

INFORMATION IMPORTANTE PRODUIT

Gentilly, le 24/09/25

A l'attention des pharmaciens hospitaliers

Objet Tension d'approvisionnement en XENPOZYME 20 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion / Importation de la spécialité XENPOZYME® commercialisée par Sanofi dans d'autres pays

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

Dans le contexte actuel d'une tension d'approvisionnement en XENPOZYME 20 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, Sanofi Winthrop Industrie met à disposition à titre exceptionnel et transitoire, sur le dernier trimestre 2025 en accord avec l'ANSM, la spécialité **XENPOZYME 20 mg, powder for concentrate for solution for infusion** initialement destinée à d'autres marchés de l'Union Européenne.

La composition de cette spécialité est identique d'un point de vue quantitatif (20 mg d'olipudase alpha par flacon) et qualitatif à la spécialité commercialisée en France.

Les éléments de conditionnement, y compris la notice de la spécialité importée sont rédigés en anglais.

Le pictogramme grossesse n'est pas présent sur la spécialité importée.

Cependant, tout comme la spécialité commercialisée en France, **cette spécialité n'est pas recommandée pendant la grossesse et chez les adolescentes et les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace, sauf si les bénéfices potentiels pour la mère sont supérieurs aux risques potentiels, y compris ceux pour le fœtus.**

Le Résumé des Caractéristiques du Produit de la spécialité commercialisée en France est disponible sur la base de données publiques de médicament au lien suivant : [Base de Données Publique des Médicaments](#)

Aussi, pour toute demande d'information, nous vous invitons à contacter notre Département d'Information Médicale et Scientifique du lundi au vendredi de 9h à 18h aux numéros suivants :

- Depuis la métropole : 
- Depuis les DROM-COM : 

Vous pouvez également nous adresser directement vos demandes d'information médicale en utilisant notre formulaire de contact.

Ce formulaire est disponible sur le site [sanofi.fr](http://www.sanofi.fr), dans la rubrique « nous contacter » (<http://www.sanofi.fr/fr/nous-contacter>), en cliquant sur le lien surligné en bleu, affiché avant les numéros de téléphone de l'information médicale.

Sanofi Winthrop Industrie prend en charge l'exploitation de cette spécialité importée, en ce qui concerne notamment l'information médicale, la pharmacovigilance et les réclamations éventuelles.

Déclaration des effets indésirables

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou directement sur www.signalement-sante.gouv.fr en précisant le nom et le numéro de lot du produit.



Pour plus d'information sur les médicaments, consultez ansm.sante.fr ou base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr

Conscient des désagréments engendrés par cette situation, nous vous remercions pour votre compréhension et vous prions de croire, Madame, Monsieur et Cher Confrère, à l'assurance de nos salutations distinguées.

Electronically signed by: Jean-
Marc LACROIX

Reason: Signature

Jean-Marc LACROIX Date: Sep 24, 2025 15:33:45 GMT+2

Jean-Marc LACROIX

Pharmacien Délégué

Site exploitant de Sanofi Winthrop Industrie

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

Etablissement exploitant : 82, Avenue Raspail – Bâtiment V1 1 1 2 1 3 – 94250 Gentilly, France – Tél : +33 (0)1.57.63.33.33 - Siret : 775 662 257 00408 – Code APE 46.46 Z – www.sanofi.fr
Siège social : 82, Avenue Raspail 94250 Gentilly, France – Tél : + 33 (0)1.41.24.70.00 - Société anonyme au capital de 463 631 520 euros – R.C.S. Créteil 775 662 257 - Code APE 21.20Z –
N° intracommunautaire : FR 45 775 662 257 - www.sanofi.com

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xenpozyme 4 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
Xenpozyme 20 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Xenpozyme 4 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
Chaque flacon contient 4 mg d'olipudase alfa*.

Excipient à effet notoire

Chaque flacon contient 0,60 mg de sodium.

Xenpozyme 20 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
Chaque flacon contient 20 mg d'olipudase alfa*.

Excipient à effet notoire

Chaque flacon contient 3,02 mg de sodium.

Après reconstitution, chaque flacon contient 4 mg d'olipudase alfa par mL. Chaque flacon doit être dilué avant utilisation (voir rubrique 6.6).

*L'olipudase alfa est une sphingomyélinase acide humaine recombinante produite dans une lignée cellulaire d'ovaire de hamster chinois (*Chinese Hamster Ovary*, CHO) par la technologie de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion (Poudre à diluer).
Poudre lyophilisée, blanc à blanc cassé.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Xenpozyme est indiqué en tant que 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.

4.2 Posologie et mode d'administration

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

approprié pour prendre en charge les réactions sévères potentielles telles que les réactions d'hypersensibilité 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.

Le traitement par Xenpozyme doit toujours être instauré selon un schéma d'escalade de dose (voir ci-dessous) afin de minimiser le risque de réactions associées à la perfusion, y compris les réactions de phase aiguë et les augmentations des transaminases hépatiques. Toutes les instructions pour la posologie et l'administration (voir ci-dessous), la préparation et la manipulation (voir rubrique 6.6) doivent être suivies afin d'éviter le risque de surdosage (voir rubrique 4.9). Veuillez noter que l'escalade de dose chez les patients pédiatriques est différente de celle chez les adultes. En plus du schéma d'escalade de dose, chaque dose doit être administrée en utilisant un débit de perfusion échelonné (voir Tableaux 3 et 4).

En cas d'oubli de doses, voir également ci-dessous. La perfusion à domicile pour les patients ne doit être envisagée qu'après la phase d'escalade de dose.

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 2A :

Tableau 2A : 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 ≤ 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 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 = $30 \times (\text{taille réelle en m})^2$

Exemple :

Pour un patient avec :

IMC de 38

Poids corporel de 110 kg

Taille de 1,7 m.

La dose à administrer sera calculée en utilisant un poids corporel égal à $30 \times 1,7^2 = 86,7$ kg.

Doses manquées

Une dose est considérée comme manquée lorsqu'elle n'est pas administrée dans les 3 jours suivant la date prévue. En cas de dose manquée de Xenpozyme, la dose suivante doit être administrée comme décrit ci-dessous dès que possible. Par la suite, les administrations doivent être programmées toutes les 2 semaines à partir de la date de la dernière administration. Le schéma d'escalade de dose pour l'administration de Xenpozyme prévient une libération rapide de catabolites, qui peut entraîner une toxicité grave telle qu'une inflammation hépatique/élévation des transaminases, des réactions associées à la perfusion graves et potentiellement mortelles, voire le décès (voir sections 4.4, 4.8 et 4.9). Un patient pour lequel les catabolites n'auraient pas été suffisamment réduits ou qui présenterait une suspicion de nouvelle accumulation, en raison de doses manquées, doit reprendre le traitement à une dose plus faible.

Tableau 2B : Recommandations de dosage de Xenpozyme pour les patients adultes et pédiatriques après une ou plusieurs dose(s) manquée(s).

Doses manquées consécutives	Phase d'escalade de dose	Phase d'entretien
Si 1 perfusion est manquée* :	La dernière dose tolérée doit être administrée, avant la reprise de l'escalade de dose selon le schéma posologique chez	La dose d'entretien doit être administrée et le calendrier de traitement ajusté en conséquence.

	les adultes (Tableau 1) ou chez les patients pédiatriques (Tableau 2A).	
Si 2 perfusions consécutives sont manquées*:	Un niveau de dose inférieur à la dernière dose tolérée (en utilisant une dose minimale de 0,3 mg/kg) doit être administré, avant la reprise de l'escalade de dose conformément au Tableau 1 ou au Tableau 2A.	Une dose inférieure à la dose d'entretien (c.-à-d. 2 mg/kg) doit être administrée. Puis, pour les perfusions suivantes, la dose d'entretien (3 mg/kg) doit être administrée toutes les 2 semaines.
Si 3 perfusions consécutives ou plus sont manquées*:	Pour les patients adultes qui n'ont pas terminé le schéma d'escalade de dose, recommencer le schéma d'escalade de dose en commençant par la première dose d'escalade décrite dans le Tableau 1. Pour les patients pédiatriques qui n'ont pas terminé le schéma d'escalade de dose, recommencer le schéma d'escalade de dose en commençant par la première dose d'escalade décrite dans le Tableau 2A.	Pour les patients adultes qui ont manqué 3 doses d'entretien consécutives ou plus, pendant lesquelles la sphingomyéline aurait pu s'accumuler à nouveau, il est conseillé au médecin traitant de recommencer le schéma d'escalade de dose en commençant par la première dose d'escalade décrite dans le Tableau 1. Pour les patients pédiatriques qui ont manqué 3 doses d'entretien consécutives ou plus, pendant lesquelles la sphingomyéline aurait pu s'accumuler à nouveau, il est conseillé au médecin traitant de recommencer le schéma d'escalade de dose en commençant par la première dose d'escalade décrite dans le Tableau 2A.

*Si la prochaine perfusion planifiée après une dose manquée est une dose de 0,3 ou 0,6 mg/kg, cette dose doit être administrée deux fois conformément au Tableau 1 et au Tableau 2A.

Surveillance des taux de transaminases

Les taux de transaminases (alanine aminotransférase [ALAT] et aspartate aminotransférase [ASAT]) doivent être recueillis avant l'initiation du traitement et surveillés pendant toute la phase d'escalade de dose (voir rubrique 4.4). Si les taux de transaminases avant perfusion sont augmentés par rapport à la valeur initiale et > 2 fois la limite supérieure de la normale (LSN), la posologie de Xenpozyme peut être ajustée (répétition ou réduction de la dose précédente) ou le traitement peut être temporairement interrompu en fonction de l'élévation des transaminases. Si un patient nécessite un ajustement de posologie ou une interruption du traitement, la reprise du traitement doit suivre le schéma d'escalade de dose indiqué dans le Tableau 1 et le Tableau 2A pour les patients adultes et pédiatriques, respectivement, ainsi que les recommandations en cas de doses manquées (voir section Doses manquées).

Populations particulières

Patients âgés

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

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

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

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.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

Après reconstitution et dilution, la solution est administrée par perfusion intraveineuse. Les débits de perfusion doivent être augmentés progressivement pendant la perfusion uniquement en l'absence de réactions associées à la perfusion (en cas de réactions associées à la perfusion, voir la rubrique 4.4). Le débit de perfusion et la durée de la perfusion (+/- 5 min) pour chaque étape de perfusion sont détaillés dans le Tableau 3 et le Tableau 4.

Lors de la détermination du débit de perfusion dans les Tableaux 3 et 4, utiliser le niveau de dose à partir du schéma d'escalade de dose, disponible soit dans le Tableau 1 (patients adultes) soit dans le Tableau 2A (patients pédiatriques).

Tableau 3 : Débit de perfusion et durée de la perfusion chez les patients adultes

Dose* (mg/kg)	Débit de perfusion Durée de la perfusion				Durée approximative de la perfusion
	étape 1	étape 2	étape 3	étape 4	
0,1	20 mL/h pendant 20 min	60 mL/h pendant 15 min	NA	NA	35 min
0,3 à 3	3,33 mL/h pendant 20 min	10 mL/h pendant 20 min	20 mL/h pendant 20 min	33,33 mL/h pendant 160 min	220 min

h : heure ; min : minute ; NA : Non applicable

*Niveau de dose à partir du schéma d'escalade de dose dans le Tableau 1

Tableau 4 : Débit de perfusion et durée de la perfusion chez les patients pédiatriques

Dose* (mg/kg)	Débit de perfusion Durée de la perfusion				Durée approximative de la perfusion
	Etape 1	Etape 2	Etape 3	Etape 4	
0,03	0,1 mg/kg/h pour toute la durée de la perfusion	NA	NA	NA	18 min
0,1	0,1 mg/kg/h pendant 20 min	0,3 mg/kg/h au- delà	NA	NA	35 min
0,3	0,1 mg/kg/h pendant 20 min	0,3 mg/kg/h pendant 20 min	0,6 mg/kg/h au-delà	NA	60 min
0,6	0,1 mg/kg/h pendant 20 min	0,3 mg/kg/h pendant 20 min	0,6 mg/kg/h pendant 20 min	1 mg/kg/h au-delà	80 min
1					100 min
2					160 min
3					220 min

h : heure ; min : minute ; NA : Non applicable

*Niveau de dose à partir du schéma d'escalade de dose dans le Tableau 2A

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).

À la fin de la perfusion (une fois la seringue ou la poche de perfusion vide), la ligne de perfusion doit être rincée avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour préparations injectables en utilisant le même débit de perfusion que celui utilisé lors de la dernière partie de la perfusion.

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 le débit de perfusion utilisés à domicile doivent rester identiques à ceux utilisés dans le cadre hospitalier 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 car les perfusions suivantes pourraient devoir être effectuées dans un cadre hospitalier.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à l'olipudase alfa ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 mettant en jeu le pronostic vital (réaction anaphylactique) (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro du lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Absence de passage de la barrière hémato-encéphalique

Xenpozyme n'est pas susceptible de traverser la barrière hémato-encéphalique ou de moduler les manifestations de la maladie au niveau du SNC.

Réactions associées à la perfusion (RAP)

Au cours des études cliniques, environ 60 % des patients traités par Xenpozyme ont présenté des RAP. Ces RAP comprenaient des réactions d'hypersensibilité et des réactions de phase aiguë (voir rubrique 4.8). Les RAP les plus fréquentes étaient : céphalées, urticaire, fièvre, nausées et vomissements (voir rubrique 4.8). Les RAP sont généralement survenues entre le moment de la perfusion et jusqu'à 24 heures après la fin de la perfusion.

Des effets indésirables graves, incluant le décès, sont survenus après un surdosage pendant la phase d'escalade de dose (voir rubriques 4.2 et 4.9).

Hypersensibilité/ anaphylaxie

Des réactions d'hypersensibilité, dont l'anaphylaxie, ont été signalées chez des patients traités par Xenpozyme (voir rubrique 4.8). Au cours des études cliniques, des réactions d'hypersensibilité sont survenues chez 9 (22,5 %) patients adultes et 9 (45 %) patients pédiatriques, dont un patient pédiatrique qui a présenté une anaphylaxie.

Conduite à tenir

Les patients doivent être étroitement surveillés pendant la perfusion et pendant une période de temps appropriée après la perfusion, en fonction de l'évaluation clinique. Les patients doivent être informés des symptômes potentiels d'hypersensibilité/ d'anaphylaxie et qu'ils doivent solliciter des soins médicaux immédiats en cas d'apparition de symptômes. La conduite à tenir en cas de RAP doit être basée sur la sévérité des signes et des symptômes et peut inclure une interruption temporaire de la perfusion de Xenpozyme, une diminution du débit de perfusion et/ou un traitement médical approprié.

En cas d'hypersensibilité ou d'anaphylaxie sévère, Xenpozyme doit être arrêté immédiatement et un traitement médical approprié doit être mis en place. Le patient ayant présenté une anaphylaxie au cours de l'étude clinique a suivi un protocole de désensibilisation personnalisé qui lui a permis de reprendre le traitement à long terme par Xenpozyme à la dose d'entretien recommandée. Le médecin prescripteur doit évaluer les risques et les bénéfices d'une reprise du traitement par Xenpozyme après une anaphylaxie ou une réaction d'hypersensibilité sévère. Si une reprise de l'administration de Xenpozyme est envisagée après une anaphylaxie, le médecin prescripteur doit contacter le représentant local de Sanofi pour obtenir des conseils sur la réadministration. Chez ces patients, il convient de faire preuve d'une extrême prudence, en ayant à disposition des mesures de réanimation appropriées, en cas de reprise de l'administration de Xenpozyme.

En cas de RAP légères ou modérées, le débit de perfusion peut être ralenti ou la perfusion temporairement arrêtée, la durée de chaque étape de perfusion peut être augmentée et/ou la dose de Xenpozyme peut être réduite. Si un patient nécessite une réduction de la dose, une nouvelle escalade de dose doit suivre le schéma d'escalade de dose indiqué dans le Tableau 1 et le Tableau 2A pour les patients adultes et pédiatriques, respectivement (voir rubrique 4.2).

Les patients peuvent recevoir une prémédication par des antihistaminiques, des antipyrétiques et/ou des glucocorticoïdes afin de prévenir ou réduire les réactions allergiques.

Immunogénicité

Des patients adultes et pédiatriques ont développé des anticorps anti-médicament (*anti-drug antibodies*, ADA) au cours des essais cliniques (voir rubrique 4.8). Des RAP et des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir indépendamment du développement d'ADA. La majorité des RAP et des réactions d'hypersensibilité étaient légères ou modérées et ont été prises en charge selon des pratiques cliniques standard.

La recherche des ADA de type IgE peut être envisagée pour les patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité sévère à l'olipudase alfa.

Tandis qu'aucune perte d'efficacité n'a été rapportée pendant les études cliniques, la recherche des ADA de type IgG peut être envisagée en cas de perte de réponse au traitement.

Augmentation transitoire des transaminases

Des augmentations transitoires des transaminases (ALAT ou ASAT) dans les 24 à 48 heures suivant les perfusions ont été rapportées pendant la phase d'escalade de dose avec Xenpozyme dans les études cliniques (voir rubrique 4.8). Lors de la perfusion suivante programmée, ces taux élevés de transaminases étaient généralement revenus aux taux observés avant la perfusion de Xenpozyme.

Les taux de transaminases (ALAT et ASAT) doivent être mesurés dans le mois précédant l'initiation du traitement par Xenpozyme (voir rubrique 4.2). Lors de l'escalade de dose ou de la reprise du traitement après des doses manquées, les taux de transaminases doivent être mesurés dans les 72 heures précédant la prochaine perfusion de Xenpozyme planifiée. Si pendant l'escalade de dose le taux de transaminases initial ou avant perfusion est > 2 fois la limite supérieure de la normale (LSN), des taux de transaminases additionnels doivent alors être mesurés dans les 72 heures suivant la fin de la perfusion. Si les taux de transaminases avant la perfusion sont supérieurs à la valeur initiale et > 2 fois la LSN, la dose de Xenpozyme peut être ajustée (reprise de la dose antérieure ou réduction de la dose) ou le traitement peut être temporairement interrompu, en fonction de l'élévation des transaminases (voir rubrique 4.2).

Une fois la dose d'entretien recommandée atteinte, le dosage des transaminases peut être effectué dans le cadre de la prise en charge clinique de routine de l'ASMD.

Teneur en sodium

Ce médicament contient 0,60 mg de sodium par flacon de 4 mg ou 3,02 mg de sodium par flacon de 20 mg, équivalant à 0,03 et 0,15 %, respectivement, de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte ou un adolescent, et $\leq 0,08\%$ et $\leq 0,38\%$, respectivement, de l'apport alimentaire quotidien maximal acceptable en sodium pour les enfants âgés de moins de 16 ans.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interactions médicamenteuses n'a été réalisée. L'olipudase alfa étant une protéine humaine recombinante, aucune interaction médicamenteuse médiée par le cytochrome P450 n'est attendue.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Il est conseillé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 14 jours après la dernière dose si Xenpozyme est arrêté.

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de l'olipudase alfa chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Xenpozyme n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace, sauf si les bénéfices potentiels pour la mère sont supérieurs aux risques potentiels, y compris ceux pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si l'olipudase alfa est excrétée dans le lait maternel. L'olipudase alfa a été détectée dans le lait de souris en lactation (voir rubrique 5.3). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement par Xenpozyme en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement maternel pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'y a pas de données disponibles chez l'homme concernant les effets de l'olipudase alfa sur la fertilité des hommes et des femmes. Les données des études effectuées chez l'animal ne montrent aucun effet nocif direct ou indirect sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Une hypotension ayant été rapportée lors des études cliniques, Xenpozyme peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

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 sévères liées à une hypersensibilité était plus élevée chez les patients pédiatriques que chez les adultes. Un patient adulte a arrêté le traitement en raison d'événements indésirables récurrents de rash.

Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés étaient les suivants : céphalées (31,7%), urticaire (26,7%), fièvre (25%), nausées (20%), douleurs abdominales (16,7%), vomissements (16,7%), prurit (13,3%), myalgies (13,3%), rash (11,7%), douleurs abdominales hautes (10%), érythème (10%), et augmentation du taux de protéine C-réactive (11,7%).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

L'analyse groupée de la sécurité d'emploi réalisée à partir de 4 études cliniques (une étude de tolérance chez des patients adultes, ASCEND, ASCEND-Pends et une étude d'extension chez des patients adultes et pédiatriques) incluait un total de 60 patients (40 patients adultes et 20 patients pédiatriques) traités par Xenpozyme à des doses allant jusqu'à 3 mg/kg toutes les 2 semaines.

Les effets indésirables rapportés dans le cadre de l'analyse poolée de la sécurité d'emploi lors des études cliniques sont présentés dans le Tableau 5 par classe de systèmes d'organes et par catégorie de fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 5 : Effets indésirables chez des patients traités par Xenpozyme dans le cadre de l'analyse poolée des études cliniques

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	
	Très fréquent	Fréquent
Affections du système immunitaire		Anaphylaxie et hypersensibilité
Affections du système nerveux	Céphalées	
Affections oculaires		Hyperémie oculaire, gêne oculaire, prurit de l'oeil
Affections cardiaques		Palpitations, tachycardie
Affections vasculaires		Hypotension, bouffées de chaleur, bouffées congestives
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		(Edème pharyngé, gonflement pharyngé, sensation de gorge serrée, sibilances, irritation du larynx, dyspnée, irritation de la gorge
Affections gastro-intestinales	Nausées, douleurs abdominales, vomissements, douleurs abdominales hautes	Diarrhée, gêne abdominale, douleur gastro-intestinale
Affections hépatobiliaires		Hépatalgie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Urticaire, prurit, rash, érythème	Angioedème, érythème pigmenté fixe, rash papuleux, rash maculeux, rash maculopapuleux, rash érythémateux, rash prurigineux, rash morbilliforme, papule, macule
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Myalgies	Douleur osseuse, arthralgie, dorsalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre	Douleur, frissons, douleur au site de perfusion, réaction au site de perfusion, prurit au site de perfusion, gonflement au site de perfusion, fatigue, asthénie
Investigations	Protéine C-réactive augmentée	Alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, ferritine sérique augmentée, taux de protéine C-réactive anormal, température augmentée

Description de certains effets indésirables

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

Des RAP ont été rapportées chez 57,5 % des patients adultes et chez 65 % des patients pédiatriques. Les symptômes de RAP les plus fréquemment rapportés chez les patients adultes étaient : céphalées (25 %), nausées (17,5 %), urticaire (17,5 %), myalgie (12,5 %), arthralgie (10 %), fièvre (10 %), prurit (10 %), vomissements (7,5 %), douleurs abdominales (7,5 %), érythème (7,5 %) et fatigue (7,5 %). Les symptômes de RAP les plus fréquemment rapportés chez les patients pédiatriques étaient : fièvre (40 %), urticaire (40 %), vomissements (30 %), protéine C-réactive augmentée (20 %), céphalées (20 %), nausées (20 %), érythème (15 %), rash (15 %), ferritine sérique augmentée (15 %), douleurs abdominales (10 %), et prurit (10 %). 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 30 % des patients, 22,5 % 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 (25 %), le prurit (10 %), l'érythème (10 %) et le rash (8,3 %).

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 46,9 % 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, 19 patients adultes sur 40 (47,5%) et 15 patients pédiatriques sur 20 (75%) traités avec Xenpozyme ont développé des anticorps anti-médicament (*anti-drug antibodies*, ADA). Le délai médian de séroconversion à partir de la première perfusion de Xenpozyme était d'environ 52 semaines chez les adultes et d'environ 12 semaines chez les patients pédiatriques. La majorité des patients positifs aux ADA (16 patients adultes sur 19 et 10 patients pédiatriques sur 15) présentaient une faible réponse en ADA (titre maximal ≤ 400) ou sont revenus à un statut négatif aux ADA. Trois patients adultes positifs aux ADA et quatre patients pédiatriques positifs aux ADA ont développé des réponses intermédiaires aux ADA (le titre maximal variait entre 800 et 6400). Huit des 19 patients adultes positifs aux ADA et 9 des 15 patients pédiatriques positifs aux ADA ont développé des anticorps neutralisants (AcN) inhibant l'activité de l'olipudase alfa. Seuls 2 patients adultes et 3 patients pédiatriques ont développé des AcN plus d'une fois. 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 apparues au cours du traitement que chez ceux qui n'en avaient pas développé (70,6 % contre 46,2 %).

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

La durée médiane d'exposition était de 4,95 ans (intervalle : 0,4 à 9,6 ans) chez les patients adultes et de 6,15 ans (intervalle : 4,3 à 8,2 ans) chez les patients pédiatriques. 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.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via **le système national de déclaration – voir Annexe V.**

4.9 Surdosage

Des cas de surdosage de Xenpozyme ont été rapportés chez des patients pédiatriques pendant l'escalade de dose. Certains de ces patients ont présenté des effets indésirables graves, y compris le décès, dans les 24 heures suivant le début du traitement. Les principales observations cliniques comprenaient une insuffisance respiratoire, une hypotension, des élévations significatives des tests de la fonction hépatique et des hémorragies gastro-intestinales.

Il n'y a pas d'antidote spécifique connu en cas de surdosage avec Xenpozyme. En cas de surdosage, la perfusion doit être arrêtée immédiatement et le patient doit être étroitement surveillé en milieu hospitalier afin de détecter le développement de RAP, y compris les réactions de phase aiguë. Pour la prise en charge des effets indésirables, voir rubriques 4.4 et 4.8.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Autres produits liés au tractus digestif et au métabolisme, Enzymes, code ATC : A16AB25

Mécanisme d'action

L'olipudase alfa est une sphingomyélinase acide humaine recombinante qui réduit l'accumulation de sphingomyéline (SM) dans les organes des patients atteints de déficit en sphingomyélinase acide (ASMD).

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité de l'olipudase alfa a été évaluée dans 3 études cliniques (étude ASCEND chez des patients adultes, étude ASCEND-Peds chez des patients pédiatriques et une étude d'extension chez des patients adultes et pédiatriques) portant sur un total de 61 patients atteints d'ASMD.

Étude clinique chez des patients adultes

L'étude ASCEND est une étude de phase II/III multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, à doses répétées, conduite chez des patients adultes atteints d'ASMD de type A/B et B. Au total, 36 patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir soit Xenpozyme, soit un placebo. Le traitement a été administré aux deux groupes en perfusion intraveineuse une fois toutes les 2 semaines. Chez les patients recevant l'olipudase alfa, la dose a été augmentée de 0,1 mg/kg jusqu'à une dose cible de 3 mg/kg. L'étude a été divisée en 2 périodes consécutives : une période d'analyse principale (PAP) randomisée, contrôlée par placebo, en double aveugle, d'une durée de 52 semaines, suivie d'une période d'extension du traitement (PET) d'une durée maximale de 4 ans.

Les patients randomisés dans le bras placebo dans la PAP sont passés au traitement actif dans la PET pour atteindre la dose cible de 3 mg/kg, tandis que les patients du bras originel Xenpozyme ont continué le traitement.

Les patients inclus dans l'étude avaient une capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone (DLco) ≤ 70 % de la valeur normale prédite, un volume splénique ≥ 6 multiples de la normale (MN) mesuré par imagerie par résonance magnétique (IRM) et des scores ≥ 5 pour le score lié à la splénomégalie (*splenomegaly related score*, SRS). Dans l'ensemble, à l'inclusion, les caractéristiques démographiques et celles de la maladie étaient similaires entre les deux groupes de traitement. L'âge médian des patients était de 30 ans (intervalle : 18 à 66 ans). L'âge moyen (écart-type, ET) au moment du diagnostic de l'ASMD était de 18 (18,4) ans. A l'inclusion dans l'étude, des manifestations neurologiques ont été observées chez 9 patients adultes sur 36 (25%) présentant un diagnostic clinique compatible avec un ASMD de type A/B. Les 27 patients restants présentaient un diagnostic clinique compatible avec un ASMD de type B.

Cette étude comprenait 2 critères principaux d'évaluation de l'efficacité indépendants : la variation en pourcentage de la DLco (en % de la valeur normale prédite) et du volume splénique (en MN), mesuré par IRM, entre l'inclusion et la semaine 52.

Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité incluaient la variation en pourcentage du volume hépatique (en MN) et la numération plaquettaire entre l'inclusion et la semaine 52. Les paramètres pharmacodynamiques (taux de céramide et de lyso-sphingomyéline [une forme désacylée de la SM]) ont également été évalués.

Des améliorations de la variation moyenne en pourcentage de la DLco en % de la valeur prédite ($p = 0,0004$) et du volume splénique ($p < 0,0001$), ainsi que du volume hépatique moyen ($p < 0,0001$) et de la numération plaquettaire ($p = 0,0185$) ont été observées dans le groupe Xenpozyme par rapport au groupe placebo pendant la période d'analyse principale de 52 semaines. Une amélioration significative de la variation moyenne en pourcentage de DLco en % de la valeur prédite, du volume splénique, du volume hépatique et de la numération plaquettaire a été constatée à la semaine 26 du traitement, la première évaluation du critère d'évaluation après administration.

Les résultats de la PAP à la semaine 52 sont détaillés dans le Tableau 6.

Tableau 6 - Valeurs moyennes (ET) des critères d'évaluation de l'efficacité à l'inclusion et variation moyenne en pourcentage calculée par la méthode des moindres carrés (MC) (ET) entre l'inclusion et la semaine 52

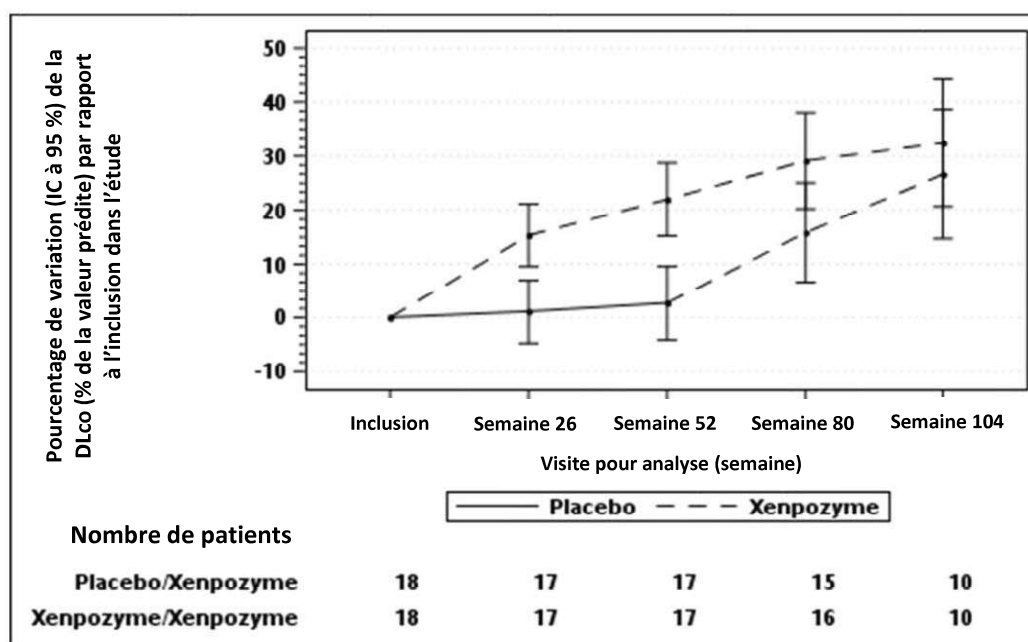
	Placebo (n = 18)	Xenpozyme (n = 18)	Différence [IC à 95 %]	Valeur de p*
Critères d'évaluation principaux				
DLco moyenne en % de la valeur prédite à l'inclusion dans l'étude	48,5 (10,8)	49,4 (11,0)	NA	NA
Pourcentage de variation de la DLco en % de la valeur prédite entre l'inclusion dans l'étude et la semaine 52	3,0 (3,4)	22,0 (3,3)	19,0 (4,8) [9,3 ; 28,7]	0,0004
Volume splénique moyen (MN) à l'inclusion dans l'étude	11,2 (3,8)	11,7 (4,9)	NA	NA
Pourcentage de variation du volume splénique entre l'inclusion dans l'étude et la semaine 52	0,5 (2,5)	-39,4 (2,4)	-39,9 (3,5) [-47,1 ; -32,8]	< 0,0001
Critères d'évaluation secondaires				
Volume hépatique moyen (MN) à l'inclusion dans l'étude	1,6 (0,5)	1,4 (0,3)	NA	NA
Pourcentage de variation du volume hépatique entre l'inclusion dans l'étude et la semaine 52	-1,5 (2,5)	-28,1 (2,5)	-26,6 (3,6) [-33,9 ; -19,3]	< 0,0001
Numération plaquettaire moyenne (10 ⁹ /l) à l'inclusion dans l'étude	115,6 (36,3)	107,2 (26,9)	NA	NA
Pourcentage de variation du la numération plaquettaire entre l'inclusion dans l'étude et la semaine 52	2,5 (4,2)	16,8 (4,0)	+14,3 (5,8) [2,6 ; 26,1]	0,0185

*Statistiquement significatif après ajustement pour multiplicité

En outre, la lyso-sphingomyéline, qui est substantiellement élevée dans le plasma des patients atteints d'ASMD, a diminué de manière significative, reflétant une réduction de la teneur en sphingomyéline dans les tissus. La variation moyenne en pourcentage calculée par la méthode des MC entre l'inclusion dans l'étude et la semaine 52 (ET) du taux plasmatique de lyso-sphingomyéline avant la perfusion était de -77,7 % (3,9) dans le groupe de patients traités par Xenpozyme contre -5,0 % (4,2) dans le groupe placebo. La teneur en sphingomyéline dans le foie, évaluée par histopathologie, a diminué de 92,0 % (ET : 8,1) entre l'inclusion dans l'étude et la semaine 52 dans le groupe de patients traités par Xenpozyme (contre une augmentation de 10,3 % (ET : 7,8) dans le groupe placebo).

Dix-sept des 18 patients ayant reçu le placebo et 18 sur 18 patients ayant reçu l'olipudase alfa pendant 52 semaines (PAP) ont respectivement démarré ou continué le traitement par olipudase alfa sur une période de temps allant jusqu'à 4 ans. Les effets durables de l'olipudase alfa sur les critères d'évaluation de l'efficacité jusqu'à la semaine 104 sont présentés dans les Figures 1 et 2 et dans le Tableau 7.

Figure 1 : Courbe des moyennes des MC (IC à 95 %) de la variation en pourcentage de la DLco (% de la valeur prédite) entre l'inclusion et la semaine 104 - Population ITTm

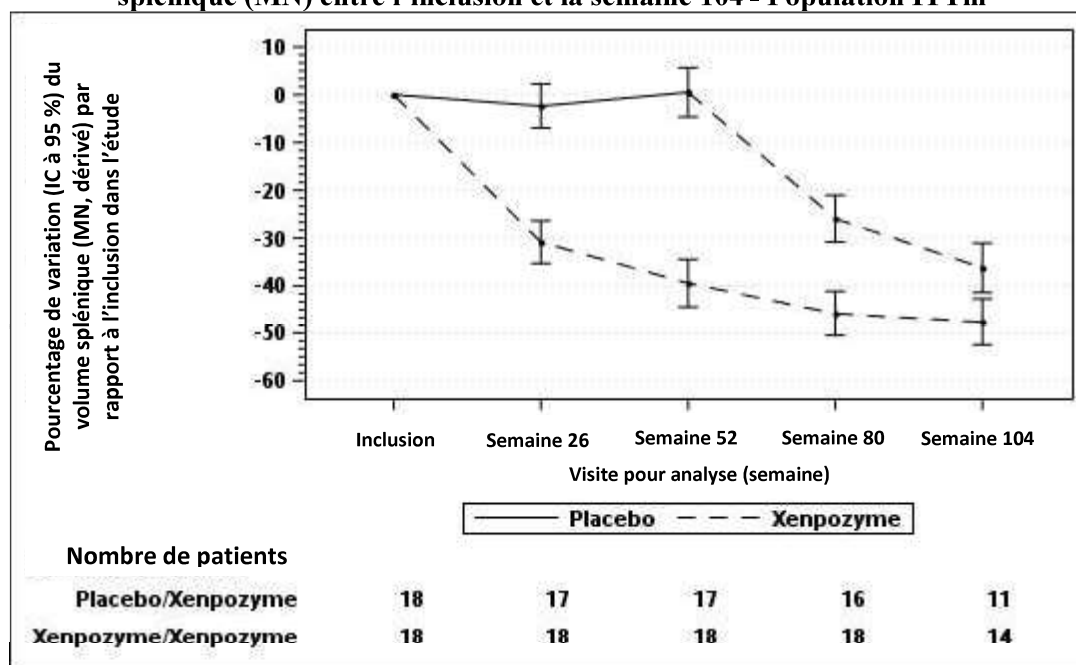


Les barres verticales représentent les IC à 95 % pour les moyennes des MC.

Les moyennes des MC et les IC à 95 % sont basés sur un modèle mixte pour mesures répétées, utilisant des données jusqu'à la semaine 104.

Les patients du groupe placebo/Xenpozyme ont reçu le placebo jusqu'à la semaine 52 puis ont reçu l'olipudase alfa.

Figure 2 : Courbe des moyennes des MC (IC à 95 %) de la variation en pourcentage du volume splénique (MN) entre l'inclusion et la semaine 104 - Population ITTm



Les barres verticales représentent les IC à 95 % pour les moyennes des MC.

Les moyennes des MC et les IC à 95 % sont basés sur un modèle mixte pour mesures répétées, utilisant des données jusqu'à la semaine 104.

Les patients du groupe placebo/Xenpozyme ont reçu le placebo jusqu'à la semaine 52 puis ont reçu l'olipudase alfa.

Tableau 7 : Pourcentage de variation moyenne des MC (ET) entre l'inclusion dans l'étude et la semaine 104 du volume hépatique (MN) et de la numération plaquettaire ($10^9/L$) chez les patients traités avec l'olipudase alfa pendant 104 semaines.

	Groupe ayant reçu de l'olipudase alfa	
	Semaine 52 (début de la PET)	Semaine 104
N	17	14
Pourcentage de variation du volume hépatique (ET)	-27,8 (2,5)	-33,4 (2,2)
N	18	13
Pourcentage de variation de la numération plaquettaire (ET)	16,6 (4,0)	24,9 (6,9)

N : nombre de patients

Etude d'extension chez des patients adultes

Cinq patients adultes ayant participé à une étude en ouvert d'escalade de dose chez des patients atteints d'ASMD ont poursuivi le traitement dans une étude d'extension en ouvert et ont reçu l'olipudase alfa jusqu'à > 9 ans. Des améliorations durables de la DLco en % de la valeur prédite, des volumes splénique et hépatique et de la numération plaquettaire, par rapport à l'inclusion dans l'étude, ont été observées chez les patients adultes au cours de l'étude (voir Tableau 8).

Tableau 8 : Pourcentage de variation moyenne (ET) des paramètres d'efficacité entre l'inclusion dans l'étude et le mois 78

	Mois 78 (N=5)
Pourcentage de variation de la DLco en % de la valeur prédite (ET)	55,3 % (48,1)
Pourcentage de variation du volume splénique (ET)	-59,5 % (4,7)
Pourcentage de variation du volume hépatique (ET)	-43,7 % (16,7)
Pourcentage de variation de la numération plaquettaire (ET)	38,5 % (14,7)

N : nombre de patients

Population pédiatrique

L'étude ASCEND-Peds (étude clinique de phase 1/2) est une étude multicentrique, en ouvert, à doses répétées visant à évaluer la sécurité d'emploi et la tolérance de l'olipudase alfa administré pendant 64 semaines chez des patients pédiatriques âgés de < 18 ans atteints d'ASMD (type A/B et B). En outre, les critères d'évaluation exploratoires de l'efficacité liés à l'organomégalie, aux fonctions pulmonaire et hépatique, et à la croissance linéaire ont été évalués à la semaine 52.

Au total, 20 patients (4 adolescents âgés de 12 à <18 ans, 9 enfants âgés de 6 à <12 ans et 7 nourrissons/enfants âgés de < 6 ans) ont été traités par une dose progressive d'olipudase alfa via un schéma d'escalade de dose de 0,03 mg/kg à une dose cible de 3 mg/kg. Le traitement a été administré par perfusion intraveineuse une fois toutes les 2 semaines jusqu'à 64 semaines. Les patients inclus dans l'étude avaient un volume splénique ≥ 5 MN mesuré par IRM. Les patients étaient âgés de 1,5 à 17,5 ans, les deux sexes étant également représentés. L'âge moyen (ET) au diagnostic de l'ASMD était de 2,5 (2,5) ans. A l'inclusion dans l'étude, des manifestations neurologiques ont été observées chez 8 patients pédiatriques sur 20 (40%) présentant un diagnostic clinique compatible avec un ASMD de type A/B. Les 12 patients restants présentaient un diagnostic clinique compatible avec un ASMD de type B.

Le traitement par olipudase alfa a entraîné des améliorations de la variation moyenne en pourcentage de la DLco en % de la valeur prédite, des volumes splénique et hépatique, des numérations plaquettaires et de la progression de la croissance linéaire (telle que mesurée par les Z-scores de la taille) à la semaine 52 par rapport à l'inclusion (voir Tableau 9).

Tableau 9 : Variation moyenne des MC en pourcentage (ET) ou variation (ET) des paramètres d'efficacité entre l'inclusion et la semaine 52 (toutes cohortes d'âge confondues)

	Valeur à l'inclusion dans l'étude (n = 20)	Semaine 52 (n = 20)
DLco moyenne en % de la valeur prédite (ET) Pourcentage de variation de la DLco en % de la valeur prédite* IC à 95 %	54,8 (14,2)	71,7 (14,8) 32,9 (8,3) 13,4; 52,5
Volume splénique moyen (MN) (ET) Pourcentage de variation du volume splénique (en MN) IC à 95 %	19,0 (8,8)	9,3 (3,9) -49,2 (2,0) -53,4; -45,0
Volume hépatique moyen (MN) (ET) Pourcentage de variation du volume hépatique (en MN) IC à 95 %	2,7 (0,7)	1,5 (0,3) -40,6 (1,7) -44,1; -37,1
Numération plaquettaire moyenne (10 ⁹ /L) (ET) Pourcentage de variation de la numération plaquettaire IC à 95 %	137,7 (62,3)	173,6 (60,5) 34,0 (7,6) 17,9, 50,1
Z-scores moyens de la taille (ET) Variation des Z-scores de la taille* IC à 95 %	-2,1 (0,8)	-1,6 (0,8) 0,6 (0,4) (0,38, 0,73)

* La DLco a été évaluée chez 9 patients pédiatriques âgés de ≥ 5 ans qui étaient capables d'effectuer le test, la variation du Z-score moyen de la taille a été évaluée chez 19 patients pédiatriques.

En outre, les taux plasmatiques moyens selon les MC de céramide et de lyso-sphingomyéline avant perfusion ont diminué de 57% (ET : 5,1) et de 87,2% (ET : 1,3) respectivement, par rapport à l'inclusion dans l'étude et après 52 semaines de traitement.

Les effets de l'olipudase alfa sur les volumes splénique et hépatique, les plaquettes et les Z-scores de la taille étaient similaires dans toutes les cohortes d'âge pédiatriques incluses dans l'étude.

Étude d'extension chez des patients pédiatriques

Vingt patients pédiatriques de l'étude ASCEND-Peds ont poursuivi le traitement dans une étude d'extension en ouvert et ont reçu l'olipudase alfa jusqu'à > 8 ans.

Des améliorations durables des paramètres d'efficacité (DLco en % de la valeur prédite, les volumes splénique et hépatique, la numération plaquettaire, le Z-score de taille et l'âge osseux) ont été observées chez les patients pédiatriques au cours de l'étude jusqu'au mois 48 (voir Tableau 10).

Tableau 10 – Pourcentage moyen de variation ou variation (ET) des paramètres d'efficacité entre l'inclusion dans l'étude et le mois 48 (toutes les cohortes d'âge confondues)

	Mois 48
N	5
Pourcentage de variation de la DLco en % de la valeur prédite (ET)	60,3 (58,5)
N	7
Pourcentage de variation du volume splénique (ET)	-69,1 (4,1)
N	7
Pourcentage de variation du volume hépatique (ET)	-55,4 (11,0)
N	5
Pourcentage de variation de la numération plaquettaire (ET)	35,8 (42,4)
N	5
Variation des Z-scores de la taille (ET)	2,3 (0,8)
N	7
Variation de l'âge osseux (mois) (ET)	18,5 (19,0)

N : nombre de patients

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique (PK) de l'olipudase alfa a été évaluée chez 49 patients adultes atteints d'ASMD issus de toutes les études cliniques, recevant des administrations uniques ou multiples. À la dose de 3 mg/kg administrée une fois toutes les 2 semaines, la moyenne (coefficient de variation en pourcentage, CV %) de la concentration maximale (C_{max}) et l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps sur un intervalle d'administration ($ASC_{0-\tau}$) à l'état d'équilibre étaient, respectivement, de 30,2 µg/mL (17 %) et 607 µg.h/mL (20 %).

Absorption

Il n'y a pas d'absorption puisque Xenpozyme est administré par voie intraveineuse.

Distribution

Le volume de distribution moyen estimé (CV %) de l'olipudase alfa est de 13,1 L (18 %).

Biotransformation

L'olipudase alfa est une enzyme humaine recombinante qui devrait être éliminée par dégradation protéolytique en petits peptides et acides aminés.

Élimination

La clairance moyenne (CV %) de l'olipudase alfa est de 0,331 L/h (22 %). La demi-vie terminale moyenne ($t_{1/2}$) est comprise entre 31,9 et 37,6 heures.

Linéarité/non-linéarité

L'olipudase alfa a démontré une pharmacocinétique linéaire à travers la plage de doses de 0,03 à 3 mg/kg. Après un protocole d'escalade de dose allant de 0,1 mg/kg à la dose d'entretien de 3 mg/kg, administrée une fois toutes les 2 semaines, une accumulation minime des taux plasmatiques d'olipudase alfa a été observée.

Populations particulières

Aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique de l'olipudase alfa n'a été observée en fonction du sexe.

Une analyse de pharmacocinétique des populations a montré que le niveau d'exposition au traitement chez des patients Asiatiques (n=2) et chez des patients de race différente (n=2) était contenu dans l'intervalle d'exposition au traitement observée chez les patients Caucasiens.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Une analyse de pharmacocinétique de population n'a pas mis en évidence de différence d'exposition chez les patients âgés (seuls 2 patients entre 65 et 75 ans ont été inclus dans les essais cliniques de Xenpozyme).

Patients pédiatriques

La PK de l'olipudase alfa a été évaluée chez 20 patients pédiatriques, dont 4 patients adolescents, 9 patients enfants et 7 patients enfants/nourrissons (Tableau 11). Les expositions à l'olipudase alfa étaient plus faibles chez les patients pédiatriques que chez les patients adultes. Cependant, ces différences n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives.

Tableau 11 - Moyenne (CV %) des paramètres PK de l'olipudase alfa après l'administration d'une dose de 3 mg/kg toutes les 2 semaines chez des patients adolescents, enfants et enfants/nourrissons atteints de ASMD

Groupe d'âge	Âge (ans)	C _{max} (µg/mL)	ASC _{0-τ} (µg.h/mL)
Adolescent (n = 4)	12, < 18	27,5 (8)	529 (7)
Enfant (n = 9)	6, < 12	24,0 (10)	450 (15)
Enfant/nourrisson (n = 7)	< 6	22,8 (8)	403 (11)

Les statistiques descriptives représentent les estimations post-hoc des expositions à l'état d'équilibre à l'aide de l'analyse de PK de population.

ASC_{0-τ} : aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps sur un intervalle d'administration ; C_{max} : concentration plasmatique maximale ; n : nombre total de patients.

Insuffisance hépatique

L'olipudase alfa est une protéine recombinante qui devrait être éliminée par dégradation protéolytique. Par conséquent, des troubles de la fonction hépatique ne devraient pas avoir d'effet sur la pharmacocinétique de l'olipudase alfa.

Insuffisance rénale

Quatre patients (11,1%) présentant une insuffisance rénale légère ($60 \text{ mL/min} \leq \text{clairance de la créatinine} < 90 \text{ mL/min}$) ont été inclus dans l'étude ASCEND. Aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique de l'olipudase alfa n'a été observée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère. L'impact de l'insuffisance rénale modérée à sévère sur la pharmacocinétique de l'olipudase alfa n'est pas connu. L'olipudase alfa ne devrait pas être éliminée par excrétion rénale. Par conséquent, l'insuffisance rénale ne devrait pas avoir d'effet sur la pharmacocinétique de l'olipudase alfa.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études de pharmacologie de sécurité, de toxicité à dose unique et de toxicité à doses répétées menées chez des animaux de type sauvage (souris, rats, lapins, chiens et singes) à des niveaux de doses 10 fois supérieurs à la Dose Maximale Recommandée chez l'Homme (DMRH) ne mettent en évidence aucun risque particulier pour l'homme. Aucune étude visant à évaluer le potentiel mutagène et carcinogène de l'olipudase alfa n'a été réalisée.

Chez des souris knockout pour la sphingomyélinase acide ((*acid sphingomyelinase knockout*, ASMKO) (modèle pathologique pour l'ASMD)), une mortalité a été observée après l'administration

par injection intraveineuse en bolus de doses uniques d'olipudase alfa $\geq 3,3$ fois plus élevées que la DMRH. Cependant, des études à doses répétées montrent que l'administration d'olipudase alfa selon un schéma d'escalade de dose n'a pas entraîné de mortalité liée au composé et a réduit la gravité d'autres résultats de toxicité jusqu'à la plus forte dose testée, soit de 10 fois la DMRH.

Une incidence accrue d'exencéphalie a été observée lorsque des souris gravides ont été traitées quotidiennement par olipudase alfa à des niveaux d'exposition inférieurs à l'exposition chez l'Homme à la dose thérapeutique d'entretien et à la fréquence recommandées. Cette incidence était légèrement plus élevée que les données historiques des témoins. La pertinence de cette observation chez l'Homme, est inconnue. L'administration intraveineuse quotidienne d'olipudase alfa à des lapines gravides n'a pas entraîné de malformations ou de variations foetales à des expositions qui excèdent de façon significative l'exposition chez l'humain à la dose thérapeutique d'entretien et à la fréquence recommandées.

Chez les souris qui ont reçu 3 mg/kg d'olipudase alfa le jour 7 du post-partum, l'olipudase alfa a été détectée dans le lait 2 jours après l'administration.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

L-méthionine

Phosphate de sodium dibasique heptahydraté

Phosphate de sodium monobasique monohydraté

Saccharose

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Flacons non ouverts :

60 mois.

Médicament reconstitué :

Après reconstitution avec de l'eau stérile pour préparations injectables, la stabilité chimique, physique et microbiologique en cours d'utilisation a été démontrée jusqu'à 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C ou 6 heures à température ambiante (jusqu'à 25 °C).

D'un point de vue microbiologique, le médicament reconstitué doit être utilisé immédiatement. Si le médicament n'est pas utilisé immédiatement pour réaliser la dilution, les durées et conditions de conservation avant la dilution relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C.

Médicament dilué :

Après dilution avec du chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) pour préparations injectables, la stabilité chimique, physique et microbiologique en cours d'utilisation a été démontrée entre 0,1 mg/mL et 3,5 mg/mL pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C, et jusqu'à 12 heures (temps de perfusion inclus) lorsque le produit est conservé à température ambiante (jusqu'à 25 °C).

D'un point de vue microbiologique, le médicament dilué doit être utilisés immédiatement. Si le médicament n'est pas utilisé immédiatement après la dilution, les durées et conditions de conservation

pendant l'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C suivi de 12 heures (temps de perfusion inclus) à température ambiante (jusqu'à 25 °C).

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (2 °C - 8 °C).

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Xenpozyme 4 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

4 mg de poudre pour solution à diluer pour perfusion dans un flacon de 5 mL (verre de type I) avec un bouchon en élastomère chlorobutylé siliconé pour la lyophilisation et une bague en aluminium avec capuchon amovible en plastique.

Chaque boîte contient 1, 5 ou 10 flacons. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Xenpozyme 20 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

20 mg de poudre pour solution à diluer pour perfusion dans un flacon de 20 mL (verre de type I) avec un bouchon en élastomère chlorobutylé siliconé pour la lyophilisation et une bague en aluminium avec capuchon amovible en plastique.

Chaque boîte contient 1, 5, 10 ou 25 flacons. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les flacons sont à usage unique.

Les perfusions doivent être administrées par paliers, de préférence à l'aide d'une pompe à perfusion.

Préparation de la solution d'administration

La poudre pour solution à diluer pour perfusion doit être reconstituée avec de l'eau stérile pour préparations injectables, diluée avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour préparations injectables, puis administrée par perfusion intraveineuse.

Les étapes de reconstitution et de dilution doivent être réalisées dans des conditions aseptiques. Des dispositifs de filtration ne doivent jamais être utilisés pendant la préparation de la solution pour perfusion. Éviter la formation de mousse pendant les étapes de reconstitution et de dilution.

- 1) Déterminer le nombre de flacons à reconstituer en fonction du poids de chaque patient et de la dose prescrite.
 $\text{Poids du patient (kg)} \times \text{dose (mg/kg)} = \text{dose du patient (en mg)}$. Par exemple, lors de l'utilisation de flacons de 20 mg, $\text{dose du patient (en mg)} \div 20 \text{ mg/flacon} = \text{nombre de flacons à reconstituer}$. Si le nombre de flacons comprend une décimale, arrondissez au nombre entier supérieur.
- 2) Sortir le nombre nécessaire de flacons du réfrigérateur et les mettre de côté pendant environ 20 à 30 minutes pour leur permettre d'atteindre la température ambiante.
- 3) Reconstituer chaque flacon en injectant :
 - 1,1 mL d'eau stérile pour préparations injectables dans un flacon de 4 mg
 - 5,1 mL d'eau stérile pour préparations injectables dans un flacon de 20 mg

lentement goutte-à-goutte le long de la paroi interne du flacon.

- 4) Incliner et faire rouler doucement chaque flacon. Chaque flacon contiendra une solution limpide, incolore, à 4 mg/mL.
- 5) Inspecter à l'œil nu la solution reconstituée dans les flacons pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. La solution de Xenpozyme doit être limpide et incolore. Les flacons contenant des particules opaques ou une coloration anormale ne doivent pas être utilisés.
- 6) Prélever le volume de solution reconstituée correspondant à la dose prescrite à partir du nombre approprié de flacons et diluer avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour préparations injectables, dans une seringue ou une poche de perfusion en fonction du volume de perfusion (voir Tableau 12 pour le volume de perfusion total recommandé en fonction de l'âge et/ou du poids des patients).

Tableau 12 : Volumes de perfusion recommandés

	Poids corporel ≥ 3 kg à < 10 kg	Poids corporel ≥ 10 kg à < 20 kg	Poids corporel ≥ 20 kg (patients pédiatriques < 18 ans)	Patients adultes (≥ 18 ans)
Dose (mg/kg)	Volume total de perfusion (mL)	Volume total de perfusion (mL)	Volume total de perfusion (mL)	Volume total de perfusion (mL)
0,03	Le volume variable variera en fonction du poids corporel	Le volume variable variera en fonction du poids corporel	5	NA
0,1	Le volume variable variera en fonction du poids corporel	5	10	20
0,3	5	10	20	100
0,6	10	20	50	100
1	20	50	100	100
2	50	75	200	100
3	50	100	250	100

- Pour les volumes finaux variables de perfusion calculés en fonction du poids des patients pédiatriques (voir Tableau 12) :
 - Préparer une solution pour perfusion à 0,1 mg/mL en ajoutant 0,25 mL (1 mg) de solution reconstituée préparée en étape 3) et 9,75 mL de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) pour préparations injectables dans une seringue vide de 10 mL.
 - Calculer le volume (mL) requis pour obtenir la dose adaptée au patient (mg).
Exemple : $0,3 \text{ mg} \div 0,1 \text{ mg/mL} = 3 \text{ mL}$.
- Instructions de dilution pour obtenir un volume total tel que $5 \text{ mL} \leq \text{volume total} \leq 20 \text{ mL}$ à l'aide d'une seringue :
 - Injecter lentement le volume requis de solution reconstituée sur la paroi intérieure de la seringue vide.
 - Ajouter lentement la quantité suffisante de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour préparations injectables pour obtenir le volume de perfusion total requis (éviter la formation de mousse dans la seringue).
- Instructions de dilution pour un volume total $\geq 50 \text{ mL}$ en utilisant une poche de perfusion :
 - Poche de perfusion vide :
 - Injecter lentement le volume nécessaire de solution reconstituée obtenue lors de l'étape 3) dans une poche de perfusion stérile de taille appropriée.
 - Ajouter lentement la quantité nécessaire de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour préparations injectables pour obtenir le volume de perfusion total requis (éviter la formation de mousse dans la poche)

- Poche de perfusion préremplie :
 - Retirer de la poche à perfusion préremplie de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) le volume de solution saline normale pour obtenir un volume final tel que spécifié dans le Tableau 12.
 - Ajouter lentement le volume requis de solution préparée à l'étape 3) dans la poche de perfusion (éviter la formation de mousse dans la poche).
- 7) Retourner délicatement la seringue ou la poche de perfusion pour mélanger. Ne pas agiter. Puisqu'il s'agit d'une solution protéique, une légère floculation (apparition de fines fibres translucides) apparaît parfois après dilution.
- 8) La solution diluée doit être filtrée à l'aide d'un filtre en ligne à faible liaison protéique de 0,2 µm pendant l'administration.
- 9) Une fois la perfusion terminée, la ligne de perfusion doit être rincée avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour préparations injectables en utilisant le même débit de perfusion que celui utilisé pour la dernière partie de la perfusion.

Elimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1659/001
EU/1/22/1659/002
EU/1/22/1659/003
EU/1/22/1659/004
EU/1/22/1659/005
EU/1/22/1659/006
EU/1/22/1659/007

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 24 juin 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.