour l'analyse primaire, les données manquantes n'ont pas été imputées et ont été considérées comme manquantes au hasard (<i>Missing at Random</i>). Analyse des critères de jugement secondaires hiérarchisés Les critères de jugement secondaires hiérarchisés ont été analysés selon un modèle mixte à mesures répétées (MMMR) et un test bilatéral dans la population mITT. Les critères de jugement principaux ont été testés selon la méthode de Hochberg. Si la significativité statistique était atteinte à la fois pour les 2 critères de jugement principaux (DLCO et volume splénique) en utilisant la méthode de Hochberg, alors les critères de jugement secondaires étaient analysés selon une approche séquentielle, dans l'ordre hiérarchique mentionné ci-dessus, au risque alpha 0,05. Si la significativité statistique n'était pas atteinte pour l'un des critères de jugement secondaires, la séquence hiérarchique était interrompue et les critères suivants étaient considérés comme exploratoires.

Etude ASCEND	
	Analyses de sensibilité et analyses en sous-groupes Des analyses de sensibilité et des analyses en sous-groupes prévues au protocole ont été réalisées sur les critères de jugement principaux et sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés. Population d'analyse Population mITT : patients randomisés ayant reçu au moins une perfusion (partielle ou totale). Il s'agit de la population d'analyse de l'efficacité. Population de tolérance : patients randomisés ayant reçu au moins une perfusion (partielle ou totale). Dans cette population, les patients ont été analysés en fonction du traitement reçu pendant la PAP, indépendamment du traitement pour lequel ils ont été randomisés.

Résultats :

→ Effectifs

A la date de l'analyse (cut-off en date du 15/03/2021), 62 patients ont été sélectionnés et 36 patients ont été randomisés, soit 18 patients dans chaque groupe de traitement.

La totalité des patients du groupe olipudase alfa et 94,4% (17/18) des patients du groupe placebo (soit un total de 35 patients) ont complété la période PAP de 52 semaines et ont été inclus dans la période ETP.

Des déviations au protocole quantitatives majeures ou critiques ont été observées :

- au cours de la période PAP, pour 22,2% (4/18) des patients dans le groupe olipudase alfa et pour 16,7% (3/18) des patients du groupe placebo,
- au cours des périodes PAP + ETP, pour 44,4% (8/18) des patients dans le groupe olipudase alfa/olipudase alfa et pour 17,6% (3/18) des patients du groupe placebo/olipudase alfa.

Des déviations au protocole qualitatives majeures ou critiques ont été observées à hauteur de 94,4% (17/18) dans chaque groupe au cours de la période PAP.

Les populations d'analyse sont décrites dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1. Populations d'analyse - étude ASCEND

	Groupe Placebo	Groupe olipudase alfa	Total
Population randomisée	18 (100%)	18 (100%)	36 (100%)
Population mITT	18 (100%)	18 (100%)	36 (100%)
Population <i>per protocole</i>	16 (89%)	17 (94%)	33 (91,7%)
Population de tolérance	18 (100%)	18 (100%)	36 (100%)

→ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion (population mITT)

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les deux groupes de traitement, à l'exception du genre (proportion de femmes plus élevée dans le groupe placebo que dans le groupe olipudase alfa) et de l'âge.

L'âge médian des patients était de 29,9 ans (min-max : 18,6-65,9 ans) et 61% des patients étaient des femmes. Le délai médian depuis le diagnostic d'ASMD était de 16,3 ans (min-max : 0-51 ans). L'activité enzymatique moyenne (ET) de la sphingomyélinase acide dans les leucocytes périphériques était de 0,12 (0,08) nmol/h/mg et dans le sang de 0,28 (0,21) nmol/ml. Aucun patient n'avait eu de splénectomie totale ou partielle. Une proportion de 22,2% (8/36) des patients avait une splénomégalie sévère (> 15 VN). Un total de 19,4% (7/36) des patients avait une DLCO sévèrement réduite (< 40%).

Une proportion de 27,8% (10/36) des patients était hétérozygotes pour la mutation Arg610del, 13,9% (5/36) étaient homozygotes et 58,3% (21/36) étaient porteurs d'autres mutations.

Trois quarts (27/36) des patients n'avaient pas de manifestations neurologiques et **un quart (9/36) des patients avaient des manifestations neurologiques, à l'inclusion.**

A l'inclusion, le volume splénique moyen était de 11,7 (4,9) VN dans le groupe olipudase alfa et de 11,2 (3,8) VN dans le groupe placebo et la DLCO prédite respectivement de 49,44% (10,99) et 48,45% (10,77). Le volume hépatique était respectivement de 1,44 (0,32) VN et 1,62 (0,50) VN, le taux plaquettaire de 107,2 (26,9) G/L et 115,6 (36,3) G/L, le score BFI de 6,4 (2,6) et 7,0 (2,4), le score BPI de 4,7 (2,6) et 5,9 (2,7), le score FACIT de 49,0 (9,1) et 49,7 (9,2) et le score SRS de 24,6 (11,1) et 28,1 (10,6).

Tableau 2. Caractéristiques démographiques et de la maladie des patients à l'inclusion - étude ASCEND

	Groupe placebo (N=18)	Groupe olipudase alfa (N=18)	Total (N=36)
Age, ans			
Médiane	24,1	34,9	29,9
Min ; max	18,6 ; 65,9	18,8 ; 59,9	18,6 ; 65,9
Sexe, n (%)			
Femme	13 (72%)	9 (50%)	22 (61%)
Nombre d'années depuis le diagnostic de l'ASMD			
Moyenne (ET)	18,9 (13,7)	14,8 (13,4)	16,8 (13,5)
Activité ASM (leucocytes périphériques), nmol/h/mg			
Moyenne (ET)	0,12 (0,09)	0,12 (0,07)	0,12 (0,08)
Activité ASM (tache de sang séché), nmol/mL			
Moyenne (ET)	0,27 (0,23)	0,28 (0,19)	0,28 (0,21)
Volume de la rate, n (%)			
Moyenne (ET)	11,2 (3,8)	11,7 (4,9)	-
Splénomégalie sévère (> 15N)	3 (16,7%)	5 (27,8%)	8 (22,2%)
% DLCO théorique, n (%)			
Moyenne (ET)	48,45 (10,77)	49,44 (10,99)	-
Fortement réduit (< 40%)	4 (22,2%)	3 (16,7%)	7 (19,4%)
Génotype SMPD1, n (%)			
Homozygote pour Arg610del	1 (5,6%)	4 (22,2%)	5 (13,9%)
Hétérozygote pour Arg610del	5 (27,8%)	5 (27,8%)	10 (27,8%)
Autres mutations	12 (66,7%)	9 (50,0%)	21 (58,3%)

→ Critères de jugement principaux indépendants (période PAP, population mITT)

A la 52^{ème} semaine de traitement après l'inclusion, il a été démontré une supériorité de l'olipudase alfa par rapport au placebo sur les 2 critères de jugement principaux avec :

- une variation relative moyenne (ET) du volume splénique (exprimé en % du multiple de la VN) de -39,45% (2,43) dans le groupe olipudase alfa versus une augmentation de +0,48% (2,50) dans le groupe placebo, soit une différence statistiquement significative de -39,93% (3,50) en faveur du groupe olipudase alfa (IC95% [-47,05 ; -32,80] ; $p < 0,0001$),
- une variation relative moyenne (ET) de la DLCO (exprimé en % de la VN théorique) de +21,97% (3,34) dans le groupe olipudase alfa versus +2,96% (3,38) dans le groupe placebo, soit une différence statistiquement significative de +19,01% (4,76) en faveur du groupe olipudase alfa (IC95% [9,32 ; 28,70] ; $p = 0,0004$).

→ Critères de jugement secondaires hiérarchisés (période PAP, population mITT)

A la 52^{ème} semaine de traitement par rapport à l'inclusion, il a été démontré une supériorité de l'olipudase alfa par rapport au placebo avec :

- une variation relative moyenne (ET) du volume hépatique (exprimé en % du multiple de la VN) de -28,1% (2,49) dans le groupe olipudase alfa versus -1,47% (2,54) dans le groupe placebo, soit une différence statistiquement significative de -26,60% (3,59) en faveur du groupe olipudase alfa (IC95% [-33,91 ; -19,28] ; $p < 0,0001$),
- une variation relative moyenne (ET) de la numération plaquettaire de +16,82% (3,96) dans le groupe olipudase alfa versus +2,49% (4,19) dans le groupe placebo, soit une différence statistiquement significative de +14,33% (5,78) en faveur de l'olipudase alfa (IC95% [2,56 ; 26,10], $p = 0,0185$).

→ Résultats intermédiaires d'efficacité des périodes PAP + ETP (population mITT)

A la date de cut-off (15/03/2021), tous les patients du groupe olipudase alfa ainsi que 17/18 patients du groupe placebo ont continué l'étude et ont été traités en ouvert dans la période ETP, soit 35 patients au total. La durée cumulative médiane d'exposition chez les patients non impactés par la COVID-19 dans le groupe olipudase alfa/olipudase alfa était de 159,5 semaines (min-max : 86-228 semaines) et dans le groupe placebo/olipudase alfa de 107,1 semaines (min-max : 95-192 semaines). La durée cumulative médiane d'exposition chez les patients impactés par la COVID-19 dans le groupe olipudase alfa/olipudase alfa était de 160,5 semaines (min-max : 135-229 semaines) et dans le groupe placebo/olipudase alfa de 117,4 semaines (min-max : 20-173 semaines).

A la 104^{ème} semaine de traitement par rapport à l'inclusion :

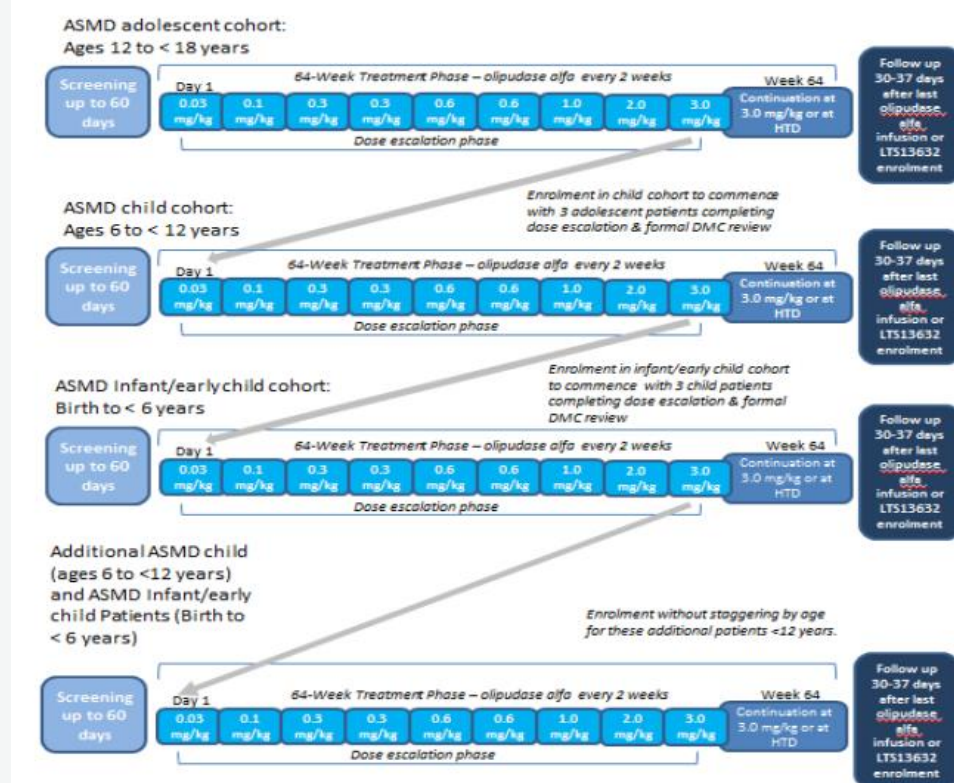
- la variation relative moyenne (ET) de la DLCO (exprimé en % de la VN théorique) a été de +28,04% (6,16) pour le groupe placebo/olipudase alfa ($n=10/18$) et de +28,50% (6,16) pour le groupe olipudase alfa/olipudase alfa ($n=10/18$),
- la variation relative moyenne (ET) du volume splénique (exprimé en % du multiple de la VN) a été respectivement de -35,93% (2,99) ($n=11/18$) et -46,95% (2,65) ($n=14/18$),
- la variation relative moyenne (ET) du volume hépatique (exprimé en % du multiple de la VN) a été respectivement de -30,66% (2,45) ($n=11/18$) et -33,42% (2,16) ($n=14/18$),
- la variation relative moyenne (ET) de la numération plaquettaire a été respectivement de +21,72% (6,43) ($n=15/18$) et +24,94% (6,91) ($n=13/18$).

7.1.2 Etude de phase I/II non comparative chez l'enfant et l'adolescent (étude ASCEND-Peds)

	Etude ASCEND-Peds
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02292654
Objectif principal de l'étude	Evaluer la sécurité d'emploi et la tolérance de l'olipudase alfa chez des enfants et des adolescents de moins de 18 ans avec un déficit documenté en ASM et un diagnostic clinique compatible avec la maladie, sans manifestation neurologique aiguë ou rapidement progressive.
Type de l'étude	Etude de phase I/II multicentrique, en ouvert, non comparative de 64 semaines.
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 ^{er} patient inclus - dernier patient inclus) : 01/05/2015 – 29/08/2018 Étude conduite dans 6 centres dans 6 pays (2 patients inclus en France)
Principaux critères d'inclusion	– Age < 18 ans – Déficit documenté en ASM (mesuré dans les leucocytes périphériques, la culture de fibroblastes ou les lymphocytes) et compatible avec la NPD. – Volume splénique ≥ 5 fois le VN à l'IRM. – Les patients avec une splénectomie partielle pouvaient être inclus dans l'étude si la procédure de splénectomie avait été réalisée au moins 1 an avant la visite de sélection et que le volume résiduel de la rate était ≥ 5 fois le VN. – Z-score de taille ≤ -1.
Principaux critères de non-inclusion	– Patient avec une maladie active et des paramètres médicaux qui pourraient interférer avec l'étude : maladie cardiaque significative (arythmie cliniquement significative, hypertension pulmonaire modérée ou sévère ou dysfonctionnement valvulaire cliniquement significatif, ou fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) < 40% par échocardiogramme), hépatite B (VHB) ou hépatite C (VHC) active, ou infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), cirrhose, cancer diagnostiqué au cours des 5 dernières années (autre qu'un cancer de la peau non-mélanome), ou toute autre condition médicale grave qui pourrait empêcher la participation à l'étude. – Patient avec une anomalie neurologique aiguë ou rapidement progressive – Patient homozygote pour les mutations R496L, L302P et fs330 du gène SMPD1 ou toute combinaison de ces 3 mutations. – Patient avec un retard de motricité globale. – Numération plaquettaire < $60 \times 10^3/\mu\text{L}$ basée sur la moyenne de 2 échantillons. – INR > 1,5. – ALAT ou ASAT > 250 UI/L ou bilirubine totale > 1,5 mg/dL – Transplantation d'organe majeur (moelle osseuse ou foie). – Traitement médicamenteux diminuant l'activité de l'olipudase alfa (fluoxétine, chlorpromazine, antidépresseurs tricycliques).

Etude ASCEND-Peds

Schéma de l'étude



Les patients ayant terminé les 64 semaines de traitement pouvaient être inclus dans l'étude d'extension LTS13632 décrite ci-après.

Traitement étudié

Les patients ont reçu une dose initiale de 0,03 mg/kg d'olipudase alfa, puis une escalade de dose jusqu'à la dose de 3,0 mg/kg d'olipudase alfa (ou dose maximale tolérée), administrée par perfusion intraveineuse (IV) toutes les 2 semaines pendant 64 semaines.

Semaine	0	2	4	6	8	10	12	14	≥ 16
Dose (mg/kg)	0,03	0,1	0,3	0,6	0,6	0,6	1,0	2,0	3,0

Les patients incapables de tolérer 2 doses consécutives de 0,3 mg/kg d'olipudase alfa étaient remplacés.

Traitements concomitants

- Les antihistaminiques administrés par voie orale ou par voie IV étaient autorisés si nécessaire (aucune restriction par voie topique).
- La prophylaxie des RAP n'était pas recommandée. En cas de RAP modérée à sévère ou récurrents évoquant une hypersensibilité, un traitement prophylactique (antihistaminiques, antipyrétiques et glucocorticoïdes) pouvait être prescrit.

Critère de jugement principal

Tolérance.

Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires exploratoires étaient la pharmacocinétique et l'efficacité.

	Etude ASCEND-Peds
	– Variation des volumes de la rate et du foie (en multiple de la VN) entre l'inclusion et la semaine 52, mesurés par IRM abdominale – Variation de l'exploration fonctionnelle respiratoire normalisée, entre l'inclusion et la semaine 52 – Variation de la numération plaquettaire, entre l'inclusion et la semaine 52 – Variation du bilan lipidique, entre l'inclusion et la semaine 52 – Marqueurs biochimiques d'efficacité (chitotriosidase), entre l'inclusion et la semaine 52 Devant le caractère non hiérarchisé, les résultats d'efficacité ne sont présentés qu'à titre indicatif.
Taille de l'échantillon	Le calcul de la puissance de l'échantillon n'a pas été effectué pour cette étude. La taille de l'échantillon était basée sur des considérations empiriques. Il était prévu qu'au moins 20 patients soient recrutés dans 3 cohortes d'âge. Les 12 premiers patients ont été recrutés de manière échelonnée dans les 3 cohortes d'âge suivantes : cohorte des adolescents (12 à < 18 ans, au moins 3 patients), cohorte des enfants (6 à < 12 ans, au moins 3 patients), et cohorte des nourrissons/petits enfants (< 6 ans, au moins 2 patients). Suite au recrutement dans la cohorte d'âge la plus jeune et par modification du protocole, 8 patients supplémentaires (< 12 ans) ont été recrutés pour recevoir l'olipudase alfa. Ces patients ont été inclus dans la cohorte d'âge appropriée (au moins 4 patients dans la cohorte des enfants et au moins 2 patients dans la cohorte des nourrissons/petits enfants) sans échelonnement du recrutement.
Méthode d'analyse des résultats	Analyses de sensibilité Des analyses de sensibilité prévues au protocole ont été réalisées sur les critères de jugement secondaires exploratoires. Population d'analyse Population de tolérance et population mITT : patients ayant reçu au moins une perfusion (partielle ou totale).

Résultats :

➔ Effectifs (population de tolérance)

Au total, 20 patients ont été inclus dans l'étude, dont 4 adolescents (12 à < 18 ans), 9 enfants (de 6 à < 12 ans) et 7 nourrissons (naissance à < 6 ans), correspondant à la population de tolérance.

Il n'y a pas eu de déviation quantitative critique ou majeure au cours de l'étude.

➔ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion (population de tolérance)

L'âge médian (min-max) des patients était de 8,0 ans (1,5-17,5 ans) et il y a eu autant de garçons que de filles inclus (50,0%, respectivement). L'âge moyen (ET) des patients lors du diagnostic d'ASMD était de 2,5 (2,5) ans et l'âge moyen (ET) à l'apparition des premiers symptômes de 1,4 (1,0) ans. Au total, 12/20 (60,0%) patients avaient une maladie de type B (NPD B) et 8/20 (40,0%) patients une maladie de type A/B (NPD A/B). Aucun patient avec le type A (NPD A) de la maladie n'a été inclus. L'activité enzymatique moyenne (ET) de la sphingomyélinase acide dans les leucocytes périphériques était de 0,14 (0,08) nmol/h/mg. Aucun des patients n'a eu de splénectomie totale ou partielle. Une

majorité 60,0% (12/20) avaient une splénomégalie sévère (> 15 VN). Un total de 11,1% (1/20) des patients avaient une DLCO sévèrement réduite (< 40%). Au total, 40,0% (n=8/20) des patients avaient des manifestations neurologiques et 60,0% (n=12/20) patients n'avaient pas de manifestations neurologiques.

Un taux de 30,0% (6/20) des patients étaient hétérozygotes pour la mutation *Arg610del* du gène SMPD1.

→ Critères de jugement secondaires exploratoires (population mITT)

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères ne sont présentés qu'à titre indicatif car exploratoires, entre l'inclusion et la semaine 52, dans l'ensemble du groupe :

- Variation des volumes de la rate et du foie (exprimé en % du multiple de la VN) :
 - la réduction du volume de la rate a été en moyenne (ET) de 49,21% (9,71) (valeur moyenne (ET) à l'inclusion : 18,98 (8,8)),
 - la réduction du volume du foie a été en moyenne (ET) de 40,56% (9,37) (valeur moyenne (ET) à l'inclusion : 2,65 (0,74)),
- Variation de la DLCO (exprimé en % de la VN théorique) : augmentation moyenne (ET) de la DLCO de 32,9% (29,1) (valeur moyenne (ET) à l'inclusion : 54,8% (14,2)).
- Variation de la numération plaquettaire : augmentation moyenne (ET) de la numération plaquettaire de 36,5 (44,8) x10⁹G/L (valeur moyenne (ET) à l'inclusion : 137,74 (62,3) x10⁹ G/L).
- Variation du bilan lipidique :
 - Diminution moyenne (ET) du taux de cholestérol total de 1,73 (1,56) mmol/L (valeur moyenne (ET) à l'inclusion : 5,38 (1,8) mmol/L),
 - Augmentation moyenne (ET) du taux de HDL cholestérol de 0,40 (0,16) mmol/L (valeur moyenne (ET) à l'inclusion : 0,44 (0,16) mmol/L),
 - Diminution moyenne (ET) du taux de LDL cholestérol de 1,59 (1,47) mmol/L (valeur moyenne (ET) à l'inclusion : 3,9 (1,6) mmol/L),
 - Diminution moyenne (ET) du taux de triglycérides de 1,23 (0,83) mmol/L (valeur moyenne (ET) à l'inclusion : 2,3 (1,1) mmol/L),
- Variation du z-score de la taille : augmentation moyenne (ET) du z-score de la taille de 0,56 (0,39) (valeur moyenne (ET) à l'inclusion : -2,14 (0,84)).
- Variation de la chitotriosidase : diminution moyenne de la chitotriosidase de 655,7 (481,2) nmol/mL/h (valeur moyenne (ET) à l'inclusion : 1053,9 (601,8) nmol/mL/h).

7.1.3 Etude d'extension de phase II non comparative chez l'enfant et l'adulte (LTS13632)

	Etude LTS13632
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02004704
Objectif principal de l'étude	Evaluer la tolérance à long terme de l'olipudase alfa chez des adultes et des enfants atteints de NPD et ayant déjà participé à des études cliniques sur l'olipudase alfa.
Type de l'étude	Etude de phase II de suivi à long terme, multicentrique, non randomisée, en ouvert, non comparative jusqu'à 9 ans (ou obtention de l'AMM).
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 04/12/2013 Date du rapport d'analyse intermédiaire : 09/09/2021 Date prévue de l'analyse finale : mars 2024 Étude conduite dans 8 centres dans 7 pays (2 patients inclus en France)
Principal critère d'inclusion	– Patient ayant terminé la période de traitement d'une précédente étude sur l'olipudase alfa (étude de phase Ib DFI13412 pour l'adulte ou étude de phase I/II ASCEND-Peds pour l'enfant) avec un profil de tolérance acceptable selon l'avis de l'investigateur et du promoteur.
Principal critère de non-inclusion	– Traitement médicamenteux diminuant l'activité de l'olipudase alfa (fluoxétine, chlorpromazine, antidépresseurs tricycliques).
Schéma de l'étude	<pre> graph TD A["Phase Ib (DFI13412) 26 semaines Terminée"] --> D["LTS13632: étude long terme de sécurité d'olipudase alfa Jusqu'à 9 ans ou arrêt à la date de l'approbation de l'AMM En cours"] B["Phase I/II : ASCEND-PEDS (DFI13803) 64 semaines Terminée"] --> D </pre>
Traitement étudié	Les patients ont reçu de l'olipudase alfa à une dose identique à celle reçue à la fin de l'étude initiale, à condition qu'ils n'aient pas manqué plus d'une dose bi-hebdomadaire entre les 2 études. Un protocole de réintroduction de l'olipudase alfa a été mis en place pour les patients ayant manqué plus d'une dose. L'administration pouvait être réalisée à l'hôpital ou à domicile. Traitements concomitants – La fluoxétine, chlorpromazine et les antidépresseurs tricycliques étaient interdits. – Les antihistaminiques administrés par voie orale ou IV étaient autorisés si nécessaire (aucune restriction par voie topique).
Critère de jugement principal	Tolérance.

	Etude LTS13632
Critères de jugement secondaires	Les critères de jugement secondaires exploratoires étaient la pharmacocinétique et l'efficacité : – Variation des volumes de la rate et du foie (en multiple de la VN) entre l'inclusion et la semaine 52, mesurés par IRM abdominale – Variation de l'exploration fonctionnelle respiratoire normalisée, entre l'inclusion et la semaine 52 – Variation de la numération plaquettaire, entre l'inclusion et la semaine 52 – Variation du bilan lipidique, entre l'inclusion et la semaine 52 – Marqueurs biochimiques d'efficacité (chitotriosidase), entre l'inclusion et la semaine 52 Devant le caractère non hiérarchisé, les résultats d'efficacité ne sont présentés qu'à titre indicatif.
Taille de l'échantillon	La taille de l'échantillon a été déterminée par le nombre de patients ayant terminé la phase de traitement d'une précédente étude clinique sur l'olipudase alfa, ayant signé le formulaire de consentement éclairé et répondant aux critères d'éligibilité.
Méthode d'analyse des résultats	Population d'analyse Population de tolérance : patients randomisés ayant reçu au moins une perfusion (partielle ou totale).

Résultats :

→ Effectif (population de tolérance)

A la date de cut-off (01/03/2021), 25 patients ont été inclus dans l'étude, dont 5 adultes et 20 enfants. Il n'y a pas eu de déviation quantitative critique ou majeure au cours de l'étude.

→ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion (population de tolérance)

L'âge médian (min-max) des patients était de 8,0 (1-47) ans. La majorité des patients était des hommes (52%). Leur âge moyen (ET) lors du diagnostic d'ASMD était de 3,4 (3,6) ans et l'âge moyen (ET) d'apparition des premiers symptômes était de 2,0 (2,6) ans. L'activité enzymatique moyenne (ET) de l'ASM dans les leucocytes périphériques était de 0,14 (0,08) nmol/h/mg. Une majorité (96%) des patients avait une rate intacte et 4% (1/25) des patients avaient une splénectomie partielle. Une proportion de 32% (8/25) des patients était hétérozygotes pour la mutation *Arg610del* du gène *SMPD1*.

→ Critères de jugement secondaires exploratoires (population de tolérance)

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères ne sont présentés qu'à titre indicatif car exploratoires, entre l'inclusion et le 24^{ème} mois, dans l'ensemble du groupe :

- Variation des volumes de la rate et du foie (en % du multiple de la VN) :
 - la réduction du volume de la rate a été en moyenne (ET) de 57,4% (1,9) (valeur moyenne (ET) à l'inclusion : 17,7 (8,6)), dont 60,9% (1,9) dans la population pédiatrique et 43,9% (2,0) dans la population adulte,

- la réduction du volume du foie a été en moyenne (ET) de 45,0% (1,8) (valeur moyenne (ET) à l'inclusion : 2,4 (0,8)), dont 49,0% (1,7) dans la population pédiatrique et 29,9% (4,2) dans la population adulte,
- Variation de la DLCO (exprimé en % de la VN théorique) : augmentation moyenne (ET) de la DLCO de 19,7% (11,5) (valeur moyenne (ET) à l'inclusion : 54,2% (14,8), dont 22,7% (7,8) dans la population pédiatrique et 14,4% (15,9) dans la population adulte.
- Variation de la numération plaquettaire : augmentation moyenne (ET) de la numération plaquettaire de 29,3 (31,7) $\times 10^9$ /L (valeur moyenne (ET) à l'inclusion : 133,7 (57,9) $\times 10^9$ G/L), dont 35,8 (32,4) $\times 10^9$ G/L dans la population pédiatrique et 11,0 (23,4) $\times 10^9$ G/L dans la population adulte.
- Variation du bilan lipidique :
 - Diminution moyenne (ET) du taux de cholestérol total de 1,14 (0,85) mmol/L (valeur moyenne (ET) à l'inclusion : 5,18 (1,68) mmol/L), avec -1,40 (0,76) mmol/L dans le groupe pédiatrique et -0,41 (0,65) mmol/L dans le groupe adulte,
 - Augmentation moyenne (ET) du taux de HDL cholestérol de 0,53 (0,25) mmol/L (valeur moyenne (ET) à l'inclusion : 0,45 (0,18) mmol/L), avec 0,53 (0,22) mmol/L pour le groupe pédiatrique et 0,55 (0,34) mmol/L pour le groupe adulte,
 - Diminution moyenne (ET) du taux de LDL cholestérol de 1,09 (0,71) mmol/L (valeur moyenne (ET) à l'inclusion : 3,68 (1,52) mmol/L), avec -1,31 (0,68) mmol/L dans le groupe pédiatrique et -0,53 (0,46) mmol/L dans le groupe adulte,
 - Diminution moyenne (ET) du taux de triglycérides de 1,19 (0,95) mmol/L (valeur moyenne (ET) à l'inclusion : 2,22 (1,08) mmol/L), avec -1,33 (0,97) mmol/L dans le groupe pédiatrique et -0,79 (0,83) mmol/L dans le groupe adulte.
- Variation du z-score de la taille (population pédiatrique uniquement) : augmentation moyenne (ET) du z-score de la taille de 1,17 (0,50) (valeur moyenne (ET) à l'inclusion : -2,14 (0,84)), dont 0,87 (0,35) dans le groupe adolescent, 1,01 (0,38) dans le groupe enfant et 1,51 (0,54) dans le groupe nourrisson.
- Variation de la chitotriosidase : diminution moyenne de la chitotriosidase de 828,5 (511,1) nmol/mL/h (valeur moyenne (ET) à l'inclusion : 1046,0 (568,9) nmol/mL/h), avec -879,5 (529,3) nmol/mL/h dans le groupe pédiatrique et -696,0 (489,0) nmol/mL/h dans le groupe adulte.

7.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients adultes traités par olipudase alfa a été évaluée dans l'étude ASCEND parmi les critères de jugement secondaires hiérarchisés à l'aide de 3 questionnaires non spécifiques de l'ASMD : BFI, BPI-SF et FACIT. Aucune différence statistiquement significative n'a été démontrée sur la variation de l'intensité de la fatigue mesurée par l'item 3 de l'échelle BFI entre le groupe olipudase alfa (-1,07) et le groupe placebo (-1,06), soit une différence de -0,01 (IC95% [-1,14 ; 1,20] ; NS). Cette analyse n'ayant pas atteint la significativité, l'analyse hiérarchique a été interrompue et les résultats sur les 3 derniers critères de jugement secondaires hiérarchisés (variation de l'intensité de la douleur mesurée par l'item 3 de l'échelle BPI-SF, variation de la dyspnée mesurée par l'outil de dyspnée FACIT et variation du SRS à la 52^{ème} semaine de traitement) ne sont pas présentés car ils sont exploratoires.

La qualité de vie des patients pédiatriques traités par olipudase alfa a été évaluée dans l'étude ASCEND-Peds parmi les critères de jugement exploratoires à l'aide d'échelles non-spécifiques à l'ASMD : PedQL Generic Core Scales¹⁹, échelle de fatigue multidimensionnelle PedsQL²⁰ et échelle de douleur pédiatrique PedsQL²¹. Compte-tenu de leurs caractères exploratoires, aucun résultat ne peut être retenu sur ces critères, ni présenté.

7.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Étude de phase II/III versus placebo chez l'adulte (étude ASCEND)

→ Période PAP

La durée médiane (min-max) d'exposition à l'olipudase alfa a été de 54,0 semaines (54-56 semaines) et au placebo de 54,0 semaines (26-56 semaines).

La totalité des patients de l'étude a rapporté au moins un événement indésirable (EI). Parmi ces EI, 66,7% ont été considérés comme liés au traitement dans le groupe olipudase alfa contre 33,3% dans le groupe placebo.

Les EI les plus fréquemment observés ainsi que les EI d'intérêt particulier, notamment les réactions associées à la perfusion et l'hypersensibilité, sont présentés dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3. EI les plus fréquemment rapportés et EI d'intérêt particulier - étude ASCEND (période PAP, population de tolérance)

n (%)	Groupe placebo (N=18)	Groupe olipudase alfa (N=18)
EI les plus fréquents		
Céphalées	8 (44,4)	12 (66,7)
Rhinopharyngite	6 (33,3)	8 (44,4)
Infections des voies respiratoires supérieures	4 (22,2)	6 (33,3)
Toux	2 (11,1)	5 (27,8)
Arthralgie	3 (16,7)	4 (22,2)
EI d'intérêt particulier (réactions associées à la perfusion et hypersensibilité)		
Céphalées	2 (11,1)	5 (27,8)
Arthralgie	0 (0,0)	1 (5,6)
Myalgie	0 (0,0)	1 (5,6)
Nausées	1 (5,6)	2 (11,1)
Vomissements	1 (5,6)	1 (5,6)
Erythème	1 (5,6)	1 (5,6)

¹⁹ L'échelle PedQL Generic Core Scales est un auto-questionnaire réalisé chez les patients (ou parents/tuteurs) âgés de 2 à 25 ans évaluant les fonctions physiques, émotionnelles, sociales et scolaires en 21 items scorés selon l'échelle de Likert. Le score total varie de 0 à 100. Plus le score est élevé, meilleure est la qualité de vie des patients. Plus le score total est élevé, plus l'intensité de la douleur est importante.

²⁰ L'échelle de fatigue multidimensionnelle PedsQL est un auto-questionnaire (ou parents/tuteurs) évaluant la fatigue (générale, liée au sommeil et cognitive) chez les patients âgés de 2 à plus de 26 ans, en 18 items scorés de 0 (jamais un problème) à 4 (presque toujours un problème). Le score total varie de 0 à 100, plus le score est élevé, meilleure est la qualité de vie.

²¹ L'échelle de douleur pédiatrique PedsQL est un auto-questionnaire mesurant la douleur (intensité et zone concernée) en 3 items chez les patients âgés de 5 à 18 ans avec une maladie aiguë ou chronique, à l'aide d'échelles analogiques visuelles et de code couleur.

Prurit	1 (5,6)	0 (0,0)
Urticaire	0 (0,0)	1 (5,6)

Il n'y a pas eu d'arrêt de l'étude pour EI.

Une proportion de 16,7% (3/18) des patients a rapporté un EI grave (EIG) dans le groupe olipudase alfa (cellulite, accident ischémique transitoire, gastrite virale, hémorragie hépatique et fracture du membre inférieur) versus 22,2% (4/18) dans le groupe placebo (appendicite, abcès hépatique, péritonite, anémie, hémorragie hépatique, syncope, choc hémorragique, épistaxis et effusions pleurales). Aucun EIG n'a été considéré comme lié au traitement de l'étude.

Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

A l'inclusion, 11,1% (2/18) des patients du groupe olipudase alfa et 22,2% (4/18) des patients groupe placebo avaient des anticorps anti-médicament. Au total, 22,2% (4/18) des patients du groupe olipudase alfa et 5,6% (1/18) des patients du groupe placebo ont développé des anticorps anti-médicament. Parmi les patients du groupe olipudase alfa, 11,1% (2/18) ont développé une réponse transitoire et 11,1% (2/18) ont développé une réponse persistante. Parmi les patients du groupe placebo, 5,6% (1/18) ont développé une réponse transitoire. Une activité neutralisante catalytique a été mise en évidence chez 11,1% des patients dans chacun des groupes de traitement.

→ Périodes PAP + ETP

La totalité des patients a rapporté au moins un EI, dont 68,6% (24/35) considérés comme potentiellement liés au traitement de l'étude.

A la date de cut-off (15/03/2021), il n'y a eu aucun arrêt de traitement pour EI.

Les EI les plus fréquemment observés ont été les suivants : céphalées (60,0%), rhinopharyngite (37,1%), nausées (34,3%), infection des voies respiratoires supérieures (31,4%), arthralgie (25,7%), et urticaire (14,3%).

Les réactions associées à la perfusion et l'hypersensibilité ont été similaires à celles observées au cours de la période de traitement en double aveugle. Les résultats sont présentés dans le tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4. EI les plus fréquemment rapportés et EI d'intérêt particulier - étude ASCEND (périodes PAP + ETP, population de tolérance)

n (%)	Groupe placebo/olipudase alfa (N=17)	Groupe olipudase alfa/olipudase alfa (N=18)	Total (N=35)
EI les plus fréquents			
Nausées	7 (41,2)	5 (27,8)	12 (34,3)
Infection des voies respiratoires supérieures	4 (23,5)	7 (38,9)	11 (31,4)
Rhinopharyngite	4 (23,5)	9 (50,0)	13 (37,1)
Céphalées	9 (52,9)	12 (66,7)	21 (60,0)
Arthralgie	4 (23,5)	5 (27,8)	9 (25,7)
Urticaire	3 (17,6)	2 (11,1)	5 (14,3)
EI d'intérêt particulier (réactions associées à la perfusion et hypersensibilité)			
Céphalées	1 (5,9)	5 (27,8)	6 (17,1)
Nausées	1 (5,9)	2 (11,1)	3 (8,6)

Vomissements	2 (11,8)	1 (5,6)	3 (8,6)
Hypotension	0 (0,0)	1 (5,6)	1 (2,9)
Prurit	3 (17,6)	0 (0,0)	3 (8,6)
Urticaire	2 (11,8)	1 (5,6)	3 (8,6)
Erythème	1 (5,9)	1 (5,6)	2 (5,7)
Arthralgie	0 (0,0)	1 (5,6)	1 (2,9)
Myalgie	1 (5,9)	1 (5,6)	2 (5,7)
Fièvre	1 (5,9)	1 (5,6)	2 (5,7)

Il n'y a pas eu d'arrêt de l'étude pour EI.

Des EI ont été observés chez 91,4% (32/35) des patients ayant reçu leur perfusion à l'hôpital contre 61,1% (11/18) des patients ayant reçu leur perfusion à domicile. Parmi ceux-ci, 25,7% (9/35) ont été considérés graves à l'hôpital (dont 2,9% considérés comme potentiellement liés au traitement de l'étude), contre aucun à domicile.

Une proportion de 34,3% (12/18) des patients a rapporté au moins un EI considéré comme grave, dont 33,3% (6/18) dans le groupe olipudase alfa/olipudase alfa (cellulite, gastrite virale, COVID-19, hémorragie hépatique, cholécystite aiguë, dilatation aortique, fracture du membre inférieur et accident ischémique transitoire) et 35,3% (6/17) dans le groupe placebo/olipudase alfa (infection urinaire, hernie inguinale, douleur thoracique non cardiaque, perte de connaissance, extrasystole, phlébite superficielle, carcinome hépatocellulaire et pneumothorax). Dans le groupe placebo/olipudase alfa, 5,9% (1/17) des EIG ont été considérés comme potentiellement liés au traitement selon l'investigateur²² (extrasystole chez un patient ayant une cardiomyopathie pré-existante) contre aucun dans le groupe olipudase alfa/olipudase alfa.

Aucun décès n'a été rapporté.

7.3.1.2 Etude de phase I/II non comparative chez l'enfant et l'adolescent (étude ASCEND-Peds)

La durée médiane d'exposition a été de 66,1 semaines (min-max : 64,1-66,9 semaines) et l'ensemble des patients a atteint la dose cible de 3,0 mg/kg entre les semaines 16 et 20.

La totalité des 20 patients de l'étude a rapporté au moins un EI, dont 65% considérés comme potentiellement liés au traitement de l'étude.

Les EI les plus fréquemment observés avec l'olipudase alfa ont été les suivants (toutes cohortes confondues) : fièvre (75,0%), toux (70,0%), vomissements (60,0%), rhinopharyngite et diarrhées (55,0%), céphalées (40,0%) et infections des voies respiratoires supérieures (40,0%).

Les réactions associées à la perfusion (RAP) n'ont été rapportées que dans la cohorte des enfants (6 patients, 66,7%) et dans celle des nourrissons (5 patients, 71,4%). Les réactions associées à la perfusion les plus fréquentes étaient : fièvre (35,0%), vomissements (30,0%), céphalées, nausées et urticaire (20,0%) et rash cutané (15,0%). Une augmentation de la CRP a été observée dans 20,0% des cas, ainsi qu'une augmentation de la ferritine sérique dans 15,0% des cas.

Un quart (5/20) des patients de l'étude a rapporté un EIG, dont 57,1% (4/7) des patients du groupe nourrisson, 11,1% (1/9) des patients du groupe enfant et aucun patient du groupe adolescent. Parmi ces EIG dans le groupe nourrisson, 42,9% (3/7) ont été considérés comme potentiellement liés au

²² Le laboratoire Sanofi-Genzyme n'a pas considéré cet EIG comme lié au traitement de l'étude, les comorbidités du patient et l'ASMD apportant une explication alternative.

traitement de l'étude (augmentation des ALAT > 10 LSN, urticaire diffus et choc anaphylactique), contre aucun dans le groupe enfant. L'urticaire diffus d'intensité modérée est survenue à la dose de 3,0 mg/kg à la semaine 30 chez un enfant de 5 ans et a nécessité une interruption temporaire de traitement ainsi qu'un traitement prophylactique. Le choc anaphylactique d'intensité sévère est survenu à la dose de 0,6 mg/kg à la semaine 12 chez un nourrisson âgé de 1,4 ans nécessitant une interruption de traitement de 12 semaines et une désensibilisation après laquelle le patient a poursuivi l'étude. Des anticorps anti-olipudase alfa ont été retrouvés chez ce patient (de type IgE et IgG, réponse intermédiaire).

Aucun décès n'a été rapporté.

Un arrêt temporaire de traitement pour EI (perfusion interrompue et non complétée) est survenu chez 28,6% (2/7) des patients du groupe nourrisson contre aucun dans les groupes enfant et adolescent. Une interruption de traitement pour EI (perfusion interrompue jusqu'à résolution de l'événement puis complétée) est survenue chez 28,6% (2/7) des patients du groupe nourrisson et 11,1% (1/9) des patients du groupe enfant, contre aucun patient du groupe adolescent. Une réduction de dose²³ a été nécessaire chez 42,9% (3/7) des patients du groupe nourrisson, 44,4% (4/9) des patients du groupe enfant et aucun patient du groupe adolescent (toxicité limitant la dose [DLT], réaction de phase aiguë, hypersensibilité et dose manquée). Ces réductions de dose sont toutes intervenues au cours de la période d'escalade (excepté chez un patient ayant eu une réaction d'hypersensibilité avec doses manquées non liées). Aucun arrêt définitif de traitement pour EI n'est survenu.

Un taux de 55,0% (11/20) des patients a développé des IgG anti-olipudase alfa, dont 50,0% (2/4) des patients du groupe adolescent, 66,7% (6/9) des patients du groupe enfant et 42,9% (3/7) des patients du groupe nourrisson. Parmi ces patients, 22,2% (2/7) des patients du groupe enfant étaient positifs à l'inclusion contre aucun dans les autres groupes. Un total de 40,0% (8/20) des patients a développé une réponse persistante et 15,0% (3/20) une réponse transitoire. Aucun des patients IgG positif n'a développé d'anticorps neutralisants.

7.3.1.3 Etude d'extension de phase II non comparative chez l'enfant et l'adulte (LTS13632)

La durée médiane (min-max) d'exposition était de 247,1 semaines (130,9-406,1 semaines), avec :

- dans la population adulte, une exposition médiane (min-max) de 403,1 semaines (399,1-406,1 semaines),
- dans la population pédiatrique, une exposition médiane (min-max) de 216,4 semaines (130,9-299,1 semaines).

La totalité des patients de l'étude a rapporté au moins un EI, dont 75,0% (15/20) ont été considérés comme potentiellement liés au traitement de l'étude dans le groupe enfant et 80,0% (4/5) dans le groupe adulte.

Les EI les plus fréquemment observés ont été les suivants : fièvre (88,0%), toux (80,0%), rhinopharyngite, céphalées et diarrhées (72,0%), infection des voies respiratoires supérieures et douleurs abdominales (64,0%), nausées (56,0%), douleurs oropharyngées et vomissements (52,0%), rhinorrhée et contusion (48,0%), rhinite, gastroentérite, arthralgie et urticaire (44,0%), vertiges et rash (36,0%).

La majorité des adultes (4/5, 80,0%) et enfants (13/20, 65,0%) ont rapporté une réaction associée à la perfusion (RAP), avec pour symptômes majoritaires chez les adultes : céphalées (60,0%), nausées

²³ Une réduction de dose correspondait à une diminution de dose à la perfusion suivante ou la répétition de la dose si une augmentation de dose était prévue.

(60,0%) et arthralgie (60,0%), et chez les enfants : fièvre (40,0%), urticaire (35,0%), vomissements (30,0%) et céphalées et nausées (20,0% chacun).

Au total, 40,0% (10/25) des patients de l'étude ont rapporté un EIG, dont 20,0% (1/5) chez les adultes et 45,0% (9/20) chez les enfants. Parmi ces EIG, 16,0% (4/25) ont été considérés comme potentiellement liés au traitement de l'étude : 20,0% (4/20) chez les enfants (hypersensibilité au cours de l'étude LTS13632 et augmentation de l'ALAT, urticaire, rash, choc anaphylactique au cours de l'étude ASCEND-Peds) et aucun chez les adultes.

Aucun décès n'a été rapporté.

Aucun arrêt définitif de traitement pour EI n'a été rapporté. Une interruption de traitement pour EI est survenue chez 24,0% (6/25) des patients, dont 20,0% (1/5) chez les adultes et 25,0% (5/20) chez les enfants. Une réduction de dose²⁴ a été nécessaire chez 32,0% (8/25) des patients, dont 35,0% (5/20) chez les enfants et 20,0% (1/5) chez les adultes.

Un total de 60,0% (15/25) des patients a développé des IgG anti-olipudase alfa, avec une incidence similaire entre les 2 groupes. Parmi les patients ayant développé des IgG anti-olipudase alfa, 2 (10,0%) enfants étaient positifs à l'inclusion contre aucun adulte. Un patient (4,0%) a eu une réponse transitoire et 56,0% (14/25) des patients ont eu une réponse persistante, 36,0% (9/25) ont eu une réponse faible (titre IgG ≤ 400), 12,0% (3/25) une réponse intermédiaire (titre IgG = 800, avec un choc anaphylactique chez un patient pédiatrique avec un pic à 1600) et aucun n'a eu une réponse élevée. Aucun des patients IgG positif n'a développé d'anticorps neutralisants.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de XENPOZYME (olipudase alfa) (version 1.0 du 10 mai 2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Immunogénicité : – Réactions associées à la perfusion (RAP) – Hypersensibilité systémique incluant les réactions anaphylactiques – Réactions d'hypersensibilité médiées par les anticorps anti-médicament (ADA)
Risques importants potentiels	– Erreurs médicamenteuses dans le cadre de la perfusion à domicile – Toxicité fœtale
Informations manquantes	– Utilisation chez les femmes allaitantes – Sécurité à long terme (au-delà de deux ans)

7.3.3 Données issues des PSUR

Sans objet.

7.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables graves rapportés chez les patients traités par XENPOZYME étaient un épisode d'extrasystoles dans le contexte d'antécédents de cardiomyopathie chez 1 (2,5 %) patient adulte, et une réaction anaphylactique, une urticaire, un rash, une hypersensibilité et une augmentation du taux d'alanine aminotransférase, chacun rapportés chez 1 (5%) patient pédiatrique. L'incidence des RAP

²⁴ Une réduction de dose correspondait à une diminution de dose à la perfusion suivante ou la répétition de la dose si une augmentation de dose était prévue.

sévères liées à une hypersensibilité était plus élevée chez les patients pédiatriques que chez les adultes.

Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés étaient les suivants : céphalées (31,7%), fièvre (25%), urticaire (21,7%), nausées (20%), vomissements (16,7%), douleurs abdominales (15%), myalgies (11,7%), prurit (10%) et augmentation du taux de protéine C-réactive (10%).

[...]

Description de certains effets indésirables

Réactions associées à la perfusion (RAP), notamment réactions d'hypersensibilité/anaphylactiques

Des RAP ont été rapportées chez 55 % des patients adultes et chez 65 % des patients pédiatriques. Les symptômes de RAP les plus fréquemment rapportés chez les patients adultes étaient : céphalées (22,5 %), nausées (15 %), urticaire (12,5 %), arthralgie (10 %), myalgie (10 %), fièvre (10 %), prurit (7,5 %), vomissements (7,5 %) et douleurs abdominales (7,5 %). Les symptômes de RAP les plus fréquemment rapportés chez les patients pédiatriques étaient : fièvre (40 %), urticaire (35 %), vomissements (30 %), céphalées (20 %), nausées (20 %) et rash (15 %). Les RAP sont généralement survenues entre le moment de la perfusion et jusqu'à 24 heures après la fin de la perfusion.

Des RAP liées à l'hypersensibilité, dont l'anaphylaxie, sont survenues chez 26,7 % des patients, 17,5 % des patients adultes et 45 % des patients pédiatriques dans les études cliniques. Les symptômes de RAP liés à l'hypersensibilité les plus fréquemment rapportés étaient l'urticaire (20 %), le prurit (6,7 %), l'érythème (6,7 %) et le rash (5 %).

Lors des études cliniques, un patient pédiatrique a présenté une réaction anaphylactique sévère. Également, indépendamment du programme d'études cliniques, un patient âgé de 16 mois atteint d'ASMD de type A, traité par XENPOZYME, a présenté 2 réactions anaphylactiques. Des anticorps anti-olipudase alfa de type IgE ont été détectés chez les deux patients.

Chez 2 patients adultes et 3 patients pédiatriques, les symptômes de RAP étaient associés à des modifications des paramètres biologiques (p. ex. taux de protéine C-réactive, de ferritine) indiquant une réaction de phase aiguë.

Augmentations des transaminases

Des augmentations transitoires des transaminases (ALAT ou ASAT) dans les 24 à 48 heures suivant une perfusion ont été signalées chez quelques patients traités par XENPOZYME pendant la phase d'escalade de dose dans les études cliniques. Lors de la perfusion suivante planifiée, ces taux élevés de transaminases étaient généralement revenus aux taux précédents antérieurs à la perfusion.

Au total, après 52 semaines de traitement par XENPOZYME, le taux moyen d'ALAT avait diminué de 45,9 % et le taux moyen d'ASAT avait diminué de 40,2 %, par rapport aux taux de base. Chez les patients adultes, l'ensemble des 16 patients avec un taux initial d'ALAT élevé avait normalisé leur ALAT et 10 des 12 patients avec un taux initial d'ASAT élevé avaient normalisé leur ASAT.

Immunogénicité

Dans l'ensemble, 16 patients adultes sur 40 (40%) et 13 patients pédiatriques sur 20 (65%) traités avec XENPOZYME ont développés des anticorps anti-médicament (anti-drug antibodies, ADA). Le délai médian de séroconversion à partir de la première perfusion de XENPOZYME était d'environ 33 semaines chez les adultes et d'environ 10 semaines chez les patients pédiatriques. La majorité des patients positifs aux ADA (11 patients adultes sur 16 et 8 patients pédiatriques sur 13) présentaient une faible réponse en ADA (≤ 400) ou sont revenus à un statut négatif aux ADA. Quatre des 16 patients adultes positifs aux ADA et 5 des 13 patients pédiatriques positifs aux ADA ont développé des anticorps neutralisants (AcN) inhibant l'activité de l'olipudase alfa. Six patients ont développé des AcN à

un seul point d'évaluation et 3 patients ont présenté une réponse intermittente. Un patient pédiatrique a présenté une réponse en ADA exacerbée par le traitement. Un patient pédiatrique a présenté une réaction anaphylactique et a développé des ADA de type IgE, et des ADA de type IgG avec un titre maximal de 1 600.

Aucun effet des ADA n'a été observé sur la pharmacocinétique et l'efficacité de XENPOZYME dans les populations adultes et pédiatriques. Le pourcentage de patients présentant des RAP apparues au cours du traitement (y compris des réactions d'hypersensibilité) était plus élevé chez les patients qui avaient développé des ADA apparus au cours du traitement que chez ceux qui n'en avaient pas développé (75,9 % contre 41,9 %).

Population pédiatrique

À l'exception d'une incidence de RAP liées à l'hypersensibilité plus élevée chez les patients pédiatriques que chez les adultes, le profil de sécurité d'emploi de XENPOZYME chez les patients pédiatriques et adultes était similaire.

Utilisation à long terme

Dans l'ensemble, le profil des événements indésirables observés chez les patients adultes et pédiatriques dans le cadre d'une utilisation à plus long terme était en cohérence avec celui observé pendant la première année de traitement.

[...] ».

7.4 Données d'utilisation

Le laboratoire a fourni une analyse intermédiaire des données de l'accès précoce pré-AMM octroyé le 17 mars 2022 dans la même indication que celle revendiquée pour la présente demande d'inscription de XENPOZYME (olipudase alfa).

Sur la période du 20 mai 2022 au 31 juillet 2022, 33 patients atteints de déficit en ASM ont été inclus, dont 30 patients atteints de la maladie de type B (NPD B) et 3 patients atteints de la maladie du type A/B (NPD A/B). Il y avait 25 patients adultes dont la totalité étaient atteints de NPD B, et 8 enfants dont 62,5% étaient atteints de NPD B et 37,5% de NPD A/B.

A la date de cut-off (31/07/2022), 29 patients avaient initié le traitement par olipudase alfa dans le cadre d'une ATU nominative ou d'un accès compassionnel. La dose cible de 3 mg/kg toutes les 2 semaines a été atteinte chez l'ensemble des patients. La durée médiane (min-max) de traitement était de 8,6 mois (2,1-27,8 mois).

Les inclusions ont toutes été réalisées en milieu hospitalier par des spécialistes (n=23) en médecine interne (52,2%), en pédiatrie (21,7%), en pneumologie (13,0%), en endocrinologie (8,7%) et en génétique (4,3%).

A l'inclusion,

- Dans la population pédiatrique : l'âge médian (min-max) était de 3,7 ans (0,6-13,5 ans). Le délai médian depuis le diagnostic d'ASMD était de 1,8 ans (min-max : 0,0-12,1 ans). Il y avait autant de filles que de garçons (50%).

Un total de 75,0% des patients avait une atteinte pulmonaire et la DLCO moyenne (ET) était de 61,0 (61,0)% théorique (n=1 patient). La totalité des patients avec des données disponibles (n=7 patients) avait une hépatosplénomégalie, avec une taille moyenne (ET) de la rate de 13,7 (2,7) cm et du foie de 11,5 (3,3) cm. Un total de 14,3% des patients avait une anémie (n=7 patients), avec un taux moyen d'hémoglobine de 11,9 g/dL, et 37,5% des patients avaient une thrombocytopénie (n=7 patients), avec un taux moyen de plaquettes de 106,5 (5,0) G/L. Une élévation du LDL-c a été observée chez 37,5% des patients (n=8 patients), avec un taux moyen

(ET) de 4,2 (0,3) mmol/L, ainsi qu'une élévation des ASAT/ALAT chez 62,5% des patients (n=8 patients), avec un taux moyen (ET) d'ASAT de 150,3 (64,0) UI/L et d'ALAT de 132,4 (38,5) UI/L.

- Dans la population adulte : l'âge médian (min-max) était de 49,6 ans (20,2-62,1 ans). Le délai médian depuis le diagnostic d'ASMD était de 8,8 ans (min-max : 0,3-55,9 ans). La majorité des patients était des hommes (60%).

La totalité des patients avec des données disponibles avait une atteinte pulmonaire. La DLCO moyenne (ET) était de 49,1 (15,8)% théorique (n=16 patients). Un total de 94,4% des patients avait une splénomégalie (n=18 patients) et 94,1% une hépatomégalie (n=17 patients, avec une taille moyenne (ET) de la rate de 20,0 (4,1) cm et du foie de 19,1 (3,4) cm. Un total de 11,1% des patients avait une anémie (n=18 patients), avec un taux moyen d'hémoglobine de 9,1 g/dL, et 61,1% des patients avaient une thrombocytopénie (n=18 patients), avec un taux moyen de plaquettes de 103,3 (30,3) G/L. Une élévation du LDL-c a été observée chez 29,4% des patients (n=17 patients), avec un taux moyen (ET) de 4,9 (1,2) mmol/L, ainsi qu'une élévation des ASAT/ALAT chez 29,4% des patients (n=17 patients), avec un taux moyen (ET) d'ASAT de 48,3 (9,9) UI/L et d'ALAT de 60,0 (22,6) UI/L.

Les résultats sur les paramètres cliniques suivants sont donnés à titre exploratoire :

- DLCO (% théorique) : après une durée médiane (min-max) de traitement de 8,3 mois (6,9-11,5 mois), une augmentation médiane (min-max) de 22,0% (8-37%) a été observée (n= 6 patients adultes avec des valeurs disponibles à l'inclusion et au cours du suivi),
- Splénomégalie : pour une durée médiane (min-max) de traitement de 9,1 mois (3,7-22,7 mois), une diminution de la splénomégalie a été observée (n= 6 patients adultes et 4 patients enfants avec des valeurs disponibles à l'inclusion et au cours du suivi),
- Hépatomégalie : après une durée médiane (min-max) de traitement de 11,1 mois (3,7-25,0 mois), parmi les 10 patients (5 adultes et 5 enfants) pour lesquels une valeur de la taille de l'hépatomégalie était disponible avant et après initiation du XENPOZYME (olipudase alfa), tous ont montré une évolution favorable (une diminution chez 8 patients (y compris normalisation chez 4 patients) et une stabilisation chez 2 patients),
- Thrombocytopénie : pour une durée médiane (min-max) de traitement de 10,6 mois (4,2-14,3 mois), une augmentation de la numération plaquettaire a été observée chez 7 patients et une stabilisation chez 2 patients (n= 6 patients adultes et 3 patients enfants avec des valeurs disponibles à l'inclusion et au cours du suivi),

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). Six patients ont complété un PGI-S et au moins un PGI-C avec une durée de suivi médiane (min-max) de 6,8 mois (6,1 mois-max 12,3 mois). Quatre patients ont complété un PGI-C à 6 mois et deux patients un PGI-C à 12 mois. Sur un total de 24 réponses obtenues (n=20 adultes et 4 enfants), 22 étaient considérées positives (amélioration, n=12 ; le patient reste asymptomatique, n=4 ; stabilisation, n=6) et 2 étaient négatives (légère dégradation, n=2).

Concernant la tolérance, il n'y a pas eu d'EIG, ni de décès, ni d'interruption de traitement rapportés pendant la période couverte.

7.5 Résumé & discussion

La demande d'inscription de XENPOZYME (olipudase alfa) repose sur 2 études cliniques et une étude d'extension réalisées chez des patients atteints d'ASMD :

- Chez l'adulte, une étude de phase II/III (étude ASCEND) multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo d'une durée de 52 semaines qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'olipudase alfa chez des adultes avec un déficit documenté en ASM et un diagnostic clinique compatible avec la maladie de type B (NPD B). Cette étude se poursuit par une phase d'extension en ouvert de 4 ans, toujours en cours, dont des premiers résultats à 104 semaines sont disponibles.
- Chez l'enfant : une étude de phase I/II (ASCEND-Peds), multicentrique, en ouvert, non comparative de 64 semaines chez des patients âgés de moins de 18 ans dont une majorité (60,0%) avait une maladie de type B (NPD B) et 40,0% avaient une maladie de type A/B (NPD A/B). L'efficacité était un critère de jugement secondaire exploratoire.
- Chez l'adulte et l'enfant : une étude d'extension de phase II (LTS13632) incluant les patients adultes avec une maladie de type B (NPD B) ayant participé à une étude de phase Ib (étude DF113412 non présentée dans le présent avis) et les enfants de l'étude ASCEND-Peds, afin d'évaluer la tolérance de l'olipudase alfa à long terme jusqu'à 9 ans. Seuls les résultats intermédiaires de cette étude, toujours en cours, sont disponibles. L'efficacité était un critère de jugement secondaire exploratoire.

→ Efficacité (dont qualité de vie)

- Chez l'adulte, 36 patients ont été randomisés dans l'étude ASCEND. Parmi eux, une proportion de 22,2% (8/36) des patients avait une splénomégalie sévère (> 15 VN) et un total de 19,4% (7/36) des patients avait une DLCO sévèrement réduite (< 40%). Trois quart (27/36) des patients n'avaient pas de manifestations neurologiques et un quart (9/36) des patients avaient des manifestations neurologiques à l'inclusion.

A la 52^{ème} semaine de traitement par rapport à l'inclusion, la supériorité de l'olipudase alfa par rapport au placebo sur les 2 critères de jugement principaux a été démontrée avec :

- une variation relative du volume splénique (exprimé en % du multiple de la VN) de -39,45% (2,43) dans le groupe olipudase alfa versus une augmentation de 0,48% (2,50) dans le groupe placebo, soit une différence statistiquement significative de -39,93% (3,50) en faveur du groupe olipudase alfa (IC95% [-47,05 ; -32,80] ; p<0,0001),
- une variation relative de la DLCO (exprimé en % de la VN théorique) de +21,97% (3,34) dans le groupe olipudase alfa versus 2,96% (3,38) dans le groupe placebo, soit une différence statistiquement significative de +19,01% (4,76) en faveur du groupe olipudase alfa (IC95% [9,32 ; 28,70] ; p=0,0004).

La supériorité de l'olipudase alfa a également été démontrée par rapport au placebo à la 52^{ème} semaine de traitement par rapport à l'inclusion sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés :

- une variation relative du volume hépatique (exprimé en % du multiple de la VN) de -28,1% (2,49) dans le groupe olipudase alfa versus -1,47% (2,54) dans le groupe placebo, soit une différence statistiquement significative de -26,60% (3,59) en faveur du groupe olipudase alfa (IC95% [-33,91 ; -19,28] ; p<0,0001),
 - une variation relative de la numération plaquettaire de +16,82 (3,96)% dans le groupe olipudase alfa versus +2,49 (4,19)% dans le groupe placebo, (IC95% [2,56 ; 26,10], p=0,0185).
- Chez l'enfant, l'efficacité était un critère de jugement secondaire exploratoire dans l'étude ASCEND-Peds et dans l'étude d'extension LTS13632. Les résultats exploratoires suggèrent

une réduction du volume splénique et hépatique, une amélioration de la DLCO, de la numération plaquettaire, du bilan lipidique (diminution du cholestérol total et des triglycérides et augmentation du HDL cholestérol) et de la croissance (amélioration du z-score de la taille) à 52 semaines de traitement.

La qualité de vie des patients traités par olipudase alfa a été évaluée dans l'étude ASCEND chez l'adulte uniquement parmi les critères de jugements secondaires hiérarchisés à l'aide de 3 questionnaires non spécifiques de l'ASMD. Cependant, il n'a pas été démontré de supériorité de l'olipudase alfa par rapport au placebo sur l'intensité de la fatigue, ce qui a interrompu l'analyse hiérarchique. Par conséquent, les résultats sur la qualité de vie ne sont donc pas démonstratifs. Chez les enfants, la qualité de vie des patients traités par olipudase alfa a été évaluée parmi les critères de jugement exploratoires. De ce fait, aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère chez l'enfant.

→ Tolérance

Chez l'adulte et chez l'enfant, les EI les plus fréquemment observés ainsi que les EI d'intérêt particulier ont été les réactions associées à la perfusion et l'hypersensibilité, avec une symptomatologie caractéristique : céphalées, fièvre, troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), troubles cutanés (prurit, rash, érythème, urticaire), troubles musculosquelettiques (arthralgie, myalgie).

L'incidence des réactions associées à la perfusion liées à l'hypersensibilité était plus élevée chez les patients pédiatriques (65,0%) que chez les adultes (55,0%).

Chez les enfants, dans le groupe nourrisson/jeune enfant (naissance à < 6 ans) de l'étude ASCEND-Peds, 42,9% (n=3/7) des patients ont rapporté un EIG considéré comme potentiellement lié au traitement de l'étude : augmentation des ALAT > 10 LSN, urticaire diffus et choc anaphylactique. Au cours de l'étude d'extension LTS13632, 20,0% des EIG survenus chez l'enfant ont été considérés comme liés au traitement de l'étude : hypersensibilité (et prise en compte des EIG de l'étude ASCEND-Peds).

Chez l'adulte, au cours de la période d'extension en ouvert de l'étude ASCEND, un EIG (5,9%) a été considéré comme potentiellement lié au traitement de l'étude : extrasystole chez un patient ayant une cardiomyopathie pré-existante, contre aucun au cours de la période en double aveugle.

Des anticorps anti-olipudase alfa ont été observés dans les 2 populations, sans développement d'une activité neutralisante.

→ Discussion

Les études cliniques disponibles sont identiques à celles fournies pour la demande d'accès précoce octroyée par la HAS le 17 mars 2022, avec toutefois un recul plus important de la phase d'extension de l'étude ASCEND chez l'adulte (jusqu'à 104 semaines). Le laboratoire a, en plus, fourni des données issues de l'utilisation de XENPOZYME (olipudase alfa) au cours d'ATU nominatives, d'accès compassionnels et d'accès précoces.

La supériorité de l'olipudase alfa par rapport au placebo a été démontrée au cours d'une étude de phase II/III, randomisée, en double aveugle (étude ASCEND) chez l'adulte après 52 semaines de traitement en termes notamment de variation relative du volume splénique et hépatique (diminution) et de variation relative de la DLCO (amélioration).

Les données d'efficacité exploratoires issues d'une étude de phase I/II (étude ASCEND Peds) non comparative suggèrent une efficacité de l'olipudase alfa chez l'enfant et l'adolescent.

On ne dispose pas de résultat concluant sur les critères de qualité de vie chez l'adulte et l'enfant.

Les données de suivi exploratoires issues de l'étude d'extension (étude LTS13632) suggèrent un maintien de l'efficacité au long cours (jusqu'à 52 semaines) dans les 2 populations, celles de la phase d'extension de l'étude ASCEND chez l'adulte suggèrent un maintien de l'efficacité jusqu'à 104 semaines, avec les limites liées aux effectifs réduits bénéficiant de ce recul d'utilisation.

Les données de tolérance suggèrent un profil de tolérance favorable dans les 2 populations, avec toutefois des réactions associées à la perfusion, dont l'incidence est plus élevée dans la population pédiatrique que la population adulte. Des événements indésirables graves liés au traitement de l'étude ont été davantage rapportés dans la population pédiatrique (augmentation des ALAT > 10 LSN, urticaire diffus et choc anaphylactique) que dans la population adulte.

Les critères d'inclusion stricts de l'étude chez l'adulte qui ne permettaient pas d'inclure des patients gravement atteints ou cliniquement peu atteints, posent question quant à la transposabilité des résultats de l'étude ASCEND.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, il est attendu un impact supplémentaire de XENPOZYME (olipudase alfa) sur la morbidité des patients traités. L'impact sur la mortalité et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, XENPOZYME (olipudase alfa) apporte une réponse partielle au besoin médical non couvert identifié dans le traitement des manifestations non neurologiques de l'ASMD de type B et A/B chez les patients pédiatriques et adultes.

Il n'a pas été fourni de données sur un éventuel impact sur l'organisation des soins de XENPOZYME (olipudase alfa).

8. Place dans la stratégie thérapeutique

Il n'existe à ce jour aucun traitement autorisé ou utilisé hors AMM dans la prise en charge de l'ASMD. La réduction de l'hépatosplénomégalie, et par conséquent la correction des troubles hématologiques et lipidiques, ainsi que l'amélioration de la fonction respiratoire peuvent améliorer l'état de santé du patient.

La prise en charge actuelle de l'ASMD est multidisciplinaire et symptomatique, et repose sur :

- Pour les cytopénies : transfusions sanguines (culot globulaire) et antibiothérapie (neutropénie),
- Pour l'atteinte pulmonaire : corticoïdes ou bronchodilatateurs par voie inhalée. Des cas anecdotiques de lavage pulmonaire, de greffe pulmonaire ou de moelle osseuse ont été rapportés. Des oxygénothérapies de longue durée et/ou une ventilation en pression positive (CPAP) peuvent également être nécessaires.
- Pour la densité osseuse : supplémentation calcique et vitaminique (vitamine D),
- Pour l'hypercholestérolémie : statines à haute dose (avec un suivi rigoureux) et régime pauvre en graisses.

La splénectomie n'est pas recommandée car elle est associée à un risque d'exacerbation pulmonaire et un risque augmenté de mortalité.

L'atteinte hépatique doit être surveillée, y compris le dépistage des varices œsophagiennes (bêta bloquants non sélectifs en prophylaxie) chez les patients ayant une hypertension portale.

Des mesures hygiéno-diététiques avec une réduction de la consommation d'alcool, ainsi qu'un régime alimentaire adapté doivent être mis en place.

Place de XENPOZYME (olipudase alfa) dans la stratégie thérapeutique :

XENPOZYME (olipudase alfa) est un traitement de première intention dans le 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

La Commission recommande que l'instauration et les décisions d'arrêt de traitement par XENPOZYME (olipudase alfa) soient prises au sein des centres de référence et de compétences de l'ASMD.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

9. Conclusions de la Commission

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

9.1 Service Médical Rendu

- ➔ Le déficit en sphingomyélinase acide (ASMD) de type B et A/B est une maladie rare, progressive et grave car susceptible de mettre en jeu le pronostic vital, invalidante, à fort impact sur la qualité de vie, qui touche la population pédiatrique et adulte.
- ➔ La spécialité XENPOZYME (olipudase alfa) est un médicament à visée préventive des manifestations non neurologiques de l'ASMD de type B et A/B chez les patients pédiatriques et adultes.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ➔ Il n'existe à ce jour aucune alternative dans la prise en charge des manifestations non neurologiques de l'ASMD de type B et A/B chez les patients pédiatriques et adultes.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de première intention.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
- de sa faible prévalence,
- du besoin médical non couvert,
- de la réponse apportée au besoin médical identifié, prenant en compte :
 - un impact supplémentaire sur la morbidité démontré chez l'adulte, et suggéré, à ce jour, chez l'enfant,
 - l'absence d'impact démontré sur la mortalité dans les populations adulte et pédiatrique,
 - l'impact attendu sur la qualité de vie, malgré l'absence de données démonstratives chez l'adulte et chez l'enfant,
 - l'impact attendu sur le parcours de soins et de vie des patients, malgré l'absence de données fournies étayant cet impact,

XENPOZYME (olipudase alfa) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par XENPOZYME (olipudase alfa) est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

Taux de remboursement proposé : 65 %

9.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- de la supériorité démontrée de l'olipudase alfa par rapport au placebo chez l'adulte après 52 semaines de traitement en termes de :
 - variation relative du volume splénique de -39,9% (IC95% [-47,05 ; -32,80] ; $p < 0,0001$) et de variation relative de la DLCO de +19,0% (IC95% [9,32 ; 28,70] ; $p = 0,0004$) (critères de jugement principaux),
 - variation relative du volume hépatique de -26,6% (IC95% [-33,91 ; -19,28] ; $p < 0,0001$) et de variation relative de la numération plaquettaire de +14,3% (IC95% [2,56 ; 26,10], $p = 0,0185$) (critères de jugement secondaires hiérarchisés),
- de l'efficacité qui semble se maintenir à 104 semaines chez l'adulte, sur la base toutefois des données limitées de l'étude d'extension,
- d'une efficacité suggérée de l'olipudase alfa chez l'enfant après 52 semaines de traitement sur des critères de jugement similaires à ceux évalués chez l'adulte dans une étude non comparative,

mais au regard :

- de l'absence de données démonstratives sur la qualité de vie chez l'adulte et chez l'enfant, alors que la qualité de vie est particulièrement altérée dans cette maladie,
- de l'absence de démonstration d'un impact sur la mortalité dans une pathologie où l'espérance de vie est réduite,
- du profil de tolérance favorable dans les 2 populations, avec toutefois des réactions liées à la perfusion, d'incidence plus élevée dans la population pédiatrique que la population adulte, et des événements indésirables graves en lien avec le traitement par olipudase alfa rapportés chez l'enfant (choc anaphylactique, urticaire diffus et ALAT > 10 LSN), avec un recul sur la tolérance au long terme limité dans les 2 populations,

la Commission considère que XENPOZYME (olipudase alfa) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie de prise en charge 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.

9.3 Population cible

La population cible de XENPOZYME (olipudase alfa) correspond aux nourrissons, enfants et adultes présentant des manifestations non-neurologiques du déficit en sphingomyélinase acide (*Acid Sphingomyelinase Deficiency*, ASMD) de type B et A/B.

En France, le type B de la maladie a une incidence évaluée à environ 1/230 000 naissances (un peu plus de 140 cas diagnostiqués en France depuis 1974), et les formes A/B intermédiaires, surtout décrites en Europe centrale, sont extrêmement rares²⁵.

Au regard de l'expérience avec des traitements enzymatiques substitutifs dans d'autres maladies lysosomales, et notamment dans la maladie de Gaucher où il est rapporté que 2/3 des patients identifiés sont traités²⁶, on peut estimer que 2/3 des patients atteints d'ASMD de type B ou A/B seront traités.

Il y a actuellement 150 cas diagnostiqués en France (avis d'expert).

Ainsi, la population cible de XENPOZYME (olipudase alfa) est estimée à 100 patients.

10. Autres Recommandations de la Commission

→ Conditionnement

La posologie de XENPOZYME (olipudase alfa) est comprise entre 0,1 mg/kg et 3 mg/kg (dose d'entretien recommandée) chez l'adulte, et entre 0,03 mg/kg et 3 mg/kg (dose d'entretien recommandée) chez l'enfant.

Un flacon de XENPOZYME contient 20 mg d'olipudase alfa sous forme de poudre pour solution à diluer.

Chez un adulte de 70 kg, il sera nécessaire d'administrer près de 11 flacons de XENPOZYME (olipudase alfa) toutes les 2 semaines au cours de la phase d'entretien.

Chez un enfant de 20 kg, il sera nécessaire d'administrer 3 flacons de XENPOZYME (olipudase alfa) toutes les 2 semaines au cours de la phase d'entretien.

Le conditionnement n'est pas adapté selon la posologie et la durée de traitement chez l'adulte.

²⁵ Lidove, O., Belmatoug N., Froissart R., et al. Déficit en sphingomyélinase acide (maladie de Niemann-Pick B) : une étude rétrospective multicentrique de 28 patients adultes. Rev Med Interne. 2017;38(5):291-299.

²⁶ PNDS – maladie de Gaucher. Avril 2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-05/pnds_maladie_de_gaucher_cetg_avril_2022.pdf (consulté en ligne le 25/10/2022).

11. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 26 juillet 2022. Date d'examen : 9 novembre 2022. Date d'adoption : 23 novembre 2022.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentation concernée	XENPOZYME 20 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion – Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 302 573 1 9)
Demandeur	SANOFI-AVENTIS FRANCE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 24/06/2022 AMM en procédure accélérée Plan de Gestion des Risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (date octroi : 19/09/2001) ATU nominatives puis accès compassionnel (du 04/2020 au 24/09/2022) et accès précoce pré-AMM à partir du 17/03/2022. 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.
Code ATC	A16AB25

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire