

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 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).

Nourrissons (âgés 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 administrée sous forme de perfusion intraveineuse une fois par semaine. Une augmentation de la dose à 3 mg/kg une fois par semaine doit être envisagée en fonction de la réponse clinique.

Enfants et adultes

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.

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.

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 produit. 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).

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 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 n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus graves observés chez 3 % des patients dans les études cliniques étaient des signes et symptômes caractéristiques de l'anaphylaxie. Ces signes et symptômes comprenaient : gêne thoracique, injection conjonctivale, dyspnée, rash généralisé avec démangeaisons, hyperhémie, œdème palpébral léger, rhinorrhée, détresse respiratoire sévère, tachycardie, tachypnée et urticaire.

Tableau des effets indésirables

Le tableau 1 répertorie les effets indésirables rapportés chez les nourrissons ayant reçu la sebelipase alfa dans des études cliniques à des doses allant jusqu'à 3 mg/kg par semaine. Le tableau 2 répertorie les effets indésirables rapportés chez les enfants et les adultes ayant reçu la sebelipase alfa au cours d'études cliniques à une dose de 1 mg/kg une fois toutes les deux semaines.

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). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant.

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés chez les nourrissons^c recevant la sebelipase alfa

Classe de système d'organes MedDRA	Fréquence^a	Terme préférentiel MedDRA
Affections du système immunitaire	Très fréquent	Œdème palpébral
Affections psychiatriques	Très fréquent	Agitation ^b , irritabilité ^b
Affections du système nerveux	Très fréquent	Hypotonie
Affections cardiaques	Très fréquent	Tachycardie ^b
Affections vasculaires	Très fréquent	Hypertension, pâleur ^b
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Détresse respiratoire, sibilances, toux, rhinite, congestion nasale, éternuement

Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée, maladie de reflux gastro-œsophagien, haut-le-cœur, vomissement ^b
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Urticaire ^b , rash ^b , eczéma ^b , prurit, éruption maculopapuleuse
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Frissons, hyperthermie, fièvre ^b , œdème
Investigations	Très fréquent	Augmentation de la température corporelle, saturation en oxygène diminuée, augmentation de la pression artérielle, augmentation de la fréquence cardiaque, augmentation de la fréquence respiratoire

^a Très fréquent = rapporté chez ≥ 1 patient recevant la sebelipase alfa.

^b Rapporté chez ≥ 2 patients recevant la sebelipase alfa.

^c Âge au moment de la première dose : 1 à 6 mois.

Tableau 2 : Effets indésirables rapportés chez les enfants et adultes^d recevant la sebelipase alfa

Classe de système d'organes MedDRA	Fréquence ^a	Terme préféré MedDRA
Infections et infestations	Fréquent	Infection des voies urinaires
Affections du système immunitaire	Fréquent	Réaction anaphylactique, œdème palpébral
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Hypercholestérolémie transitoire, hypertriglycémie transitoire
Affections psychiatriques	Fréquent	Anxiété ^c , insomnie
Affections du système nerveux	Fréquent	Sensations vertigineuses
Affections cardiaques	Fréquent	Tachycardie
Affections vasculaires	Fréquent	Hyperhémie ^e , hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Œdème laryngé ^e , dyspnée ^{b,c,e} ,
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Diarrhée ^{b,e} , douleur abdominale ^{b,e} , distension abdominale, nausées ^{b,e}
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Urticaire, rash ^{c,e} (incluant éruption papuleuse et rash prurigineux), prurit ^e , eczéma ^e
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Ménorragie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Frissons, gêne thoracique ^{c,e} , œdème, fatigue, induration au point de perfusion, fièvre
Investigations	Fréquent	Augmentation de la température corporelle ^{b,c}
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Fréquent	Réaction liée à la perfusion ^c

^a Fréquent = rapporté chez ≥ 1 patient recevant la sebelipase alfa.

^b Rapporté à la même fréquence chez les patients recevant la sebelipase alfa ou le placebo ou plus fréquemment chez les patients recevant le placebo pendant la période en double insu de l'étude LAL-CL02.

^c Rapporté comme faisant partie d'un effet indésirable chez un seul patient recevant la sebelipase alfa dans l'étude LAL-CL02.

^d Âge au moment de la première dose : 4 à 58 ans.

^e Rapporté chez ≥ 2 patients recevant la sebelipase alfa.

Description de certains effets indésirables

Hypersensibilité

Trois des 106 (3 %) patients traités par la sebelipase alfa, dont 1 des 14 (7 %) nourrissons et 2 des 92 (2 %) enfants et adultes, dans des études cliniques ont présenté des signes et symptômes caractéristiques de l'anaphylaxie. La survenue d'une anaphylaxie pendant la perfusion a été observée jusqu'à 1 an après l'instauration du traitement.

Dans les études cliniques, 21 des 106 (20 %) patients traités par la sebelipase alfa, dont 9 des 14 (64 %) nourrissons et 12 des 92 (13 %) enfants et adultes, ont présenté des signes et symptômes caractéristiques ou pouvant être liés à une réaction d'hypersensibilité. Les signes et symptômes survenus chez au moins deux patients, comprenaient : douleur abdominale, agitation, frissons, diarrhée, eczéma, hypertension, irritabilité, œdème laryngé, 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

Des patients ont développé des anticorps anti-médicament (AAM) dirigés contre la sebelipase alfa. D'après les données actuellement disponibles, le développement des AAM semble survenir plus fréquemment chez les nourrissons.

Dans l'étude LAL-CL03, 4 nourrissons évaluable sur 7 (57 %) ont développé des AAM pendant le traitement par la sebelipase alfa. Lors de la détection de la positivité initiale des AAM, 3 patients recevaient une dose de 1 mg/kg une fois par semaine et 1 patient, une dose de 3 mg/kg une fois par semaine. La plupart des patients concernés ont développé des AAM au cours des 2 premiers mois d'exposition. Les taux d'AAM ont diminué jusqu'à atteindre des niveaux indétectables pendant la suite du traitement chez 3 des 4 patients. Chez deux patients, une positivité a été retrouvée pour des anticorps inhibiteurs de l'activité enzymatique et de la capture cellulaire de l'enzyme *in vitro*. Dans une étude distincte chez des nourrissons, un des cinq patients évaluable a développé des anticorps inhibiteurs de l'activité enzymatique et de la capture cellulaire de l'enzyme *in vitro*.

Dans l'étude LAL-CL02, 5 des 35 enfants et adultes évaluable (14 %) ayant reçu la sebelipase alfa pendant la période en double insu de 20 semaines de l'étude ont développé des AAM. Tous les patients recevaient une dose de 1 mg/kg une fois toutes les deux semaines. Les patients concernés ont développé des AAM au cours des 3 premiers mois d'exposition. Les taux d'AAM ont diminué jusqu'à atteindre des niveaux indétectables pendant la suite du traitement chez tous les patients. Deux patients ont obtenu des résultats positifs à un seul moment. Aucun patient n'a développé d'anticorps inhibiteurs de l'activité enzymatique *in vitro* et un patient a développé des anticorps ayant inhibé la capture cellulaire de l'enzyme *in vitro*.

L'association entre le développement d'AAM dirigés contre la sebelipase alfa et les réductions de l'effet thérapeutique ou l'apparition d'effets indésirables n'a pas été déterminée.

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 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 LDL et de triglycérides et des taux faibles de HDL, 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 cholestérol à lipoprotéines de basse densité (LDL), du cholestérol non à lipoprotéines de haute densité (HDL) et des triglycérides, ainsi qu'à des augmentations du HDL-cholestérol. Une réduction du substrat dans l'intestin entraîne une amélioration de la croissance.

Études cliniques

Nourrissons présentant un déficit en LAL

L'étude LAL-CL03 était une étude multicentrique, en ouvert, à un seul bras portant sur la sebelipase alfa et menée chez 9 patients atteints d'un déficit en LAL présentant un retard de croissance ou d'autres signes de progression rapide 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. La tranche d'âge à l'entrée dans l'étude était de 1 à 6 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 augmentation supplémentaire de la dose à 5 mg/kg une fois par semaine était autorisée.

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 % ; 93 %). Après la poursuite du traitement au-delà de l'âge de 12 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 administrée à des doses allant jusqu'à 1 mg/kg une fois par semaine a entraîné des améliorations en termes de taux d'alanine aminotransférase (ALAT) et d'aspartate aminotransférase (ASAT) et de gain de poids au cours des premières semaines de traitement. De l'inclusion à la semaine 48, les réductions moyennes pour l'ALAT et l'ASAT étaient respectivement de -34,0 U/l et -44,5 U/l. L'augmentation de la dose à 3 mg/kg une fois par semaine était associée à des améliorations supplémentaires pour le gain de poids, l'adénopathie et la sérum-albumine. De l'inclusion à la semaine 48, le percentile moyen pour le poids par rapport à l'âge est passé de 12,74 % à 29,83 % et les taux moyens de sérum-albumine ont augmenté de 26,7 g/l à 38,7 g/l.

Un nourrisson a été traité par 5 mg/kg une fois par semaine dans l'étude LAL-CL03 ; aucun nouvel effet indésirable n'a été rapporté à cette dose. En l'absence de données cliniques suffisantes, cette dose n'est pas recommandée.

Enfants et adultes atteints d'un déficit en LAL

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 au moment de la randomisation était de 4 à 58 ans (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 ≥ 5 %) mesurée par morphométrie, contre 40 % (4/10) des patients sous placebo. Cette différence n'était pas statistiquement significative.

Période en ouvert

Soixante-cinq patients sur 66 sont entrés dans la 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 quatre (4) des 65 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.

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 104 semaines.

Population pédiatrique

Cinquante-six des 84 patients (67 %) ayant reçu la sebelipase alfa dans le cadre d'études cliniques (LAL-CL01/LAL-CL04, LAL-CL02 et LAL-CL03) se situaient dans les tranches d'âges pédiatriques et des adolescents (de 1 mois jusqu'à 18 ans).

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec la sebelipase alfa dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique ayant un déficit en LAL (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Registre du déficit en LAL

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Enfants et adultes

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 65 patients atteints de déficit en LAL qui avaient reçu des perfusions intraveineuses de sebelipase alfa à la dose de 1 mg/kg une fois toutes les deux semaines dans l'étude LAL-CL02. Vingt-quatre patients étaient âgés de 4 à 11 ans, 23 de 12 à 17 ans et 18 de 18 ans et plus (tableau 4). D'après une analyse non compartimentale de données concernant des adultes (LAL-CL01/LAL-CL-04), la pharmacocinétique de la sebelipase alfa semble non linéaire, avec une augmentation plus que proportionnelle à la dose de l'exposition observée entre les doses de 1 et 3 mg/kg. Aucune accumulation n'a été observée à 1 mg/kg (une fois par semaine ou une fois toutes les deux semaines) ou à 3 mg/kg une fois par semaine.

Tableau 4 : Paramètres moyens de la pharmacocinétique de population

Paramètre pharmacocinétique	Étude LAL-CL02 – Enfants et adultes 1 mg/kg une fois toutes les deux semaines					
	4-11 ans n=24		12-17 ans n=23		≥ 18 ans n=18	
	Semaine 0	Semaine 2 2*	Semaine 0	Semaine 2 2*	Semaine 0	Semaine 2 2*
ASC _{ss} (ng·h/ml)	1 133,8	941,6	1436,4	1453,6	1989,3	1861,0
C _{max} (ng/ml)	571,7	489,6	736,4	783,6	1076,9	957,0
T _{max} (h)	1,2	1,3	1,2	1,1	1,4	1,3
CL (l/h)	28,8	31,1	35,1	37,4	36,4	38,2
V _c (l)	3,3	3,6	5,0	5,4	5,5	5,3
T _{1/2} (h)	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1

* Pour les patients sous placebo, la semaine 22 a été ramenée à la semaine 0, c'est-à-dire la première semaine de traitement actif.

ASC_{ss} = aire sous la courbe concentration plasmatique-temps à l'équilibre.

C_{max} = concentration maximale.

T_{max} = temps nécessaire pour obtenir la concentration maximale.

CL = clairance.

V_c = volume central de distribution.

T_{1/2} = demi-vie.

Nourrissons (âgés de < 6 mois)

Dans l'étude LAL-CL03, la sebelipase alfa a été éliminée de la circulation systémique avec une T_{1/2} médiane de 0,1 h (extrêmes : 0,1-0,2) à la dose de 3 mg/kg une fois par semaine (n=4). La différence en termes d'exposition à la sebelipase alfa entre les groupes recevant 0,35 mg/kg et 3 mg/kg une fois

par semaine était plus que proportionnelle à la dose, une augmentation de la dose d'un facteur 8,6 entraînant une augmentation de l'exposition d'un facteur 9,6 pour l'ASC et d'un facteur 10,0 pour la C_{max} .

Linéarité/non-linéarité

D'après ces données, la pharmacocinétique de la sebelipase alfa semble non linéaire, avec une augmentation plus que proportionnelle à la dose de l'exposition observée entre les doses de 1 et 3 mg/kg.

Populations spéciales

Pendant l'analyse de covariance du modèle de pharmacocinétique de population pour la sebelipase alfa, l'âge, le poids corporel et le sexe n'ont pas exercé d'influence significative sur la CL et le V_c de la sebelipase alfa. La sebelipase alfa n'a pas été étudiée chez les patients âgés de 2 à 4 ans ni 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.

Il n'existe que des données limitées sur l'influence des AAM sur la pharmacocinétique de la sebelipase alfa.

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.

- Le nombre de flacons à diluer pour la perfusion doit être déterminé en fonction du poids du patient et de la dose prescrite.
- 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.
- 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 (dose de 1 mg/kg)*

Intervalle de poids (kg)	Volume total de perfusion (ml)
1-10	10
11-24	25
25-49	50
50-99	100
100-120	250

* 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.

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

23/04/2020

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 »

