

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
19 juillet 2017***Date d'examen par la Commission : 5 avril 2017*

*L'avis de la Commission de la Transparence adopté le 19 avril 2017
a fait l'objet d'une audition le 19 juillet 2017.
L'avis ci-après a été adopté.*

sébélipase alfa**KANUMA 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion****Boite de 1 flacon en verre (CIP : 34009 550 109 8 2)**

Laboratoire ALEXION PHARMA SAS

Code ATC	A16AB14 (enzymes des voies digestives et du métabolisme)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« 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). »

SMR	<p>Important dans le traitement enzymatique substitutif (TES) à long terme, des formes rapidement progressives de déficit en LAL, débutant chez le nourrisson</p> <p>Faible dans les autres formes de déficit en LAL.</p>
ASMR	<p>Dans les formes rapidement progressives, débutant chez le nourrisson : Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la gravité du déficit en LAL lorsque il est évolutif et débute chez le nourrisson, - du besoin médical, très partiellement couvert par la greffe (de cellules souches dans les formes précoces rapidement évolutive et hépatique dans les formes tardives), - des données disponibles portant sur la survie et la qualité de vie dans les formes évolutives débutant chez le nourrisson, <p>la Commission considère que KANUMA apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans le traitement des patients ayant un déficit en sébélipase alfa, d'évolution rapide ayant débuté chez le nourrisson.</p> <p>Dans les autres formes, débutant chez l'enfant plus âgé (à partir de 2 ans) : Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - du besoin thérapeutique, - des données, bien que très partielles, montrant une possible amélioration de l'atteinte hépatique et lipidique des patients traités par sebelipase alpha, - malgré l'absence de démonstration d'efficacité, en particulier sur la qualité de vie et sur le long terme, <p>la Commission considère que KANUMA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement des patients ayant un déficit en sébélipase alfa, ayant débuté chez l'enfant, à partir de 2 ans, ou chez l'adulte.</p>
ISP	<p>KANUMA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Pour des patients ayant une forme précoce de LAL-D, débutant chez le nourrisson, rapidement évolutive : KANUMA est un médicament de première intention, particulièrement dans la perspective d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), dont l'instauration sera aussi précoce que possible. La place de KANUMA après greffe de CSH n'est pas standardisée.</p> <p>Pour les autres patients : La place de KANUMA dans la stratégie thérapeutique n'est pas établie.</p>
Recommandations	<p>► Demandes de données La Commission estime que l'ensemble des patients traités par KANUMA doivent être suivis dans un registre (donc exhaustif) afin de suivre l'efficacité et la tolérance de ce médicament sur des critères cliniquement pertinents (atteinte hépatique, transplantation, réduction du LDL-cholestérol, événements cardiovasculaires) afin de pouvoir se prononcer sur le bien-fondé de la poursuite du remboursement de cette spécialité dans le déficit en lipase acide lysosomale.</p> <p>► Conditions de prescription La Commission recommande que la décision d'instauration du traitement soit réalisée dans un centre de référence ou de compétence dédié aux maladies lysosomales.</p> <p>► Conditionnement La Commission constate que le conditionnement n'est pas adapté aux formes du nourrisson. Un conditionnement réduit devrait être développé pour ces formes de déficit en sebelipase alpha.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (centralisée) : 28/08/2015 L'AMM est accompagnée d'un PGR décrit au paragraphe 8.2.3.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (désignation en date du 17/12/2010) Médicaments ayant bénéficié d'ATU nominatives et de cohorte (octroyée en mai 2015). Médicament réservé à l'usage hospitalier.
Classification ATC (2015)	A Voie digestive et métabolisme A16 Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme A16A Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme A16AB Enzymes A16AB14 Sébélipase alfa

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur les listes des médicaments agréés aux collectivités de la spécialité KANUMA (sébélipase alfa), solution à diluer pour perfusion qui a obtenu une AMM centralisée en date du 28/08/2015 accompagnée d'un PGR.

KANUMA est la première enzymothérapie substitutive disponible pour le traitement à long terme de patients de tous âges ayant un déficit en lipase acide lysosomale (LAL). KANUMA s'administre en une injection par semaine ou toutes les deux semaines selon des doses à adapter en fonction du poids des patients et au long cours (traitement chronique).

Pour rappel, la commission de la Transparence a examiné la première demande d'inscription de cette spécialité le 16 décembre 2015. Cet avis a fait l'objet d'une audition le 17 février 2016 suite à laquelle le laboratoire a demandé le retrait de son dossier le 11 mars 2016. Les conclusions de la Commission ont été les suivantes :

- SMR important dans les formes précoces, débutant chez le nourrisson et SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les formes à début tardif.
- ASMR IV (ASMR mineure) dans le traitement enzymatique substitutif à long terme des formes précoces de déficit en lipase acide lysosomale, débutant chez le nourrisson, dont le diagnostic a été confirmé.

A l'appui de sa nouvelle demande, le laboratoire a fourni de nouvelles données :

- les résultats à long terme des études LAL-CL03 (nourrissons) et LAL-CL02 (enfants et adultes) initialement déposées,
- les résultats préliminaires d'une nouvelle étude réalisée chez les nourrissons (LAL-CL08).

03 INDICATION THÉRAPEUTIQUE

« 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). »

04 POSOLOGIE

« 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 du RCP).

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 ou hépatique : Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique au vu des données actuellement disponibles sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de la sébélipase alfa. Voir rubrique 5.2 du RCP.

Population pédiatrique : L'administration de KANUMA à des nourrissons présentant une défaillance multiviscérale confirmée doit être laissée à la libre appréciation du médecin prescripteur.

Patients en surpoids : La sécurité et l'efficacité de KANUMA chez les patients en surpoids n'ont pas fait l'objet d'une évaluation approfondie et par conséquent, aucune autre recommandation posologique ne peut être donnée pour ces patients à l'heure actuelle.

Population âgée (≥ 65 ans) : La sécurité et l'efficacité de KANUMA chez les patients âgés de plus de 65 ans n'ont pas été évaluées. »

05 BESOIN MÉDICAL^{1,2,3}

Le déficit en lipase acide lysosomale (LAL-D) est une maladie rare de transmission autosomale récessive liée à une anomalie du stockage lysosomal. Elle résulte de mutations du gène de la lipase acide (LIPA) qui conduisent à une réduction de l'activité de la lipase acide lysosomale (LAL),

¹ www.orpha.net

² Reiner Z et al. Lysosomal acid lipase deficiency - An under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. *Atherosclerosis* 2014;235: 21-30.

³ Bernstein DL et al. Cholesteryl ester storage disease: Review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. *J Hepatol* 2013 ;58:1230-43.

enzyme responsable de l'hydrolyse des esters de cholestérol et des triglycérides en cholestérol et acides gras libres.

Les patients sont en général homozygotes ou hétérozygotes composites pour les mutations du gène de la LIPA. Compte-tenu du rôle essentiel de la LIPA dans l'hydrolyse endosomale et lysosomale des lipoprotéines, les organes primitivement les plus touchés sont ceux pour lesquels l'endocytose des LDL est particulièrement importante, ce qui explique la prédominance de l'atteinte hépatique.

Les caractéristiques cliniques du LAL-D sont hétérogènes. Cette maladie peut se manifester et progresser de manières différentes selon les âges.

La forme clinique la plus grave débute chez les nourrissons (forme précoce, appelée maladie de Wolman) et progresse rapidement jusqu'au décès, qui survient le plus souvent au cours des 12 premiers mois de vie. Elle débute dans les premières semaines de vie par une malabsorption, une malnutrition, des diarrhées, des vomissements et une distension abdominale avec hépatosplénomégalie majeure voire massive et parfois une ascite. Le stockage des esters du cholestérol et des triglycérides dans les macrophages hépatiques est à l'origine d'une hépatomégalie, d'une atteinte de la fonction hépatique, d'une calcification des surrénales pouvant conduire à une insuffisance surrénalienne. En l'absence de greffe de cellules souches hématopoïétiques, le décès survient généralement dans les 12 premiers mois de vie.

Une forme plus tardive, appelée maladie de stockage des esters du cholestérol (CESD), débute chez les enfants ou les adultes. Elle est elle aussi très hétérogène dans son âge de début et dans son évolutivité. Dans cette forme, les patients ont des anomalies du bilan lipidique (hypercholestérolémie associée à une élévation du LDL-cholestérol à un taux diminué de HDL-cholestérol, et souvent une hypertriglycémie de niveau variable), une hépatosplénomégalie et/ou une élévation des enzymes hépatiques. La morbidité réside essentiellement en une athérosclérose (maladie coronaire, AVC), une maladie hépatique (altération de la fonction hépatique, ictère, stéatose et cirrhose et ses complications), un hypersplénisme et/ou une malabsorption. L'espérance de vie de ces patients dépend de la sévérité des atteintes viscérales. La maladie peut rester silencieuse chez des enfants et des adultes qui développeront des complications cardiovasculaires ou évolueront vers une défaillance hépatique, directement ou après évolution cirrhotique.

Le diagnostic se fait par l'identification des mutations du gène LIPA ou sur le déficit d'activité de la LIPA dans les leucocytes, fibroblastes ou sur sang séché.

La prise en charge de ces patients repose uniquement sur des traitements symptomatiques :

- Dans les formes précoces, débutant chez le nourrisson, une prise en charge de la malnutrition est réalisée. Dans le cas d'une insuffisance surrénalienne, des corticoïdes ou minéralocorticoïdes peuvent être utilisés.
- Dans les formes tardives, un régime pauvre en cholestérol et l'administration des statines, voire d'ézétimibe ou de cholestyramine, permettent une diminution des taux plasmatiques de cholestérol, des triglycérides et de LDL-c. La prise en charge de la malnutrition est aussi réalisée.
- Dans les 2 formes, en cas d'insuffisance hépatique sévère, la transplantation hépatique peut être envisagée. La greffe de CSH permet de prévenir la survenue des symptômes.

Il n'existe, à ce jour, aucun traitement qui agit directement sur le mécanisme physiopathologique de la maladie. La greffe n'étant pas indemne de morbidité et de mortalité, le besoin n'est que très partiellement couvert.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

KANUMA (sébélipase alfa) est la première spécialité indiquée dans le traitement enzymatique substitutif (TES) à long terme chez des patients de tous âges atteints d'un déficit en lipase acide lysosomale (LAL).

06.2 Comparateurs non médicamenteux

La greffe de cellules souches hématopoïétique peut être proposée dans les formes rapidement progressives de l'enfant. La greffe hépatique peut aussi être proposée dans les formes plus tardives.

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur médicamenteux cliniquement pertinent.

07 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT À NIVEAU INTERNATIONAL

Pays*	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	Oui (1 ^{er} octobre 2016)	Déficit en LAL
Argentine		Déficit en LAL
Autriche	Uniquement pour les patients désignés nommément (28 août 2016)	Traitement enzymatique substitutif (TES) à long terme chez des patients de tout âge atteints d'un déficit en LAL
Belgique	Non soumis à ce jour	Non applicable
Brésil	Uniquement pour les patients désignés nommément (26 octobre 2016)	Déficit en LAL
Colombie	Uniquement pour les patients désignés nommément (28 août 2016)	Déficit en LAL
Allemagne	Oui, prise en charge suite à la décision positive de l'agence GBA (décision publiée le 17 mars 2016) Accord national effectif depuis le 1 ^{er} octobre 2016.	Pas de restriction : Traitement enzymatique substitutif (TES) à long terme chez des patients de tout âge atteints d'un déficit en LAL
Italie	Oui, prise en charge sous le régime institué par la loi 326 (21 octobre 2015) Evaluation par l'agence AIFA en cours	Déficit en LAL
Japon	Uniquement pour les patients désignés nommément (28 mars 2016)	Déficit en LAL
Pays-Bas	Uniquement pour les patients désignés nommément (28 août 2015) Evaluation par l'agence ZIN en cours	Traitement enzymatique substitutif (TES) à long terme chez des patients de tout âge atteints d'un déficit en LAL
Portugal	Uniquement pour les patients désignés nommément (28 août 2016)	Traitement enzymatique substitutif (TES) à long terme chez des patients de tout âge atteints d'un déficit en LAL
Arabie Saoudite	Uniquement pour les patients désignés nommément (28 août 2016)	Déficit en LAL
Espagne	Uniquement pour les patients désignés	Traitement enzymatique substitutif (TES) à

	nommément (28 août 2016); Evaluation en cours (ministère de la santé)	long terme chez des patients de tout âge atteints d'un déficit en LAL
Suisse	Uniquement pour les patients désignés nommément (21 juillet 2016)	Traitement enzymatique substitutif (TES) à long terme chez des patients de tout âge atteints d'un déficit en LAL
Emirats Arabes Unis	Uniquement pour les patients désignés nommément (28 août 2016)	Déficit en LAL
Royaume-Uni	Evaluation en cours (agence NICE)	Non applicable

Par ailleurs, KANUMA a été autorisé par la FDA (8 décembre 2015)

08 RAPPEL DES PRÉCÉDENTES ÉVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	2 mars 2016 (demande retiré) Inscription
Indication	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).
SMR	Important dans les formes précoces, débutant chez le nourrisson. Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les formes à début tardif.
ASMR	Compte tenu de : - la gravité de la maladie chez les nourrissons, - des résultats cliniques disponibles, - de l'absence d'alternative, KANUMA (sébélipase alfa) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement enzymatique substitutif à long terme des formes précoces de déficit en lipase acide lysosomale, débutant chez le nourrisson, dont le diagnostic a été confirmé.
Recommandations	La Commission souhaite disposer de données permettant d'évaluer l'impact de KANUMA sur la qualité de vie de tous les patients traités, l'incidence des greffes et la mortalité.

09 ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

Le programme de développement de KANUMA repose sur 6 études cliniques (2 études observationnelles, 2 études de phases I/II et 2 études de phase II/III) dont l'objectif était d'évaluer son efficacité chez des nourrissons, des enfants et des adultes présentant un LAL-D. Au total, 125 patients ont reçu la sébélipase alfa dont 19 nourrissons, 69 enfants et 37 adultes.

A l'appui de sa demande initiale, le laboratoire avait présenté les deux études pivot de l'AMM à savoir :

- L'étude LAL-CL02 de phase III et son extension en ouvert, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité en termes de normalisation des ALAT et la tolérance de la sébélipase par rapport au placebo chez 66 patients d'au moins 4 ans avec déficit en lipase acide lysosomale.
- L'étude LAL-CL03 de phase II/III, d'escalade de doses, ouverte, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité en termes de survie à 12 mois et la tolérance de la sébélipase chez 9 enfants de moins de 2 ans avec déficit en lipase acide lysosomale.

Le laboratoire avait également soumis une étude (LAL-1-NH01) de l'histoire naturelle de la maladie qui a porté sur la survie de 35 nourrissons présentant un déficit en lipase acide lysosomale.

Dans le cadre de cette nouvelle demande, le laboratoire présente :

- les résultats à long terme des études LAL-CL03 (après 5 ans) et LAL-CL02 (après 100 semaines), précitées,
- les résultats préliminaires d'une nouvelle étude ouverte (LAL-CL08), dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance de la sébélipase chez 10 nourrissons de moins de 8 mois avec déficit en lipase acide lysosomale ; l'analyse de l'efficacité était un objectif secondaire.

09.1 Efficacité

Dans sa nouvelle demande, le laboratoire a fourni des données actualisées de l'étude LAL-CL03 et une nouvelle étude (LAL-CL08) dans les formes rapidement progressives de LAL-D débutant chez le nourrisson. Dans les formes plus tardives de la maladie, le laboratoire a fourni une actualisation de l'étude LAL-CL02. Les données initialement évaluées sont rappelées.

9.1.1 Formes de LAL-D rapidement progressives ayant débuté chez le nourrisson

9.1.1.1 Cohorte historique LAL-1-NH01

En rappel des données initialement disponibles, une étude portant sur l'histoire naturelle de la maladie (LAL-1-NH01) a permis de décrire la survie de 35 nourrissons présentant un LAL-D. Parmi eux, une sous-population de 21 nourrissons présentait un retard de croissance dans les 6 premiers mois de vie selon des critères similaires à ceux utilisés dans l'étude LAL-CL03.

Résultats :

Dans cette sous-population de nourrissons non traités par sébélipase alfa, aucun nourrisson n'est en vie à l'âge de 12 mois (IC 95% [0% - 16,11%]; méthode de Clopper-Pearson).

9.1.1.2 Etude LAL-CL03

Rappel des données initialement soumises :

Méthode :

Etude de phase II/III, d'escalade de doses, ouverte qui évalué l'efficacité de la sébélipase en termes de survie à 12 mois chez 9 nourrissons présentant un retard de croissance du à un déficit en lipase acide lysosomale.

Critères d'inclusion :

Nourrissons (≤ 8 mois) avec déficit en lipase acide lysosomale documenté ou un test génétique positif confirmant une LAL-D (présence de 2 mutations) et un retard de croissance avant les 6 mois défini par :

- Perte de poids sur au moins 2 des 11 principaux centiles sur un graphique « Poids-pour-l'âge » standard de l'OMS (1er, 3e, 5e, 10e, 25e, 50e, 75e, 90e, 95e, 97e, 99e),
ou
- Poids corporel en dessous du 10e centile sur un graphique « Poids-pour-l'âge » standard de l'OMS ET absence de prise de poids pendant les 2 semaines avant le screening,
ou
- Perte $> 5\%$ du poids de naissance chez un nourrisson âgé de plus de 2 semaines.

Traitement :

Tous les patients étaient traités par sébélipase (n=9).

La dose initiale de sébélipase alfa était de 0,35 mg/kg/semaine. Si une bonne tolérance était établie après au moins deux perfusions, cette dose était augmentée jusqu'à 1 mg/kg/semaine. Si la réponse clinique n'était pas optimale après au moins 4 perfusions une augmentation de la dose à 3 mg/kg/semaine était possible. Chez les nourrissons ayant reçu la sébélipase alfa pendant au

moins 96 semaines et à dose stable pendant au moins 24 semaines, une réduction de la fréquence des perfusions toutes les 2 semaines était autorisée.

Critère de jugement principal :

Proportion de nourrissons survivants à 12 mois.

Résultats :

A l'inclusion, l'âge médian était de 3 mois [1,1 ; 5,8].

Au total, 6/9 nourrissons (67%, IC 95% [29,93 ; 92,51]) étaient toujours en vie à la date de l'analyse (10 juin 2014) et étaient âgés respectivement de 12 mois, 15,7 mois, 15,8 mois, 20,4 mois, 25,1 mois et 42,2 mois. A cette date, 3/9 nourrissons étaient décédés.

Nouvelles données disponibles : survie au-delà de 12 mois

A la date d'analyse du 28 août 2016, 5/6 patients étaient toujours en vie, et 1/6 patient était décédé, soit un décès supplémentaire par rapport à l'analyse du 10/06/2014. Au total, au cours de l'étude, 4 patients sont décédés sur les 9 patients inclus ; le décès de ces patients a été observé entre l'âge de 3 et 4 mois pour 3 patients et à 15 mois de vie pour le 4^{ème} patient.

L'âge médian des 5 patients vivants était de 3 ans et 9 mois [3,5 -5,4].

Des améliorations anthropométriques (poids, taille) et des paramètres biologiques (taux d'ALAT/ASAT, bilirubine, albumine...) ont été observées chez certains patients. Une évolution satisfaisante, en termes de développement et de socialisation a été observée chez ces patients.

9.1.1.3 Etude LAL-CL08

Méthode :

Etude de phase II ouverte dont l'objectif principal était l'évaluation de la tolérance ; l'efficacité de la sébélipase (1 puis 3 mg/kg une fois par semaine) a été évaluée en tant qu'objectif secondaire. Cette étude a inclus 10 nourrissons avec déficit en LAL de progression rapide. Un suivi jusqu'à 3 ans était prévu ; à ce jour, seule une analyse intermédiaire (non prévue) après 12 mois est disponible.

Critères d'inclusion :

Patients avec diagnostic de déficit en LAL confirmé par une diminution documentée de l'activité de la LAL ou un résultat documenté du test génétique confirmant le diagnostic de déficit en LAL (présence de 2 mutations) et des signes cliniques sévères de progression rapide de la maladie nécessitant une intervention médicale urgente, selon l'investigateur et le promoteur, incluant notamment :

- a) distension abdominale prononcée et hépatomégalie ;
- b) retard de croissance mis en évidence par :
 - poids pour l'âge \leq 2 écarts-types de la moyenne pour le sexe et l'âge,
 - courbe de poids ayant franchi vers le bas plus de deux lignes des percentiles principaux sur les courbes de croissance de l'OMS (1^{er}, 3^e, 5^e, 10^e, 25^e, 50^e, 75^e, 90^e, 95^e, 97^e, 99^e percentiles) après avoir atteint une croissance stable.
- c) troubles de la coagulation (besoin de transfusions de plasma frais congelé (PFC), deux mesures du TQ > 15 secondes ou TCA > 40 secondes) ;
- d) anémie sévère (par exemple besoin de transfusions sanguines ou taux d'hémoglobine < 8 g/dl) ;
- e) membre de la fratrie avec un déficit en LAL de progression rapide.

Critère de jugement principal :

Analyse de la sécurité et la tolérance (cf. paragraphe 09.2.1)

Critères secondaires de jugement (non hiérarchisés, analyse descriptive) : notamment pourcentage de patients vivants à l'âge de 12, 18 et 24 mois

Données disponibles à 12 mois : analyse intermédiaire

L'âge médian (moyen ; DS) lors de l'instauration du traitement a été de 2,8 mois (2,6 mois) [0,5 – 4,1 mois]. Le poids médian (moyen ; DS) de l'ensemble des patients inclus était de 4,40 kg (4,22 ; 0,870), la taille médiane (moyen ; DS) de 56,00 cm (55,78 ; 4,124) et l'IMC médian (moyen ; DS) de 13,40 kg/m² (13,38 ; 2,162).

A 12 mois, 8/10 patients inclus dans l'étude LAL-CL08 étaient en vie et 6 d'entre eux ont survécu au-delà de l'âge d'un an ; les 2 autres n'ont pas encore atteint cet âge. Les patients décédés avaient 4,6 mois et 13,4 mois.

9.1.1 Formes de LAL-D ayant débuté plus tardivement

9.1.1.1 Etude LAL-CL02

Rappel des données initialement disponibles :

Méthode : étude de phase III, randomisée en double aveugle qui a comparé la sébélipase au placebo (1 :1) en termes de taux de patients avec normalisation des ALAT chez 66 patients avec déficit en lipase acide lysosomale suivis pendant 20 semaines.

Cette période en double-aveugle se poursuit par un suivi ouvert à 130 semaines (en cours). Les premières données à 52 semaines sont désormais disponibles et décrits ci-après.

Les patients ont été stratifiés à l'inclusion en fonction de l'âge (<12 ans ou >12 ans) et du taux d'ALAT à l'inclusion (<3 ULN ou > 3 ULN).

Critères d'inclusion : Enfants et adultes d'au moins 4 ans avec déficit en lipase acide lysosomale confirmé par le test du buvard⁴ et :

- un taux d'ALAT > 1,5 fois la limite supérieure de la valeur normale (ULN), lors de deux mesures consécutives,
- sous traitement hypolipémiant stable depuis 6 semaines pour les patients précédemment traités.

Chez les patients recevant un traitement pour une stéatose hépatique non alcoolique (glitazones, vitamine E à forte dose, metformine, acide ursodésoxycholique), le dosage devait être stable pendant 16 semaines avant la randomisation et le rester au moins les 32 premières semaines de traitement de l'étude.

Traitements : population d'analyse n=66

- sébélipase n=36,
- placebo n=30.

Le nombre de sujets nécessaires a été estimé à au moins 50 patients. Le calcul repose sur les hypothèses suivantes : 71% des patients randomisés dans le groupe sébélipase alfa et 17% de ceux du groupe placebo atteignent le critère d'efficacité principal d'efficacité, puissance 97%, pour la mise en évidence d'une différence statistiquement entre les deux groupes (test exact de Fisher ; $\alpha = 0,05$).

Critère de jugement principal : taux de patients avec normalisation des ALAT (c'est-à-dire en dessous de limite supérieure de la valeur normale définie en fonction de l'âge des patients) après 20 semaines de traitement (fin de la période en double-aveugle).

⁴ Test enzymatique sur buvard permettant de confirmer le diagnostic de la maladie chez tous les patients quel que soit leur âge. Cet examen biologique a été réalisé en mesurant l'activité lipasique totale et celle en présence de l'inhibiteur spécifique de la LAL, lalstatat 2.

Critères secondaires de jugement (hiérarchisés) :

Le protocole a prévu une analyse hiérarchisée des critères secondaires. Ainsi, il a été prévu que si le critère principal atteignait une significativité à 0,05, les critères secondaires pouvaient être analysés selon une séquence prédéfinie. L'analyse s'arrêtait dès le premier test non significatif. Ainsi, les critères secondaires ont été analysés, à la fin de la période en double-aveugle, selon l'ordre suivant :

- réduction du taux de LDL-c,
- réduction du taux de non-HDL-c,
- proportion de patient avec un taux d'ASAT anormal à l'inclusion normalisé,
- réduction du taux de TG,
- augmentation du taux de HDL-c,
- variation du pourcentage du contenu hépatique en graisse,
- proportion de patients avec amélioration de l'histologie hépatique (définie comme une réduction du score de stéatose $\geq 5\%$),
- réduction relative du volume hépatique.

Résultats :

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables sauf pour le taux de LDL-cholestérol, plus élevé dans le groupe placebo et la proportion de patients sous traitement hypolipémiant, plus élevée dans le groupe traitement.

Tableau 1 : Étude LAL-CL02, Caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion

Caractéristiques des patients à l'inclusion	Sébélipase alfa n = 36	Placebo n = 30
Âge		
Moyenne – ans	17 \pm 12	15 \pm 10
Médiane (intervalle) – ans	13,5 (4-54)	13,0 (4-58)
Âge des premiers symptômes de la maladie – ans		
Moyenne	8 \pm 8	5 \pm 5
Médiane (intervalle)	5,0 (0-42)	4,0 (0-20)
Taille < 5 ^e percentile chez les patients de ≤ 18 ans – nbre/nbre total (%)	3/26 (12)	3/24 (12)
Alanine amino transférase - ALAT		
Moyenne \pm ET – U/l	105 \pm 45	99 \pm 42
Médiane (intervalle) – U/l	90,0 (52-212)	86,5 (50-237)
$\geq 3 \times$ LSN – nombre (%) [†]	10 (28)	8 (27)
Aspartate amino transférase - ASAT		
Moyenne \pm ET – U/l	87 \pm 33	78 \pm 35
Médiane (intervalle) – U/l	74,5 (41-173)	71,0 (39-220)
$\geq 3 \times$ LSN – nombre (%) [§]	7 (19)	8 (27)
γ -glutamyltransférase		
Moyenne \pm ET – U/l	52 \pm 47	52 \pm 60
Médiane (intervalle) – U/l	37,5 (14-239)	34,0 (13-333)
Taux élevé – nombre (%) [¶]	13 (36)	12 (40)
Bilirubine totale - μ mol/l		
Moyenne \pm ET	18 \pm 16	19 \pm 16
Médiane (plage)	13,5 (6-76)	13,0 (5-80)
Contenu hépatique en graisse - %		
Moyenne \pm ET	8,7 \pm 4,0	8,2 \pm 2,8
Médiane (intervalle)	7,7 (3,3-25,4)	7,9 (2,2-13,1)
Biopsie hépatique – nbre/nbre total (%)		
Fibrose	19/19 (100)	13/13 (100)
Fibrose en pont	10/19 (53)	5/13 (38)
Cirrhose	5/19 (26)	5/13 (38)

Caractéristiques des patients à l'inclusion	Sébélipase alfa n = 36	Placebo n = 30
Volume hépatique – multiple de la valeur normale ^{††} Moyenne ± ET Médiane (intervalle)	1,4 ± 0,4 1,4 (0,8-2,9)	1,5 ± 0,3 1,4 (1,1-2,2)
Cholestérol total – mg/dl Moyenne ± ET Médiane (intervalle)	252,5 ± 60,7 253,0 (121-355)	296,7 ± 75,4 278,0 (191-440)
LDL-c – mg/dl Moyenne ± ET Médiane (intervalle) ≥ 190 mg/dl – nombre (%)	189,9 ± 57,2 193,0 (70-280) 18 (50)	229,5 ± 70,0 213,0 (135-378) 20 (67)
Non-HDL-c – mg/dl Moyenne ± ET Médiane (intervalle)	220,5 ± 61,5 223,5 (93-332)	263,8 ± 75,5 241,5 (155-408)
HDL-c – mg/dl Moyenne ± ET Médiane (intervalle)	32,4 ± 7,1 32,0 (18-48)	33,4 ± 7,5 33,5 (16-47)
Triglycérides – mg/dl Moyenne ± ET Médiane (intervalle) ≥ 200 à < 500 mg/dl – nombre (%)	152,8 ± 54,4 138,0 (65-307) 6 (17)	174,4 ± 65,9 170,0 (66-361) 8 (27)
Traitement hypolipémiant – nombre (%) Statine Autre ≥ 1 médicament	14 (39) 3 (8) 15 (42)	9 (30) 1 (3) 11 (37)

L'âge médian de survenue des premiers signes en lien avec la maladie était de 4 ans et 44% des patients avaient des antécédents de maladie sévère chronique du foie (cirrhose, hypertension portale et / ou coagulopathie).

L'âge moyen des patients à l'inclusion était de 16 ans (médiane 13 ans).

La concentration plasmatique moyenne d'ALAT était de 105,1 UI/L dans le groupe sébélipase alfa et de 99,0 UI/L dans le groupe placebo.

La concentration plasmatique moyenne de LDL-c était de 189,9 mg/dL (4,9 mmol/L) dans le groupe sébélipase alfa et de 229,5 mg/dL (5,9 mmol/L) dans le groupe placebo.

Tableau 2 : Résultats (population FAS)

	Sébélipase Alfa (N = 36)	Placebo (N = 30)
Critère de jugement principal : Taux de patients avec normalisation des ALAT		
% (n)	31% (n=11)	7% (2)
Différence	24%	
p	0,0271	
Critère de jugement secondaire : Réduction relative du LDL-c		
Moyenne (ET)	-28,42% (22,304)	-6,25 (13,015)
Différence	-21,04%	
p	<0,0001	

Après 20 semaines de traitement, un taux plus important de patients avec ALAT normalisées (critère de jugement principal) a été observé dans le groupe sébélipase par rapport au groupe placebo : 31% (11/36) patients versus 7% (2/30), soit une différence de 24%, p=0,0271.

On note que les résultats obtenus (31% dans le groupe sébélipase et 7% dans le groupe placebo) ont été inférieurs aux hypothèses retenues au protocole (71% et 17%).

Après 52 semaines, 97 % des patients ont obtenu une diminution des ALAT et 100 % des patients après 100 semaines.

En ce qui concerne les critères secondaires, des différences significatives en faveur de la sébélipase ont été observées sur :

- la réduction relative du taux de LDL-c a été : -28,42% (22,304) dans le groupe sébélipase versus -6,25 (13,015) dans le groupe placebo, soit une différence de -21,04%, $p < 0,0001$. Il n'y a pas de donnée de réduction absolue du LDL-c. Au total, 13/36 patients (42%) du groupe sébélipase alfa dont 7 recevaient un traitement hypolipémiant et 2/30 patients (7%) du groupe placebo ont atteint une concentration plasmatique en LDL-c < 130 mg/dl : 7/36 patients (19%) et 17/30 (57%) des patients avaient une concentration plasmatique en LDL-c > 190 mg/dl à la fin de la période en double-aveugle.
- la réduction des taux de non HDL-c : -27,97% versus -6,94%, soit une différence de -21,04%, $p < 0,0001$.
- le pourcentage de patients avec ASAT normalisées : 42% versus 3%, soit une différence de 39%, $p = 0,0003$.
- la réduction des taux de TG : -25,45% versus -11,14%, soit une différence de -14,30%, $p = 0,0375$.
- l'augmentation des taux de HDL-c : +19,57% versus -0,29%, soit une différence de 19,86%, $p < 0,001$.
- la réduction du pourcentage du contenu hépatique en lipide : -31,98% versus -4,21%, soit une différence de -27,77%, $p < 0,0001$. Cette réduction a été maintenue à 52 semaines chez 88% des patients (nouvelle donnée).

Par contre, en ce qui concerne l'amélioration de l'histologie hépatique (définie comme une réduction du score de stéatose $\geq 5\%$), aucune différence significative n'a été observée : 63% versus 40%, NS. La significativité de ce résultat n'ayant pas été atteinte, les résultats du dernier critère secondaire (volume hépatique) n'a pas été pris en compte conformément à la procédure d'analyse hiérarchisée.

Nouvelles données

Stéatose : Chez les patients de l'étude LAL-CL02 avec des biopsies hépatiques disponibles à l'inclusion et à 52 semaines d'exposition à la sébélipase alfa, le pourcentage moyen de stéatose dans le groupe sébélipase alfa a été de 16,4 % (médiane = 14,0%), soit une diminution (amélioration) moyenne de 11,2% du pourcentage de stéatose (ET [19-891] ; médiane = 15,40%) par rapport à la valeur initiale.

Le pourcentage moyen de stéatose dans le groupe placebo/sébélipase alfa à la semaine 52 de l'étude (30 semaines d'exposition à la sébélipase alfa) a été de 28,7 % (médiane = 27,9%), soit une diminution (amélioration) moyenne de 3,1% du pourcentage de stéatose (médiane = 10,4%).

Fibrose : Parmi les patients inclus, 32/66 patients avaient des données de biopsie hépatique à l'inclusion.

- Score morphométrique de cellules fibrogéniques :
 - o à l'inclusion : 5,9 % dans le groupe sébélipase alfa et 7,9 % dans le groupe placebo
 - o à la semaine 20 (N = 26) : 5,9 % dans le groupe sébélipase et de 7,7 % dans le groupe placebo,
 - o à la semaine 52 : 4,4 % dans le groupe sébélipase alfa (n = 12).
- Scores d'Ishak de fibrose :
 - o à l'inclusion, les 32 patients avec une biopsie hépatique présentaient une fibrose.
 - o à la semaine 20, aucune amélioration du score d'Ishak n'a été observée chez 17/26 chez lesquels des biopsies avaient été réalisées à l'inclusion et à la fin de la période en double aveugle,
 - o à la semaine 52, pour les 12 patients du groupe avec la sébélipase alfa depuis 52 semaines, 8/12 patients (67 %) présentaient une régression de la fibrose, il n'a pas été observé de modification du score d'Ishak chez 3/12 patients (25 %) et une aggravation a été observée chez 1/12 patients.

09.2 Qualité de vie

Dans l'étude LAL-CL02, la qualité de vie (QdV) a été évaluée de manière exploratoire à l'aide de trois outils validés :

- l'échelle d'évaluation fonctionnelle de la fatigue associée aux maladies chroniques (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, FACIT-Fatigue*), pour les patients de plus de 17 ans,
- le questionnaire d'évaluation de la qualité de vie dans les hépatopathies chroniques (*Chronic Liver Disease Questionnaire, CLDQ*), pour les patients de plus de 17 ans, et/ou
- les échelles générales génériques du questionnaire d'évaluation de la qualité de vie chez les enfants (*PedsQL*), pour les enfants de 5 à 18 ans.

Le critère exploratoire de QdV était la variation des scores des trois outils indiqués par rapport aux scores à l'inclusion.

CLDQ : Aucune différence statistiquement significative du score total CLDQ ou des scores d'un domaine unique entre l'inclusion et la fin de la période en double aveugle n'a été observée entre les groupes sébélipase alfa et placebo.

FACIT-Fatigue : Il n'y a pas eu de variations statistiquement significatives du score total moyen du questionnaire FACIT-fatigue entre l'inclusion et la fin de la période en double aveugle dans les groupes sébélipase alfa ou placebo.

PedsQL : Le score PedsQL total moyen lors de l'inclusion était de $83,37 \pm 13,740$ ($n = 23$) et $81,01 \pm 15,554$ ($n = 23$) dans les groupes sébélipase alfa et placebo respectivement. Les enfants du groupe sébélipase alfa (score CLDQ total = 83,4, $n = 23$) et du groupe placebo (score CLDQ total = 81,0, $n = 23$) avaient une qualité de vie mesurée par le questionnaire PedsQL comparable à celle d'une population de sujets sains (score CLDQ total = 83,8).

Les données disponibles semblent indiquer que les scores de QdV chez les patients ayant un déficit en LAL inclus dans l'étude sont similaires lors de l'inclusion et lors du suivi quel que soit le traitement, et comparable à ceux de la population générale.

Dans l'étude LAL-CL03, un test de dépistage des retards de développement (*Denver II developmental screening test*) devait être réalisé pour tous les patients ($n=9$) par les cliniciens.

À la semaine 24, les compétences de langage, de motricité fine adaptative et de développement personnel et de socialisation étaient normales chez 4 des 5 patients encore en vie et les compétences de motricité globale étaient normales chez 3 des 5 patients.

09.3 Tolérance

9.3.1 Données issues des études cliniques

Dans l'étude LAL-CL03, à 12 mois, des événements indésirables (EI) ont été observés chez 5/9 (56%) des patients. Les événements indésirables les plus fréquents ont été : des vomissements, de la fièvre (33% chacun), de la tachycardie, un urticaire et de la pâleur (22% chacun).

Des anticorps anti-sébélipase alfa ont été détectés au cours du traitement chez 4 des 7 nourrissons pour lesquels le test a été réalisé (2 autres nourrissons sont décédés avant l'évaluation des anticorps anti-sébélipase alfa).

Au 28 août 2016, des événements indésirables ont été observés chez tous les patients traités. Tous les patients ont présenté des effets indésirables graves mais ceux-ci étaient liés au traitement chez un seul patient.

Dans l'étude LAL-CL08, 146 événements indésirables graves (EIG), ont été rapportés chez les 10 patients inclus dont 25 ont été jugés comme liés au traitement. Les principaux EIG ont été des réactions à la perfusion mais aucun n'a nécessité un arrêt du traitement.

A ce jour, 6/10 patients ont développés des anticorps anti-médicament (AAM) tous neutralisants, sans qu'il ait été objectivé d'effet sur l'efficacité de la sébélipase alfa.

Dans l'étude LAL-CL02, des EI ont été observés chez 100% des patients du groupe sébélipase et 97% des patients du groupe placebo. Les EI les plus fréquents ont été :

- des troubles gastro-intestinaux avec des distensions abdominales et des nausées ,
- des troubles généraux avec un inconfort thoracique et un œdème,
- des troubles psychiatriques avec de l'anxiété et des insomnies.

Des EIG ont été observés chez 7/66 patients (11%) : 3 patients du groupe sébélipase (9%) et 4 patients (13%) du groupe placebo.

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

Au total, 7/66 patients exposés à la sébélipase alfa ont développé des anticorps anti-sébélipase alfa au cours de l'étude, neutralisant dans 1 cas.

9.3.2 Données issues du RCP

Selon le RCP : « 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. »

Immunogénicité

« Des patients ont développé des anticorps anti-médicament (AAM) dirigés contre la sébélipase 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 KANUMA. 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 KANUMA 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 sébélipase alfa et les réductions de l'effet thérapeutique ou l'apparition d'effets indésirables n'a pas été déterminée. »

9.3.3 Données issues du PGR

Dans le PGR les risques suivants ont été identifiés :

Risques importants	Réactions d'hypersensibilité, notamment anaphylaxie
Risques potentiels importants	Développement d'anticorps anti-médicament (AAM) influant sur la réponse au médicament Utilisation chez les patients présentant une allergie aux œufs
Informations manquantes	Sécurité et efficacité chez les patients âgés ≥ 65 ans Sécurité et efficacité dans la population pédiatrique âgée de 2 - 4 ans Utilisation chez la femme enceinte ou allaitante Données d'efficacité et de tolérance à long terme

09.4 Résumé & discussion

Les données disponibles pour justifier de l'efficacité et de la tolérance de la sébélipase dans le traitement enzymatique substitutif (TES) à long terme chez des patients de tous âges ayant un déficit en lipase acide lysosomale (LAL) reposent sur les résultats :

- d'une étude (LAL-CL02) de phase III et son extension en ouvert et ses nouvelles données de suivi à 5 ans), réalisée chez 66 patients avec formes tardives de déficit en LAL (enfant et adultes de plus de 4 ans).
- d'une étude (LAL-CL03) de phase II/III, d'escalade de doses, ouverte et ses nouvelles données de suivi à 100 semaines, réalisée chez 33 nourrissons (forme précoce) avec déficit en LAL.
- d'une nouvelle étude (LAL-CL08) ouverte réalisée chez 10 nourrissons (forme précoce) avec déficit en LAL, dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance.

Principales données d'efficacité dans les formes rapidement évolutives ayant débuté chez le nourrisson :

A titre d'information, selon les données issues de l'étude relative à l'histoire naturelle de la maladie (LAL-1-NH01), la proportion de nourrissons toujours en vie à l'âge de 12 mois sans traitement était de 0% (IC 95% : 0% - 16,11% ; méthode de Clopper-Pearson).

Dans l'étude de phase II/III, d'escalade de doses (LAL-CL03), ouverte, 6 des 9 nourrissons (67%, IC 95% [29,93 ; 92,51]) traités par sébélipase étaient toujours en vie à l'âge de 12 mois (analyse au 10 juin 2014), 3 étaient décédés.

A la date du 28 août 2016, 5 des 6 patients vivants à 12 mois étaient toujours en vie. Leur âge médian était de 3 ans et 9 mois [3.5 -5.4]. Leurs conditions de morbidité et de qualité de vie sont considérées comme bonnes.

Dans l'étude LAL-CL08, à 12 mois, 8/10 patients inclus sont en vie et 6 d'entre eux ont survécu au-delà de l'âge d'un an; les 2 autres n'ont pas encore atteint cet âge. Chez ces patients, des réductions des taux d'ALAT/ASAT et une prise du poids a été observé (analyse descriptive). Par ailleurs, le besoin d'assistance nutritionnelle a été réduit et seul 1/6 patient nécessitait une alimentation parentérale.

Principales données d'efficacité dans les formes ayant débuté chez l'enfant, à partir de 2 ans et chez l'adulte :

Dans l'étude LAL-CL02 de phase III, randomisée en double aveugle qui a comparé la sébélipase au placebo, après 20 semaines de traitement, un taux plus important de patients avec ALAT normalisées (critère de jugement principal) a été observé dans le groupe sébélipase par rapport au groupe placebo : 31% (11/36) patients versus 7% (2/30), différence 24%, $p=0,0271$.

On note que les caractéristiques des patients diffèrent selon les 2 groupes en particulier pour le taux de LDL-cholestérol, que le taux de LDL-c à l'inclusion n'était pas très élevé et que les résultats obtenus (31% dans le groupe sébélipase et 7% dans le groupe placebo) ont été inférieurs aux hypothèses retenues au protocole (71% et 17%).

La réduction relative du LDL-c (critère secondaire de jugement) a également été statistiquement supérieure dans le groupe sébélipase par rapport au groupe placebo : -28,42% (22,304) versus -6,25 (13,015), différence -21,04%, $p < 0,0001$. Il n'y a pas de donnée de réduction absolue du LDL-c. Il en est de même pour tous les critères de jugement secondaire.

Au total, 13/36 patients (42%) du groupe sébélipase alfa dont 7 recevaient un traitement hypolipémiant et 2/30 patients (7%) du groupe placebo ont atteint une concentration plasmatique en LDL-c < 130 mg/dl : 7/36 patients (19%) et 17/30 (57%) des patients avaient une concentration plasmatique en LDL-c > 190 mg/dl à la fin de la période en double-aveugle.

Après 5 ans de suivi, le pourcentage moyen de stéatose dans le groupe sébélipase alfa était de 16,4% (médiane = 14,0%), soit une diminution (amélioration) moyenne de 11,2 % du pourcentage de stéatose (ET [19-891] ; médiane = 15,40 %) par rapport à la valeur initiale.

Le pourcentage moyen de stéatose dans le groupe placebo/sébélipase alfa à la semaine 52 de l'étude (30 semaines d'exposition à la sébélipase alfa) a été de 28,7% (médiane = 27,9%), soit une diminution (amélioration) moyenne de 3,1 % du pourcentage de stéatose (médiane = 10,4%).

Le pourcentage de fibrose a été légèrement amélioré avec un score morphométrique de cellules fibrogéniques de 4,4 % dans le groupe sébélipase alfa (et de 5,9% à l'inclusion) soit un bénéfice net de 1,5 points.

Principales données de tolérance

Les événements indésirables les plus graves observés chez 3% des patients dans les études cliniques ont été des signes et symptômes de réactions anaphylactiques : gêne thoracique, injection conjonctivale, dyspnée, rash généralisé avec démangeaisons, hyperhémie, œdème palpébral léger, rhinorrhée, détresse respiratoire sévère, tachycardie, tachypnée et urticaire.

Il a été observé des anticorps anti-sébélipase alfa, plus fréquemment chez les nourrissons et il n'a pas été objectivé d'effet sur l'efficacité de la sébélipase alfa à ce jour.

L'analyse de la qualité de vie des patients traités par sébélipase repose sur des données exploratoires recueillies dans 2 études (LAL-CL02 et LAL-CL03). Aucune amélioration de la qualité de vie n'a été observée chez les patients traités par la sébélipase alfa mais il semble que le traitement n'a pas eu d'impact négatif sur la qualité de vie des patients.

09.5 Programme d'études

Des études en ouvert sont actuellement en cours :

- LAL-CL06 : étude d'efficacité, tolérance et pharmacocinétique chez l'enfant (> 8 mois) et l'adulte ;
- LAL-CL08 : étude d'efficacité, tolérance et pharmacocinétique chez le nourrisson (< 8 mois),
- Les études LAL-CL02, LAL-CL03 et LAL-CL04 sont toujours en cours.

Un registre a été mis en place pour recueillir des données sur les principaux résultats et notamment les greffes de foie chez les patients ayant un déficit en LAL. Les patients sont actuellement en cours de recrutement (rapport final prévu pour 2027).

Le LAL-D est une maladie hétérogène avec une forme précoce, débutant chez le nourrisson et une forme plus tardive qui peut débuter chez l'enfant comme chez l'adulte. Dans cette forme tardive, la progression varie fortement d'un sujet à l'autre.

Dans les formes précoces, débutant chez le nourrisson, une prise en charge de la malnutrition est réalisée. Dans le cas d'une insuffisance surrénalienne, des corticoïdes ou minéralocorticoïdes peuvent être utilisés.

L'objectif du traitement est de pouvoir réaliser une greffe de cellules souches hématopoïétique (CSH) dans des conditions optimales de succès (avis d'expert).

- Dans les formes tardives, un régime pauvre en cholestérol et l'administration des statines, voire d'ézétimibe ou de cholestyramine, permettent une diminution des taux plasmatiques de cholestérol, des triglycérides et de LDL-c. La prise en charge de la malnutrition est aussi réalisée.
- Dans les 2 formes, en cas d'insuffisance hépatique sévère, la transplantation hépatique peut être envisagée. La greffe de CSH permet de prévenir la survenue des symptômes.

Il n'existe, à ce jour, aucun traitement qui agit directement sur le mécanisme physiopathologique de la maladie.

Place de KANUMA dans la stratégie thérapeutique

KANUMA (sébélipase alfa) est la première enzymothérapie substitutive mise à disposition pour les patients ayant des manifestations graves d'un déficit en LAL-D.

Selon le RCP, « le traitement par KANUMA doit être instauré dès le plus jeune âge et il est destiné à un usage à long terme ». Cependant, les conditions d'arrêt (notamment en cas d'inefficacité) ne sont pas connues.

Pour des patients ayant une forme précoce de LAL-D, débutant chez le nourrisson, rapidement évolutive, compte-tenu :

- de l'efficacité démontrée uniquement en termes de normalisation des taux d'ALAT (critère biologique intermédiaire) versus placebo issue d'une étude dans laquelle les patients avaient des taux d'ALAT bas à l'inclusion (> 1,5 fois la limite supérieure de la valeur normale),
- des données à 12 mois et jusqu'à 2 ans, montrant la survie des patients, et dans de bonnes conditions de développement et de socialisation d'après avis d'experts
- de la bonne tolérance de ce traitement malgré des réactions anaphylactiques à prévenir,

KANUMA est un médicament de première intention, particulièrement dans la perspective d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), dont l'instauration sera aussi précoce que possible. La place de KANUMA après greffe de CSH n'est pas standardisée.

Pour les autres patients dont la LAL-D aura débuté plus tard, chez l'enfant ou l'adulte, compte-tenu de :

- l'efficacité démontrée sur des critères biologiques versus placebo, en termes de normalisation des taux d'ALAT (critère de jugement principal) et sur l'ensemble des critères secondaires de jugement, incluant la stéatose, à l'exception de la fibrose hépatique, à court terme (20 semaines),
 - et en l'absence de donnée sur l'intérêt de ce médicament en termes de morbidité sur un plus long terme,
 - en l'absence de donnée sur l'intérêt de ce médicament par rapport à la greffe hépatique,
- la place de KANUMA dans la stratégie thérapeutique n'est pas établie.

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

011.1 Service Médical Rendu

► Le déficit en lipase acide lysosomale (LAL-D) est une maladie rare, hétérogène dont les symptômes et la progression varient en fonction des individus. La forme la plus rapidement progressive et la plus grave apparaît chez des nourrissons et engage à court terme leur pronostic vital.

► KANUMA est un traitement enzymatique substitutif à visée curative.

► Compte-tenu des données disponibles, le rapport efficacité/effets indésirables chez des enfants ayant une forme précoce, débutant chez le nourrisson, rapidement évolutive de LAL-D, est important.

Dans les formes plus tardives, compte tenu des incertitudes sur l'efficacité il ne peut pas être établi.

► Les alternatives à KANUMA sont les traitements symptomatiques (statines, (minéralo) corticoïdes, nutrition, ...), la greffe de cellules souches hématopoïétiques dans les formes rapidement évolutives et la greffe hépatique dans les formes plus tardives. Il n'existe, à ce jour, aucun traitement qui agit directement sur le mécanisme physiopathologique de la maladie.

► Il s'agit d'un traitement de première intention.

► Intérêt pour la Santé publique :

Compte tenu de :

- de la gravité du déficit en LAL, maladie progressive, d'autant plus grave qu'elle apparaît précocement chez le nourrisson et engageant le pronostic vital,
 - de son extrême rareté,
 - du besoin médical très partiellement couvert par la greffe de cellules souches dans les formes précoces rapidement évolutive et hépatique dans les formes tardives,
 - des données disponibles portant sur la survie et sa qualité dans les formes débutant chez le nourrisson et sur des critères essentiellement biologiques et morphologiques à court terme dans les formes à début plus tardif, l'impact attendu de KANUMA sur la morbidité ne peut être établi que dans les formes précoces rapidement évolutive,
 - des données de mortalité disponibles uniquement pour des formes précoces,
 - de l'absence d'impact attendu de KANUMA sur l'organisation des soins,
- KANUMA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par KANUMA est :

- **important dans le traitement enzymatique substitutif (TES) à long terme, des formes rapidement progressives de déficit en LAL, débutant chez le nourrisson.**
- **faible dans les autres formes de déficit en LAL.**

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement enzymatique substitutif à long terme chez des patients de tout âge atteints d'un déficit en lipase acide lysosomale et aux posologies de l'AMM.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

11.2.1 Dans les formes rapidement progressives, débutant chez le nourrisson :

Compte tenu :

- de la gravité du déficit en LAL lorsque il est évolutif et débute chez le nourrisson,
- du besoin médical, très partiellement couvert par la greffe (de cellules souches dans les formes précoces rapidement évolutive et hépatique dans les formes tardives),
- des données disponibles portant sur la survie et la qualité de vie dans les formes évolutives débutant chez le nourrisson,

la Commission considère que KANUMA apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans le traitement des patients ayant un déficit en sébélipase alfa, d'évolution rapide ayant débuté chez le nourrisson.

11.2.2 Dans les autres formes, débutant chez l'enfant plus âgé (à partir de 2 ans) :

Compte tenu :

- du besoin thérapeutique,
- des données, bien que très partielles, montrant une possible amélioration de l'atteinte hépatique et lipidique des patients traités par sebelipase alpha,
- malgré l'absence de démonstration d'efficacité, en particulier sur la qualité de vie et sur le long terme,

la Commission considère que KANUMA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement des patients ayant un déficit en sébélipase alfa, ayant débuté chez l'enfant, à partir de 2 ans, ou chez l'adulte.

011.3 Population cible^{5,6}

La prévalence du déficit en LAL de l'enfant et l'adulte est estimée à 3,36 par millions. Considérant la population française, la population cible de KANUMA dans l'ensemble de son indication peut donc être estimée à 220 enfants et adultes.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Demandes de données

La Commission estime que l'ensemble des patients traités par KANUMA doivent être suivis dans un registre (donc exhaustif) afin de suivre l'efficacité et la tolérance de ce médicament sur des critères cliniquement pertinents (atteinte hépatique, transplantation, réduction du LDL-cholestérol, événements cardio-vasculaires) afin de pouvoir se prononcer sur le bien-fondé de la poursuite du remboursement de cette spécialité dans le déficit en lipase acide lysosomale.

► Conditions de prescription

La Commission recommande que la décision d'instauration du traitement soit réalisée dans un centre de référence ou de compétence dédié aux maladies lysosomales.

⁵ Scott SA. et al. Frequency of the Cholesteryl Ester Storage Disease Common LIPA E8SJM Mutation (c.894G>A) in Various Racial and Ethnic Groups. Hepatology 2013; 58: 958-65.

⁶ Meikle PJ et al. Prevalence of Lysosomal Storage Disorders. JAMA 1999 ; 281 :249-54

► **Conditionnement**

La Commission constate que le conditionnement n'est pas adapté aux formes du nourrisson. Un conditionnement réduit devrait être développé pour ces formes de déficit en sebelipase alpha.