

# Sebelipasa alfa per al tractament del dèficit de lipasa àcida lisosòmica

Comitè d'Avaluació de Medicament d'Ús Hospitalari  
Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica  
Àrea del Medicament  
21 de novembre de 2017

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari\*.
- Experts clínics externs: Dra. Montserrat Montraveta (unitat d'aparell digestiu pediàtric, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol) i el Dr. Emili Ros (unitat d'endocrinologia i nutrició, Hospital Clínic de Barcelona).

\*Document actualitzat per la secretaria tècnica del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Sebelipasa alfa per al tractament del dèficit de lipasa àcida lisosòmica. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2017.**



Avís legal

Aquesta obra està subjecta a una llicència Reconeixement- No Comercial- Sense Obres Derivades 4.0 Internacional de Creative Commons. Se'n permet la reproducció, distribució i comunicació pública sempre que se'n citi l'autor i no es faci un ús comercial de l'obra original ni de la generació d'obres derivades. La llicència completa es pot consultar a <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

© 2017, Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut

## Índex

---

<b>1. Àrea descriptiva del problema de salut</b> .....	4
1.1. Descripció estructurada del problema de salut .....	4
1.2. Tractament actual de la malaltia .....	5
<b>2. Àrea descriptiva del medicament</b> .....	6
2.1. Àrea descriptiva del medicament .....	6
2.2. Àrea d'acció farmacològica: mecanisme d'acció .....	6
2.3. Indicacions clíniques .....	6
2.4. Posologia i administració .....	6
<b>3. Avaluació de l'eficàcia</b> .....	7
3.1. Evidència disponible per a la indicació avaluada .....	7
<b>4. Avaluació de la seguretat</b> .....	18
4.1. Efectes adversos descrits a la fitxa tècnica .....	18
4.2. Perfil de seguretat als assaigs clínics .....	19
<b>5. Avaluació de fonts secundàries</b> .....	21
<b>6. Àrea econòmica</b> .....	22
Cost del tractament a Catalunya .....	22
Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari .....	22
<b>7. Bibliografia</b> .....	23

## 1. Àrea descriptiva del problema de salut

### 1.1. Descripció estructurada del problema de salut

El dèficit de lipasa àcida lisosòmica (LAL) és una malaltia hereditària autosòmica recessiva caracteritzada per l'acumulació d'èsters de colesterol i triglicèrids particularment en els lisosomes de les cèl·lules del fetge, de la melsa, de l'intestí i dels vasos sanguinis<sup>1</sup>. Aquesta malaltia metabòlica rara està causada per mutacions al gen lipasa A (LIPA) que codifica per l'enzim LAL, el qual juga un paper principal en el metabolisme i degradació dels lípids. S'han identificat més de 40 mutacions que poden provocar la pèrdua o reducció de l'activitat enzimàtica i que condueixen a l'acumulació dels èsters de colesterol i triglicèrids<sup>2</sup>.

Deponent de l'activitat residual de l'enzim LAL i d'altres factors que es desconeixen, es poden diferenciar dues presentacions de la malaltia:

- **Malaltia de Wolman:** és d'inici primerenc, greu i de progressió ràpida. Es relaciona amb l'absència completa d'activitat enzimàtica o amb menys d'un 1% d'activitat enzimàtica residual. Les manifestacions clíniques apareixen durant la primera setmana de vida i consisteixen en hepatosplenomegàlia, vòmits i diarrea que condueixen a malnutrició, retard en el creixement i caquèxia. Aquests lactants acaben desenvolupant fibrosi i cirrosi hepàtica degut a l'acumulació dels èsters de colesterol i triglicèrids al fetge. A més, aproximadament un 50% dels pacients presenten calcificació de les glàndules adrenals i insuficiència corticoadrenal.<sup>3</sup> Els lactants acaben morint degut a una fallida multiorgànica abans dels 12 mesos de vida, amb una mediana d'edat d'expectativa de vida de 3,7 mesos.
- **Malaltia per acumulació d'èsters de colesterol (CESD):** és d'inici més tardà, es pot presentar des de la infantesa fins a l'edat adulta deponent de l'activitat enzimàtica residual (entre l'1% i el 10%) de LAL. S'associa freqüentment amb la mutació c.849G>A de l'exó 8. La majoria dels casos pediàtrics presenten les primeres manifestacions de la malaltia al voltant dels 5 anys d'edat. Aquestes manifestacions clíniques poden ser molt variables però majoritàriament estan relacionades amb la patologia hepàtica, com l'elevació de les transaminases, hepatosplenomegàlia, hiperbilirubinèmia, esteatosi, fibrosi o cirrosi, varius esofàgiques i un grau variable d'insuficiència hepàtica. A més, els pacients amb CESD també poden presentar dislipèmia i aterosclerosi, diarrea, pèrdua de pes i calcificacions a les glàndules adrenals.<sup>1</sup> Alguns pacients, però, poden romandre sense diagnosticar fins a l'edat adulta; aquest fet s'associa a activitats enzimàtiques residuals més elevades.

La mort prematura en aquesta presentació de la malaltia acostuma a ser conseqüència de la insuficiència hepàtica i/o de l'aterosclerosi accelerada secundària a la hiperlipidèmia associada.

La prevalença estimada actual a Europa de la malaltia és de 0,2 per cada 10.000 persones. No obstant això, es tracta d'una malaltia infradiagnosticada o mal diagnosticada principalment perquè la seva presentació típica es pot confondre amb hipercolesterolèmia familiar heterozigòtica, hiperlipidèmia familiar combinada o patologies hepàtiques més comunes, com l'esteatosi hepàtica no alcohòlica.<sup>4</sup>

El diagnòstic del dèficit de LAL es sospita en aquells individus amb manifestacions clíniques com l'hepatomegàlia, l'elevació de transaminases i el perfil lipídic següent: elevada concentració en sang de colesterol total, colesterol lligat a les lipoproteïnes de baixa densitat (LDL) i triglicèrids, i baixa concentració en sang de colesterol lligat a les lipoproteïnes d'alta densitat (HDL). És important realitzar un diagnòstic diferencial entre altres patologies cardiovasculars, hepàtiques i metabòliques semblants i, un cop descartades, es realitza un diagnòstic de confirmació que consisteix a:<sup>4-6</sup>

- mesurar l'activitat enzimàtica de LAL en leucòcits de sang perifèrica, fibroblasts o una mostra de sang assecada, i
- seqüenciar el gen LIPA per identificar la mutació.

Els pacients amb dèficit de LAL tenen una important càrrega de la malaltia ja que acostumen a desenvolupar múltiples comorbiditats, i s'estima que la meitat dels pacients sota aquest diagnòstic acaben necessitant un trasplantament de fetge. La qualitat de vida tant dels lactants amb progressió ràpida de la malaltia com dels altres pacients i familiars es veu molt afectada a mida que les manifestacions clíniques evolucionen.

## **1.2. Tractament actual de la malaltia**

Actualment no es disposa d'un tractament específic per al dèficit de LAL, així doncs l'objectiu de les estratègies terapèutiques és minimitzar les manifestacions clíniques de la malaltia i les seves complicacions.

Es procura limitar la malnutrició per tal d'evitar el retard en el creixement en lactants i nens i la pèrdua de pes en els adults. Als lactants amb una mala absorció intractable s'ofereix nutrició parenteral i en alguns pacients s'instaura una dieta baixa en colesterol i greixos saturats.<sup>5,6</sup>

El tractament farmacològic es basa principalment en la prescripció d'hipolipemiants. Però, encara que les estatines han demostrat disminuir els nivells de colesterol LDL i el risc cardiovascular, el dany i la fibrosi hepàtica progressen independentment del tractament.<sup>4</sup>

El trasplantament de fetge ha demostrat la seva eficàcia en aquells pacients que progressen a cirrosi o insuficiència hepàtica;<sup>5</sup> però, la implicació d'altres òrgans en el procés de la malaltia provoca un increment significatiu de la càrrega d'aquesta i, en alguns casos, la mort prematura.<sup>1</sup>

El trasplantament de medul·la òssia en alguns pacients amb malaltia de Wolman ha demostrat restablir els nivells de LAL als leucòcits, millorar l'hepatomegàlia, resoldre la diarrea i normalitzar la funció hepàtica, però no ha aconseguit salvar la vida de cap infant. S'han obtingut resultats molt variables i limitats degut a l'elevat fracàs a l'hora de sostenir l'empelt, la morbiditat i mortalitat associada a aquest tractament, i a la naturalesa multi-sistèmica de la malaltia.<sup>4,6</sup>

Per a la insuficiència corticoadrenal s'utilitza el tractament substitutiu amb corticoesteroides i mineralocorticoides.

En conclusió, el dèficit de LAL és una malaltia greu que posa en perill la vida del pacient i per a la qual encara es necessiten teràpies segures i efectives.

La teràpia de substitució enzimàtica (TSE) ha demostrat resultats beneficiosos per al tractament específic d'algunes malalties lisosòmiques. En el cas del dèficit de LAL, l'objectiu d'aquest tractament seria reinstaurar els nivells de l'enzim per tal de prevenir l'acumulació d'èsters de colesterol i triglicèrids, i finalment recuperar la funció normal de l'òrgan.

## 2. Àrea descriptiva del medicament

### 2.1. Àrea descriptiva del medicament

**Nom genèric:** sebelipasa alfa.

**Nom comercial:** Kanuma®.

**Laboratori:** Alexion Europe SAS.

**Grup terapèutic:** productes per al tracte alimentari i metabolisme.

**Codi ATC:** A16AB14.

**Via d'administració:** via intravenosa.

**Informació de registre:** medicament orfe.

**Tipus de dispensació:** ús hospitalari.

**Aprovació:** 28.8.2015.

Presentacions i preu			
Forma farmacèutica i dosi	Unitats per envàs	Codi nacional	Preu
Kanuma 2 mg/mL vials de 10 mL	1	709443	

### 2.2. Àrea d'acció farmacològica: mecanisme d'acció

La sebelipasa alfa és una lipasa àcida lisosòmica humana recombinant purificada de la clara d'ou de gallines transgèniques amb la mateixa seqüència d'aminoàcids que l'enzim humà. La sebelipasa alfa s'internalitza als lisosomes fixant-se als receptors de la superfície cel·lular mitjançant glicans que s'expressen a la proteïna. Un cop a l'interior del lisosoma, la sebelipasa alfa hidrolitza els substrats lipídics acumulats en aquelles cèl·lules deficientes de LAL i redueix així els efectes patològics dels teixits afectats. Es tracta d'una teràpia de substitució enzimàtica.

### 2.3. Indicacions clíniques

La sebelipasa alfa està aprovada per la **European Medicine Agency (EMA)** en la indicació següent:

- Per a la teràpia de substitució enzimàtica a llarg termini en pacients de totes les edats amb dèficit de lipasa àcida lisosòmica (**Kanuma®**).

Als EUA, la sebelipasa alfa està aprovada per la **Food and Drug Administration (FDA)** també per al tractament de pacients pediàtrics i adults amb dèficit de lipasa àcida lisosòmica.

### 2.4. Posologia i administració

Segons la fitxa tècnica, l'administració de la sebelipasa alfa ha d'estar supervisada per un professional sanitari familiaritzat amb el tractament d'aquests pacients. A més, s'han observat reaccions d'hipersensibilitat al fàrmac i, per tant, s'ha de disposar d'assistència mèdica immediata quan s'administri el tractament.

Es recomana iniciar el tractament al més aviat possible una vegada ha estat efectuat el diagnòstic de la deficiència de LAL.

*Lactants (< 6 mesos d'edat):* per a aquells lactants que presentin progressió ràpida de la malaltia s'ha d'administrar el fàrmac un cop a la setmana i mitjançant perfusió intravenosa a la dosi d'1 mg/kg. En funció de la resposta clínica del pacient, es considerarà un augment progressiu de la dosi fins a 3 mg/kg un cop setmana.

*Nens i adults:* la dosi recomanada per a aquells pacients que no presenten progressió ràpida de la malaltia abans dels sis mesos d'edat és de 1 mg/kg administrada un cop cada dues setmanes mitjançant perfusió intravenosa.

#### *Utilització en poblacions especials*

**Insuficiència renal o hepàtica:** tenint en compte els coneixements actuals de farmacocinètica i farmacodinàmica de la sebelipasa alfa, no s'esperaria que alteracions de la funció hepàtica o renal necessitessin ajustament de la dosificació; no obstant això, no hi ha dades disponibles de pacients amb insuficiència renal o hepàtica greu.

**Població pediàtrica:** l'administració de la sebelipasa alfa a lactants amb insuficiència multiorgànica confirmada l'hauria de valorar el metge encarregat del tractament.

**Població d'edat avançada (≥ 65 anys):** no s'ha establert l'eficàcia i seguretat de la sebelipasa alfa en pacients majors de 65 anys i, per tant, no es pot recomanar cap pauta posològica en aquesta població.

**Embaràs i lactància:** no s'ha establert l'eficàcia i seguretat en dones embarassades o en període de lactància.

### 3. Avaluació de l'eficàcia

---

#### 3.1. Evidència disponible per a la indicació avaluada

L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia de la sebelipasa alfa per al tractament del dèficit de LAL prové principalment de quatre estudis, dos pivots (LAL-CL02<sup>7</sup> i LAL-CL03<sup>8</sup>) i dos de suport (LAL-CL01<sup>9</sup> i LAL-CL04<sup>10</sup>):

Estudis pivots:

- LAL-CL02: estudi pivot de fase III, doble cec, controlat amb placebo dissenyat per avaluar l'eficàcia i seguretat en nens i adults amb dèficit de LAL.
- LAL-CL03: estudi pivot obert de fase II/III amb l'objectiu d'avaluar l'eficàcia, seguretat, tolerabilitat, farmacocinètica i farmacodinàmica de la sebelipasa alfa en lactants amb malaltia de Wolman de progressió ràpida.

Estudis de suport:

- LAL-CL01: estudi de suport de fase I/II, obert, dissenyat per avaluar la seguretat, tolerabilitat, farmacocinètica i farmacodinàmica de tres dosis de sebelipasa alfa en pacients adults amb dèficit de LAL.
- LAL-CL04: fase oberta d'extensió de l'estudi LAL-CL01.

L'avaluació d'eficàcia es centra ens els dos estudis pivots realitzats.

## Estudi LAL-CL02

L'estudi pivot de fase III consta d'una primera fase de cribratge de 6 setmanes, 20 setmanes de tractament a doble cec i un període de fase oberta d'extensió de fins a 130 setmanes que encara està en curs. El seu objectiu és avaluar l'eficàcia i seguretat de la sebelipasa alfa en nens i adults amb malaltia d'acumulació d'èsters de colesterol.

**Taula 1.** Característiques principals de l'estudi d'eficàcia de la sebelipasa alfa LAL-CL02 (ARISE)

	LAL-CL02 (ARISE)
<b>Disseny</b>	Fase III, multicèntric, aleatoritzat (1:1), doble cec, controlat amb placebo. L'aleatorització s'ha estratificat segons els paràmetres següents: edat (< 12 anys vs. > 12 anys), nivells d'ALT (< 3 vegades vs. ≥ 3 vegades el límit normal) i l'ús o no de fàrmacs hipolipemians.
<b>Criteris d'inclusió</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- edat ≥ 4 anys</li> <li>- diagnòstic confirmat per activitat enzimàtica de LAL</li> <li>- nivells d'ALT ≥ 1,5 vegades els valors normals (valors normals definits: 34 U/L per a dones de 4 a 69 anys i homes de 4 a 10 anys, i 43 U/L per a homes de 10 a 69 anys)</li> </ul>
<b>Criteris d'exclusió</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- pacients amb disfunció hepàtica greu (Child-Pugh classe C)</li> <li>- pacients amb història de trasplantament de fetge o medul·la òssia</li> <li>- presència d'alguna condició mèdica o comorbiditat que pogués interferir en la interpretació de les dades o en el compliment de l'estudi</li> <li>- pacients tractats amb dosis altes de corticoesteroides durant les 26 setmanes prèvies a l'aleatorització</li> <li>- pacients amb hipersensibilitat als ous</li> </ul>
<b>Durada</b>	20 setmanes
<b>Intervenció</b>	Sebelipasa alfa ( <b>N = 36</b> ). Infusió intravenosa 1 mg/kg un cop cada dues setmanes; un total d'11 infusions durant les 20 setmanes de tractament.
<b>Control</b>	Placebo ( <b>N = 30</b> ). Infusió intravenosa d'igual volum basada en el pes del pacient i administrada un cop cada dues setmanes; un total d'11 infusions durant les 20 setmanes de tractament.
<b>Variable principal</b>	Proporció de pacients que aconseguixen valors normals d'ALT a l'última visita del període de tractament de doble cec.
<b>Nivell d'evidència (SIGN)</b>	1++

ALT: alanina aminotransferasa

Es va permetre l'ús concomitant de medicació hipolipemiant a una dosi estable sempre que s'estigués prenent durant 6 setmanes prèvies al període de cribratge i es mantingués durant l'estudi.

No es va permetre modificacions en la dosi de tractament, però en aquells casos on es va establir evidència d'empitjorament clínic significatiu, els pacients podien abandonar el període de doble cec i entrar a una fase oberta on tots rebien 1 mg/kg de sebelipasa alfa, i en aquells casos amb una resposta clínic inadequada es va considerar l'augment de dosi a 3 mg/kg cada dues setmanes.

### Característiques dels pacients

Es van incloure un total de 66 pacients a l'estudi, tots amb diagnòstic de dèficit de LAL confirmat amb la determinació de l'activitat enzimàtica. A més, segons l'anàlisi genètica, la majoria dels pacients (85%) presentaven com a mínim una còpia del gen c.894G>A mutada.

La mediana d'edat de les primeres manifestacions de la malaltia va ser de 5 i 4 anys al grup de la sebelipasa alfa i control, respectivament, i la d'inici de tractament de 13 anys en els dos grups.

Els nivells d'ALT basals van ser de 105,1 U/L en el grup actiu i de 99,0 U/L en el grup placebo. En canvi, només un pacient del grup placebo tenia nivells elevats d'AST.



En general, més de la meitat dels pacients (58%) també presentaven uns nivells molt elevats de colesterol LDL, superiors o iguals a 190 mg/dl, i un 21% tenien hipertriglicèridèmia (definida com a valors de TG  $\geq$  200 mg/dL).

**Taula 2.** Característiques basals dels pacients de l'estudi LAL-CL02

Variables	Sebelipasa alfa (N = 36)	Placebo (N = 30)
Mediana d'edat d'inici de les manifestacions de la malaltia (anys)	5 (0-42)	4 (0-20)
Mediana d'edat d'inici de l'estudi (anys)	13,5 (4-54)	13 (4-58)
Nombre d'homes (%)	18 (50)	15 (50)
Nombre de pacients caucàsics (%)	27 (75)	28 (93)
Nombre de pacients amb mutació c894G>A	28 (78)	28 (93)
Mitjana nivells ALT en U/L	105 $\pm$ 45	99 $\pm$ 42
Mitjana nivells AST en U/L	87 $\pm$ 34	78 $\pm$ 35
Mitjana nivells de colesterol total en mg/dL	252,5 $\pm$ 60,7	296,7 $\pm$ 75,4
Mitjana nivells colesterol LDL en mg/dL	189,9 $\pm$ 57,2	229,5 $\pm$ 70,0
Nombre de pacients amb LDL colesterol $\geq$ 190 mg/dL (%)	18 (50)	20 (67)
Mitjana nivells colesterol no HDL en mg/dL	220,5 $\pm$ 61,4	263,8 $\pm$ 75,4
Mitjana nivells colesterol HDL en mg/dL	32,4 $\pm$ 7,1	33,4 $\pm$ 7,4
Mitjana nivells triglicèrids en mg/dL	152,8 $\pm$ 54,4	174,4 $\pm$ 65,9
Nombre de pacients tractats amb hipolipemians (%)	17 (47)	10 (33)

Es van observar diferències estadísticament significatives entre les dues branques de l'estudi en els nivells basals de colesterol total i de colesterol no HDL.

Finalment, en 32 pacients (19 en el grup sebelipasa alfa i 13 en el grup placebo) es va poder avaluar la patologia hepàtica basal, les biòpsies van demostrar que tots els pacients presentaven evidència de fibrosi. El 26% en la branca sebelipasa alfa i el 38% del grup control tenien cirrosi primerenca, incompleta, probable o definida.

## Variables utilitzades

La **variable principal** analitzada va ser la **proporció de pacients que aconseguien valors normals d'ALT** a l'última visita del període de tractament a doble cec. Es tracta d'una variable subrogada que indicaria la millora del dany hepàtic i atès que la patologia principal del dèficit de LAL és la infiltració hepàtica de lípids, l'EMA ho considera una mesura adient. La biòpsia de fetge hagués estat una variable més robusta a analitzar però la realització de biòpsies seriades al pacient és un procediment massa invasiu, sobretot en nens.

Com a **variables secundàries**, es van tenir en compte 8 paràmetres, el resultat dels quals es van expressar com el canvi respecte el valor basal al final del període de doble cec; en ordre d'importància són els següents: disminució de colesterol LDL, disminució de colesterol no HDL, normalització de l'AST, disminució de triglicèrids, increment de colesterol HDL, disminució del contingut de greix al fetge, millora de la histopatologia hepàtica i disminució del volum del fetge.

El colesterol LDL està format, en part, pels èsters de colesterol i triglicèrids que s'acumulen als lisosomes quan la persona presenta un dèficit de LAL, i contribueix d'aquesta manera a les manifestacions de la malaltia. Tot i que es tracta d'una variable influenciable per canvis en l'estil de vida, suplementos alimentaris i altres factors, és important de determinar degut a la relació amb el risc d'esdeveniments cardiovasculars i l'ateroesclerosi (complicacions que presenten els pacients amb dèficit de LAL).<sup>11</sup>

## Resultats

A l'estudi LAL-CL02, un 31% dels pacients tractats amb sebelipasa alfa va normalitzar els nivells d'ALT davant d'un 7% al grup placebo al final del període de doble cec. Aquest resultat representa un 24% de diferència entre grups a favor de la sebelipasa alfa. La reducció absoluta en la concentració mitjana d'ALT va ser de -57,9 U/L al grup de sebelipasa alfa i de -6,7 U/L al grup control.

**Taula 3.** Resultats de la variable principal i secundàries de l'estudi LAL-CL02.

LAL-CL02			
Variables d'eficàcia	Sebelipasa alfa (N = 36)	Placebo (N = 30)	Valor P
<b>Variable principal</b>			
Nombre de pacients amb normalització dels nivells d'ALT (%) <sup>1</sup>	11 (31%)	2 (7%)	0,03
<b>Variables secundàries</b>			
Percentatge de canvi respecte el basal colesterol LDL	-28 ± 22,3	-6,2 ± 13	< 0,001
Percentatge de canvi respecte el basal colesterol no HDL	-28 ± 18,6	-6,9 ± 10,9	< 0,001
Nombre de pacients amb normalització dels nivells d'AST (%) <sup>2</sup>	15 (42)	1 (3)	< 0,001
Percentatge de canvi respecte el basal triglicèrids	-25,5 ± 29	-11 ± 29	0,04
Percentatge de canvi respecte el basal colesterol HDL	19,6 ± 17	-0,3 ± 12	< 0,0001

Percentatge de canvi respecte el basal del contingut de greix en fetge <sup>3</sup>	-32 ± 27	-4 ± 16	< 0,0001
Nombre de pacients amb reducció d'esteatosi (%) <sup>4</sup>	10/16 (62)	4/10 (40)	0,42
Percentatge de canvi respecte el basal en volum hepàtic	-10,3 ± 10,5	-2,7 ± 10,1	-- <sup>5</sup>

<sup>1</sup>Normalització definida com a: 34 o 43 U/L depenent de l'edat i el sexe.

<sup>2</sup>Normalització definida com a: 34 o 43 U/L depenent de l'edat i el sexe. Avaluada en aquells pacients amb valors per sobre del normal (n = 36 sebelipasa alfa i n = 29 placebo).

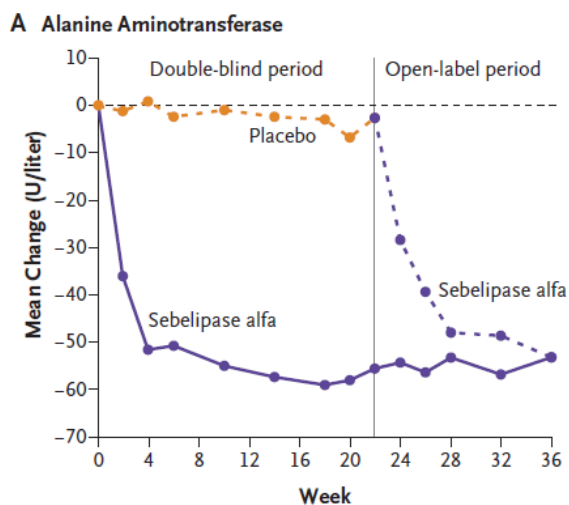
<sup>3</sup>Avaluat en pacients a qui s'ha realitzat exploració (n = 32 sebelipasa alfa i n = 25 placebo).

<sup>4</sup>Definida com a reducció absoluta de 5 punts percentuals o més respecte el valor basal, en la valoració morfològica del contingut de greix al fetge.

<sup>5</sup>No es va realitzar degut a l'absència de significació al paràmetre previ.

La normalització dels nivells d'ALT ja es va detectar a la segona setmana de tractament, i la tendència que s'observa en els resultats de la fase oberta publicats demostren que la reducció es manté al llarg del temps (figura 1). A més, els pacients del grup placebo que es van incorporar al tractament amb sebelipasa a l'inici de l'estudi obert confirmen els resultats.

**Figura 1.** Efectes de la sebelipasa alfa en els nivells d'ALT



La disminució dels nivells d'ALT s'acompanya de la millora significativa de sis dels vuit paràmetres avaluats com a variables secundàries (taula 3).

Tal com es mostra a la taula 3, el canvi del percentatge dels nivells de colesterol LDL és d'un 28% al grup sebelipasa alfa i un 6% al grup control, això suposa una diferència significativa del 22% entre grups ( $P < 0,001$ ). La disminució dels nivells de colesterol LDL també es manté durant el període de la fase oberta fins a les 36 setmanes. A més a més, en l'anàlisi de subgrups es demostra que la disminució dels nivells d'LDL és independent del tractament amb agents hipolipemiant.

Els resultats també concorden amb els obtinguts pels nivells de colesterol no HDL i de triglicèrids, que assoleixen diferències estadísticament significatives entre els grups (-21,1% i -14,4% a favor del tractament amb sebelipasa alfa, respectivament). En el mateix sentit, els nivells de colesterol HDL van incrementar de manera significativa en la branca del tractament actiu comparada amb la del placebo (diferència de 19,9%;  $P < 0,001$ ). Aquesta millora significativa de la dislipèmia es va acompanyar de la

reducció estadísticament significativa del contingut de greix hepàtic (-27,77% de diferència a favor de la sebelipasa alfa).

Es va observar un increment transitori de colesterol LDL, colesterol total i triglicèrids a les setmanes 2-4 de tractament amb sebelipasa alfa. Aquest fet s'explicaria per la mobilització dels lípids pròpia del mateix mecanisme d'acció del fàrmac.

No es van establir diferències estadísticament significatives entre els grups en el nombre de pacients amb reducció d'esteatosi ni en el canvi respecte el valor basal del volum hepàtic, aquest últim va ser degut a la jerarquia preespecificada.

### Estudi LAL-CL03

L'estudi pivot en marxa de fase II/III consisteix en una primera fase de cribratge de 3 setmanes, un període de tractament de 4 anys i una visita de seguiment com a mínim 30 dies després de l'última dosi. L'estudi va començar l'any 2011 i s'espera que finalitzi l'any 2018.

**Taula 4.** Característiques principals de l'estudi LAL-CL03

	LAL-CL03
<b>Disseny</b>	Fase II/III, obert, d'escalada de dosi, multicèntric, no controlat
<b>Criteris d'inclusió</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- pacients d'edat &lt; 24 mesos</li><li>- pacients amb deficiència de LAL confirmada</li><li>- pacients amb retard del creixement o altres signes de malaltia de progressió ràpida abans dels sis mesos d'edat</li></ul>
<b>Criteris d'exclusió</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- malaltia concurrent important</li><li>- pacients que hagin rebut un altre producte d'investigació 14 dies abans de la primera dosi</li><li>- pacients &gt; 24 mesos</li><li>- pacients en preparació per a un trasplantament de medul·la òssia o fetge o que l'hagin rebut</li><li>- pacients amb hipersensibilitat als ous</li></ul>
<b>Durada</b>	4 anys
<b>Intervenció</b>	Sebelipasa alfa ( <b>N = 9</b> ). Infusió intravenosa setmanal de 0,35 mg/kg (8 pacients) o 0,2 mg/kg (1 pacient)* incrementada a 1 mg/kg o 3 mg/kg depenent de la resposta clínica.
<b>Variable principal</b>	Proporció de pacients que sobreviuen fins a 12 mesos d'edat.

\*Pacient tractat amb sebelipasa alfa prèviament a l'inici de l'estudi.

La dosi de sebelipasa es va escalar a 1mg/kg, 3 mg/kg o 5 mg/kg en 7 de 9 pacients. Un pacient que mantenia una resposta subòptima contínua degut a la presència d'anticossos neutralitzants va rebre dosis setmanals de 5 mg/kg. També es va permetre la reducció de dosi en casos de mala tolerabilitat, i aquells pacients que havien rebut tractament durant 96 setmanes i que mantenien una dosi estable de sebelipasa alfa durant mínim 24 setmanes podien reduir la freqüència d'infusió a una dosi cada dues setmanes.

### Característiques dels pacients

Els 9 pacients inclosos a l'estudi presentaven una deficiència de LAL confirmada. Cap d'ells, però, tenia una mutació c.849G>A. Cinc dels pacients eren nens i quatre nenes. La mediana d'edat d'aparició dels primers símptomes era d'1,6 mesos (entre 0 i 5) i la de l'inici de tractament era de 3 mesos (1,1 a 5,8).

Tots els pacients tenien les manifestacions clíniques següents: hepatosplenomegàlia, distensió abdominal, vòmits, diarrea i calcificació adrenal. A més, vuit dels nou pacients presentaven evidència de retard del creixement durant els sis primers mesos de vida (criteri d'inclusió). El subjecte que no entrava dins el criteri d'inclusió va demostrar una progressió ràpida de la malaltia amb necessitat d'intervenció mèdica urgent.

A continuació es presenta una taula amb les característiques basals dels pacients de l'estudi LAL-CL03 comparades amb un grup control de pacients no tractats procedent d'una cohort històrica (LAL-1-NH01).

**Taula 5.** Característiques basals dels pacients inclosos a l'estudi LAL-CL03 comparada amb una cohort històrica no tractada de 21 pacients (LAL-1-NH01)

Variables	LAL-CL03 (N = 9)	Cohort històrica: LAL-1-NH01 (N = 21)
<b>Nombre d'homes (%)</b>	5 (56)	10 (48)
<b>Nombre de pacients caucàsics (%)*</b>	4 (44)	6 (29)
<b>Mediana d'edat d'aparició dels símptomes en mesos (rang)</b>	1,6 (0-5)	1,1 (0-3)
<b>Mediana d'edat del diagnòstic en mesos (rang)</b>	2,8 (0-5,8)	2,6 (1,3-5)
<b>Mediana d'edat d'inici del tractament en mesos (rang)</b>	3 (1,1-5,8)	--
<b>Indicadors de creixement dicotomitzats en nombre de pacients (%)</b>	Infrapès: 2 (22) Perdent pes: 2 (22) Retard en el creixement: 4 (44) Sense dades de pes: 1 Sense dades d'alçada: 1	Infrapès: 13 (62) Perdent pes: 0 (0) Retard en el creixement: 2 (10) Sense dades de pes: 1 Sense dades d'alçada: 16
<b>Nombre de pacients amb ALT alterada (%)</b>	Normal: 2 (22) > 1-2 cops del normal: 2 (22) > 2-3 cops del normal: 0 > 3 cops del normal: 5 (56)	Normal: 7 (33) > 1-2 cops del normal: 3 (14) > 2-3 cops del normal: 5 (24) > 3 cops del normal: 2 (10) No determinat: 3 (14)
<b>Nombre de pacients amb AST alterada (%)</b>	Normal: 0 > 1-2 cops del normal: 4 (44) > 2-3 cops del normal: 1 (11) > 3 cops del normal: 4 (44)	Normal: 2 (10) > 1-2 cops del normal: 2 (10) > 2-3 cops del normal: 1 (4) > 3 cops del normal: 10 (48) No determinat: 6 (29)
<b>Mediana dels nivells de triglicèrids en mg/dL (rang)</b>	163,9 (21-218,2)	175,4 (115,4-504,8)
<b>Mediana dels nivells de colesterol total en mg/dL (rang)</b>	139,2 (67,1-225,3)	103,2 (59,6-156,2)
<b>Mediana dels nivells de colesterol LDL en mg/dL (rang)</b>	109,4 (18,8-194,3)	--
<b>Mediana dels nivells de colesterol HDL en mg/dL (rang)</b>	8,9 (0-10,1)	13,9 (1,16-29)

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartat aminotransferasa; LDL: lipoproteïnes de baixa densitat; HDL: lipoproteïnes d'alta densitat.

\*Dels 3 pacients inscrits a França, se'n desconeix la raça. El valor escrit correspon a 6 pacients.

-- Paràmetre no determinat.

## Variabls utilitzades

La **variable principal** d'eficàcia analitzada va ser la proporció de pacients que van sobreviure als 12 mesos d'edat. El resultat es va comparar amb una cohort històrica de lactants amb unes característiques basals semblants i amb un 0 % de supervivència als 12 mesos d'edat.

Les **variables secundàries** principals estudiades van ser la proporció de pacients que van sobreviure a 18 i 24 mesos d'edat, la mediana d'edat en el moment de la mort, canvis en paràmetres de creixement, canvis en els nivells d'alanina aminotransferasa, aspartat aminotransferasa i ferritina sèrica, i la normalització dels nivells d'hemoglobina sense necessitat de transfusió sanguínia.

## Resultats

### Supervivència

Els resultats obtinguts de la variable principal de l'estudi LAL-CL03 demostren que la sebelipasa alfa millora la supervivència dels lactants amb dèficit de LAL i evidència de progressió ràpida. La proporció de pacients que va sobreviure a 12 mesos d'edat és del 67% (IC 95%, 29,93 % a 92,51%), 6 dels 9 pacients que van iniciar el tractament (figura 2). Tots els pacients de la cohort històrica sense tractament que s'ha utilitzat com a control, van morir abans dels 8 mesos d'edat (mediana de 3,5 mesos).

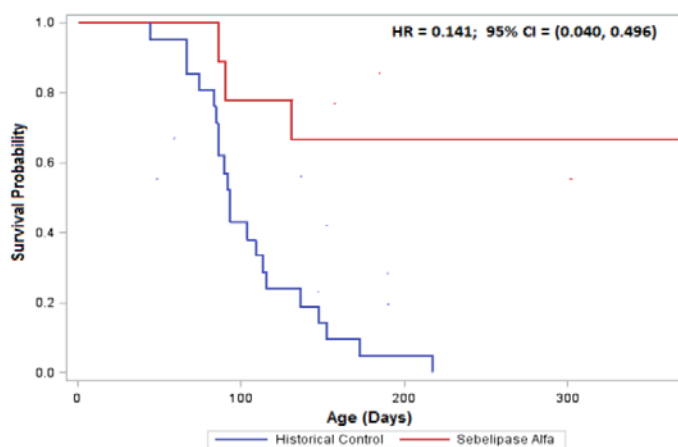
Els tres pacients que es van morir en el moment de l'anàlisi de la variable primària va ser degut a complicacions secundàries a la malaltia. A l'inici de l'estudi, els tres subjectes ja presentaven símptomes fulminants de dèficit de LAL i tots es van morir durant el primer mes de tractament. Cap de les morts es creu que tingués relació amb el fàrmac d'estudi.

Un altre pacient que va sobreviure als 12 mesos, va morir a l'edat de 15 mesos degut a una aturada cardíaca. Tampoc es creu que tingués relació amb el fàrmac d'estudi.

A data de 26 de gener de 2016, els cinc pacients restants havien sobreviscut  $\geq$  24 mesos d'edat (mediana de 3 anys i 4 mesos).

Segons dades de l'FDA, la supervivència dels pacients tractats amb sebelipasa alfa comparada amb el grup control és estadísticament significativa, tot i que la metodologia estadística que s'ha utilitzat és més apropiada per comparar cohorts simultànies.

**Figura 2.** Anàlisi de supervivència Kaplan–Meier de 0 a 12 mesos d'edat entre els pacients de l'estudi LAL-CL02 i la cohort històrica (LAL-1-NH01)

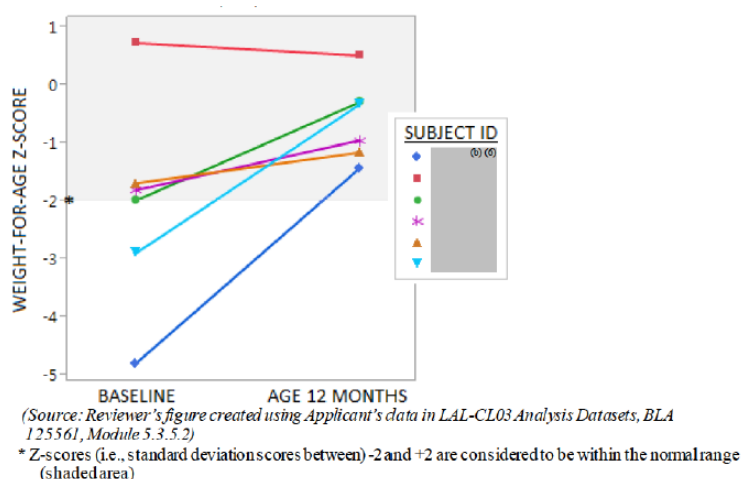


(Source: Kaplan-Meier Plot of Survival from provided by the Biometrics Reviewer, Dr. Benjamin Vali, generated from LAL-CL03 ADSL dataset and LAL-1-NH01 ADSL dataset)

### Creixement

Tots els pacients supervivents (6 de 9), independentment de l'estat basal de creixement, van demostrar una millora del pes-per-edat amb puntuació Z (*weight-for-age Z-score*) a l'última valoració. La puntuació Z es defineix com la desviació estàndard del pes d'acord al pes mitjà estable segons la seva edat. A l'edat de 12 mesos, 5 dels 6 pacients (els 5 pacients eren els que tenien problemes basals de creixement) van millorar el pes-per-edat (figura 3).

**Figura 3.** Evolució del pes-per-edat puntuació Z fins als 12 mesos d'edat dels pacients supervivents de l'estudi LAL-CL03



La millora del pes-per-edat es veu recolzada per altres resultats obtinguts de variables relacionades amb el creixement com l'índex de massa corporal, la circumferència del braç i la circumferència del cap.

S'ha de considerar que la dosi d'1 mg/kg de sebelipasa alfa es va escalar fins a 3 mg/kg a tots els pacients degut a una resposta subòptima del tractament.

### Transaminases sèriques

Els paràmetres relacionats amb dany hepàtic van millorar en els sis pacients supervivents als 12 mesos. La disminució de les transaminases es va observar des de la primera setmana de tractament amb sebelipasa alfa on els pacients rebien una dosi  $\leq 0,35$  mg/kg. Els nivells d'ALT van disminuir fins al 67% i van ser inferior al límit superior de la normalitat en 4 dels 5 pacients que van sobreviure  $\geq 24$  mesos (taula 6). Les dades van ser semblants per als valors d'ALT.

Les millores observades a nivell bioquímic es van acompanyar de millores simptomàtiques com la diarrea, vòmits, distensió abdominal i reduccions de la mida del fetge i la melsa.

**Taula 6.** Mesura de les transaminases sèriques i hemoglobina dels pacients que van sobreviure  $\geq$  24 mesos d'edat.

Paràmetre	Pacient 1	Pacient 2	Pacient 3	Pacient 4	Pacient 5
ALT, % canvi des de valor basal	-44%	-9%	-62%	-36%	-67%
ALT, ULN	0,2	0,7	0,65	0,4	1,2
AST, % canvi des de valor basal	-47%	-65%	-67%	-48%	-34%
Hemoglobina, % canvi des de valor basal	7%	75%	21%	17%	No canvis

ALT: alanina transaminasa; AST: aspartat transaminasa; ULN:

#### *Nivells d'hemoglobina*

La majoria de pacients supervivents van assolir una normalització dels nivells d'hemoglobina a curt termini sense la necessitat de transfusió.

#### *Nivells de colesterol i triglicèrids*

Els resultats obtinguts dels nivells de colesterol total i triglicèrids són molt variables entre individus. Dos dels sis pacients supervivents que presentaven nivells basals elevats de colesterol total els van normalitzar després del tractament amb sebelipasa alfa. En canvi, els nivells de triglicèrids fluctuaven durant el tractament i incrementaven de forma intermitent en 4 dels 6 pacients supervivents als 12 mesos d'edat.

#### *Nivells de colesterol LDL i HDL*

Els nivells basals de colesterol LDL eren molt variables entre els 5 pacients que tenien aquesta dada disponible. Només dos presentaven nivells anormals a l'inici del tractament i davallaven amb el temps.

En canvi, els nivells basals d'HDL colesterol eren baixos en els 5 pacients (mediana 8,9 mg/dL) i tots el van incrementar durant les dues primeres setmanes de tractament. Dos dels pacients van assolir nivells normals.

### **Limitacions dels estudis**

El disseny dels dos estudis pivots es considera acceptable, tenint en compte que actualment no hi ha cap tractament disponible per a aquests pacients. Així, a l'estudi LAL-CL02, la utilització de placebo com a control és correcte ja que els pacients aleatoritzats en aquest braç podien optar a mesures dietètiques i, a més, saltaven al període d'extensió obert on rebien tractament amb sebelipasa alfa. En el cas de la malaltia de Wolman (LAL-CL03), l'estudi és obert, de fase II/III i sense grup control, el disseny es considera acceptable perquè no existeix cap tractament actual de la malaltia i els infants moren durant els primers mesos de vida.

El nombre de pacients inclosos en els estudis es considera suficient atès que es tracta d'una malaltia amb una prevalença molt baixa; no obstant això, aquest fet limita el poder estadístic dels resultats. Amb la intenció de millorar aquest aspecte a l'estudi LAL-CL03, es van incorporar dades d'una cohort històrica sense tractament. Aquesta comparació és qüestionable degut a les diferències tant dels



críteris d'elegibilitat com de l'any de reclutament dels pacients, i la possible millora de les opcions del tractament de suport al llarg del temps.

A l'estudi LAL-CL03, tres dels 9 pacients no van assolir els 12 mesos de supervivència; l'autòpsia realitzada demostrava que la causa de la seva mort van ser complicacions secundàries conseqüència de la malaltia de base. Aquest fet podria assenyalar una possible manca de resposta al tractament amb sebelipasa alfa en un subgrup de població, però el nombre de pacients inclosos a l'estudi impossibilita extreure conclusions.

### **Utilitat pràctica dels resultats**

*En general, s'observa una resposta favorable al tractament amb sebelipasa alfa tant en infants, nens i adults amb dèficit de lipasa àcida lisosòmica, amb la millora de forma significativa de la supervivència en els lactants i dels valors de diferents marcadors característics de la malaltia (transaminases, perfil lipídic, greix hepàtic) en nens i adults.*

Les característiques demogràfiques i les dades bàsiques dels pacients inclosos en els estudis es poden extrapolar a la població diana del tractament per a la indicació aprovada. Tot i així, degut al disseny dels estudis i a l'evolució de la pròpia malaltia falten dades de nens entre els 2 i 4 anys d'edat i d'adults amb més de 65 anys.

La durada dels dos estudis no permet obtenir dades a llarg termini del tractament amb sebelipasa alfa, s'ha de considerar que el tractament de substitució enzimàtica serà de per vida i per tant, seria necessari obtenir dades d'eficàcia i seguretat de l'ús del fàrmac per llargs períodes de temps. En aquest sentit, estan en marxa dos estudis d'extensió.

En els dos estudis pivots les variables més rellevants analitzades van ser la supervivència fins als 12 mesos d'edat i canvis en paràmetres de creixement (LAL-CL03), així com els nivells sèrics de transaminases i de lípids (LAL-CL02). Aquestes mesures són representatives de les manifestacions del dèficit de LAL i, per tant, adequades per l'avaluació de l'eficàcia de la sebelipasa alfa a la pràctica clínica habitual.

Existeix certa incertesa en la dosi inicial recomanada per al tractament d'infants amb malaltia de Wolman ja que, segons la fitxa tècnica, la dosi seria d'1 mg/kg. Els cinc pacients que van sobreviure  $\geq$  24 mesos van incrementar a 3 mg/kg aquest fet podria indicar una resposta subòptima al tractament.

En un pacient amb malaltia de Wolman s'ha relacionat la detecció d'anticossos neutralitzants amb la pèrdua d'eficàcia del tractament. Degut a la limitació en el nombre de pacients inclosos als estudis, no es pot saber l'impacte de la resposta immunogènica a la pràctica clínica habitual; per tant, seria important obtenir la determinació d'anticossos antifàrmac i neutralitzants en més pacients tractats amb sebelipasa alfa. En aquest sentit, el Pla de gestió de riscos recomana comprovar la presència d'anticossos antifàrmac en aquells pacients amb reaccions greus a la perfusió i en casos d'absència o pèrdua d'efecte. Si els resultats són positius, la prova s'haurà de repetir cada sis mesos

A la pràctica clínica habitual no estan ben establerts els valors normals de lípids en sang en infants menors de dos anys d'edat. Aquest fet pot dificultar la interpretació dels resultats obtinguts de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL o triglicèrids en pacients tractats amb sebelipasa alfa. No obstant això, en pacients amb malaltia de Wolman es valora principalment l'estat clínic global, l'augment de gana i pes, la reducció de l'hepatomegàlia i la malabsorció.

Un dels tractaments actuals utilitzats per a pacients amb malaltia de Wolman és el trasplantament de medul·la òssia (o de cèl·lules mare hematopoètiques); en aquest sentit, hagués estat interessant conèixer els beneficis terapèutics del tractament a llarg termini amb sebelipasa alfa comparat amb el tractament a curt termini amb sebelipasa seguit del trasplantament de medul·la òssia.

Per altra banda, manca informació sobre la capacitat de la sebelipasa alfa en retardar o alentir la progressió cap a cirrosi, carcinoma hepatocel·lular o la necessitat de trasplantament, així com l'efecte del tractament en esdeveniments cardiovasculars i la supervivència en nens i adults. Es tracta de dades importants sobre resultats a llarg termini; a més, la mort prematura en el dèficit de LAL acostuma a ser conseqüència de la insuficiència hepàtica i/o aterosclerosi accelerada secundària a la hiperlipidèmia crònica.

## 4. Avaluació de la seguretat

---

### 4.1. Efectes adversos descrits a la fitxa tècnica

#### *Reaccions adverses en lactants*

Efectes adversos més freqüents ( $\geq 1/10$ ):

- Trastorns del sistema immunològic: edema palpebral.
- Trastorns psiquiàtrics: agitació i irritabilitat.
- Trastorns del sistema nerviós: hipotonia.
- Trastorns cardíacs: taquicàrdia.
- Trastorns vasculars: hipertensió, pal·lidesa.
- Trastorns respiratoris, toràcics i mediastínic: dificultat respiratòria, sibilància, tos, rinitis, congestió nasal i esternuts.
- Trastorns gastrointestinals: diarrea, malaltia per reflux gastroesofàgic, arcades i vòmits.
- Trastorns de la pell i del teixit subcutani: urticària, erupció, èczema, pruija, erupció maculopapular.
- Trastorns generals i alteracions en el lloc d'administració: calfreds, hipertèrmia, pirèxia i edema.
- Exploracions complementàries: temperatura corporal elevada, saturació d'oxigen disminuïda, pressió arterial augmentada, freqüència cardíaca augmentada, freqüència respiratòria augmentada.

#### *Reaccions adverses en nens i adults*

Efectes adversos freqüents ( $\geq 1/100 < 1/10$ ):

- Infeccions i infestacions: infecció de les vies urinàries.
- Trastorns del sistema immunològic: reacció anafilàctica, edema palpebral.
- Trastorns del metabolisme i la nutrició: hipercolesterolèmia transitòria, hipertrigliceridèmia transitòria.
- Trastorns psiquiàtrics: ansietat i insomni.
- Trastorns del sistema nerviós: mareig.
- Trastorns cardíacs: taquicàrdia.
- Trastorns vasculars: hiperèmia i hipotensió.
- Trastorns respiratoris, toràcics i mediastínic: edema laringi, dispnea.
- Trastorns gastrointestinals: diarrea, dolor abdominal, distensió abdominal i nàusees.
- Trastorns de la pell i del teixit subcutani: urticària, erupció, pruija i èczema.
- Trastorns de l'aparell reproductor i de la mama: menorràgia.
- Trastorns generals i alteracions en el lloc d'administració: calfreds, molèsties al pit, edema, fatiga, induració en el lloc de la perfusió, pirèxia.
- Exploracions complementàries: augment de la temperatura corporal.
- Lesions traumàtiques, intoxicacions i complicacions de procediments terapèutics: reaccions relacionades amb la perfusió.

## **4.2. Perfil de seguretat als assaigs clínics**

El perfil de seguretat prové de 6 estudis (pivots, de suport i d'extensió), amb un total de 106 pacients exposats a sebelipasa alfa entre 4 i 182 setmanes.<sup>12</sup>

Encara que un 84% dels pacients van experimentar algun efecte advers lleu o moderat, només en un 29% dels subjectes (31/106) es va relacionar amb el tractament, i un 15,1% (16/106) van patir esdeveniments relacionats amb reaccions associades a la infusió.

La sebelipasa alfa és un tractament de substitució enzimàtica de manera que la hipersensibilitat i l'aparició d'anticossos antifàrmac (AAF) són els efectes que generen més preocupació en aquest grup farmacològic. El 19,8% (21/106) dels pacients exposats van patir reaccions d'hipersensibilitat (un 64,3% en els lactants i un 13% en nens i adults), generalment d'intensitat lleu o moderada, i la majoria durant la perfusió o en les 4 hores posteriors. Es va informar de reacció anafilàctica en tres pacients, però cap d'ells amb desenllaç fatal. Tant a l'estudi LAL-CL02 com LAL-CL03 totes les reaccions d'hipersensibilitat van ser manejables amb la interrupció del tractament, amb l'ajust de les taxes d'infusió, o amb l'administració d'antihistamínics i antipirètics.

Respecte la immunogenicitat, es va determinar la presència d'AAF en 12 dels 106 subjectes. El grup d'edat amb més proporció de pacients positius per AAF van ser els menors de dos anys. Tots els pacients, però, van poder continuar el tractament sense interrupció. A més, no es va poder demostrar cap relació entre l'aparició d'AAF i les reaccions d'hipersensibilitat.

A l'estudi LAL-CL02 (nens i adults), cinc pacients van desenvolupar AAF durant el període de doble cec, però la titulació anava disminuint al llarg del tractament i cap d'ells va romandre positiu a l'última anàlisi o va desenvolupar anticossos neutralitzants durant aquest mateix període.

A l'estudi LAL-CL03, es va detectar la presència d'AAF a quatre subjectes i dos van desenvolupar anticossos neutralitzants. En un dels casos, la presència dels anticossos neutralitzants es va associar amb una disminució de l'eficàcia del fàrmac i es va haver d'augmentar la dosi a 5 mg/kg.

Segons dades de l'FDA, la immunogenicitat associada al tractament amb sebelipasa alfa sembla menys greu que en altres teràpies de substitució enzimàtica per a malalties lisosòmiques, amb menys desenvolupament d'AAF, titulacions més baixes, reaccions d'hipersensibilitat més lleus i menys pacients que demostren pèrdua d'eficàcia deguda als AAF.<sup>11</sup>

El tractament amb sebelipasa alfa s'ha associat amb un augment transitori dels nivells de colesterol i triglicèrids en sang normalment entre les 2-4 setmanes d'inici de tractament. Es tracta d'un increment associat al mecanisme d'acció del fàrmac però no produeix cap manifestació clínica i es reverteix en el temps (cap a les 8 setmanes de tractament).

En general, el tractament amb sebelipasa alfa és ben tolerat. Els efectes adversos més freqüents en lactants van ser: vòmits, diarrea, pirèxia, rinitis, tos, infeccions, nasofaringitis, pruíja, taquicàrdia, erupció, calfreds i disminució de la gana. Els efectes adversos més freqüents en nens i adults (LAL-CL02) es descriuen a la taula 7, la majoria no es relacionen amb el tractament i tenen una distribució molt semblant entre els dos grups d'estudi.

**Taula 7.** Efectes adversos estudi LAL-CL02.

Efectes adversos N (%)	Sebelipasa alfa (N=36)	Placebo (N=30)
Cefalea, N (%)	10 (28)	6 (20)
Pirèxia, N (%)	7 (19)	6 (20)
Diarrea, N (%)	6 (17)	5 (17)
Dolor orofaringi, N (%)	6 (17)	1 (3)
Infecció tracte respiratori superior, N (%)	6 (17)	6 (20)
Epistaxi, N (%)	4 (11)	6 (20)
Nasofaringitis, N (%)	4 (11)	3 (10)
Dolor abdominal, N (%)	3 (8)	1 (3)
Astènia, N (%)	3 (8)	1 (3)
Restrenyiment, N (%)	3 (8)	1 (3)
Tos, N (%)	3 (8)	3 (10)
Nàusees, N (%)	3 (8)	2 (7)
Vòmits, N (%)	3 (8)	3 (10)
Reaccions relacionades amb la infusió, N (%)	2 (6)	4 (13)
Efectes adversos greus relacionats amb la sebelipasa alfa	1 (3)	0

#### *Morts i efectes adversos greus*

Un total de 19 pacients (17,9%) van presentar efectes adversos greus, però la majoria representen comorbiditats i complicacions del dèficit de LAL. Els efectes adversos greus van ser més prevalents en el grup de lactants que en nens i adults. Només dos subjectes (1 de l'estudi LAL-CL02 i 1 del LAL-CL03) van informar d'efectes adversos greus relacionats amb el tractament, els quals es van considerar reaccions d'hipersensibilitat. En ambdós casos es va solucionar o bé amb la suspensió transitòria del tractament o amb l'administració d'antihistamínics i antipirètics. En un punt de tall posterior es van afegir 28 efectes adversos greus, 27 dels quals es van observar en lactants, i la majoria tampoc es van relacionar amb el tractament.

Es van registrar un total de sis morts durant els estudis amb sebelipasa alfa, totes en lactants ( $\leq 2$  anys) amb progressió ràpida de la malaltia. Cap d'elles es va relacionar amb el tractament.

#### *Suspensió del tractament*

Dos pacients van suspendre el tractament amb sebelipasa alfa: un pacient de l'estudi LAL-CL02 degut a una reacció d'hipersensibilitat i un pacient de l'estudi LAL-CL03 que va discontinuar el tractament després de la primera infusió degut a bradicàrdia (no relacionada amb el tractament). El pacient va morir el mateix dia per insuficiència hepàtica.

#### *Manquen dades d'eficàcia i seguretat en:*

- pacients entre 2 i 4 anys;
- pacients > 65 anys;
- embaràs i lactància;
- insuficiència renal greu, i
- insuficiència hepàtica greu.

*Interaccions:*

No s'han realitzat estudis d'interaccions. Atès que la sebelipasa alfa és una proteïna recombinant, és poc probable que es produeixin interaccions farmacològiques entre el fàrmac i el sistema de citocrom P450.

*Les dades de seguretat es consideren limitades tant pel nombre de pacients com per la durada del tractament. Tanmateix, la sebelipasa alfa és ben tolerada, i les reaccions d'hipersensibilitat i l'aparició d'anticossos antifàrmacs són els efectes adversos més rellevants. Es considera que s'ha de realitzar un seguiment estret postautorització per poder continuar caracteritzant el perfil de seguretat.*

## 5. Avaluació de fonts secundàries

**Taula 8.** Recomanacions de la utilització de la sebelipasa alfa en agències d'avaluació europees.

Organisme	Ambit d'aplicació	Recomanació
NICE	Anglaterra	<b>No recomana</b> la utilització de la sebelipasa alfa en pacients amb dèficit de LAL. Es demana la generació d'evidència més robusta del benefici del tractament a llarg termini amb sebelipasa comparat amb el tractament a curt termini amb sebelipasa com a teràpia pont al transplantament amb cèl·lules mare hematopoètiques.
HAS	França	<b>Es recomana</b> l'ús de la sebelipasa alfa com a teràpia de substitució enzimàtica a llarg termini en pacients amb dèficit de LAL en totes les edats. No obstant això, consideren que el benefici és major en pacients amb progressió ràpida de la malaltia. Recomana generar un registre de pacients i tractament per tal de monitorar l'eficàcia i tolerabilitat. Recomana que la decisió d'iniciar el tractament es dugui a terme en centres de referència.

## 6. Àrea econòmica

### Cost del tractament a Catalunya

El cost del tractament amb sebelipasa alfa sempre serà incremental i afegit a l'estratègia terapèutica actual.

A continuació es presenta una taula del cost del tractament en funció del pes del pacient i de la dosi aprovada en fitxa tècnica.

**Taula 9.** Cost del tractament amb sebelipasa alfa.

Pes	Cost per dosi*	Cost tractament anual**	Cost incremental anual
<b>Lactants - posologia 1mg/Kg un cop a la setmana</b>			
3 a 9 Kg	3.735,68 €	194.255,36 €	+ 194.255,36€
<b>Lactants - posologia 3mg/Kg un cop a la setmana</b>			
3 a 6 Kg	3.735,68 €	194.255,36 €	+ 194.255,36€
7 a 9 Kg	7.471,36 €	388.510,72 €	+ 388.510,72€
<b>Nens i adults - posologia 1 mg/Kg un cop cada dos setmanes</b>			
Fins a 20 kg	3.735,68 €	97.127,68 €	+ 97.127,68 €
21 - 40 Kg	7.471,36 €	194.255,36 €	+ 194.255,36 €
41 - 60 Kg	11.207,04 €	291.383,04 €	+ 291.383,04 €
>60 Kg	14.942,72 €	388.510,72 €	+ 388.510,72 €

\*Pel cost del tractament s'ha utilitzat el preu notificat al catàleg de prestacions farmacèutiques a gener del 2018.  
No es considera el reaprofitament de vials.

El cost del tractament anual amb sebelipasa alfa oscil·larà entre 97.127,68€ i 388.510,72€ per pacient en funció del seu pes i la posologia utilitzada.

### Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

Actualment el nombre de pacients amb dèficit de LAL susceptibles de rebre tractament amb sebelipasa identificats a Catalunya seria de 5.

No obstant això, d'acord amb les dades epidemiològiques de prevalença acceptades, el nombre de pacients afectats a Catalunya oscil·laria entre 14 i 59 pacients.

A continuació es presenta una taula de l'impacte pressupostari que suposaria tractar 5 pacients, amb un anàlisi de sensibilitat en el cas que s'assolissin els casos esperables d'acord amb l'epidemiologia de la malaltia (14 a 59 pacients), considerant que el cost del tractament actual oscil·larà entre 97.127,68€ i 388.510,72€ segons pes del pacient i dosi administrada.

**Taula 10.** Impacte pressupostari de la sebelipasa alfa per al tractament de la LAL.

Nombre de pacients	Cost nou tractament*	Impacte pressupostari teòric (sebelipasa vs no tractament)*	Impacte sobre el pressupost total de medicaments
<b>5</b>	485.638 € a 1.942.554 €	+ 485.638 € a + 1.942.554 €	+ 0,02% a 0,08% (total) + 0,05% a 0,22% (MHDA)
<b>Escenaris possibles d'acord a dades epidemiològiques</b>			
<b>14</b>	1.359.788 € a 5.439.150 €	+ 1.359.788 € a +5.439.150 €	+ 0,05% a 0,21% (total) + 0,15% a 0,61% (MHDA)
<b>59</b>	5.730.533 a 22.922.132 €	+5.730.533 € a +22.922.132 €	+ 0,23% a 0,90% (total) + 0,65% a 2,58% (MHDA)

Les dades obtingudes de l'impacte pressupostari estan subjectes a variacions d'acord amb les condicions de finançament acordades amb el Ministeri de Sanitat, Serveis Socials i Igualtat.

## 7. Bibliografia

---

1. Bernstein DL, Hulkova H, Bialer MG, Desnick RJ. Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. *J Hepatol.* 2013;58(6):1230-43.
2. Scott SA, Liu B, Nazarenko I, Martis S, Kozlitina J, Yang Y, 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(3):958-65.
3. Boldrini R, Devito R, Biselli R, Filocamo M, Bosman C. Wolman disease and cholesteryl ester storage disease diagnosed by histological and ultrastructural examination of intestinal and liver biopsy. *Pathol Res Pract.* 2004;200(3):231-40.
4. Reiner Z, Guardamagna O, Nair D, Soran H, Hovingh K, Bertolini S, et al. Lysosomal acid lipase deficiency--an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction 2. *Atherosclerosis.* 2014;235(1):21-30.
5. Hoffman EP, Barr ML, Giovanni MA, Murray MF. *Lysosomal Acid Lipase Deficiency.* 1993.
6. Porto AF. Lysosomal acid lipase deficiency: diagnosis and treatment of Wolman and Cholesteryl Ester Storage Diseases. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2014;12 Suppl 1:125-32.
7. Burton BK, Balwani M, Feillet F, Baric I, Burrow TA, Camarena GC, et al. A Phase 3 Trial of Sebelipase Alfa in Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *N Engl J Med.* 2015;373(11):1010-20.
8. Jones SA, Rojas-caro S, Quinn AG, Friedman M, Marulkar S, Ezgu F, et al. Survival in infants treated with sebelipase Alfa for lysosomal acid lipase deficiency: an study open-label, multicenter, dose-escalation study. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(25):1–11.
9. Balwani M, Breen C, Enns GM, Deegan PB, Honzik T, Jones S, et al. Clinical effect and safety profile of recombinant human lysosomal acid lipase in patients with cholesteryl ester storage disease. *Hepatology.* 2013;58(3):950-7.
10. Valayannopoulos V, Malinova V, Honzik T, Balwani M, Breen C, Deegan PB, et al. Sebelipase alfa over 52 weeks reduces serum transaminases, liver volume and improves serum lipids in patients with lysosomal acid lipase deficiency. *J Hepatol.* 2014;61(5):1135-.
11. Kanuma (sebelipase alfa) application number 125561Orig1s000. Medical Review(s) reference ID: 3817525. Center for Drug Evaluation and Research. US Food and Drug Administration; 2015.
12. Kanuma (sebelipase alfa) Procedure No. EMEA/H/C/004004. Assessment report for an initial marketing authorisation application. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2015.