

MENTIONS LEGALES

KANUMA[®] 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion **Sebelipase alfa**

▼ 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

KANUMA 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution à diluer contient 2 mg de sebelipase alfa*.

Chaque flacon de 10 ml contient 20 mg de sebelipase alfa.

* Produite dans le blanc d'œuf issu de *Gallus* transgéniques par la technologie de l'ADN recombinant (rADN).

Excipient à effet notoire

Chaque flacon contient 33 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile).

Solution claire à légèrement opalescente et incolore à légèrement colorée.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

KANUMA est indiqué pour le traitement enzymatique substitutif (TES) à long terme chez des patients de tout âge atteints d'un déficit en lipase acide lysosomale (LAL).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par KANUMA doit être supervisé par un professionnel de santé ayant l'expérience de la prise en charge des patients atteints d'un déficit en LAL, d'autres maladies métaboliques ou de maladies hépatiques chroniques. KANUMA doit être administré par un professionnel de santé formé capable de prendre en charge les urgences médicales.

Posologie

Il est important d'instaurer le traitement dès que possible après le diagnostic de déficit en LAL.

Pour les instructions concernant les mesures de prévention et la surveillance des réactions d'hypersensibilité, voir rubrique 4.4. Après la survenue d'une réaction d'hypersensibilité, un traitement préalable adapté doit être envisagé conformément aux soins de référence (voir rubrique 4.4).

Patients présentant un déficit en LAL en progression rapide dont les premiers signes sont apparus avant l'âge de 6 mois

La dose initiale recommandée chez les nourrissons (âgés de < 6 mois) présentant un déficit en LAL en progression rapide est de 1 mg/kg ou 3 mg/kg en fonction de l'état clinique du patient, administrée sous forme de perfusion intraveineuse une fois par semaine. La dose initiale plus élevée de 3 mg/kg doit être envisagée en fonction de la sévérité et de la rapidité de la progression de la maladie.

Des augmentations de dose peuvent être envisagées en cas de réponse sous-optimale aux critères cliniques et biochimiques, par ex. retard de croissance (notamment du périmètre brachial), dégradation de marqueurs biochimiques (par ex. transaminases hépatiques, ferritine, protéine C-réactive et paramètres de coagulation), organomégalie persistante ou en aggravation, hausse de la fréquence d'infections intercurrentes et aggravation persistante d'autres symptômes (par ex. symptômes gastro-intestinaux) :

- une augmentation de la dose à 3 mg/kg doit être envisagée en cas de réponse clinique sous-optimale;
- une nouvelle augmentation de la dose jusqu'à 5 mg/kg doit être envisagée en cas de réponse clinique sous-optimale persistante.

De nouveaux ajustements de la dose, à savoir une diminution de la dose ou un allongement de l'intervalle entre les doses, peuvent être apportés de manière individuelle en fonction de la réalisation ou du maintien des objectifs thérapeutiques. Les études cliniques ont évalué les doses comprises entre 0,35 mg/kg et 5 mg/kg administrées une fois par semaine, un seul patient a reçu une dose plus élevée de 7,5 mg/kg une fois par semaine. Les doses au-delà de 7,5 mg/kg n'ont pas été évaluées.

Enfants et adultes présentant un déficit en LAL

La dose recommandée chez les enfants et adultes ne présentant pas un déficit en LAL en progression rapide avant l'âge de 6 mois est de 1 mg/kg administrée sous forme de perfusion intraveineuse une fois toutes les deux semaines. Une augmentation de la dose à 3 mg/kg toutes les deux semaines peut être envisagée en cas de réponse sous-optimale aux critères cliniques et biochimiques, par ex. retard de croissance, dégradation ou persistance de marqueurs biochimiques (par ex. paramètres indiquant une atteinte hépatique [ALAT, ASAT], paramètres du métabolisme lipidique [CT, LDL-C, HDL-C, TG]), organomégalie persistante ou en aggravation et aggravation persistante d'autres symptômes (par ex. symptômes gastro-intestinaux).

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale au vu des données actuellement disponibles sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de la sebelipase alfa (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique au vu des données actuellement disponibles sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de la sebelipase alfa (voir rubrique 5.2).

Population âgée (≥ 65 ans)

La sécurité et l'efficacité de la sebelipase alfa chez les patients âgés de plus de 65 ans n'ont pas été évaluées et aucun autre schéma posologique ne peut être recommandé pour ces patients (voir rubrique 5.1).

Patients en surpoids

La sécurité et l'efficacité de la sebelipase alfa chez les patients en surpoids n'ont pas fait l'objet d'une évaluation approfondie et par conséquent, aucun autre schéma posologique ne peut être recommandé pour ces patients à l'heure actuelle.

Population pédiatrique

L'administration de la sebelipase alfa à des nourrissons présentant une défaillance multiviscérale confirmée doit être laissée à la libre appréciation du médecin prescripteur.

Mode d'administration

KANUMA est destiné uniquement à un usage intraveineux (IV).

Le volume total à perfuser doit être administré en environ 2 heures. Une perfusion en 1 heure peut être envisagée après vérification de la tolérance du patient. La durée de perfusion peut être allongée en cas d'augmentation de dose.

KANUMA doit être administré à travers un filtre de 0,2 µm (voir rubrique 6.6).

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

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité menaçant le pronostic vital (réaction anaphylactique) au principe actif en cas d'échec des tentatives de réintroduction du médicament, aux œufs ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (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 de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Réactions d'hypersensibilité, dont l'anaphylaxie

Des réactions d'hypersensibilité, dont l'anaphylaxie, ont été rapportées chez des patients traités par la sebelipase alfa ; voir rubrique 4.8. Par conséquent, un soutien médical approprié doit être immédiatement disponible lorsque la sebelipase alfa est administrée. En cas de survenue de réactions sévères, il convient d'arrêter immédiatement la perfusion de sebelipase alfa et d'instaurer un traitement médical adapté. Les risques et bénéfices de la reprise de l'administration de la sebelipase alfa suite à une réaction sévère doivent être pris en considération.

Après la première perfusion de sebelipase alfa, ainsi que la première perfusion après une augmentation de la dose, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance pendant 1 heure afin de déceler d'éventuels signes ou symptômes d'anaphylaxie ou d'une réaction d'hypersensibilité sévère.

La prise en charge des réactions d'hypersensibilité peut inclure l'interruption temporaire de la perfusion, le ralentissement du débit de la perfusion et/ou le traitement par des antihistaminiques, des antipyrétiques et/ou des corticoïdes. En ce qui concerne les patients ayant présenté des réactions allergiques pendant la perfusion, il convient de faire preuve de prudence lors de la reprise de l'administration du produit. Si elle a été interrompue, la perfusion peut être reprise à un débit plus lent, qui sera ensuite augmenté en fonction de la tolérance. Un traitement préalable par des antipyrétiques et/ou des antihistaminiques peut permettre d'éviter des réactions ultérieures dans le cas où un traitement symptomatique a été nécessaire.

En cas de réactions sévères à la perfusion et d'absence ou de perte d'effet, il convient de rechercher la présence d'anticorps chez les patients.

Ce médicament peut contenir des traces de protéines d'œuf. Les patients qui présentaient une allergie connue aux œufs ont été exclus des études cliniques (voir rubrique 4.3).

Immunogénicité

Comme pour toutes les protéines thérapeutiques, il existe un potentiel d'immunogénicité. Dans le programme clinique portant sur la sebelipase alfa, les patients ont fait l'objet de tests de routine à la recherche d'anticorps anti-médicament (AAM) anti-sebelipase alfa afin de déterminer le potentiel d'immunogénicité de la sebelipase alfa. Les patients ayant été testés positifs aux AAM ont également été testés à la recherche d'une activité d'anticorps inhibitrice. Une activité d'anticorps inhibitrice a été détectée à certains moments ultérieurs au début des études cliniques (voir rubrique 4.8). Globalement, aucune conclusion ne peut être tirée sur l'existence d'un lien entre le développement d'AAM ou d'anticorps neutralisants (AN) et les réactions d'hypersensibilité associées ou une réponse clinique sous-optimale.

Dans les études cliniques, 3 patients homozygotes pour une délétion affectant les deux allèles des gènes lipase A, acide lysosomal [LIPA] et 25-hydroxylase du cholestérol, ont développé une activité d'anticorps inhibitrice associée à une réponse clinique sous-optimale. Ces patients ont reçu un traitement immunomodulateur seul ou combiné à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) ou une greffe de moelle osseuse (GMO), ce qui a conduit à une amélioration de la réponse clinique à la sebelipase alfa.

Excipients

Ce médicament contient 33 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 1,7 % de l'apport quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte. Il est dilué dans une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour perfusion (voir rubrique 6.6). À prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Parce qu'il s'agit d'une protéine humaine recombinante, il est peu probable que la sebelipase alfa entraîne des interactions médiées par le cytochrome P450 ou d'autres interactions médicamenteuses.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou des données limitées sur l'utilisation de la sebelipase alfa chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de la sebelipase alfa pendant la grossesse.

Allaitement

Il n'existe pas de données issues d'études chez les femmes qui allaitent. On ne sait pas si la sebelipase alfa est excrétée dans le lait maternel. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec la sebelipase alfa en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'existe pas de données cliniques sur les effets de la sebelipase alfa sur la fertilité. Aucun effet délétère sur la fertilité n'a été mis en évidence dans les études réalisées chez l'animal (voir rubrique 5.3).

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

KANUMA peut avoir un effet mineur sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des effets indésirables tels que des sensations vertigineuses ont été rapportés lors de l'utilisation de la sebelipase alfa, lesquels pourraient altérer l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les données décrites ci-dessous reflètent l'exposition à la sebelipase alfa chez 125 patients à des doses allant de 0,35 mg/kg une fois toutes les deux semaines à 7,5 mg/kg une fois par semaine dans le cadre d'études cliniques (voir rubrique 5.1), avec une durée de traitement allant de 1 jour à 60,5 mois (5 ans).

Sur les 106 enfants et adultes ayant participé aux études cliniques, 102 (96,2 %) ont reçu la sebelipase alfa à la posologie de 1 mg/kg toutes les deux semaines, avec une durée d'exposition médiane de 33 mois (6 à 59 mois). La durée d'exposition médiane pour les 19 nourrissons ayant participé aux études cliniques a été de 35,5 mois (1 jour à 60 mois).

Les effets indésirables les plus graves observés chez 4 % des patients dans les études cliniques étaient des signes et symptômes caractéristiques de l'anaphylaxie. Ces signes et symptômes comprenaient : gêne thoracique, hyperémie conjonctivale, dyspnée, hyperémie, œdème palpébral, rhinorrhée, détresse respiratoire sévère, tachycardie, tachypnée, irritabilité, bouffée congestive, prurit, urticaire, stridor, hypoxie, pâleur et diarrhée.

Tableau des effets indésirables

Le tableau 1 répertorie les effets indésirables rapportés chez les nourrissons ayant reçu la sebelipase alfa au cours d'études cliniques. Le tableau 2 répertorie les effets indésirables rapportés chez les enfants et les adultes ayant reçu la sebelipase alfa au cours d'études cliniques.

Les effets indésirables sont listés par classe de système d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies selon la convention suivante : 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 1 : Effets indésirables rapportés chez les nourrissons recevant la sebelipase alfa (N = 19 patients)

Classe de système d'organes MedDRA	Terme préférentiel MedDRA	Fréquence
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité ^a Réaction anaphylactique ^b	Très fréquent
Affections oculaires	Œdème palpébral	Très fréquent
Affections cardiaques	Tachycardie	Très fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Détresse respiratoire	Très fréquent
Affections gastro-intestinales	Vomissements Diarrhée	Très fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash Rash maculopapuleux	Très fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre Hyperthermie	Très fréquent

Investigations	Présence d'anticorps spécifiques au médicament Température augmentée Saturation en oxygène diminuée Pression artérielle augmentée Fréquence cardiaque augmentée Fréquence respiratoire augmentée	Très fréquent
----------------	---	---------------

^a Peut inclure les effets indésirables suivants : irritabilité, agitation, vomissements, urticaire, eczéma, prurit, pâleur et hypersensibilité médicamenteuse.

^b Rapporté chez 3 nourrissons traités lors des études cliniques. Sur la base du Terme préférentiel MedDRA « réaction anaphylactique » et application des critères de Sampson pour identifier des signes/symptômes caractéristiques de l'anaphylaxie.

Tableau 2 : Effets indésirables rapportés chez les enfants et adultes recevant la sebelipase alfa (N = 106 patients)

Classe de système d'organes MedDRA	Terme préférentiel MedDRA	Fréquence
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité ^b	Très fréquent
	Réaction anaphylactique ^a	Fréquent
Affections du système nerveux	Sensations vertigineuses	Très fréquent
Affections cardiaques	Tachycardie	Fréquent
Affections vasculaires	Hyperémie Hypotension	Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale Diarrhée	Très fréquent
	Distension abdominale	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash Rash papuleux	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue Fièvre	Très fréquent
	Gêne thoracique Réaction au site de perfusion ^c	Fréquent
Investigations	Température augmentée	Fréquent

^a Rapporté chez 2 patients traités lors des études cliniques. Sur la base du Terme préférentiel MedDRA « réaction anaphylactique » et de l'application des critères de Sampson pour identifier des signes/symptômes caractéristiques de l'anaphylaxie.

^b Peut inclure les effets indésirables suivants : frissons, eczéma, œdème laryngé, nausées, prurit, urticaire.

^c Inclut les effets indésirables suivants : extravasation au site de perfusion, douleur au site de perfusion et urticaire au site de perfusion.

Description de certains effets indésirables

Hypersensibilité

Cinq des 125 (4 %) patients traités par la sebelipase alfa, dont 3 des 19 (16 %) nourrissons et 2 des 106 (2 %) enfants et adultes, dans des études cliniques ont présenté des signes et symptômes graves

caractéristiques de l'anaphylaxie à la sebelipase alfa. La survenue d'une anaphylaxie pendant la perfusion a été observée jusqu'à 1 an après l'instauration du traitement.

Dans les études cliniques, 59 des 125 (47 %) patients traités par la sebelipase alfa, dont 13 des 19 (68 %) nourrissons et 46 des 106 (43 %) enfants et adultes, ont présenté au moins une réaction d'hypersensibilité (sélectionnée à l'aide d'un ensemble prédéterminé et validé de termes regroupés afin d'identifier de possibles réactions d'hypersensibilité). Les signes et symptômes caractéristiques ou pouvant être liés à une réaction d'hypersensibilité survenus chez au moins deux patients, comprenaient, sans s'y limiter : douleur abdominale, agitation, bronchospasme, frissons, diarrhée, œdème palpébral, eczéma, œdème de la face, hypertension, irritabilité, œdème laryngé, gonflement des lèvres, nausées, œdème, pâleur, prurit, fièvre/ température augmentée, rash, tachycardie, urticaire et vomissements. La majorité de ces réactions se sont produites pendant la perfusion ou dans les 4 heures suivant la fin de la perfusion.

Hyperlipidémie transitoire

En cohérence avec le mécanisme d'action connu de la sebelipase alfa, des augmentations asymptomatiques des taux de cholestérol et de triglycérides circulants ont été observées après l'instauration du traitement. Ces augmentations sont généralement survenues au cours des 2 à 4 premières semaines et se sont atténuées lors des 8 semaines suivantes de traitement. Voir rubrique 5.1.

Immunogénicité

Il existe un potentiel d'immunogénicité (voir rubrique 4.4). Des patients ont développé des anticorps anti-médicament (AAM) dirigés contre la sebelipase alfa. Par comparaison avec les enfants et les adultes, une fréquence accrue de développement d'AAM a été observée chez les nourrissons (10 patients sur 19).

Sur les 125 patients atteints de déficit en LAL ayant participé aux études cliniques, 19 (15,0 %) patients ont été testés positifs aux AAM à un moment donné après le début du traitement par la sebelipase alfa (9 enfants et patients adultes et 10 nourrissons). Chez les enfants et adultes atteints de déficit en LAL, la positivité aux AAM a été transitoire avec des niveaux généralement bas d'AAM détectés. La persistance de la positivité aux AAM a été observée chez les 10 nourrissons de l'étude avec une persistance de titres d'AAM élevés observée chez 3 de ces 10 nourrissons. Parmi ces 19 patients, 11 (58 %) ont également démontré la présence d'une activité d'anticorps inhibitrice à un moment donné ultérieur au début de l'étude.

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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9 Surdosage

Dans les études cliniques, les doses de sebelipase alfa ont été étudiées jusqu'à 5 mg/kg une fois par semaine et aucun signe ou symptôme spécifique n'a été identifié après l'administration de doses plus fortes. Pour la prise en charge des effets indésirables, voir rubriques 4.4 et 4.8.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres produits liés au tractus digestif et au métabolisme, Enzymes ; code ATC : A16AB14

Déficit en lipase acide lysosomale (LAL)

Le déficit en LAL est une maladie rare associée à une morbidité et une mortalité importantes, qui affecte les individus de la petite enfance à l'âge adulte. Chez les nourrissons, le déficit en LAL, caractérisé par une progression rapide de la maladie sur une période de quelques semaines, est une urgence médicale, qui est généralement fatale dans les 6 premiers mois de la vie. Le déficit en LAL est une maladie de stockage lysosomal autosomique récessive qui se caractérise par une anomalie génétique entraînant une réduction nette ou une perte de l'activité enzymatique de la lipase acide lysosomale (LAL).

Le déficit de l'activité enzymatique de la LAL entraîne une accumulation lysosomale d'esters de cholestérol et de triglycérides dans diverses populations de cellules, d'organes et de systèmes d'organes, notamment les hépatocytes et les macrophages. Dans le foie, cette accumulation conduit à une hépatomégalie, une augmentation du contenu hépatique en graisse, une élévation des transaminases signalant une atteinte hépatique chronique et une progression vers la fibrose, la cirrhose et les complications d'une insuffisance hépatique terminale. Dans la rate, le déficit en LAL entraîne une splénomégalie, une anémie et une thrombopénie. L'accumulation de lipides dans la paroi intestinale conduit à une malabsorption et un retard de croissance. Une dyslipidémie est fréquente avec des taux élevés de cholestérol à lipoprotéines de basse densité (LDL-C) et de triglycérides et des taux faibles de cholestérol à lipoprotéines de haute densité (HDL-C), associés à une augmentation du contenu hépatique en graisse et des élévations des transaminases. Outre une maladie hépatique, les patients atteints de déficit en LAL présentent un risque accru de maladie cardiovasculaire et d'athérosclérose précoce.

Mécanisme d'action

La sebelipase alfa est une lipase acide lysosomale recombinante humaine (rhLAL).

La sebelipase alfa se lie aux récepteurs de surface cellulaires par l'intermédiaire des glycanes exprimés sur les protéines pour être ensuite internalisée dans les lysosomes. La sebelipase alfa catalyse l'hydrolyse lysosomale des esters de cholestérol et des triglycérides en cholestérol libre, glycérol et acides gras libres. Le remplacement de l'activité enzymatique de la LAL entraîne des réductions du contenu hépatique en graisse et des transaminases et favorise le métabolisme des esters de cholestérol et des triglycérides dans le lysosome, ce qui conduit à des réductions du taux de LDL-C, du non HDL-C et des triglycérides, ainsi qu'à une augmentation du taux de HDL-cholestérol. Une réduction du substrat dans l'intestin entraîne une amélioration de la croissance.

Études cliniques

Nourrissons présentant un déficit en LAL

Étude LAL-CL03

L'étude LAL-CL03 était une étude multicentrique, en ouvert, à un seul bras portant sur la sebelipase alfa et menée chez 9 patients âgés de moins de 24 mois ayant un diagnostic confirmé de déficit en LAL et présentant un retard de croissance avec début de la maladie avant l'âge de 6 mois. Les patients étaient également atteints d'une maladie hépatique progressant rapidement et d'une hépatosplénomégalie sévère. L'âge médian des patients au moment de l'initiation du traitement était de 3 mois (plage = 1 à 6 mois). La durée médiane d'exposition à la sebelipase alfa a été de 55,6 mois par patient (plage = 1 jour à 60 mois). Les patients ont reçu la sebelipase alfa à la dose de 0,35 mg/kg une fois par semaine pendant les 2 premières semaines, puis 1 mg/kg une fois par semaine. En fonction de la réponse clinique, une augmentation de la dose à 3 mg/kg une fois par semaine a été appliquée dès 1 mois de traitement et jusqu'à 20 mois après le début du traitement à 1 mg/kg une fois par semaine pour 6 patients. Chez 2 de ces 6 patients la dose a été augmentée à 5 mg/kg une fois par semaine, comme prévu dans le protocole.

L'efficacité a été évaluée en comparant le taux de survie des patients traités par la sebelipase alfa au-delà de l'âge de 12 mois dans l'étude LAL-CL03 avec celle d'une cohorte historique de nourrissons non traités atteints d'un déficit en LAL et présentant des caractéristiques cliniques similaires. Dans l'étude LAL-CL03, 6 des 9 nourrissons traités par la sebelipase alfa ont survécu au-delà de 12 mois (survie à 12 mois de 67 %, IC à 95 % : 30 % à 93 %). Après la poursuite du traitement jusqu'à l'âge de 48 mois, 1 patient supplémentaire est décédé à l'âge de 15 mois. Dans la cohorte historique, aucun des 21 patients n'avait survécu au-delà de 8 mois (survie à 12 mois de 0 %, IC à 95 % : 0 % à 16 %).

La sebelipase alfa a entraîné des améliorations des taux d'alanine aminotransférase (ALAT) et d'aspartate aminotransférase (ASAT) (indiquant une diminution des lésions hépatiques) et un gain de poids ; ces améliorations ont été observées au cours des premières semaines de traitement et se sont maintenues jusqu'à la fin de l'étude. De l'inclusion à la semaine 240 (mois 60), les réductions moyennes des ALAT et des ASAT étaient respectivement de -43,5 U/l et -45,25 U/l. De l'inclusion à la semaine 240, le percentile moyen pour le poids par rapport à l'âge est passé de 12,74 % à 43,17 % et les taux moyens d'albumine sérique ont augmenté de 26,9 g/l à 31,98 g/l. L'augmentation de la dose à 3 mg/kg une fois par semaine était associée à des améliorations supplémentaires sur le gain de poids, la lymphadénopathie et de l'albumine sérique.

Étude LAL-CL08

L'étude LAL-CL08 était une étude multicentrique, en ouvert portant sur la sebelipase alfa et menée chez 10 nourrissons âgés de 8 mois ou moins, ayant un diagnostic confirmé de déficit en LAL de progression rapide nécessitant une intervention urgente, avec notamment : une distension abdominale et une hépatomégalie prononcées, un retard de croissance, des troubles de la coagulation, une anémie sévère et/ou un frère ou une sœur présentant une évolution rapide du déficit en LAL.

L'âge médian des patients à la date de leur première perfusion de sebelipase alfa était de 3 mois (intervalle de 0,5 à 4 mois). Huit (80 %) patients ont terminé l'étude. La durée médiane d'exposition a été de 34 mois (intervalle de 1 à 37 mois). Deux (20 %) patients ont été considérés comme sortis prématurément de l'étude en raison de leur décès. L'ensemble des 10 patients a reçu une dose initiale de 1 mg/kg une fois par semaine. Les 9 patients ayant survécu au-delà de la semaine 4 ont chacun reçu une augmentation de la dose à 3 mg/kg une fois par semaine et 7 de ces patients ont reçu une augmentation ultérieure de la dose à 5 mg/kg une fois par semaine, comme prévu dans le protocole de l'étude. Un patient a reçu une nouvelle augmentation de 7,5 mg/kg une fois par semaine. Deux patients avaient ensuite reçu une dose moindre, à l'issue d'une procédure de greffe qui a réussi ; un patient a reçu une greffe de moelle osseuse et l'autre ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Les pourcentages (IC à 95 %) de patients ayant survécu à 12, 18, 24 et 36 mois ont été respectivement de 90 % (55,5 %, 99,7 %), 80 % (44,4 %, 97,5 %), 80 % (44,4 %, 97,5 %) et 75 % (34,9 %, 96,8 %). Deux patients âgés de moins de 36 mois à la fin de l'étude ont été exclus de l'analyse de survie à 36 mois. Une diminution des taux d'ASAT, de gamma-glutamyl-transférase (GGT) et de bilirubine totale et une élévation du taux d'albumine sérique ont été observées dans la population globale de l'étude, avec des changements médians entre l'inclusion dans l'étude et la dernière évaluation de -34,5 U/l, -66,67 U/l, -63,64 µmol/l et 33,33 g/l, respectivement.

La taille et le poids ont augmenté progressivement. Les changements médians par rapport à la valeur initiale des scores Z poids-taille ont diminué jusqu'à la semaine 4. A partir de la semaine 24, des améliorations constantes ont été observées. À la semaine 144, le changement médian (intervalle) des scores Z poids-taille était de 3,07 (-1,0, 5,3) par rapport au début de l'étude.

Enfants et adultes atteints d'un déficit en LAL

Étude LAL-CL02

L'étude LAL-CL02 était une étude contrôlée contre placebo, multicentrique et en double insu menée chez 66 enfants et adultes atteints d'un déficit en LAL. Les patients ont été randomisés afin de

recevoir la sebelipase alfa à la dose de 1 mg/kg (n = 36) ou le placebo (n = 30) une fois toutes les deux semaines pendant 20 semaines au cours de la période en double insu. La tranche d'âge moyen au moment de la randomisation était de 16,5 ans, intervalle de 4 à 58 ans (36 % des patients avaient moins de 12 ans et 71 % avaient moins de 18 ans). Pour pouvoir entrer dans l'étude, les patients devaient présenter des taux d'ALAT $\geq 1,5$ x la limite supérieure de la normale (LSN). La majorité des patients (58 %) avaient un taux de LDL-cholestérol > 190 mg/dl à l'entrée dans l'étude, et 24 % des patients dont le taux de LDL-cholestérol était > 190 mg/dl étaient sous traitement hypolipidémiant. Sur les 32 patients ayant fait l'objet d'une biopsie hépatique à l'entrée dans l'étude, 100 % avaient une fibrose et 31 % avaient une cirrhose. La tranche d'âge des patients dont la biopsie avait révélé une cirrhose allait de 4 à 21 ans.

Les critères de jugement suivants ont été évalués : normalisation de l'ALAT, baisse du LDL-cholestérol, baisse du non HDL-cholestérol, normalisation de l'ASAT, baisse des triglycérides, augmentation du HDL-cholestérol, baisse du contenu hépatique en graisse évalué par imagerie par résonance magnétique avec séquence en écho de gradient multi-écho (IRM-MEGE) et amélioration de la stéatose hépatique mesurée par morphométrie.

À la fin de la période en double insu de 20 semaines de l'étude, une amélioration statistiquement significative a été observée pour plusieurs critères de jugement dans le groupe traité par la sebelipase alfa par comparaison avec le groupe recevant le placebo, comme le montre le tableau 3. La réduction absolue des taux moyens d'ALAT était de -57,9 U/l (-53 %) dans le groupe traité par la sebelipase alfa et de -6,7 U/l (-6 %) dans le groupe recevant le placebo.

Tableau 3 : Critères de jugement principal et secondaires de l'étude LAL-CL02

Critère de jugement	Sebelipase alfa (n=36)	Placebo (n=30)	Valeur p^d
Critère de jugement principal			
Normalisation de l'ALAT ^a	31 %	7 %	0,0271
Critères de jugement secondaires			
LDL-cholestérol, % de variation moyenne par rapport au début de l'étude	-28 %	-6 %	< 0,0001
Non-HDL-cholestérol, % de variation moyenne par rapport au début de l'étude	-28 %	-7 %	< 0,0001
Normalisation de l'ASAT ^b	42 %	3 %	0,0003
Triglycérides, % de variation moyenne par rapport au début de l'étude	-25 %	-11 %	0,0375
HDL-cholestérol, % de variation moyenne par rapport au début de l'étude	20 %	-0,3 %	< 0,0001
Contenu hépatique en graisse ^c , % de variation moyenne par rapport au début de l'étude	-32 %	-4 %	< 0,0001

^a Proportion des patients ayant obtenu la normalisation fixée à 34 ou 43 U/l, en fonction de l'âge et du sexe.

^b Proportion des patients ayant obtenu la normalisation fixée à 34-59 U/l, en fonction de l'âge et du sexe. Évaluée chez les patients présentant des valeurs anormales au début de l'étude (n=36 pour la sebelipase alfa ; n=29 pour le placebo).

^c Évaluée chez les patients ayant passé des examens par IRM-MEGE (n=32 pour la sebelipase alfa ; n=25 pour le placebo).

^d Les valeurs p ont été calculées par le test exact de Fisher pour les critères de jugement concernant la normalisation et par le test de la somme des rangs de Wilcoxon pour tous les autres critères de jugement.

Deux biopsies hépatiques réalisées au début de l'étude et à la semaine 20 étaient disponibles dans un sous-groupe de patients (n=26). Parmi les patients ayant effectué les deux biopsies hépatiques, 63 % (10/16) des patients traités par la sebelipase alfa ont présenté une amélioration de la stéatose hépatique

(réduction minimale $\geq 5\%$) mesurée par morphométrie, contre 40 % (4/10) des patients sous placebo. Cette différence n'était pas statistiquement significative.

Période en ouvert

Les patients qui ont participé à l'étude LAL-CL02 ont poursuivi le traitement lors de périodes en ouvert de l'étude. 66 patients sont ainsi entrés dans la première période en ouvert (jusqu'à 130 semaines) au cours de laquelle ils ont reçu la sebelipase alfa à la dose de 1 mg/kg une fois toutes les deux semaines. Chez les patients qui avaient reçu la sebelipase alfa pendant la période en double insu, les réductions des taux d'ALAT obtenues au cours des 20 premières semaines de traitement ont été maintenues et d'autres améliorations ont été constatées concernant les paramètres lipidiques, y compris les taux de LDL-cholestérol et de HDL-cholestérol. Au vu de la réponse clinique, la dose a été augmentée à 3 mg/kg une fois toutes les deux semaines chez douze (12) des 66 patients inclus dans la période en ouvert.

Chez les patients sous placebo, les taux de transaminases sériques sont restés élevés et les taux de lipides sériques sont restés anormaux pendant toute la période en double insu de l'étude. Dans la logique des résultats observés chez les patients traités par la sebelipase alfa pendant la période en double insu, l'instauration du traitement par la sebelipase alfa pendant la période en ouvert a entraîné des améliorations rapides des taux d'ALAT et des paramètres lipidiques, dont les taux de LDL-cholestérol et de HDL-cholestérol.

Les améliorations des taux d'ALAT et des paramètres lipidiques (taux de LDL-cholestérol et de HDL-cholestérol) ont été maintenues tout au long de la période de traitement en ouvert prolongée à 256 semaines (5 ans), avec une durée de traitement global moyenne de 42,5 mois.

Étude LAL-CL01/LAL-CL04

Dans une autre étude en ouvert (LAL-CL01/LAL-CL04) menée chez des patients adultes atteints d'un déficit en LAL, les améliorations des taux sériques de transaminases et de lipides ont été maintenues tout au long de la période de traitement de 260 semaines. Huit des 9 patients inclus dans l'étude LAL-CL01 (0,35 mg/kg une fois par semaine, 1 mg/kg une fois par semaine ou 3 mg/kg une fois par semaine) ont, après 4 semaines de traitement, été inclus l'étude LAL-CL04 (1 mg/kg toutes les deux semaines ou 3 mg/kg toutes les deux semaines), 5 patients recevant une dose de 1 mg/kg toutes les deux semaines et 3 patients recevant une dose de 3 mg/kg toutes les deux semaines. Des augmentations des taux sériques de transaminases et de LDL-cholestérol et des baisses des taux de HDL-cholestérol ont été observées tout au long de la période au cours de laquelle les patients n'étaient pas traités par sebelipase alfa.

Étude LAL-CL06

L'étude LAL-CL06 était une étude en ouvert multicentrique menée chez 31 enfants et adultes atteints de déficit en LAL. Elle a été conçue pour inclure des patients qui n'étaient pas éligibles pour participer aux précédentes études cliniques en raison de leur âge, d'une progression de la maladie, d'un traitement antérieur par cellules souches hématopoïétiques ou par greffe de foie, de manifestations moins fréquentes de la maladie ou de caractéristiques de la maladie excluant la participation à une étude contrôlée par placebo. Au moins 4 patients de l'étude devaient avoir entre 2 et 4 ans. L'étude consistait en une période de sélection pouvant aller jusqu'à 45 jours, une période de traitement pouvant aller jusqu'à 96 semaines et une période de traitement prolongée pouvant aller jusqu'à 48 semaines (pour un total pouvant aller jusqu'à 144 semaines de traitement). La durée médiane d'exposition à la sebelipase alfa a été de 33 mois (plage de 14 à 33,5 mois).

Vingt-huit des 31 patients ont suivi la période de traitement de 96 semaines (1 patient a interrompu le traitement à la semaine 61 en raison du retrait de son consentement ; 1 patient à la semaine 64 pour cause de grossesse et 1 patient à la semaine 76 du fait de sa transition vers une thérapie commerciale). Vingt-cinq des 28 patients ayant achevé la période de traitement de 96 semaines ont continué à recevoir le traitement à la sebelipase alfa pendant la période de traitement prolongée. Les 31 patients ont reçu une première dose de sebelipase alfa de 1 mg/kg toutes les deux semaines. Treize des

31 patients ont reçu des augmentations de la dose, comme le protocole de l'étude l'y autorisait. Onze de ces 13 patients avaient reçu une augmentation de la dose initiale de 1 mg/kg une fois toutes les deux semaines à 3 mg/kg toutes les deux semaines, et 4 de ces patients ont reçu une augmentation de dose supplémentaire à 3 mg/kg par semaine.

Les taux sériques de transaminases (ALAT/ASAT) étaient élevés au début de l'étude chez 75 % des patients environ et une moitié environ des patients avaient des niveaux > 1,5 x LSN. Des réductions des taux d'ALAT et d'ASAT ont été mis en évidence à la semaine 4 et se sont maintenus pendant le traitement à long terme par la sebelipase alfa, avec des changements moyens entre le début de l'étude et la semaine 144 de -40,3 U/l (-32,0 %) et -42,2 U/l (34,2 %), respectivement.

Des élévations transitoires du cholestérol total, du non HDL-C et du LDL-C ont été observées peu après le début du traitement (semaine 4). Par la suite, ces niveaux ont diminué en deçà des valeurs du début de l'étude lors de leur évaluation suivante à la semaine 8. Cette observation est cohérente avec la mobilisation des substrats lipidiques accumulés dans les tissus affectés et a déjà été observée dans les précédentes études cliniques avec la sebelipase alfa. La poursuite d'une thérapie à long terme par la sebelipase alfa a conduit à une amélioration du profil des lipides sériques, avec des variations moyennes entre le début de l'étude et la semaine 144 des taux de LDL-C, de triglycérides et de non HDL-C de -54,2 mg/dL, -47,5 mg/dL et -63,7 mg/dL, respectivement, et des variations moyennes en pourcentage de -31,2 %, -19,1 % et -30,3 %, respectivement. Une augmentation des taux de HDL-C a été observée, avec une augmentation moyenne entre le début de l'étude et la semaine 144 de 10,2 mg/dL et une augmentation moyenne en pourcentage de 39,7 %.

Données sur la biopsie hépatiques réalisée chez les populations d'enfants et adultes

La biopsie hépatique est une technique acceptée pour l'évaluation histologique de l'activité de la maladie du foie et de la fibrose hépatique, malgré certaines limitations telles que la variabilité de l'échantillonnage, de possibles complications liées à une technique invasive et la subjectivité des notations.

Les biopsies hépatiques de 59 patients participant aux études LAL-CL02 et LAL-CL06 ont été évaluées par un médecin pathologiste indépendant sur un site centralisé, qui n'était pas informé du moment de l'évaluation ni de la répartition du traitement. Toutes les biopsies ont fait l'objet d'une évaluation semi-quantitative pour en connaître les caractéristiques histologiques telles que le score de fibrose d'Ishak, l'inflammation portale, l'inflammation lobulaire, la stéatose macrovésiculaire et la stéatose microvésiculaire. La morphométrie assistée par ordinateur a permis de quantifier le pourcentage de stéatose, de cellules fibrogéniques, de collagène et de macrophages.

Les biopsies hépatiques ont permis l'évaluation des scores de fibrose d'Ishak pour 59 patients au début de l'étude et pour 38 patients au mois 12 (soit après 12 mois d'exposition à la sebelipase alfa). Pour 36 patients, le score d'Ishak a été évalué au début de l'étude et au mois 12.

Au début de l'étude, 3 des 59 patients (5 %) avaient un score d'Ishak de 0 (absence de fibrose) et 15 (25 %) patients avaient un score d'Ishak de 6, signe d'une cirrhose à un stade avéré ou avancé. Les scores d'Ishak se sont améliorés au 12^{ème} mois 9 des 38 patients (24 %) avaient un score d'Ishak de 0 et 7 patients (18 %) ayant un score de 6. Chez 31 des 36 patients (86,1 %) le score d'Ishak a été amélioré ou qui n'a pas progressé au mois 12. Chez 10 patients (28 %), on a relevé une réduction de ≥ 2 points du score d'Ishak entre le début de l'étude et le mois 12, notamment des évolutions du stade 2 au stade 0, du stade 3 aux stades 1 et 0, du stade 5 au stade 0 (réduction de > 3 points), et du stade 6 aux stades 4 et 3. Dans l'ensemble, les 10 patients chez lesquels une réduction de ≥ 2 points de leur score d'Ishak avait été observée avaient également des améliorations substantielles d'autres évaluations liées à l'étude, telle qu'une réduction des taux d'ALAT, de LDL-C, de HDL-C et de non HDL-C sur la même période de temps.

Sur la base des critères d'éligibilité, il était généralement attendu que les patients de l'étude LAL-CL06 présentent plus de cirrhose et de maladie réfractaire que les patients de l'étude LAL-CL02, en raison d'une atteinte hépatique plus avancée au début de l'étude. Les résultats des biopsies hépatiques dans les études LAL-CL02 et LAL-CL06 étaient cohérents entre eux. Au moment de

l'inclusion, dans le cas des deux études, la majorité des patients présentaient une stéatose microvésiculaire (57 sur 59, 97 %), 45 des 59 patients (76 %) ayant un score de 4 (échelle de 0 à 4, 4 étant défini comme un stade sévère et équivalent à > 66 % d'atteinte/remplacement des hépatocytes), comme attendu compte tenu de la pathologie sous-jacente. Au mois 12, le pourcentage de patients souffrant d'une stéatose microvésiculaire sévère avait diminué, 17 des 38 patients (45 %) ayant > 66% d'atteinte/remplacement des hépatocytes (score de 4).

Population pédiatrique

Quatre-vingt-huit des 125 patients (70 %) ayant reçu la sebelipase alfa dans le cadre d'études cliniques se situaient dans les tranches d'âges pédiatriques et des adolescents (de 1 mois jusqu'à 18 ans) au moment de l'administration de la première dose. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8 et 5.1.

Registre du déficit en LAL

Les professionnels médicaux ou de la santé sont invités à participer au registre du déficit en LAL et à y recruter tous les patients chez lesquels un déficit en LAL a été diagnostiqué.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de la sebelipase alfa chez les enfants et adultes a été déterminée à l'aide d'une analyse pharmacocinétique de population portant sur 102 patients atteints de déficit en LAL qui avaient reçu des perfusions intraveineuses de sebelipase alfa dans le cadre de 4 études cliniques : LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL04 et LAL-CL06 (tableau 4).

Les prévisions de paramètres de pharmacocinétique et d'exposition à la sebelipase alfa des essais cliniques sont présentées par tranche d'âge dans le tableau 4.

Tableau 4 : Prévisions de paramètres moyens de pharmacocinétique et d'exposition suite à l'administration répétée de 1 mg/kg de sebelipase alfa chez des patients atteints de déficit en LAL par tranche d'âge

Paramètre	Moins de 4 ans (N = 5)	De 4 à 12 ans (N = 32)	De 12 à 18 ans (N = 34)	Plus de 18 ans (N = 31)
CL (L/h)	17,2 (7,07)	22,8 (11,2)	32,7 (10,8)	37,6 (13,8)
Q (L/h)	1,96 (0,963)	1,41 (0,633)	1,61 (0,551)	1,54 (0,594)
V _c (L)	2,06 (1,22)	2,72 (1,43)	4,06 (2,01)	6,01 (5,43)
V _{ss} (L)	6,13 (1,22)	6,79 (1,43)	8,13 (2,01)	10,1 (5,43)
t _{1/2β} (h)	1,88 (0,69)	2,71 (1,63)	2,18 (1,28)	2,24 (1,05)
ASC _{ss} (ng × h/mL)	521 (174)	1 410 (774)	1 610 (658)	2 060 (793)
C _{max,ss} (ng/mL)	247 (80,6)	679 (370)	786 (315)	997 (367)

Note : Ces estimations proviennent des données extraites des études LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL04 et LAL-CL06.

ASC_{ss} = aire sous la courbe concentration plasmatique-temps à l'équilibre ; CL = clairance ; C_{max,ss} = concentration sérique maximale observée en conditions d'équilibre ; PK = pharmacocinétique(s) ; Q = clairance périphérique ; t_{1/2β} = élimination terminale demi-vie ; V_c = volume central de distribution ; V_{ss} = volume de distribution à l'équilibre

Linéarité/non-linéarité

Aucune conclusion sur la linéarité de la pharmacocinétique de la sebelipase alfa ne peut être faite en raison des données limitées à des niveaux d'exposition plus élevés. Aucune accumulation de produit n'a été observée après l'administration d'une dose de 1 mg/kg ou de 3 mg/kg toutes les deux semaines, alors que les observations d'accumulation de produit à la dose de 3 mg/kg toutes les deux semaines

reposent sur un nombre limité de patients. Il n'est pas attendu d'accumulation de produit suite à l'administration de la dose une fois par semaine compte tenu de l'élimination relativement rapide du médicament.

Populations spéciales

Pendant l'analyse de covariance du modèle de pharmacocinétique de population pour la sebelipase alfa, l'âge, le sexe et la maturation des enzymes n'ont pas exercé d'influence significative sur la CL (clairance du médicament) et le V_c (volume central de distribution) de la sebelipase alfa. Le poids corporel et la surface corporelle sont des facteurs de covariance significatifs de la CL. La sebelipase alfa n'a pas été étudiée chez les patients âgés de 65 ans ou plus.

Il n'existe que des données limitées sur la pharmacocinétique de la sebelipase alfa dans les groupes ethniques non caucasiens.

La sebelipase alfa est une protéine et devrait être dégradée par le processus métabolique de l'hydrolyse peptidique. Par conséquent, une altération de la fonction hépatique ne devrait pas avoir d'effet sur la pharmacocinétique de la sebelipase alfa. Les données manquent chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

L'élimination rénale de la sebelipase alfa est considérée comme une voie de clairance mineure. Les données manquent chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Immunogénicité

Comme pour toutes les protéines thérapeutiques, il existe un potentiel de développement d'immunogénicité (voir rubrique 4.8).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée chez le rat et le singe, ou de fertilité, de développement embryofœtal, périnatal et postnatal chez le rat et le lapin n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Des études de toxicité chronique chez les singes cynomolgus juvéniles n'ont révélé aucune toxicité à des doses pouvant atteindre 3 fois la dose recommandée chez le nourrisson et 10 fois la dose recommandée chez l'adulte/l'enfant. Aucun effet indésirable n'a été observé dans les études de développement embryofœtal chez le rat et le lapin à des doses pouvant atteindre 10 fois minimum la dose recommandée chez l'adulte/l'enfant et dans les études de fertilité et de développement périnatal et postnatal chez le rat à des doses atteignant 10 fois la dose recommandée chez l'adulte/l'enfant.

Aucune étude évaluant le potentiel mutagène et cancérigène de la sebelipase alfa n'a été réalisée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Citrate de sodium
Acide citrique monohydraté
Solution d'albumine humaine
Eau pour préparations injectables

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

Flacon non ouvert : 2 ans.

Après dilution : La stabilité physico-chimique après dilution a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, ou pendant 12 heures à une température ne dépassant pas 25 °C.

Toutefois, du point de vue microbiologique, la solution doit être utilisée immédiatement après dilution. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C ou 12 heures à une température ne dépassant pas 25 °C, sauf en cas de dilution réalisée en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre transparent (type I) muni d'un bouchon en élastomère butyle siliconé serti d'une capsule en aluminium avec un opercule en plastique amovible, contenant 10 ml de solution à diluer.

Présentation : 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Chaque flacon de KANUMA est destiné exclusivement à un usage unique. KANUMA doit être dilué avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour perfusion dans des conditions stériles.

La solution diluée doit être administrée aux patients à l'aide d'un dispositif de perfusion muni d'un filtre de 0,2 µm en ligne à faible taux d'absorption des protéines, ayant si possible, une surface supérieure à 4,5 cm² de façon à éviter l'obstruction du filtre.

Préparation de la perfusion de la sebelipase alfa

KANUMA doit être préparé et utilisé en suivant les étapes suivantes. Il convient d'utiliser une technique d'asepsie.

- a. Le nombre de flacons à diluer pour la perfusion doit être déterminé en fonction du poids du patient et de la dose prescrite.
- b. Il est recommandé de laisser les flacons de KANUMA atteindre une température comprise entre 15 °C et 25 °C avant la dilution afin de minimiser les risques de formation de particules de protéines de sebelipase alfa dans la solution. Les flacons ne doivent pas être laissés hors du réfrigérateur plus de 24 heures avant la dilution pour la perfusion. Les flacons ne doivent pas être congelés, chauffés ou passés au micro-ondes et doivent être conservés à l'abri de la lumière.
- c. Les flacons ne doivent pas être agités. Avant la dilution, la solution à diluer dans les flacons doit être inspectée visuellement ; la solution à diluer doit être claire à légèrement opalescente, incolore à légèrement colorée (jaune). En raison de la nature protéique du médicament, une légère floculation (par ex., de fines fibres translucides) peut être présente dans la solution à diluer en flacon sans compromettre l'utilisation du produit.
- d. Ne pas utiliser si la solution à diluer est trouble ou présente des particules étrangères.
- e. Jusqu'à 10 ml de solution à diluer doivent être prélevés lentement de chaque flacon et dilués avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour perfusion. Voir le tableau 5 pour les

volumes totaux de perfusion recommandés en fonction de l'intervalle de poids. La solution doit être mélangée délicatement et ne pas être agitée.

Tableau 5 : Volumes de perfusion recommandés*

Intervalle de poids (kg)	Dose de 1 mg/kg	Dose de 3 mg/kg	Dose de 5 mg/kg**
	Volume total de perfusion (ml)	Volume total de perfusion (mL)	Volume total de perfusion (mL)
1-10	10	25	50
11-24	25	50	150
25-49	50	100	250
50-99	100	250	500
100-120	250	500	600

* Le volume de perfusion dépend de la dose prescrite et doit être préparé à une concentration finale de sebelipase alfa de 0,1 à 1,5 mg/ml.

** Pour les patients présentant un déficit en LAL dans les 6 premiers mois de leur vie, qui n'atteignent pas une réponse clinique optimale avec une dose de 3 mg/kg.

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

Alexion Europe SAS
103-105 rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
France

REPRESENTANT LEGAL EN FRANCE

Alexion Pharma France SAS
103-105 rue Anatole France
92 300 Levallois-Perret
France
Tel : 01 47 32 36 21
Fax : 01 47 10 24 46
pharmacovigilance.france@alexion.com
Medinfo.EMEA@alexion.com
reclamationqualite.france@alexion.com

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

EU/1/15/1033/001 - CIP : 34009 550 109 8 2

9. CONDITION DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I
Médicament réservé à l'usage hospitalier

- Formes rapidement progressives de déficit en Lipase Acide Lysosomale débutant chez le nourrisson :
 - agréé aux collectivités
 - inscrit sur la liste en sus
 - tarif de responsabilité / prix limite de vente HT par UCD : 5926,80 €

- Formes autres que les formes rapidement progressives de déficit en Lipase Acide Lysosomale débutant chez le nourrisson :
 - agréé aux collectivités

10. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 28 août 2015

Date du dernier renouvellement : 23 avril 2020

11. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

13/12/2021

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

« Vos données personnelles font l'objet d'un traitement par Alexion Pharma France ayant pour finalité (a) la gestion des relations et échanges avec vous en fonction de vos centres d'intérêts (y compris un profilage), les opérations de communication (par email, courrier, fax, SMS ou téléphone) de nature promotionnelle, médicale ou scientifique ou pour vous convier à des manifestations, la gestion de vos remarques ou observations relatives à la qualité de l'information délivrée par Alexion Pharma France, ainsi que pour vous proposer de participer à des enquêtes ou études de marché ; (b) l'activité de prospection et d'information promotionnelle conformément à la Charte et au Référentiel de certification de la Haute Autorité de Santé.

Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'effacement de vos données, d'un droit à la limitation du traitement et à la portabilité de vos données, ainsi que du droit de définir des directives relatives au sort de vos données après votre décès.

Vous pouvez à tout moment retirer votre consentement au traitement de vos données, lorsque ce traitement était basé sur votre consentement.

Vous pouvez vous opposer au traitement de vos données et demander à ne pas faire l'objet d'un profilage ou à être retiré de notre base « prospects » sans avoir à vous justifier.

Lorsque vous acceptez les actions d'information promotionnelle de la part d'Alexion Pharma France, les traitements qui relèvent d'une obligation légale d'Alexion Pharma France (par exemple la planification et la traçabilité des interactions entre Alexion Pharma France et vous) ne peuvent pas faire l'objet d'une demande d'effacement ou d'opposition. Vous pouvez exercer vos droits auprès du Délégué à la protection des données : Privacy@alexion.com ou 103-105 rue Anatole France 92 300 Levallois-Perret. Pour une information complète relative au traitement de vos données, veuillez consulter notre site internet : <https://alexion.com/en/privacy-France>. »

« Tous les collaborateurs Alexion Pharma France exerçant une activité d'information promotionnelle sont à votre disposition pour vous présenter les règles de déontologie formalisées par Alexion Pharma France et répondre à vos questions. Les règles de déontologie d'Alexion Pharma France sont disponibles à l'adresse suivante : <http://alexionpharma.fr> . Alexion Pharma France s'engage à respecter la Charte de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments ainsi que son référentiel. »

« Si vous souhaitez faire connaître votre appréciation sur la qualité de la visite délivrée, vous pouvez écrire au Pharmacien Responsable d'Alexion Pharma France à l'adresse suivante : pr.alexionfrance@alexion.com »