

# **Résumé du rapport de synthèse N°1**

## **Accès Précoce XENPOZYME (olipudase alfa)**

### **20 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion**

**Période du 20/05/2022 au 05/12/2022**

#### **INTRODUCTION**

Le 17 mars 2022, la Haute Autorité de Santé (HAS) a délivré une autorisation d'Accès Précoce pour le médicament Xenpozyme® (olipudase alfa) 20 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion dans l'indication : traitement enzymatique substitutif à long terme des manifestations non-neurologiques du déficit en sphingomyélinase acide (ASMD) de type B et A/B chez les patients pédiatriques et adultes. La mise à disposition du médicament dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce a démarré le 20 mai 2022.

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

#### **DONNEES RECUEILLIES DANS LE CADRE DE L'AP**

##### **1.1. Caractéristiques des patients/prescripteurs**

###### **1.1.1. Suivi des patients**

Depuis le 20 mai 2022, un total de 38 patients atteints de déficit en sphingomyélinase acide (ASMD), a été inclus dans l'AP Xenpozyme®, dont 35 patients atteints du type B et 3 du type A/B. Parmi eux, au moment de l'inclusion, 29 patients étaient adultes et 9 pédiatriques. Aucun refus de traitement n'a eu lieu.

Au moment du Data Lock Point (DLP, le 05 décembre 2022) 33/38 patients atteints d'ASMD avaient été exposés au traitement par Xenpozyme® (olipudase alfa). Pour 31 d'entre eux, l'initiation était dans le cadre d'une ATU nominative (ATUn) ou d'une autorisation d'accès compassionnelle (AAC) et pour 2 d'entre eux, l'initiation a eu lieu dans le cadre de l'AP.

###### **Données recueillies et données manquantes**

A la date de DLP, sur la population des patients inclus, 38 fiches de demande d'accès, 18/38 fiches d'initiation (47% des fiches attendues), 14/34 fiches de suivi M3 (à 3 mois, 41%) et 3/16 fiches de suivi M6 (à 6 mois, 19%) ont été recueillies. Au total, 14 patients avaient au moins une fiche de suivi

complétée. Aucune fiche d'arrêt définitif de traitement n'a été complétée par les professionnels de santé.

Parmi les fiches reçues, les données complétées étaient relativement exhaustives avec des taux de données manquantes à 0% pour les caractéristiques générales (sexe, poids, taille, âge) et des taux de données manquantes entre 6 et 31% pour les données cliniques (Table 1). A noter que des relances bimensuelles ont été mises en place pour maximiser la collecte de données et qu'en cas de données incomplètes, les professionnels de santé étaient contactés par e-mail et invités à les compléter.

**Table 1: Taux de données manquantes**

	Nombre de données attendues	Nombre et pourcentage de données manquantes
<b>Caractéristiques initiales</b>		
Age au moment de l'accès au traitement par Xenpozyme® (années)	38	0 (0%)
Age au diagnostic de la maladie (années)	38	0 (0%)
Sexe	38	0 (0%)
Taille (cm)	38	0 (0%)
Poids (Kg)	38	0 (0%)
Type d'ASMD	38	0 (0%)
Atteinte pulmonaire	38	7 (18%)
Résultat de la DLco (% théorique)	29	9 (31%)
Splénomégalie	38	8 (21%)
Taille de la rate (cm)	29	2 (7%)
Hépatomégalie	38	9 (24%)
Taille du foie (cm)	27	4 (15%)
Anémie	38	8 (21%)
Hémoglobine (g/dL)	4	1 (25%)
Thrombocytopénie	38	7 (18%)
Taux de plaquettes (G/L)	16	1 (6%)
Elévation LDL-c	38	8 (21%)
Résultat de LDL-c (mmol/L)	10	2 (20%)
Elévation ASAT/ALAT	38	8 (21%)
ASAT (UI/L)	12	2 (17%)
ALAT (UI/L)	12	2 (17%)
<b>Traitement par Xenpozyme®</b>		
Patients ayant atteint la dose d'entretien de 3mg/Kg/14 jours	33	3 (9%)
Durée d'exposition (mois)	33	0 (0%)

Source : adapté à partir de la Table 2.3 - TFL V1.0 du 30/01/2023.

Concernant les questionnaires de qualité de vie, 10 PGI-S ont été complétés (26%), 2 PGI-C à 3 mois (6%), 7 PGI-C à 6 mois (44%) et 4 PGI-C à 12 mois.

#### Durée d'exposition au traitement

Aucun arrêt définitif de traitement n'ayant été observé, la durée d'exposition est égale à la durée entre la date de mise en œuvre du traitement et DLP. Certains patients ayant commencé le traitement par une AAC, leur durée d'exposition sera supérieure à la durée de suivi dans ce rapport. Les 33 patients avaient, au moment du présent rapport, une durée médiane de traitement de 11,7 mois [min 1,3 mois – max 31,0 mois].

## Interruptions temporaires/modifications/arrêts de traitement

Aucune interruption temporaire ni arrêt de traitement n'a eu lieu dans la période couverte.

### 1.1.2. Caractéristiques générales des patients

Au moment de l'inclusion 9/38 (23,7%) patients étaient pédiatriques (< 18 ans), tandis que les 29/38 (76,3%) patients restants étaient adultes.

A la *baseline*, les patients pédiatriques avaient un âge médian de 4,0 ans [min 0,6 ans – max 13,5 ans] et les patients adultes de 50,5 ans [min 20,2 ans – max 73,0 ans]. Les hommes représentaient un peu plus de la moitié (57,9%, n=22/38) des patients inclus.

Le poids corporel des patients adultes se situait dans la norme avec un poids médian de 68 Kg [min 49 Kg – max 91 Kg]. L'IMC de ces patients était également dans la norme avec une médiane à 23,5 Kg/m<sup>2</sup> [min 19,9 Kg/m<sup>2</sup> – max 32,8 Kg/m<sup>2</sup>] soit 62,1% des patients avec une corpulence normale, 20,7% en surpoids et 17,2% en obésité selon la classification de l'OMS.

Au moment de l'accès à l'AP, parmi les 9 patients pédiatriques inclus, 6 (66,7%) avaient une taille plus petite (-2 ET ou inférieur) et 8 (88,9%) avaient un poids plus faible (percentile ≤ 25%) que la moyenne attendue à ces âges, dont trois qui présentaient une claire insuffisance pondérale.

### 1.1.3. Caractéristiques de la maladie

Sur la totalité des patients inclus, 35/38 (92,1%) étaient atteints d'ASMD de type B (adultes, n=29 ; pédiatriques, n=6) sans trouble neurologique. Les 3/38 patients inclus restants, atteints d'ASMD de type A/B, présentaient par définition une atteinte neurologique.

#### **Atteinte pulmonaire**

Une atteinte pulmonaire avant l'initiation du traitement par Xenpozyme® (olipudase alfa) a été confirmée chez 93,5% des patients dont les données étaient disponibles (n/N=29/31). L'atteinte pulmonaire n'était pas limitée aux patients adultes (n/N=22/22), elle concernait également 7/9 patients pédiatriques inclus.

Au total, 20 patients présentaient un résultat de DLco avant l'initiation du traitement. La valeur moyenne (± ET) de la DLco en % théorique était de 46,0% (± 15,1). En stratifiant l'atteinte pulmonaire avant l'initiation du traitement on observe que la majorité des patients avaient une atteinte modérée à sévère (15/20 (75%) avec DLco [40%-60%], n=8 ; DLco < 40%, n=7) et 5/20 (25%) avaient une atteinte pulmonaire légère (DLco > 60% < LIN).

#### **Organomégalies**

Une splénomégalie était confirmée chez 96,7% des patients pour lesquels des données étaient disponibles (n/N=29/30) avant l'initiation du traitement, et infirmée chez seulement 3,3% (n=1, étant un patient adulte).

Parmi ces 29 patients avec une splénomégalie confirmée, 8 étaient des enfants et 21 des adultes. Chez ces 8 enfants, la taille médiane de la rate avant l'initiation du traitement était de 14,2 cm [min 8,8 cm – max 17,5 cm]. Chez les 21 adultes avec une splénomégalie confirmée, la taille de la rate était

disponible pour 19 patients et montrait une taille médiane de 18,5 cm [min 13 cm – max 27 cm]. Chez 15 patients sur 19 (78,9%), la splénomégalie était sévère (rate  $\geq$  18 cm) (Denis G 2021).

Avant l'initiation du traitement, l'hépatomégalie était présente chez 93,1% des patients pour lesquels des données étaient disponibles (n/N=27/29), et absente chez seulement 6,9% (n=2, étant des patients adultes).

Parmi ces 27 patients avec une hépatomégalie confirmée, 8 étaient des enfants et 19 des adultes. Chez ces 8 enfants, la taille médiane du foie avant l'initiation du traitement était de 12,4 cm [min 6,8 – max 15 cm]. Parmi les 19 adultes avec une hépatomégalie confirmée, la taille du foie était disponible pour 15 patients et montrait une taille médiane de 20,0 cm [14 cm – max 23 cm].

Chez tous les patients adultes (sauf deux) et tous les patients pédiatriques avec une splénomégalie confirmée (27/29), une hépatomégalie concomitante a également été constatée. Enfin, 86,2% (n/N=25/29) des patients présentaient à la fois une splénomégalie, une hépatomégalie et une atteinte respiratoire, renforçant le fait que la maladie touche plus d'un organe majeur chez les patients atteints.

### **Anomalies du bilan biologique**

Une anémie était identifiée chez 13,3% des patients dont les données étaient disponibles (n/N=4/30) avant l'initiation du traitement.

Une thrombocytopénie était présente chez 51,6% des patients pour lesquels des données étaient disponibles (n/N=16/31) avant l'initiation du traitement.

Une élévation du LDL-c était présente chez 33,3% des patients pour lesquels des données étaient disponibles (n/N=10/30) avant l'initiation du traitement.

Une élévation des transaminases hépatiques ASAT/ALAT était présente chez 40% des patients pour lesquels des données étaient disponibles (n/N=12/30) avant l'initiation du traitement. Parmi ces 12 patients avec une élévation des transaminases hépatiques confirmée, 5 étaient enfants et 7 étaient adultes.

#### **1.1.4. Caractéristiques des prescripteurs**

Les 38 patients ont été inclus par 27 médecins dans 23 établissements différents dont 17 (73,9%) Centres Hospitalo-Universitaires (CHU), 3 (13,0%) Centres Hospitaliers Généraux (CHG) et 3 (13,0%) centres privés. Parmi les 27 médecins prescripteurs, 14 (51,9%) étaient spécialistes en médecine interne, 6 (22,2%) en pédiatrie, 4 (14,8%) en pneumologie, 2 (7,4%) en endocrinologie et métabolisme et 1 (3,7%) en génétique.

Ces médecins provenaient principalement des régions Ile-de-France (5 médecins, 18,5%), Bretagne (5 médecins, 18,5%), Provence-Alpes-Côte-d'Azur (4 médecins, 14,8%), Auvergne-Rhône-Alpes (3 médecins, 11,1%) et Occitanie (3 médecins, 11,1%).

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

## **1.2. Conditions d'utilisation du médicament**

Parmi les 33 patients exposés, tous les patients concernés ont atteint la dose d'entretien de 3 mg/kg/toutes les 2 semaines. Les 33 patients avaient, au moment du présent rapport, une durée médiane de traitement de 11,7 mois [min 1,3 mois – max 31,0 mois] avec une durée d'exposition un peu plus longue pour les patients pédiatriques (13,9 mois) par rapport aux patients adultes (10,8 mois). La plupart des patients traités (84,8%) avaient reçu plus de 6 mois de traitement au moment du DLP.

Aucun arrêt de traitement temporaire n'a été signalé ni aucune modification de posologie en dehors de celles attendues dans le cadre de l'initiation du traitement (initiation à 0,1 ou 0,03 mg/kg puis augmentations régulières par paliers jusqu'à la dose cible de 3 mg/kg/deux semaines, décrite dans le PUT-RD).

En conclusion, les conditions d'utilisation du Xenpozyme® (olipudase alfa) sont celles prévues dans le RCP du produit, annexé au PUT-RD de l'AP (et disponible en Annexe du rapport). En effet, tous les patients pour lesquelles la donnée est disponible suivent la dose recommandée à 3 mg/kg/deux semaines et aucun n'a eu d'interruption de traitement ou d'adaptation de posologie au cours de l'AP.

## **1.3. Données d'efficacité (suivi)**

Au vu de l'hétérogénéité des patients inclus dans l'AP, caractéristique d'une population traitée en conditions de vie réelle, et de la nature progressive de la maladie, l'évolution des paramètres clés est présentée dans le rapport de manière individuelle pour chaque patient en fonction du temps d'exposition et à l'aide de spaghetti plots.

### **Atteinte pulmonaire :**

Chez les 16 patients traités avec une valeur de DLco (% théorique) disponible à l'initiation de Xenpozyme® (olipudase alfa), 12 (75%) patients montraient une atteinte modérée à sévère (DLco  $\leq$  60% théorique) et 4 (25%) légère (DLco entre > 60% et < 80% théorique).

Les 7 patients adultes pour lesquels une valeur de DLco était disponible avant et après initiation du Xenpozyme® (olipudase alfa), suite à une durée médiane de traitement de 8,7 mois [min 6,9 mois – max 11,5 mois], ont tous montré une évolution favorable : un patient s'est stabilisé et 6 patients ont amélioré leur DLco. L'augmentation médiane observée de DLco est de +20% [min 8% - max 37%] par rapport aux valeurs initiales. Par ailleurs, 3 sur 4 patients initialement sévères (DLco < 40%) sont sortis de cette catégorie, ce qui est un bénéfice important pour ces patients car, comme l'indique le PNDS de la fibrose pulmonaire idiopathique, une diminution de la DLco < 40% est un facteur prédictif connu de mortalité (Cottin V 2017). Le seul patient qui reste pour le moment avec une DLco inférieure à 40%, bien qu'il présente une amélioration de +22% de sa DLco par rapport à la *baseline* est un patient avec une comorbidité pulmonaire (asthme avec un épisode de bronchite entre les deux mesures).

A noter que la stabilisation et l'augmentation de la DLco sont considérées positives dans le contexte d'une maladie pulmonaire évolutive comme l'est l'ASMD. Aucune dégradation de la DLco n'a été observée lors du suivi du traitement par Xenpozyme® (olipudase alfa).

### **Organomégalies :**

Chez les 22 patients traités avec une valeur de la splénomégalie disponible à l'initiation de Xenpozyme® (olipudase alfa), 15 étaient adultes et 7 enfants. La quasi-totalité des patients adultes (n=13/15, 86,7%) présentait une splénomégalie sévère ( $\geq$  18 cm).

Les 11 patients (7 adultes et 4 enfants) pour lesquels une évaluation de l'atteinte splénique était disponible avant et après initiation du Xenpozyme® (olipudase alfa) ont tous montré une diminution de la splénomégalie, suite à une durée médiane de traitement de 8,7 mois [min 3,7 mois – max 22,7 mois]. Sur les 7 patients adultes ayant une valeur de suivi, tous présentaient une splénomégalie sévère au départ et, après avoir initié Xenpozyme® (olipudase alfa), 3 sont déjà sortis de cette catégorie. Ce bénéfice est important à souligner, étant donné que les patients souffrant de splénomégalie sévère ont un risque de décès 6 fois plus élevé que les patients ayant une rate plus petite (odds ratio 6,0 ; IC 95 % 0,81, 44,4) (McGovern MM 2021).

L'évolution individuelle de ces 11 patients est détaillée ci-dessous :

- Normalisation de la taille de la rate chez 3 patients : deux patients pédiatriques et un patient adulte
- Diminution de la splénomégalie chez 7 patients, 5 adultes et 2 enfants : la diminution médiane observée est de -17% [min 3% - max 41%] par rapport aux valeurs initiales
- Stabilisation de la splénomégalie chez un dernier patient adulte

Aucun patient n'a montré une augmentation de la splénomégalie.

Chez les 18 patients traités avec une valeur de la taille de l'hépatomégalie disponible à l'initiation de Xenpozyme® (olipudase alfa), 11 étaient adultes et 7 enfants.

Parmi les 9 patients (5 adultes et 4 enfants) pour lesquels une évaluation de l'atteinte hépatique était disponible avant et après initiation du Xenpozyme® (olipudase alfa), tous ont montré une évolution favorable (une diminution chez 7 patients (y compris normalisation chez 3 patients) et une stabilisation chez 2 patients), après un suivi médian de 10,6 mois [min 3,7 mois – max 25,0 mois].

Aucun patient n'a montré une augmentation de l'hépatomégalie.

#### **Paramètres biologiques :**

Neuf patients (6 adultes et 3 enfants) avaient une évaluation de la numération plaquettaire disponible avant et après initiation du traitement par Xenpozyme® (olipudase alfa), et suite à une durée médiane de 10,6 mois [min 4,2 mois – max 25,0 mois], tous ont montré une évolution favorable (une augmentation de la numération plaquettaire chez 7 patients (y compris une normalisation chez 6) et une stabilisation chez 2 patients).

Pour les autres paramètres biologiques, peu de données de suivi ont été récoltées. A noter que pour l'anémie, deux patients ont normalisé leur anémie sous traitement par Xenpozyme®. Pour l'élévation de LDL-c, 5 patients se sont normalisés, pour les augmentations d'ALAT/ALAT, 6 patients ont normalisé leurs taux sous traitement.

#### **Données de mortalité :**

Aucune donnée de mortalité n'est disponible dans ce rapport car aucun décès n'a été rapporté dans le cadre de l'AP sur la période considérée.

### **1.4. Données de qualité de vie**

Les questionnaires de qualité de vie (PRO) portaient à la fois sur la sévérité initiale des symptômes (PGI-S) et leur évolution sous traitement (PGI-C) par Xenpozyme® (olipudase alfa). Sept patients ont complété un PGI-S et au moins un PGI-C avec une durée de suivi médiane de 7,1 mois [min 6,1 mois – max 12,3 mois]. Deux patients ont complété un PGI-C à 3 mois, sept patients un PGI-C à 6 mois et quatre patients un PGI-C à 12 mois.

Concernant la question sur les **symptômes abdominaux**, sur les 8 réponses obtenues, 75% (6 réponses) sont des améliorations fortes ou modérées, un patient est resté asymptomatique (sans symptômes abdominaux initiaux) et un patient avec des symptômes modérés est resté stable.

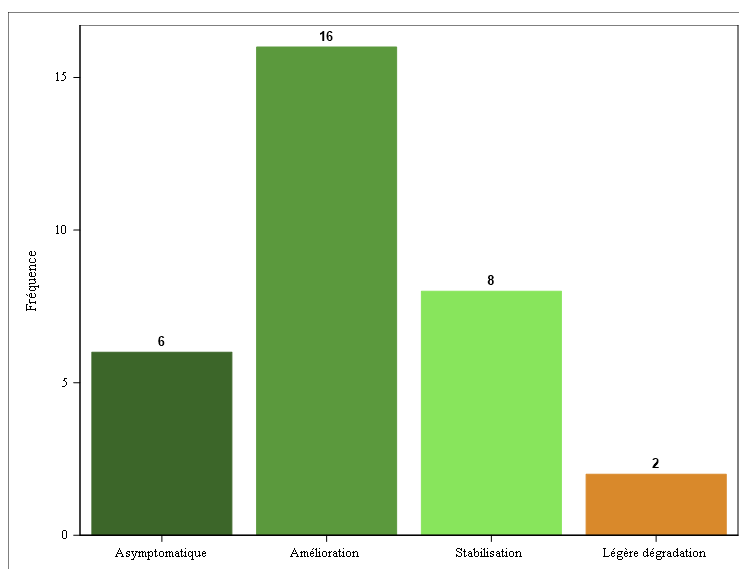
Concernant la question sur les **douleurs corporelles**, sur les 8 réponses obtenues, 5 patients se sont améliorés, 1 patient a eu une légère détérioration et 2 patients sont restés asymptomatiques (sans douleurs corporelles initialement).

Concernant la question sur la **fatigue**, sur les 8 réponses obtenues, 3 patients se sont améliorés, 4 sont restés stables et 1 patient (adulte) ne présentait pas de fatigue à l'initiation et est resté asymptomatique (sans fatigue) après 12 mois sous traitement.

Concernant la question sur l'**essoufflement**, sur les 8 réponses obtenues, 2 patients se sont améliorés, 1 patient s'est légèrement aggravé, 3 patients sont restés stables, et 2 patients sont restés asymptomatiques (sans essoufflement).

La Figure 1 résume les réponses obtenues du PGI-C sur l'évolution des symptômes abdominaux, des douleurs corporelles, de la fatigue et de l'essoufflement. En conclusion, sur un total de 32 réponses obtenues, 22 sont considérées positives (amélioration, n=16 ; le patient reste asymptomatique, n=5 ; stabilisation, n=9) et 2 sont négatives (légère dégradation, n=2).

**Figure 1: Nombre de réponses disponibles (N=32) sur l'évolution des symptômes (PGI-C) au cours du traitement par Xenpozyme® (olipudase alfa)**



PGI-C : disponible en **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** du rapport. N=nombre de réponses obtenues  
Source : adapté à partir de la Figure 5.1 - TFL V1.0 du 30/01/2023.

## **1.5. Données nationales de pharmacovigilance**

Les données nationales de pharmacovigilance portent sur tous les cas de pharmacovigilance (PV) déclarés par les professionnels de santé à Sanofi ainsi que les cas déclarés aux Autorités de Santé en France dans le cadre de l'accès précoce sur la période du 20 mai 2022 au 05 décembre 2022

Entre le 20 mai 2022 et le 05 décembre 2022, 4 cas de pharmacovigilance (PV) ont été rapportés par des professionnels de santé à Sanofi et enregistrés dans la base de données internationale de PV de Sanofi dans le cadre de l'AP de Xenpozyme® (olipudase alfa). Parmi ces 4 cas, 1 cas était considéré comme grave mais non relié au traitement, les 3 autres cas reliés au traitement étaient non graves. Aucun cas n'a conduit à une interruption, un arrêt de traitement ou à un décès.

Les trois cas PV reliés concernaient des effets indésirables non graves observés dans le cadre d'une administration de Xenpozyme® (olipudase alfa) conforme au RCP :

- Un cas de menstruation retardée (l'hypothèse d'une grossesse ayant été écartée ; EI inattendu d'après le document de référence qui est le RCP) accompagné de douleurs des extrémités (EI attendu) chez une femme de 47 ans,
- Un cas de céphalées chez une femme de 51 ans, considéré par le médecin comme lié au traitement (EI attendu),
- Un cas de dosage d'anticorps (anti olipudase alfa) positif chez un homme de 48 ans (EI attendu).

Sur la période du rapport, aucun effet indésirable n'a conduit à une modification de dose, une interruption temporaire ou à l'arrêt du traitement. Aucun cas d'évolution fatale ou mettant en jeu le pronostic vital n'a été rapporté au cours de la période. Aucun cas d'exposition au médicament pendant la grossesse ou au cours de l'allaitement n'a été signalé au cours de l'AP. Aucune situation particulière n'a été rapportée.

## CONCLUSION

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

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

Depuis le 20 mai 2022, Xenpozyme® (olipudase alfa) est disponible en France dans le cadre d'un accès précoce comme traitement enzymatique substitutif à long terme des manifestations non-neurologiques de l'ASMD de type B et A/B chez les patients pédiatriques et adultes. Il est le premier et unique traitement à avoir obtenu l'autorisation de mise sur le marché européenne dans cette même indication (le 24 juin 2022).

Au total 38 patients atteints d'ASMD de type B ou A/B ont été inclus dans l'AP de Xenpozyme® (olipudase alfa) entre son début le 20 mai 2022 et la DLP du présent rapport fixée 6 mois plus tard (le 05 décembre 2022). Aucun refus d'accès à l'AP n'a eu lieu. Parmi ces 38 patients, 31 avaient obtenu une autorisation pour initier le traitement par Xenpozyme® (olipudase alfa) dans le cadre d'une ATU nominative ou d'un accès compassionnel avant de transitionner dans le dispositif d'accès précoce.

Les 38 patients ont été inclus par 27 médecins de 23 établissements, majoritairement (73,9%) des hôpitaux universitaires (CHU). Les demandes provenaient de 5 spécialités différentes (i.e., médecine interne, pédiatrie, pneumologie, endocrinologie et métabolisme, génétique), ce qui démontre une fois de plus l'atteinte systémique de l'ASMD et la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire des patients. Au moment de l'inclusion, 29/38 patients étaient adultes (tous atteints de Type B) et 9/38 pédiatriques (dont 6 de Type B et 3 de Type A/B). Les patients adultes avaient un âge médian de 50,5 ans et les patients pédiatriques de 4,0 ans. Toutefois, il est intéressant de souligner que la maladie est



à révélation pédiatrique pour 63,2% des patients inclus, et notamment pour 52% des adultes chez qui le diagnostic a eu lieu à un âge médian de 8,9 ans.

En analysant les données disponibles avant l'initiation du traitement par Xenpozyme® (olipudase alfa), 96,7% des patients présentaient une splénomégalie, 93,1% une hépatomégalie et 93,5% une atteinte pulmonaire (dont 75% montraient une atteinte modérée à sévère ; i. e., DLco  $\leq$  60%). Un total de 86,2% des patients inclus avaient une association des trois atteintes organiques rapportée à l'inclusion. Une thrombocytopénie était présente chez un peu plus de la moitié (51,6%) des patients avec des données disponibles, tandis que la prévalence de l'anémie était faible (13,3%). Un total de 33,3% des patients présentait une élévation de LDL-c et 40% présentaient une élévation des ASAT/ALAT. De plus, au moment de l'accès à l'AP, 7 enfants sur 9 inclus montraient une insuffisance pondérale. Ainsi, les données de la population incluse dans le présent rapport confirment l'existence d'une atteinte multi-organique au décours de l'ASMD et sont cohérentes avec les données publiées de l'histoire naturelle de la maladie (McGovern MM 2021, Lidove O 2017). Au moment de la DLP, 33/38 patients atteints d'ASMD avaient initié le traitement par Xenpozyme® (olipudase alfa). Huit sur les 33 sont des patients pédiatriques (< 18 ans) et 25/33 sont des adultes ; tous les patients concernés ont atteint la dose cible de 3mg/Kg/toutes les 2 semaines et avaient, au moment du présent rapport, une durée médiane de traitement de 11,7 mois [min 1,3 mois – max 31,0 mois]. Aucune interruption de traitement n'a eu lieu dans la période couverte.

Parmi les patients traités par Xenpozyme® (olipudase alfa), certains présentaient au moment de la DLP des données avant et après l'initiation du traitement, permettant chez ceux-là une analyse de l'évolution des paramètres clés.

Concernant la capacité de diffusion pulmonaire (DLco), 7 patients avaient une valeur avant et après initiation du traitement par Xenpozyme® (olipudase alfa), avec un suivi médian de 8,7 mois [min 6,9 mois – max 11,5 mois], et ils ont tous montré une évolution favorable de leur DLco. L'augmentation médiane de la DLco observée est de +20% [min 8% – max 37%]. Par ailleurs, 3 sur 4 patients initialement sévères (DLco < 40%) sont sortis de cette catégorie et montrent sous traitement une atteinte modérée, ce qui est un marqueur important car, comme l'indique le PNDS de la fibrose pulmonaire idiopathique, une diminution de la DLco < 40% est un facteur prédictif connu de mortalité (Cottin V 2017). Le seul patient qui reste pour le moment avec une DLco < 40%, bien qu'il présente une nette amélioration de sa DLco (+22% par rapport à la valeur d'avant initiation), est un patient avec une comorbidité pulmonaire (asthme avec un épisode de bronchite entre les deux mesures).

En ce qui concerne les organomégalies, 11 patients disposaient d'une donnée avant et après l'initiation du traitement par Xenpozyme® (olipudase alfa) concernant la présence de splénomégalie et 10 patients pour l'hépatomégalie. Tous ont montré une réponse favorable, voire une normalisation de leur splénomégalie chez 3 patients et de leur hépatomégalie chez 4 patients, après un temps médian de suivi respectif de 8,7 mois [min 3,7 mois – max 22,7 mois] pour la splénomégalie et de 10,1 mois [min 3,7 mois – max 14,3 mois] pour l'hépatomégalie. Sur les 7 patients adultes ayant une valeur de suivi, tous présentaient une splénomégalie sévère au départ et, après avoir initié Xenpozyme® (olipudase alfa), 3 sont déjà sortis de cette catégorie. Ce bénéfice est important à souligner, étant donné que les patients souffrant de splénomégalie sévère ont un risque de décès 6 fois plus élevé que les patients ayant une rate plus petite (McGovern MM 2021).

Enfin, 7/9 patients (77,8%) avec une thrombocytopénie initiale ont présenté une amélioration, voire une normalisation de la numération plaquettaire, après un suivi médian de 10,6 mois [min 4,2 mois – max 25 mois].

Aucun patient n'a montré une dégradation de la DLco ni une augmentation de la splénomégalie ou de l'hépatomégalie, ni aggravation de la thrombocytopénie. Ces résultats sont encourageants et

cohérents avec les résultats d'efficacité et de sécurité démontrés dans les études de développement de Xenpozyme® (olipudase alfa) (Diaz GA 2021, Wasserstein M 2022).

La perception des patients traités sur le changement global de leurs symptômes liés à sa maladie, mesurée par le PGI-C, a permis d'obtenir un total de 32 réponses dont 30 sont positives.

Par ailleurs, seuls trois cas de pharmacovigilance (PV) non graves avec EI reliés ont été rapportés dans le cadre de cet AP sur la période de ce rapport dont un cas de présence d'anticorps anti-olipudase alfa, un cas de céphalées et un cas de douleurs des extrémités associées à un retard de règles. A noter qu'aucune interruption temporaire de traitement n'a été rapportée dans la période analysée, ni aucun arrêt définitif de traitement, ni aucun décès. Ces effets indésirables sont pour la plupart des effets attendus et décrits dans le RCP. Les données de sécurité recueillies au cours de cet AP sont donc cohérentes avec le profil de sécurité connu de Xenpozyme® (olipudase alfa) décrit dans le RCP.

Compte tenu de l'ensemble des données décrites, les 38 patients (adultes et pédiatriques) atteints d'ASMD chronique (de type B ou de type A/B) inclus dans l'AP de Xenpozyme® (olipudase alfa) présentent des atteintes conformes à celles décrites dans la littérature. Sous traitement, les résultats disponibles montrent une efficacité au niveau de l'atteinte multi-organique et de la perception de la maladie par le patient et une sécurité du produit favorables. Les résultats sont cohérents avec ceux rapportés dans les études de développement de Xenpozyme® (olipudase alfa) (Diaz GA 2021, Wasserstein M 2022).

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

## REFERENCES

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