

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## KANUMA (SEBELIPASE ALFA)

*Terapêutica de substituição enzimática (TSE) prolongada em doentes de todas as idades com deficiência de lipase ácida lisossomal (LAL).*

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

04/11/2023

**DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO:** 06/10/2023

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

**DCI (denominação comum internacional):** Sebelipase Alfa

**Nome do medicamento:** Kanuma

**Apresentação:** 1 Frasco para Injetáveis de 10 ml, concentrado para solução para perfusão, 2 mg/ml, nº registo 5671664

**Titular da AIM:** Alexion Europe SAS

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

**INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:** KANUMA é indicado para a terapêutica de substituição enzimática (TSE) prolongada em doentes de todas as idades com deficiência de lipase ácida lisossomal (LAL).

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Kanuma (Sebelipase Alfa) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento na seguinte indicação terapêutica: terapêutica de substituição enzimática (TSE) prolongada em doentes de todas as idades com deficiência de lipase ácida lisossomal (LAL).

O medicamento Kanuma tem valor terapêutico adicional não quantificável em crianças e adultos com deficiência de lipase ácida lisossomal, e valor terapêutico acrescentado major da sebelipase alfa em doentes lactentes com deficiência de lipase ácida lisossomal face aos melhores cuidados de suporte.

Não existe evidência que suporte a utilização de sebelipase alfa em crianças e adultos com deficiência de lipase ácida lisossomal e idade superior a 58 anos, que não tenham evidência de envolvimento hepático ou que apresentem apenas disfunção hepática mínima (definida como um valor de actividade de TGP inferior a 1,5 vezes o limite superior do intervalo de normalidade do laboratório de referência), que tenham recebido um transplante hepático, ou que apresentem disfunção hepática grave (Child-Pugh classe C);

## Kanuma (Sebelipase Alfa)

Não existe evidência que suporte a utilização de sebelipase alfa em lactentes sem história de evolução rapidamente progressiva antes dos 6 meses de idade, ou que tenham recebido um transplante hepático ou de células estaminais.

### RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Kanuma (Sebelipase Alfa) no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características especificadas do medicamento e da doença em causa.

## 1. Epidemiologia e caracterização da doença

- 1.1. Tal como na maioria das doenças ultra raras, a informação publicada sobre a incidência e prevalência de deficiência de LAL é limitada. Desta forma, é difícil determinar com exatidão o número de doentes afetados pela deficiência de LAL<sup>1</sup>.
- 1.2. A apresentação mais rapidamente progressiva da deficiência de LAL em lactentes está associada a uma variedade de mutações particulares que se pensa resultarem em perda completa da função enzimática. A prevalência ao nascimento de crianças com doença rapidamente progressiva na infância, é estimada em aproximadamente 1,42 por milhão, quando se consideram apenas os diagnósticos pós-natais, e 1,89 por milhão de nascimentos, quando se consideram os diagnósticos pré e pós-natal<sup>1</sup>.
- 1.3. Em crianças e adultos com deficiência de LAL podem ser obtidas várias estimativas de prevalência, a partir da literatura publicada disponível, sobre a frequência genética da doença, avaliando a frequência dos alelos da mutação c.894G>A, também conhecida como a mutação na junção de *splice* do exão 8 (E8SJM) - a mutação mais comumente associada à deficiência de LAL em idade pediátrica ou adulta. Scott et al. (2013) estimaram que a prevalência da apresentação em crianças/adultos da deficiência de LAL em adultos caucasianos e hispânicos é de aproximadamente 8 por milhão de pessoas. Uma análise genética anterior de uma população alemã sugeriu uma prevalência de 25 por milhão de recém-nascidos alemães. As estimativas de prevalência com base na frequência genética não têm em conta a mortalidade precoce, podendo, portanto, sobrestimar a prevalência. Stitzel et al. (2013) genotiparam indivíduos de ascendência europeia e encontraram uma frequência de alelos E8SJM de 0,0011 numa coorte de 27.472 doentes. Seguindo o método de Scott et al., a frequência de alelos de Stitzel et al. pode ser ajustada para cima, de forma a ter em conta as outras mutações no gene da lipase ácida lisossomal tipo A (LIPA) que podem causar a doença produzindo uma frequência de alelos de 0,0018. Agregadamente, esses ajustes implicam uma prevalência de doentes com apresentação em crianças/adultos da deficiência de LAL de 3,36 por milhão<sup>1</sup>.
- 1.4. As estimativas de prevalência de doenças mendelianas baseadas na frequência populacional de um alelo predominante são uma aproximação por subestimativa da verdadeira prevalência, dado

não terem em consideração os casos de doença resultantes de alelos raros ou ainda não identificados.

- 1.5. A explicação mais provável para as diferenças observadas entre a prevalência clínica da deficiência de LAL e as estimativas de prevalência genética em populações caucasianas, é o subdiagnóstico das formas mais frustes da doença de acumulação de colesterídeos, que podem ser confundidas com outras doenças hepáticas e dislipidémias mais comuns. Por esta razão, e por se antever que o número de doentes com diagnóstico de deficiência de LAL aumentará quando a sebelipase alfa estiver disponível no mercado farmacêutico para uso clínico – sobretudo de casos de menor gravidade clínica em idades relativamente tardias –, é imperativo que se definam rigorosamente os critérios de elegibilidade para TSE com base na melhor evidência disponível.
- 1.6. Não obstante os desafios acima mencionados, as estimativas disponíveis indicam uma prevalência significativamente inferior ao limiar utilizado pela Comissão Europeia para definir uma doença ultra rara, a qual deverá afetar menos de uma pessoa por 50 000 pessoas<sup>1</sup>.
- 1.7. A deficiência de lipase ácida lisossomal (LAL) é uma doença progressiva, potencialmente fatal, ultra rara, que afeta múltiplos sistemas, associada a mortalidade precoce e morbilidade significativa. É causada por mutações genéticas no gene da lipase lisossomal ácida tipo A (LIPA) que conduzem a uma acentuada diminuição ou perda na actividade vital da enzima LAL, o que resulta na pronunciada acumulação de substratos, nomeadamente ésteres de colesterol (ECs) e triglicéridos (TGs) em órgãos vitais (fígado, intestino, glândulas suprarrenais), vasos sanguíneos e outros tecidos<sup>1</sup>.
- 1.8. As consequências clínicas da deficiência de LAL incluem cirrose com hipertensão portal, insuficiência hepática, aterosclerose acelerada e outras complicações sistémicas devastadoras. A acumulação do aumento dos ECs e TGs nos hepatócitos e nas células de Kupffer do fígado é clinicamente sinalizada por níveis elevados de transaminases (alanina transaminase (ALT) e aspartato transaminase (AST)). Nestes doentes os níveis de ALT e AST estão persistentemente elevados indicando lesão hepática crónica. Esta lesão hepática progressiva é caracterizada pelo desenvolvimento de esteatose microvesicular com hepatomegalia e, em última instância, resulta em fibrose e cirrose<sup>1</sup>.
- 1.9. A disrupção do metabolismo normal, que inclui dislipidémia significativa e falha na degradação dos ECs pelos macrófagos, predispõe os doentes a aterosclerose acelerada e aumento do risco cardiovascular<sup>1</sup>.

- 1.10. Adicionalmente, a má absorção intestinal é também comum e é devida à vasta infiltração da lâmina própria por macrófagos espumosos com elevado teor de lípidos, bem como à acumulação de lípidos no epitélio do intestino delgado, o que leva a reduzida absorção e falha no crescimento. Além da má absorção, as consequências gastrointestinais (GI) da deficiência de LAL incluem vómitos e diarreia, esteatorreia, perda de fluidos e eletrólitos, anemia, sangramento gastrointestinal e dor, que também podem levar a uma falha no crescimento, baixa estatura e osteopenia<sup>1</sup>.
- 1.11. Apesar destas manifestações, os doentes com deficiência da enzima LAL vital, podem não ser claramente sintomáticos durante os estádios iniciais da doença e podem progredir silenciosamente, resultando num possível atraso no diagnóstico ou potencialmente num erro de diagnóstico, enquanto a doença continua a progredir<sup>1</sup>.
- 1.12. A deficiência de LAL afeta pessoas de todas as idades dado que as complicações clínicas podem manifestar-se repentinamente desde a infância à idade adulta<sup>1</sup>.
- 1.13. A deficiência de LAL nos lactentes representa uma emergência médica, uma vez que exibem uma doença de progressão rápida, caracterizada por má absorção, acentuada falha de crescimento e insuficiência hepática com a idade mediana de morte de 3,7 meses. Os primeiros sinais da doença surgem, geralmente, nas primeiras semanas de vida, com diarreia, vómitos, febre e distensão abdominal, devida à extensa hepatoesplenomegália, e por vezes com ascite. A progressão rápida da doença hepática, evidenciada pelo aumento do tamanho do fígado e dos níveis de transaminases, fibrose/cirrose, hiperbilirrubinémia, coagulopatia e hipoalbuminémia, também ocorre nestes doentes e contribui para a elevada mortalidade no primeiro ano de vida<sup>1</sup>.
- 1.14. Em crianças e adultos com défice da enzima vital LAL, a doença é progressiva e as manifestações clínicas são caracterizadas por morbilidades significativas e complicações sistémicas súbitas<sup>1</sup>.
- 1.15. Num estudo observacional com esses doentes, a mediana da idade na apresentação clínica foi de 5,8 anos; contudo, o diagnóstico não foi feito até os 9,5 anos de idade, ilustrando o baixo conhecimento da doença de deficiência de LAL em crianças e adultos<sup>1</sup>.
- 1.16. A gravidade da deficiência de LAL em crianças e adultos é realçada pelo facto de que mais de 80% das crianças e os adultos progridem para fibrose, cirrose e transplante de fígado, dentro de 3 anos após o início da manifestação clínica<sup>1</sup>.
- 1.17.

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

- 2.17. O primeiro e único tratamento aprovado para doentes com deficiência de LAL é a sebelipase alfa. A indicação terapêutica aprovada para o medicamento refere que "Kanuma está indicado para terapêutica de substituição enzimática a longo prazo em doentes de todas as idades com deficiência de LAL"<sup>1</sup>.
- 2.18. Antes da sebelipase alfa estar disponível, as alternativas terapêuticas para o tratamento desta doença estavam limitadas a medidas de suporte, direcionados ao tratamento dos sintomas da deficiência de LAL, mas não para a causa da doença, o seu principal objetivo era diminuir o impacto de complicações relacionadas com a doença. Estas opções incluem medicamentos hipolipemiantes, transplante de células estaminais hematopoiéticas (HSTC) para lactentes e transplante hepático. Embora a estabilização temporária da condição clínica tenha sido descrita, estas intervenções não parecem modificar substancialmente o *outcome* nos doentes afectados<sup>1</sup>.
- 2.19. Atualmente não existe cura ou tratamento eficaz para a deficiência de LAL. As opções atuais de tratamento – hipolipidemiantes (não impedem as concentrações hepáticas ou extra hepáticas) e transplantes hepático, de medula óssea ou até de células estaminais hematopoiéticas (os quais podem cursar com doença do enxerto contra hospedeiro efeitos secundários dos imunossupressores) - não abordam a etiologia da doença. Portanto, há progressão contínua da doença, resultando em morbidade significativa e mortalidade prematura. Além disso, não existem ensaios clínicos controlados que indiquem que estas medidas de suporte melhorem os resultados de saúde nestes doentes<sup>1</sup>.
- 2.20. Dado o alto risco de morbidade e mortalidade prematura, associado à falta de opções terapêuticas eficazes, existe uma lacuna terapêutica grave e urgente para esta doença<sup>1</sup>.

### 3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

3.1. Analisou-se o benefício adicional sebelipase alfa na indicação aprovada, ou seja, como “*terapêutica de substituição enzimática (TSE) prolongada em doentes de todas as idades com deficiência de lipase ácida lisossomal (LAL)*”.

3.2. A Tabela 1 mostra as sub-populações e os comparadores selecionados para avaliação da sebelipase alfa.

**Tabela 1:** Sub-populações e comparadores selecionados

Sub-população	Intervenção	Comparador
1.1. Lactentes com deficiência de lipase ácida lisossomal	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Sebelipase alfa</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Melhores cuidados de suporte</li></ul>
1.2. Crianças e adultos com deficiência de lipase ácida lisossomal	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Sebelipase alfa</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Melhores cuidados de suporte</li></ul>

## 4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

4.1. As medidas de avaliação de benefício e dano (*outcomes*) definidos encontram-se na Tabela 2. Classificaram-se estes *outcomes* por grau de importância em “críticos” e “importantes mas não críticos”.

**Tabela 2: Outcomes e classificação da sua importância**

Mortalidade global	crítico
Mortalidade cardiovascular	crítico
Mortalidade por insuficiência hepática	crítico
Taxa de transplante hepático	crítico
Taxa de insuficiência hepática	crítico
Variação da fibrose hepática	crítico
Variação de gordura hepática	crítico
Taxa de eventos cardiovasculares	crítico
Taxa de doença aterosclerótica	crítico
Qualidade de vida avaliada por questionário validado	crítico
Variação do crescimento	crítico
Variação das transaminases	importante
Variação do colesterol LDL	importante
Variação do colesterol HDL	Importante
Taxa de eventos adversos	importante
Taxa de eventos adversos graves	crítico
Taxa de interrupção da participação nos estudos por eventos adversos	importante
Taxa de reações infusionais	importante

## 5. Descrição dos estudos avaliados

- 5.1. Considerou-se a evidência submetida<sup>2-4</sup>, e considerou-se que os estudos relevantes para a presente avaliação eram o estudo LAL-CL02 (ARISE)<sup>2</sup> para a sub-população 2, e o estudo LAL-CL03 (VITAL)<sup>3</sup> para a sub-população 1. Consideraram-se os estudos LAL-CL01 / LAL-CL04<sup>4</sup> e LAL-CL08 como não relevantes para a presente avaliação por não serem estudos comparativos.

### Estudo LAL-CL02 (ARISE)<sup>2</sup>

#### *Desenho de estudo*

- 5.2. O estudo LAL-CL02<sup>2</sup> foi um estudo de fase 3, randomizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 66 doentes com deficiência de lipase ácida lisossomal, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem sebelipase alfa (n= 36) ou placebo (n=30), e avaliou a normalização do nível de alanina aminotransferase.
- 5.3. O estudo incluiu um período de *screening*, um período de dupla ocultação com 20 semanas, e um período aberto ainda a decorrer.

#### *Critérios de inclusão e exclusão*

- 5.4. O estudo incluiu doentes com 4 ou mais anos, com o diagnóstico confirmado de deficiência de lipase ácida lisossomal, com um nível de alanina aminotransferase de pelo menos 1,5 vezes o limite superior do normal (definido como 34 U por litro em pessoas do sexo feminino com idade entre 4 e 69 anos e pessoas do sexo masculino com idade entre 4 e 10 anos; e como 43 U por litro em pessoas do sexo masculino com idades entre 10 e 69 anos).
- 5.5. Os doentes que tomavam medicações hipolipemiantes tinham de ter uma dose estável nas últimas 6 semanas, e deviam manter essa dose até ao final do estudo.
- 5.6. Foram excluídos doentes submetidos a transplantação hepática ou com disfunção hepática grave (*Child-Pugh* classe C).

#### *Randomização*

- 5.7. Os doentes foram randomizados, na relação de 1:1, para receber, em dupla ocultação, infusão de sebelipase alfa ou de placebo. A randomização dos doentes foi estratificada por idade (<12 anos vs >12 anos), nível de alanina aminotransferase (<3 vezes o limite superior do normal vs ≥3 vezes o limite superior do normal), e medicação hipolipemiante (uso vs não uso).

- 5.8. A randomização usou blocos permutados (blocos de 4), tendo sido usado um sistema automático de resposta interativo de voz ou web para gerar a sequência aleatória de alocação aos braços de tratamento.

### **Procedimentos**

- 5.9. Os doentes receberam infusão de sebelipase alfa, numa dose de 1 mg por quilograma de peso corporal, ou de placebo, de duas em duas semanas, durante 20 semanas (11 infusões). Após esse período todos os doentes receberam sebelipase alfa em regime aberto.
- 5.10. As avaliações de eficácia incluíram avaliações dos níveis de alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase (incluindo a proporção de doentes com níveis normalizados) e níveis de outros marcadores da função hepática, níveis de lípidos séricos (LDL colesterol, colesterol não HDL, triglicéridos, e colesterol HDL), conteúdo de gordura hepática (avaliada por ressonância magnética), volumes de órgão (avaliados por ressonância magnética), e achados histo-patológicos hepáticos num sub-grupo de doentes.
- 5.11. Avaliações exploratórias incluíram níveis de apolipoproteína A1 e apolipoproteína B.
- 5.12. As avaliações de segurança incluíram eventos adversos, reações associadas à infusão, resultados eletrocardiográficos, sinais vitais, testes laboratoriais, e determinação de anticorpos anti-fármaco.
- 5.13. Reações associadas à infusão foram definidas como qualquer evento adverso que ocorresse durante ou nas 4 horas a seguir à infusão que fosse avaliado pelo investigador como possivelmente relacionada com o medicamento de estudo, ou qualquer evento adverso considerado pelo investigador como uma reação de hipersensibilidade relacionada com o fármaco de estudo, independentemente do período em que ocorresse.
- 5.14. Os dados do volume do fígado e gordura hepática por ressonância magnética foram analisados centralmente, assim como a leitura e revisão dos dados das biópsias hepáticas. *Bridging fibrosis* foi avaliada pelo *score Ishak*. Variação na histopatologia hepática foi definida como uma diminuição de pelo menos 5% na esteatose hepática, entre o basal e a semana 20, nas secções hepáticas coradas por hematoxilina-eosina, utilizando uma metodologia de morfometria quantitativa desenvolvida para este estudo. As variações foram medidas numa escala absoluta. Para a análise das secções tecidulares foi assumido que um doente não tratado não teria qualquer alteração na esteatose hepática. Foi também assumido que existiria variação amostral que teria de ser tida em conta, de forma que se considerasse que era improvável que as variações medidas se devessem ao acaso. Para esta estimativa foi usado o PROC VARCOMP (versão 9.3) do SAS. Foi

desenvolvido um componente de variância usando imagens digitais de 4 segmentos do fígado obtidos basalmente em 10 doentes. Os segmentos eram suficientemente grandes para assegurar que a percentagem de gordura no segmento (excluindo áreas que não contivessem hepatócitos, como tratos portais, fibrose septal, e agregados de macrófagos esponjosos) era representativa da gordura na amostra total hepática.

5.15. Nos doentes não tratados, a fração de gordura basal ( $FF_0$ ) foi definida como:

$$FF_0 = S + e_0$$

Em que  $S$  é a fração de gordura hepática basal e  $e_0$  é o desvio devido a variabilidade amostral.

Num doente tratado:

$$FF_{20} = S + e_{20}$$

sendo a diferença entre o basal e a semana 20:

$$FF_0 - FF_{20} = e_{20} - e_0$$

A probabilidade de um falso positivo foi considerada ser pequena e definida como:

$Z_{0.10}$  X raiz quadrada de  $2\sigma_e$  em que  $z_{0.10}$  é o percentil 10 para a função de distribuição normal padrão e  $\sigma_e$  é estimado da variância do modelo.

### **Outcomes**

5.16. O *outcome* de eficácia primária foi a percentagem de doentes que normalizaram os níveis de alanina aminotransferase (ALT).

5.17. Os *outcomes* secundários de eficácia incluíram a percentagem de variação, entre o basal e a semana 20 no nível de LDL colesterol; a percentagem de variação, entre o basal e a semana 20, no nível de colesterol não HDL; percentagem de doentes que normalizaram os níveis de aspartato aminotransferase (AST); a percentagem de variação, entre o basal e a semana 20, no nível de triglicéridos; a percentagem de variação, entre o basal e a semana 20, no nível de HDL colesterol; a percentagem de variação, entre o basal e a semana 20, no conteúdo de gordura do fígado; número de doentes com melhoria da histologia hepática (diminuição superior a 5% no score de esteatose hepática), entre o basal e a semana 20; e a percentagem de variação, entre o basal e a semana 20, no volume hepático.

### **Análise estatística**

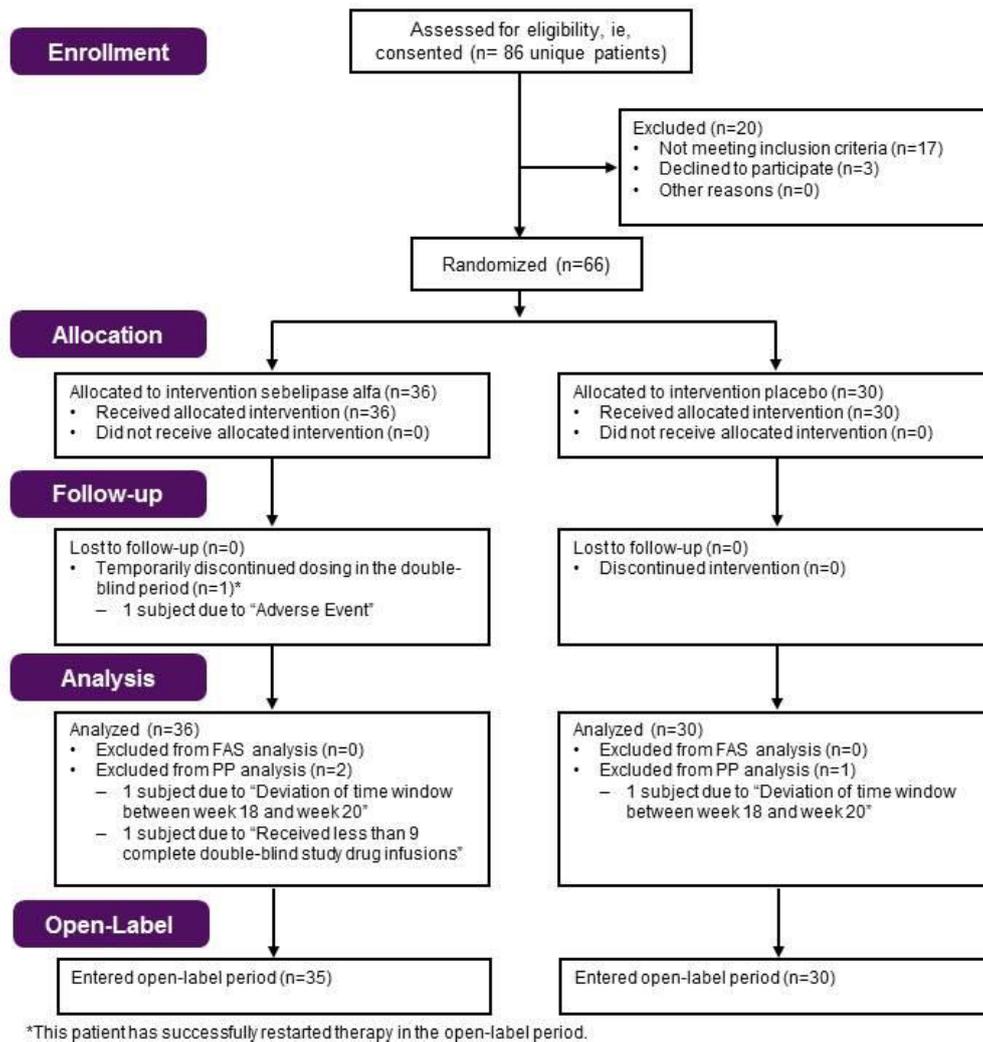
- 5.18. As avaliações de eficácia foram realizadas na população *full analysis set*, que incluiu todos os doentes randomizados que receberam pelo menos uma dose ou uma porção da dose da medicação de estudo.
- 5.19. As avaliações de segurança foram realizadas na população de segurança que incluiu todos os doentes randomizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo.
- 5.20. O *outcome* de eficácia primário (normalização da ALT) foi analisado usando o teste exato de Fisher a um nível de alfa bilateral de 0,05. Os *outcomes* secundários foram analisados utilizando o teste de Wilcoxon, e o nível de significância foi avaliado com o uso de uma sequência fixa pré-especificada para assegurar um controlo para um erro de tipo 1.
- 5.21. Estimou-se que seriam necessários 50 doentes (25 doentes em cada grupo), para detetar com um poder de 97%, uma diferença entre grupos, assumindo-se uma resposta em 71% no grupo sebelipase alfa, e de 17% no grupo placebo.

## **Resultados**

### **Fluxo de doentes**

- 5.22. O estudo incluiu 66 doentes, dos quais 36 foram alocados a sebelipase alfa e 30 foram alocados a placebo, que foram incluídos na análise de eficácia.
- 5.23. A Figura 1 descreve o fluxo global de doentes.

**Figura 1: Fluxo de doentes**



Fonte: Extraído de referência 2

5.24. Foram recrutados 66 doentes, 36 doentes foram randomizados para receber sebelipase alfa e 30 para receber placebo, tendo todos os doentes recebido pelo menos uma dose da medicação de estudo, e sido incluídos na análise de eficácia primária.

5.25. Trinta e cinco doentes no grupo sebelipase alfa e 30 doentes no grupo placebo, entraram no período *open-label* após a semana 20.

### Características basais dos doentes

5.26. A idade mediana foi de 13,5 anos no grupo sebelipase alfa, e de 13,0 anos no grupo placebo. Do total de doentes, 39% no grupo sebelipase alfa e 33% no grupo placebo tinham menos de 12 anos, 25% no grupo sebelipase alfa e 47% no grupo placebo tinham idades entre  $\geq 12$  anos e  $< 18$  anos,

e 36% no grupo sebelipase alfa e 20% no grupo placebo tinham uma idade  $\geq 18$  anos. 50% dos doentes no grupo sebelipase alfa, e 50% no grupo placebo, eram do sexo masculino, e 75% no grupo sebelipase alfa e 93% no grupo placebo eram de raça branca. A idade média na altura do diagnóstico foi de  $8 \pm 8$  anos no grupo sebelipase alfa, e  $5 \pm 5$  anos no grupo placebo. Apresentavam cirrose na biópsia hepática 26% dos doentes no grupo sebelipase alfa, e 38% no grupo placebo. O colesterol LDL médio era de  $189,9 \pm 57,2$  mg/dL no grupo sebelipase alfa, e de  $229,5 \pm 70,0$  mg/dL no grupo placebo. 39% no grupo sebelipase alfa e 30% no grupo placebo estavam medicados com estatinas.

5.27. As características basais dos doentes estão representadas na Tabela 3.

***Tabela 3: Características basais da população Full Analysis Set de eficácia primária***

Characteristic	Sebelipase Alfa (N=36)	Placebo (N=30)
<b>Age at screening</b>		
Mean — yr	17±12	15±10
Median (range) — yr	13.5 (4–54)	13.0 (4–58)
Distribution — no. (%)		
<12 yr	14 (39)	10 (33)
≥12 to <18 yr	9 (25)	14 (47)
≥18 yr	13 (36)	6 (20)
<b>Age at onset of disease manifestation — yr</b>		
Mean	8±8	5±5
Median (range)	5.0 (0–42)	4.0 (0–20)
<b>Sex — no. (%)</b>		
Male	18 (50)	15 (50)
Female	18 (50)	15 (50)
<b>Race — no. (%)†</b>		
White	27 (75)	28 (93)
Other	9 (25)	2 (7)
<b>Height &lt;5th percentile in patients ≤18 yr of age — no./total no. (%)</b>		
	3/26 (12)	3/24 (12)
<b>LIPA mutation — no. (%)</b>		
Homozygous for c894 G→A	11 (31)	10 (33)
Compound heterozygous for c894 G→A	17 (47)	18 (60)
Other mutation	8 (22)	2 (7)
<b>Alanine aminotransferase</b>		
Mean — U/liter	105±45	99±42
Median (range) — U/liter	90.0 (52–212)	86.5 (50–237)
≥3× ULN — no. (%)‡	10 (28)	8 (27)
<b>Aspartate aminotransferase</b>		
Mean — U/liter	87±34	78±35
Median (range) — U/liter	74.5 (41–173)	71.0 (39–220)
≥3× ULN — no. (%)§	7 (19)	2 (7)
<b>γ-glutamyltransferase</b>		
Mean — U/liter	52±46	52±60
Median (range) — U/liter	37.5 (14–239)	34.0 (13–333)
Elevated level — no. (%)¶	13 (36)	12 (40)
<b>Total bilirubin — μmol/liter</b>		
Mean	18±16	19±16
Median (range)	13.5 (6–76)	13.0 (5–80)
<b>Hepatic fat content — %</b>		
Mean	8.7±4.0	8.2±2.8
Median (range)	7.7 (3.3–25.4)	7.9 (2.2–13.1)
<b>Liver biopsy — no./total no. (%)**</b>		
Fibrosis	19/19 (100)	13/13 (100)
Bridging fibrosis	10/19 (53)	5/13 (38)

## Kanuma (Sebelipase Alfa)

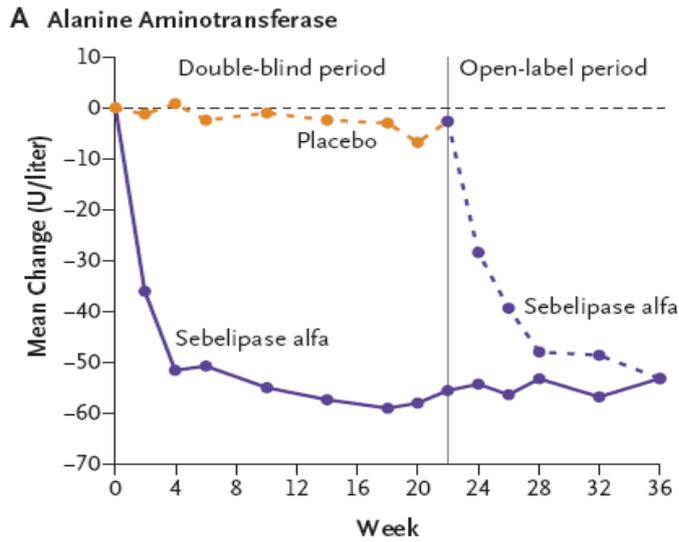
Cirrhosis	5/19 (26)	5/13 (38)
Liver volume — multiple of the normal value††		
Mean	1.4±0.4	1.4±0.3
Median (range)	1.4 (0.8–2.9)	1.4 (1.1–2.2)
Total cholesterol — mg/dl		
Mean	252.5±60.7	296.7±75.4
Median (range)	253.0 (121–355)	278.0 (191–440)
LDL cholesterol		
Mean — mg/dl	189.9±57.2	229.5±70.0
Median (range) — mg/dl	193.0 (70–280)	213.0 (135–378)
≥190 mg/dl — no. (%)	18 (50)	20 (67)
Non-HDL cholesterol — mg/dl		
Mean	220.5±61.4	263.8±75.4
Median (range)	223.5 (93–332)	241.5 (155–408)
HDL cholesterol — mg/dl		
Mean	32.4±7.1	33.4±7.4
Median (range)	32.0 (18–48)	33.5 (16–47)
Triglycerides		
Mean — mg/dl	152.8±54.4	174.4±65.9
Median (range) — mg/dl	138.0 (65–307)	170.0 (66–361)
≥200 to <500 mg/dl — no. (%)	6 (17)	8 (27)
Lipid-lowering medication — no. (%)		
Statin	14 (39)	9 (30)
Other	3 (8)	1 (3)
≥1 medication	15 (42)	11 (37)

Fonte: Extraído de referência 2

### *Eficácia*

5.28. Na análise primária, observou-se normalização dos níveis de ALT em 11/36 doentes (31%) no grupo sebelipase alfa, e em 2/30 doentes (7%) no grupo placebo ( $p=0,03$ ). Estes dados são apresentados na Figura 2.

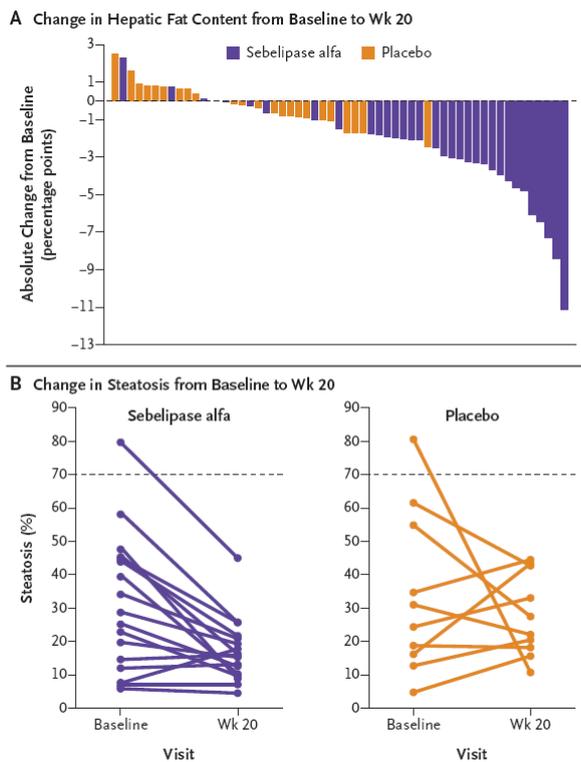
**Figura 2: Efeito da sebelipase alfa nos níveis de ALT**



5.29. Observou uma variação da gordura hepática de  $-32,0 \pm 26,8\%$  no grupo sebelipase alfa, e de  $-4,2 \pm 15,6\%$  no grupo placebo ( $p < 0,001$ ).

5.30. Observou-se uma redução da esteatose hepática (definida como uma diminuição de pelo menos 5% na esteatose hepática, entre o basal e a semana 20, avaliada na histologia hepática) em 10/16 doentes (62%) no grupo sebelipase alfa, e em 4/10 doentes (40%) no grupo placebo ( $p = 0,42$ ). Estes dados são apresentados na Figura 3.

**Figura 3: Efeito da sebelipase alfa na gordura hepática**



Panel A shows changes in absolute hepatic fat content, as assessed by means of multi-echo gradient-echo MRI, in individual patients. Panel B shows changes in steatosis, as assessed by means of morphometry, in individual patients.

5.31. Os resultados globais de eficácia primária e secundária são apresentados na Tabela 4.

**Tabela 4: Resultados de eficácia primária e secundária**

End Point	No. of Patients	Sebelipase Alfa	Placebo	P Value
Primary end point: normalization of alanine aminotransferase level — no./total no. (%)	66	11/36 (31)	2/30 (7)	0.03
Secondary end points				
Change from baseline in LDL cholesterol level — percentage points	66	-28.4±22.3	-6.2±13.0	<0.001
Change from baseline in non-HDL cholesterol level — percentage points	66	-28.0±18.6	-6.9±10.9	<0.001
Normalization of aspartate aminotransferase level — no./total no. (%)	65†	15/36 (42)	1/29 (3)	<0.001
Change from baseline in triglyceride level — percentage points	66	-25.5±29.4	-11.1±28.8	0.04
Change from baseline in HDL cholesterol level — percentage points	66	19.6±16.8	-0.3±12.4	<0.001
Change from baseline in hepatic fat content — percentage points‡	57§	-32.0±26.8	-4.2±15.6	<0.001
Reduction in steatosis — no./total no. (%)¶	26	10/16 (62)	4/10 (40)	0.42
Change from baseline in liver volume — percentage points	60**	-10.3±10.5	-2.7±10.1	—††

- \* Plus-minus values are means ±SD. The primary and secondary end-point results are presented in order of the pre-specified fixed-sequence hypothesis-testing sequence for statistical significance. Fisher's exact test was used to analyze normalization of the alanine aminotransferase level and liver histologic end points, and the Wilcoxon rank-sum test was used for all other end points. Normalization of the alanine and aspartate aminotransferase levels was defined by the central laboratory.
- † One patient in the placebo group had a normal aspartate aminotransferase level at baseline.
- ‡ Hepatic fat content was measured by means of multi-echo gradient-echo MRI.
- § Data were missing for four patients in the sebelipase alfa group and for five in the placebo group. MRI was not performed in patients with medical implants or in children requiring sedation.
- ¶ Reduction in steatosis was defined as an absolute decrease of 5 percentage points or more from baseline in the morphometric assessment of the hepatic fat content.
- || Paired biopsy samples were required in patients 18 years of age or older unless contraindicated and were optional in patients younger than 18 years of age.
- \*\* Data were missing for three patients in the sebelipase alfa group and for three in the placebo group.
- †† The P value could not be interpreted as significant owing to lack of statistical significance of end point above, according to prespecified fixed-sequence hypothesis-testing method.

Fonte: Extraído de referência 2

## Segurança

5.32. Foram observados eventos adversos em 31/36 doentes (86%) no grupo sebelipase alfa, e em 28/30 doentes (93%) no grupo placebo. Eventos adversos graves ocorreram em 2/36 doentes (6%) no grupo sebelipase alfa, e em 1/30 doentes (3%) no grupo placebo. Reações associadas à infusão ocorreram em 2/36 doentes (6%) no grupo sebelipase alfa, e em 4/30 doentes (13%) no grupo placebo (Tabela 6).

5.33. Eventos adversos conduzindo a pausa do tratamento ocorreram em 1/36 doentes (3%) no grupo sebelipase alfa, e em 0/30 doentes (0%) no grupo placebo.

5.34. Os eventos adversos mais frequentes são descritos na Tabela 5.

**Tabela 5: Eventos adversos mais frequentes**

Event	Sebelipase Alfa	Placebo
	(N = 36)	(N = 30)
	<i>number (percent)</i>	
Any adverse event during 20-wk double-blind period	31 (86)	28 (93)
Most common events during 20-wk double-blind period*		
Headache	10 (28)	6 (20)
Pyrexia	7 (19)	6 (20)
Diarrhea	6 (17)	5 (17)
Oropharyngeal pain	6 (17)	1 (3)
Upper respiratory tract infection	6 (17)	6 (20)
Epistaxis	4 (11)	6 (20)
Nasopharyngitis	4 (11)	3 (10)
Abdominal pain	3 (8)	1 (3)
Asthenia	3 (8)	1 (3)
Constipation	3 (8)	1 (3)
Cough	3 (8)	3 (10)
Nausea	3 (8)	2 (7)
Vomiting	3 (8)	3 (10)
Adverse event related to study drug	5 (14)	6 (20)
Severe adverse event	3 (8)	1 (3)
Infusion-associated reaction	2 (6)	4 (13)
Event leading to paused dosing	1 (3) †	0
Serious adverse event	2 (6) †‡	1 (3) §
Serious adverse event related to study drug	1 (3) †	0
Adverse event leading to death	0	0

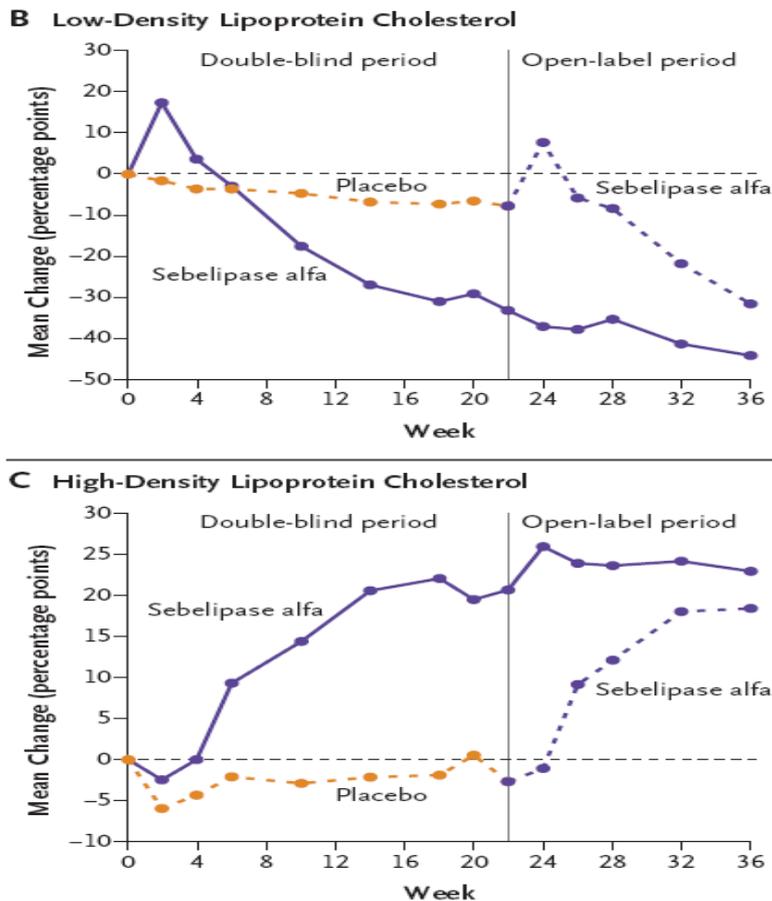
\* The most common adverse events during the 20-week double-blind period were defined as those reported by three or more patients in the sebelipase alfa group.  
 † One patient paused dosing during the double-blind study period after the second infusion, owing to an infusion-associated reaction. The patient restarted therapy during the open-label period.  
 ‡ One patient had gastritis.  
 § One patient had a motor vehicle accident.

5.35. Um total de 5/35 doentes (14%) no grupo sebelipase alfa teve um ou mais testes de anticorpos anti-fármaco positivos durante as 20 semanas de estudo. De acordo com o Titular de AIM, os títulos foram geralmente baixos e não sustentados, e o desenvolvimento de anticorpos anti-fármaco não tiveram qualquer efeito nas variáveis de eficácia e segurança.

**Período *open-label***

5.36. As reduções observadas no nível de colesterol LDL, colesterol HDL, e ALT durante as primeiras 20 semanas de dupla ocultação, mantinham-se às 36 semanas no período *open-label* no monobraço sebelipase alfa. Estes dados podem ser observados nas Figuras 2 e 4.

**Figura 4: Efeito da sebelipase alfa no colesterol LDL e HDL**



## Estudo LAL-CL03 (VITAL)<sup>3</sup>

### *Desenho de estudo*

- 5.37. O estudo LAL.CL03<sup>3</sup> foi um estudo de fase 2/3, não randomizado, de braço único, que incluiu 9 lactentes com deficiência de lipase ácida lisossomal, que receberem sebelipase alfa, e avaliou a sobrevivência global aos 12 meses de idade. Em termos de sobrevivência global, os dados desta coorte foram comparados com os de uma coorte histórica não tratada. O estudo iniciou-se a 11 de Abril de 2011 e está ainda a decorrer.
- 5.38. Os doentes foram incluídos ao longo de um período de 2,5 anos e a data de *cut-off* para a análise de sobrevivência aos 12 anos de idade (*outcome* primário) foi 10 de Junho de 2014. Todos os sobreviventes continuaram a receber sebelipase alfa num estudo de extensão ainda a decorrer. A data de *cut-off* para a análise de sobrevivência aos 24 meses de idade foi 26 de Janeiro de 2016.

### *Crítérios de inclusão e exclusão*

- 5.39. O estudo incluiu doentes com menos de 8 meses de idade, com o diagnóstico confirmado de deficiência de lipase ácida lisossomal (por teste da atividade enzimática LAL e/ou análise de mutação LIPA), e que demonstravam atraso de crescimento ou outra evidência de doença rapidamente progressiva com início antes dos 6 meses de idade. Os critérios de atraso de crescimento foram diminuição de peso observado em dois ou mais dos 11 percentis major (99, 97, 95, 90, 75, 50, 25, 10, 5, 3, 1) num gráfico padrão de peso-para-a-idade da Organização Mundial de Saúde, ou um peso corporal abaixo do percentil 10 e sem aumento de peso nas duas semanas prévias, ou perda superior a 5% em relação ao peso ao nascer após 2 semanas de idade.
- 5.40. Os critérios de exclusão incluíam preparação mieloablativa para transplante de medula, ou prévio transplante hepático ou de células hematopoiéticas.

### *Randomização*

- 5.41. Estudo não randomizado de braço único.

### ***Procedimentos***

- 5.42. Os doentes receberam infusão de sebelipase alfa, numa dose inicial de 0,35 mg por quilograma de peso corporal por semana, com aumentos até 3 mg por quilograma de peso corporal por semana, baseados na resposta clínica. Foi permitido um aumento adicional até 5 mg por quilograma de peso corporal por semana, após consulta entre o investigador e o promotor, nos casos de resposta clínica insuficiente.
- 5.43. Nos primeiros 3 meses de tratamento, resposta clínica sub-ótima foi definida pelo cumprimento de pelo menos dois dos seguintes critérios, após exclusão de outras causas potenciais para as manifestações clínicas observadas (por exemplo, infusões não administradas, infeção viral ou presença de colecistite aguda, ou início de uma medicação potencialmente hepatotóxica):
- 5.43.1. Aumento de peso inferior a 5 gramas por quilograma de peso corporal por dia, e um score  $Z < -2$  do peso para a altura (OMS), ou um  $z < -2$  da altura para a idade (OMS);
  - 5.43.2. Albumina inferior a 35 gramas por litro;
  - 5.43.3. AST superior a duas vezes o limite superior do normal;
  - 5.43.4. Necessidade atual de transfusão de sangue e/ou de plaquetas.
- 5.44. Após os primeiros 3 meses de tratamento, resposta clínica sub-ótima foi definida como qualquer manifestação de deficiência de LAL clinicamente importante (ao exame clínico, avaliação laboratorial, ou exames de imagem) que não melhoraram em relação ao basal, que melhoraram mas ainda não normalizaram (em plateau há pelo menos 3 avaliações), ou que não normalizaram no prazo de 12 meses de tratamento.
- 5.45. Foram feitos exames físicos nas semanas 3, 9, 15, 20, e 24, e de 3 em 3 meses daí em diante. Foi realizada ecografia abdominal nas semanas 0, 12, e 24, e anualmente daí em diante.
- 5.46. A atividade enzimática da LAL e a determinação de anticorpos anti-fármaco foram realizados em Laboratório central. Todos os outros testes laboratoriais foram realizados localmente. Os anticorpos anti-fármaco foram detetados por ELISA e confirmado usando um teste confirmatório, também por ELISA. O doente era considerado positivo se apresentasse ambos os testes (deteção e confirmação) positivos.
- 5.47. As avaliações de segurança incluíram eventos adversos, reações associadas à infusão, resultados eletrocardiográficos, sinais vitais, testes laboratoriais, e determinação de anticorpos anti-fármaco.
- 5.48. Reações associadas à infusão foram definidas como qualquer evento adverso que ocorresse durante ou nas 4 horas a seguir à infusão que fosse avaliado pelo investigador como

possivelmente relacionada com o medicamento de estudo, ou qualquer evento adverso considerado pelo investigador como uma reação de hipersensibilidade relacionada com o fármaco de estudo, independentemente do período em que ocorresse.

### ***Outcomes***

- 5.49. O *outcome* de eficácia primária foi sobrevivência aos 12 meses de idade da população medicada com sebelipase alfa, em comparação com a sobrevivência de uma coorte histórica.
- 5.50. Os *outcomes* secundários de eficácia incluíram a percentagem de doentes que sobreviveram até aos 18 meses de idade; a percentagem de doentes que sobreviveram até aos 24 meses de idade; a idade mediana à data da morte; a variação (em relação ao basal) no percentil do peso para a idade; a percentagem de doentes com desnutrição ligeira (pelo menos 2 desvios padrão abaixo da mediana do peso para a idade), com desnutrição moderada (pelo menos 2 desvios padrão abaixo da mediana do peso para a altura), e com desnutrição grave (pelo menos 2 desvios padrão abaixo da mediana da altura para a idade); a variação, em relação ao basal, nas transaminases séricas (ALT e AST); a variação, em relação ao basal, na ferritina sérica; e a percentagem de doentes com normalização da hemoglobina sem necessidade de transfusões.

### ***Análise estatística***

- 5.51. As avaliações de eficácia foram realizadas na população *full analysis set*, que incluiu todos os doentes randomizados que receberam pelo menos uma dose ou uma porção da dose da medicação de estudo. A sobrevivência foi comparada com a sobrevivência de uma coorte histórica de lactentes com o diagnóstico confirmado de deficiência de LAL não tratados, que apresentavam características clínicas semelhantes.
- 5.52. As variáveis contínuas foram sumarizadas como o número de doentes sem valores em falta, média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo. As variáveis categóricas foram sumarizadas como frequências (número e percentagem de doentes em cada categoria).
- 5.53. A proporção de doentes sobreviventes aos 12 meses de idade foi calculada, e os respetivos intervalos de confiança a 95% foram estimados pelo método de Clopper-Pearson. Foram usadas curvas de Kaplan-Meier para estimar a sobrevivência aos 12 meses de idade, e calculada a sobrevivência média após a primeira infusão de sebelipase alfa e respetivo intervalo de confiança a 95. Para suportar a comparação das taxas de sobrevivência entre os doentes tratados no estudo LAL-CL03 e os lactentes com deficiência de LAL não tratados e incluídos no estudo LAL-1-NH01, a

proporção de doentes (e respetivo intervalo de confiança a 95%) sobrevivente até aos 12 meses de idade no estudo LAL-1-NH01 foi reanalisada usando o método de Clopper-Pearson, e foram construídas curvas de Kaplan-Meier para o estudo LAL-1-NH01.

5.54. Estava planeado incluir no estudo 10 doentes. Esta amostra foi estimada tendo em conta a raridade da doença, e foi baseada em dados do estudo LAL-1-NH01, que em 18 doentes mostrou um intervalo de confiança a 95% da sobrevivência aos 12 meses de idade entre 0,14 e 27,29%, e partindo do pressuposto que 6 dos 8 doentes em tratamento com sebelipase alfa estariam vivos aos 12 meses de idade (IC95% da sobrevivência aos 12 meses de idade entre 34,91 e 96,81%).

5.55. As avaliações de segurança foram realizadas na população de segurança que incluiu todos os doentes randomizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo.

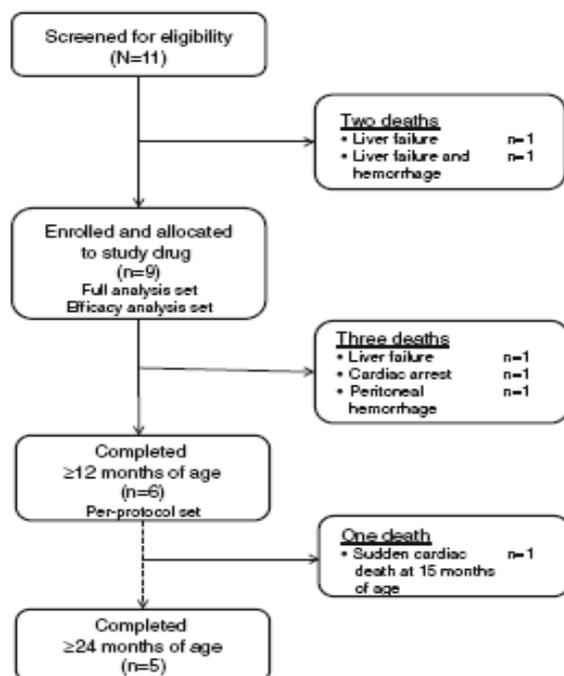
## Resultados

### *Fluxo de doentes*

5.56. O estudo incluiu 9 doentes tratados com sebelipase alfa, que foram comparados com uma coorte histórica não tratada (n=21).

5.57. A Figura 5 descreve o fluxo global de doentes tratados com sebelipase alfa.

Figura 5: *Fluxo de doentes*



Fonte: Extraído de referência 3

5.58. Foram recrutados 9 doentes para receber sebelipase alfa, tendo todos os doentes recebido pelo menos uma dose da medicação de estudo, e sido incluídos na análise de eficácia primária.

**Características basais dos doentes**

5.59. No grupo sebelipase alfa, a idade mediana foi de 3,0 meses (1,1-5,8). A idade na altura do diagnóstico variou entre 0 e 5,8 meses. Todos os doentes apresentavam hepato-esplenomegália, distensão abdominal, vómitos e diarreia, calcificações suprarrenais, e atraso no crescimento. Não foram apresentados dados das características basais do grupo controlo.

5.60. As características basais dos doentes estão representadas na Tabela 6.

**Tabela 6: Características basais da população Full Analysis Set de eficácia primária**

Parameter	Patients (N=9)
Age at treatment initiation, months	
Median (range)	3.0 (1.1–5.8)
Gender, n (%)	
Male	5 (56)
Female	4 (44)
Race	
White	4 (44)
Black	1 (11)
Asian	1 (11)
Unknown*	3 (33)
Age at symptom onset, months	
Range	0–5.0
Age at diagnosis, months	
Range	0–5.8
LAL deficiency manifestations, n (%)	
Hepatosplenomegaly	9 (100)
Abdominal distension	9 (100)
Vomiting	9 (100)
Diarrhea	9 (100)
Adrenal calcifications	9 (100)
Failure to thrive	9 (100)
Anemia	6 (67)
Ascites	4 (44)
Thrombocytopenia (<150 × 10 <sup>9</sup> /L)	3 (33)
Hematological parameters, median (range)	
Hemoglobin, g/L	93 (1.4–103.0)
Platelets, 10 <sup>9</sup> /L	173 (2.6–563)
Serum ferritin, µg/L, median (range)	586 (253–48,740)
Multiple organ dysfunction syndrome, n (%)	3 (33)
Growth failure/entry criteria met,† n (%)	
Weight decreasing across ≥2 of the 11 major centiles	7 (78)
Body weight <10 <sup>th</sup> centile and no weight increase during 2 weeks before screening	1 (11)
Loss of >5% of birth weight after 2 weeks of age	0
Rapidly progressive course of LAL deficiency without meeting growth failure criteria	1 (11)

All hematological analyses were performed by local laboratories; assessment of normal/abnormal results was based on the age- and gender-specific normal range provided by the local laboratory at the time of the test  
 \*Race was not reported for three patients enrolled and treated in France in compliance with that country's regulations  
 †Patients were required to meet at least one of these criteria

Fonte: Extraído de referência 3

5.61. Estavam disponíveis dados de mutação LIPA em 6 doentes. Estes dados são apresentados na Tabela 7.

**Tabela 7: Atividade enzimática LAL e genótipos LIPA**

Patient	LAL enzyme activity		LIPA genotype		
	PBMC* ( $\mu\text{mol/g/h}$ )	DBS† (nmol/punch)	Allelic mutations	Effect of mutation	Variant severity
01-002	32	ND	c.398delC, homozygous	Documented causative	Pathogenic
01-003	41	0.004	c.884A>G, heterozygous	Undocumented	Variant of unknown significance
02-001	5	ND	c.539-5C>T, heterozygous c.482delA, heterozygous c.538G>A, heterozygous	Intronic Documented causative Undocumented	Common variant Pathogenic Variant of unknown significance
02-002	ND	0.007	c.419G>C, homozygous	Undocumented	Variant of unknown significance
02-003	57	0.007	c.676-2A>G, homozygous	Documented causative	Pathogenic
05-001	65	0.018	c.350_351insCC, heterozygous c.797G>T, heterozygous	Undocumented Undocumented	Variant of unknown significance Variant of unknown significance

DBS = dried blood spot; ND = not done; PBMC = peripheral blood mononuclear cells.

\* The normal range is 350–2000  $\mu\text{mol/g/h}$ .

† The affected range is 0–0.016 nmol/punch for all results (normal range is 0.50–2.30 nmol/punch).

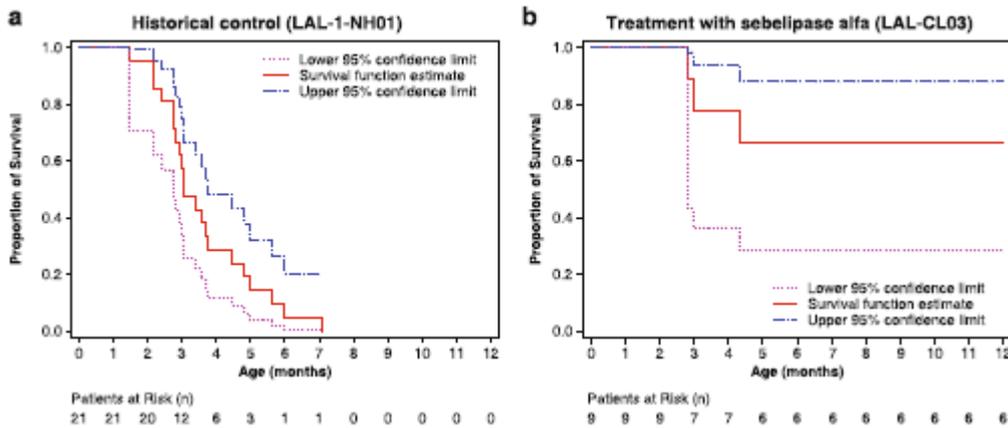
Fonte: Extraído de referência 3

### **Eficácia**

5.62. Na análise primária, constatou-se que 6/9 doentes (67%; IC95% 29,9 a 92,5) estavam vivos na idade de 12 meses, e todos os 6 doentes estavam vivos a 10 de Junho de 2014 (idades de 12,0 - 15,7 - 15,8 - 20,4 - 25,1 - e 42,2 meses).

5.63. Dos três doentes que morreram antes da idade de 12 meses, dois receberam apenas uma infusão, e um recebeu 4 infusões de sebelipase alfa. A idade mediana de morte dos 3 doentes falecidos foi de 2,9 meses (2,8-4,3). A Figura 6 mostra as curvas de sobrevivência do grupo sebelipase alfa e do grupo controlo.

Figura 6: *Sobrevivência até aos 12 meses de idade da população tratada com sebelipase alfa em comparação com controlo histórico (LAL-1-NH01)*



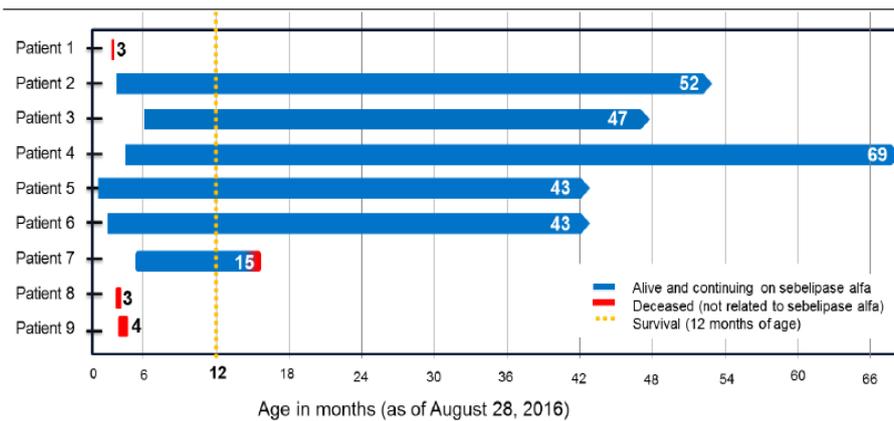
Fonte: Extraído de referência 3

5.64. A sobrevivência aos 12 meses de idade no grupo controlo histórico (n=21) foi de 0% (IC95% 0 a 16,1).

5.65. Uma avaliação feita à data de 26 de Janeiro de 2016, mostrou que um dos seis doentes sobreviventes morreu com a idade de 15 meses, e que os restantes 5 doentes sobreviveram pelo menos até aos 24 meses. O tempo mediano de sobrevivência era de 2 anos e 10 meses.

5.66. Na análise a 28 de agosto de 2016 (última análise disponível) encontravam-se vivos e a receber terapêutica com sebelipase alfa 5 doentes (56%), tendo já todos ultrapassado os 3 anos de vida (Figura 7).

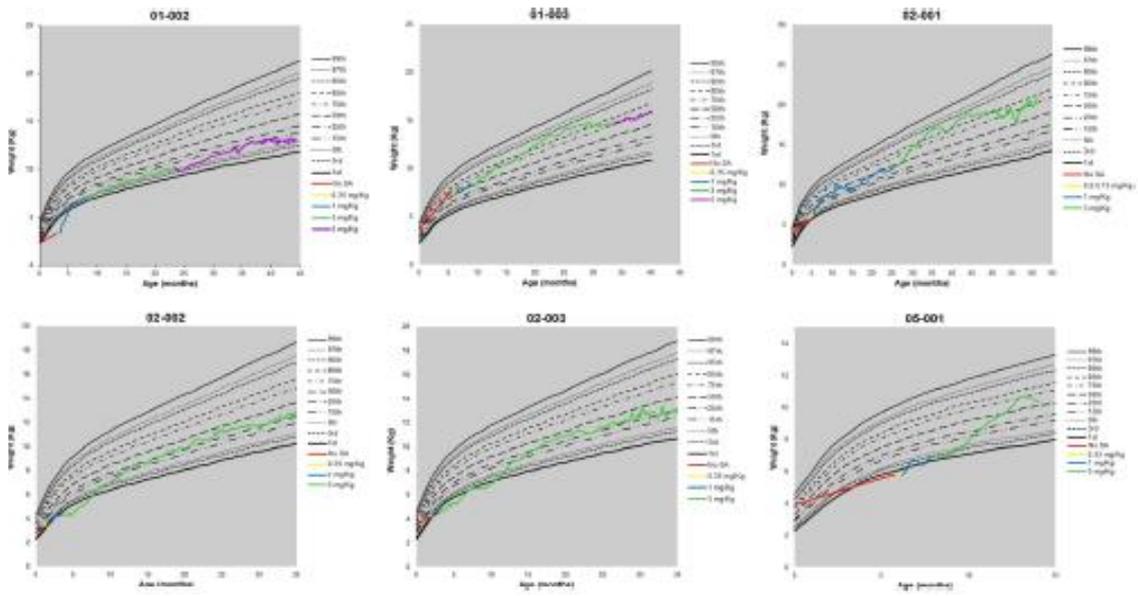
**Figura 7: Doentes vivos à data da última avaliação**



Fonte: Extraído de referência 1

- 5.67. De acordo com o titular de AIM, todos os 5 doentes vivos a receber tratamento se encontram a residir no domicílio e com um desenvolvimento normal (físico ou social). Todos apresentaram melhorias dos sintomas gastrointestinais e redução da hepatomegalia e esplenomegalia.
- 5.68. Todos os 6 doentes que sobreviveram até aos 12 meses de idade mostraram aumentos no percentil de desenvolvimento estado-ponderal. A análise de extensão aos 24 meses de idade mostrou que cinco doentes apresentavam um percentil de peso para a idade próximo dos 75%, dois doentes apresentavam um percentil de peso para a idade próximo dos 25%, e um doente apresentava um percentil de peso para a idade próximo dos 5%. Na última avaliação disponível, incluindo 5 doentes, o percentil mediano de peso para a idade era de 31,8%.
- 5.69. As curvas de crescimento individual dos 6 doentes que sobreviveram até aos 12 meses de idade são mostradas na Figura 8.

**Figura 8: Curvas de crescimento individual dos 6 doentes que atingiram o endpoint primário**



Fonte: Extraído de referência 3

5.70. A proporção de doentes com subnutrição nos doentes que sobreviveram até à idade de 12 meses é apresentada na Tabela 8.

**Tabela 8: Proporção de doentes com subnutrição**

	Time point					
	Baseline	Week 2	Week 4	Week 12	Week 24	Week 48
Stunting						
Patients meeting criteria/evaluated, n/N*	4/8	3/7	3/6	1/6	2/5	1/4
Proportion meeting criteria	50%	43%	50%	17%	40%	25%
Wasting						
Patients meeting criteria/evaluated, n/N	2/8	2/7	0/6	1/6	1/5	0/4
Proportion meeting criteria	25%	29%	0%	17%	20%	0%
Underweight						
Patients meeting criteria/evaluated, n/N	2/8	3/7	2/6	3/6	3/5	0/4
Proportion meeting criteria	25%	43%	33%	50%	60%	0%
No stunting or wasting and not underweight						
Patients meeting criteria/evaluated, n/N	3/8	3/7	3/6	3/6	2/5	3/4
Proportion meeting criteria	38%	43%	50%	50%	40%	75%

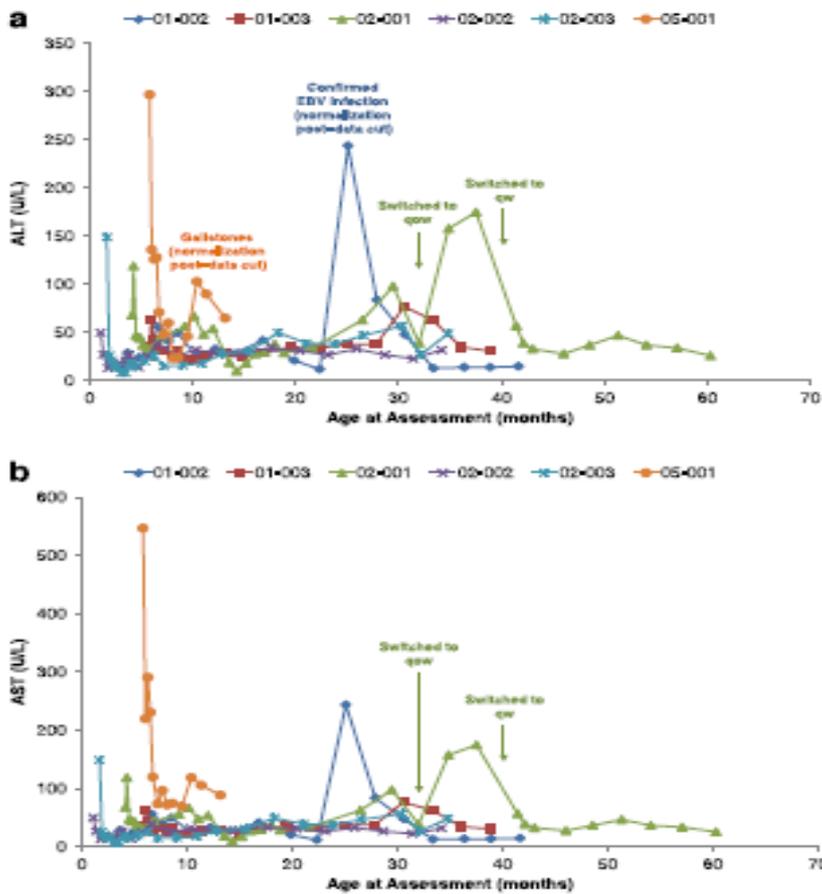
\* Data were available for 8 patients at baseline.

Fonte: Extraído de referência 3

5.71. Foram observadas rápidas reduções da ALT, AST e bilirrubinas com a dose inicial de 0,35 mg por quilograma de peso corporal de sebelipase alfa. A ALT normalizou em 4 dos 6 doentes entre as semanas 1 e 5 de tratamento.

5.72. À data do *cut-off* da análise dos 24 meses de idade, observava-se uma redução de 67% nos níveis de ALT, e de 67% nos níveis de AST. Estes dados podem ser observados na Figura 9 e Tabela 9.

Figura 9: *Variação individual das transaminases séricas com sebelipase alfa*



Fonte: Extraído de referência 3

**Tabela 9: Variação das transaminases, bilirrubina e gama-glutamiltanspetidase**

	Observed value*		Change from baseline*	
	Mean (SD)	Median (range)	Mean (SD)	Median (range)
ALT, U/L				
Baseline	130.1 (95.5)	145.0 (16.0 to 297.0)	—	—
Week 2	95.0 (90.9)	45.0 (21.0 to 241.0)	-60.0 (84.3)	-23.0 (-171.0 to 15.0)
Week 4	34.0 (22.8)	31.0 (14.0 to 71.0)	-85.8 (93.0)	-33.0 (-226.0 to -4.0)
Week 6	27.0 (16.1)	32.0 (8.0 to 48.0)	-92.8 (101.7)	-36.0 (-249.0 to -3.0)
Week 12	28.2 (10.6)	27.0 (15.0 to 44.0)	-91.6 (113.6)	-24.0 (-273.0 to -4.0)
Week 24	44.2 (28.8)	39.0 (15.0 to 90.0)	-65.2 (101.1)	-11.0 (-207.0 to 34.0)
Week 48	28.5 (0.6)	28.5 (28.0 to 29.0)	-34.0 (59.6)	-13.5 (-121.0 to 12.0)
Week 60	34.3 (5.7)	33.0 (29.0 to 42.0)	-28.3 (62.9)	-10.5 (-118.0 to 26.0)
Week 72	34.8 (11.9)	34.0 (21.0 to 50.0)	-27.8 (48.3)	-8.5 (-99.0 to 5.0)
Week 96	82.0 (91.5)	38.0 (27.0 to 244.0)	18.4 (125.7)	-5.0 (-111.0 to 228.0)
Week 120	46.8 (14.3)	48.0 (27.0 to 63.0)	-16.8 (50.6)	-23.0 (-92.0 to 32.0)
Week 144	60.2 (65.4)	32.0 (14.0 to 175.0)	-3.4 (73.7)	-4.0 (-100.0 to 107.0)

Kanuma (Sebelipase Alfa)

Week 168		24.0 (12.7)	24.0 (15.0 to 33.0)		-18.0 (24.0)	-18.0 (-35.0 to -1.0)
Week 192		37.0 (NA)	37.0 (37.0 to 37.0)		-31.0 (NA)	-31.0 (-31.0 to -31.0)
Week 216		37.0 (NA)	37.0 (37.0 to 37.0)		-31.0 (NA)	-31.0 (-31.0 to -31.0)
Week 240		26.0 (NA)	26.0 (26.0 to 26.0)		-42.0 (NA)	-42.0 (-42.0 to -42.0)
AST, U/L						
Baseline		293.78 (256.06)	125.00 (71.0 to 716.0)		—	—
Week 2		123.50 (112.63)	77.00 (49.0 to 291.0)		-91.50 (110.00)	-42.50 (-256.0 to -25.0)
Week 4		69.75 (36.95)	62.00 (35.0 to 120.0)		-139.5 (192.42)	-55.50 (-427.0 to -20.0)
Week 6		50.00 (19.20)	48.00 (25.0 to 74.0)		-136.2 (188.85)	-62.00 (-473.0 to -31.0)
Week 12		50.20 (18.13)	44.00 (33.0 to 75.0)		-136.00 (188.39)	-61.00 (-472.0 to -27.0)
Week 24		62.60 (32.89)	56.00 (28.0 to 106.0)		-113.60 (185.84)	-57.00 (-441.0 to 15.0)
Week 48		39.00 (5.72)	39.50 (32.0 to 45.0)		-44.50 (14.25)	-43.50 (-62.0 to -29.0)
Week 60		45.25 (9.54)	43.00 (37.0 to 58.0)		-38.25 (18.89)	-41.50 (-57.0 to -13.0)
Week 72		54.3 (9.9)	59.0 (43.0 to 61.0)		-32.0 (19.5)	-33.0 (-51.0 to -12.0)
Week 96		74.2 (43.8)	47.0 (42.0 to 142.0)		-17.6 (48.2)	-30.0 (-49.0 to 67.0)
Week 120		61.6 (17.2)	58.0 (46.0 to 90.0)		-30.2 (21.2)	-25.0 (-62.0 to -4.0)

Kanuma (Sebelipase Alfa)

Week 144		84.0 (86.0)	49.5 (26.0 to 211.0)		-7.3 (62.6)	-33.0 (-49.0 to 86.0)
Week 168		55.0 (NA)	55.0 (55.0 to 55.0)		-70.0 (NA)	-70.0 (-70.0 to -70.0)
Week 192		58.0 (NA)	58.0 (58.0 to 58.0)		-67.0 (NA)	-67.0 (-67.0 to -67.0)
Week 216		72.0 (NA)	72.0 (72.0 to 72.0)		-53.0 (NA)	-53.0 (-53.0 to -53.0)
Week 240		41.0 (NA)	41.0 (41.0 to 41.0)		-84.0 (NA)	-84.0 (-84.0 to -84.0)
Bilirubin, μmol/L						
Baseline		130.67 (200.61)	28.95 (3.0 to 464.0)		—	—
Week 2		133.73 (261.61)	10.00 (3.0 to 600.4)		40.19 (78.13)	1.71 (0.0 to 157.4)
Week 4		6.94 (4.68)	4.00 (3.0 to 13.7)		-9.30 (16.66)	-1.50 (-34.2 to 0.0)
Week 6		4.97 (2.89)	4.00 (2.0 to 9.0)		-11.26 (20.00)	-2.00 (-41.00 to 0.0)
Week 12		4.78 (3.78)	3.57 (2.0 to 10.0)		-14.59 (24.40)	-1.00 (-42.8 to 0.0)
Week 24		2.83 (1.36)	2.00 (2.0 to 5.1)		-12.69 (20.09)	-3.50 (-42.8 to -1.0)
Week 48		2.25 (0.50)	2.00 (2.0 to 3.0)		-2.67 (2.52)	-3.00 (-5.0 to 0.0)
Week 60		2.50 (0.58)	2.50 (2.0 to 3.0)		-2.33 (2.08)	-3.00 (-4.0 to 0.0)
GGT, U/L						

Kanuma (Sebelipase Alfa)

Baseline		179.75 (335.0)	46.50 (14.0 to 1000.0)		—	—
Week 2		290.67 (349.94)	138.00 (43.0 to 691.0)		-133.67 (163.64)	-107.00 (-309.0 to 15.0)
Week 4		97.00 (108.9)	41.0 (14.0 to 268.0)		-169.80 (319.87)	-6.00 (-732.0 to 20.0)
Week 6		73.40 (75.34)	73.4 (15.0 to 194.0)		-193.40 (346.29)	-23.00 (-806.0 to 1.0)
Week 12		48.40 (51.30)	14.0 (10.0 to 122.0)		-218.40 (372.20)	-40.00 (-878.0 to 0.0)
Week 24		69.60 (125.47)	15.0 (10.0 to 294.0)		-176.20 (301.55)	-30.0 (-706.0 to -2.0)
Week 48		11.67 (3.06)	11.0 (9.0 to 15.0)		-58.67 (70.87)	-32.0 (-139.0 to -5.0)
Week 60		11.67 (2.31)	13.0 (9.0 to 13.0)		-58.67 (69.37)	-34.0 (-137.0 to -5.0)

ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; GGT =  $\gamma$ -glutamyltransferase; NA = not applicable.

\*To convert ALT, AST, and GGT to SI units ( $\mu$ kat/L), multiply numbers by 0.0167; † Data were available for 8 patients at baseline.

Fonte: Extraído de referência 3

5.73. De acordo com o Titular de AIM, observava-se hipertrigliceridemia em 4 dos 6 doentes com determinações basais disponíveis. Na análise primária, todos os 4 doentes tinham normalizado os níveis de triglicéridos. O colesterol HDL encontrava-se baixo, basalmente ou na primeira determinação disponível, nos 6 doentes sobreviventes, e aumentou em 5 doentes durante o tratamento com sebelipase alfa. O colesterol LDL diminuiu em 5 dos 6 doentes durante o tratamento com sebelipase alfa, tendo normalizado nos 2 doentes que apresentavam, basalmente ou na primeira determinação disponível, níveis de colesterol LDL elevados. O Titular de AIM não apresenta dados em relação aos parâmetros lipídicos.

### Segurança

5.74. Foram observados eventos adversos em 9/9 doentes (100%) no grupo sebelipase alfa. Eventos adversos graves ocorreram em 9/9 doentes (100%) no grupo sebelipase alfa. Reações associadas à infusão ocorreram em 5/9 doentes (56%) no grupo sebelipase alfa, e em 4/30 doentes (13%) no grupo placebo (Tabela 6).

5.75. Eventos adversos conduzindo a interrupção do tratamento ocorreram em 0/9 doentes (0%) no grupo sebelipase alfa. De acordo com o Titular de AIM, não ocorreram mortes relacionadas com o tratamento. Não são fornecidos dados de segurança comparativa.

5.76. Os eventos adversos mais frequentes são descritos na Tabela 10.

**Tabela 10: Eventos adversos mais frequentes**

System/organ/class, preferred term	All treated patients (N=9)	
	Events, no.	Patients, n (%)
Any TEAE	461	9 (100)
Gastrointestinal disorders	93	8 (89)
Diarrhea	39	6 (67)
Vomiting	32	6 (67)
Teething	3	2 (22)
Gastroesophageal reflux disease	2	2 (22)
Metabolism and nutrition disorders	29	6 (67)

## Kanuma (Sebelipase Alfa)

Decreased appetite	5	2 (22)
Dehydration	3	2 (22)
Vitamin D deficiency	3	2 (22)
Vitamin K deficiency	3	2 (22)
Vitamin E deficiency	2	2 (22)
Metabolic acidosis	2	2 (22)
Skin and subcutaneous tissue disorders	35	6 (67)
Rash	9	2 (22)
Urticaria	8	3 (33)
Dermatitis, diaper	7	4 (44)
Eczema	3	3 (33)
Erythema	2	2 (22)
Infections and infestations	101	6 (67)
Rhinitis	20	5 (56)
Nasopharyngitis	8	5 (56)
Gastroenteritis	7	2 (22)
Catheter-site infection	6	3 (33)
Device-related infection	6	3 (33)
Pharyngitis	5	3 (33)
Ear infection, viral	3	2 (22)
Viral infection	3	2 (22)
Bronchiolitis	2	2 (22)
Upper respiratory tract infection	2	2 (22)
Varicella	2	2 (22)

Kanuma (Sebelipase Alfa)

Ear infection	2	2 (22)
Hand-foot-and-mouth disease	2	2 (22)
Urinary tract infection	2	2 (22)
General disorders and administration-site conditions	82	6 (67)
Pyrexia	57	5 (56)
Hyperthermia	3	2 (22)
Irritability	2	2 (22)
Blood and lymphatic system disorders	10	6 (67)
Anemia	5	4 (44)
Iron deficiency anemia	2	2 (22)
Lymphadenopathy	2	2 (22)
Cardiac disorders	10	5 (56)
Tachycardia	6	2 (22)
Bradycardia	2	2 (22)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	33	6 (67)
Cough	20	4 (44)
Rhinorrhea	4	2 (22)
Vascular disorders	7	4 (44)
Pallor	2	2 (22)
Congenital, familial, and genetic disorders	3	3 (33)
Hydrocele	2	2 (22)
Ear and labyrinth disorders	5	2 (22)
Ear pain	4	2 (22)
Eye disorders	3	3 (33)

Conjunctivitis	2	2 (22)
----------------	---	--------

Fonte: Extraído de referência 3

5.77. Um total de 4/9 doentes (44,4%) no grupo sebelipase alfa teve um ou mais testes de anticorpos anti-fármaco positivos. De acordo com o Titular de AIM, os títulos foram sustidos em apenas um doente. Dois dos 4 doentes apresentaram anticorpos neutralizantes. Num destes dois doentes a dose de sebelipase alfa teve de ser aumentada para 5 mg por quilograma de peso corporal devido a preocupações sobre a taxa de aumento de peso.

## 6. Avaliação da evidência por *outcome*

6.1. O benefício adicional da sebelipase alfa foi depois analisado para cada *outcome*. A qualidade da evidência por *outcome* é apresentada na Tabela 8.

### Sub-população 1 (lactentes com deficiência de lipase ácida lisossomal)

6.2. Na sub-população 1 (Tabela 1), só existem dados comparativos em relação à mortalidade global. Na análise primária, constatou-se que 6/9 doentes (67%; IC95% 29,9 a 92,5) estavam vivos na idade de 12 meses, e todos os 6 doentes estavam vivos a 10 de Junho de 2014 (idades de 12,0 - 15,7 - 15,8 - 20,4 - 25,1 - e 42,2 meses). A sobrevivência aos 12 meses de idade no grupo controlo histórico (n=21) foi de 0% (IC95% 0 a 16,1). Não existem dados das características basais da população incluída na coorte histórica.

### Sub-população 2 (crianças e adultos com deficiência de lipase ácida lisosso-mal)

#### *Mortalidade global*

6.3. Não foi submetida evidência comparativa em relação ao *outcome* mortalidade global.

#### *Mortalidade cardiovascular*

6.4. Não foi submetida evidência comparativa em relação ao *outcome* mortalidade cardiovascular.

#### *Mortalidade por insuficiência hepática*

- 6.5. Não foi submetida evidência comparativa em relação ao *outcome* mortalidade por insuficiência hepática.

***Taxa de transplante hepático***

- 6.6. Não foi submetida evidência comparativa em relação ao *outcome* taxa de transplante hepático.

***Taxa de insuficiência hepática***

- 6.7. Não foi submetida evidência comparativa em relação ao *outcome* taxa de insuficiência hepática.

***Variação da fibrose hepática***

- 6.8. Não foi submetida evidência comparativa confiável em relação ao *outcome* variação da fibrose hepática. Apenas existem dados de biópsia hepática em 26/66 doentes (39,4%) randomizados.

***Variação da gordura hepática***

- 6.9. Observou-se uma diminuição da gordura hepática avaliada por ressonância magnética. Observou-se uma variação da gordura hepática de  $-32,0 \pm 26,8\%$  no grupo sebelipase alfa, e de  $-4,2 \pm 15,6\%$  no grupo placebo ( $p < 0,001$ ).

***Taxa de eventos cardiovasculares***

- 6.10. Não foi submetida evidência comparativa em relação ao *outcome* taxa de eventos cardiovasculares.

***Qualidade de vida por escala validada***

- 6.11. Não foi submetida evidência comparativa em relação ao *outcome* qualidade de vida.

***Variação do crescimento***

- 6.12. Não foi submetida evidência comparativa em relação ao *outcome* variação de crescimento.

***Variação das transaminases***

- 6.13. O tratamento com sebelipase alfa esteve associado a uma redução nos níveis de transaminase séricos. Na análise primária, observou-se normalização dos níveis de ALT em 11/36 doentes (31%) no grupo sebelipase alfa, e em 2/30 doentes (7%) no grupo placebo ( $p = 0,03$ ).

#### ***Varição do colesterol LDL***

6.14. O tratamento com sebelipase alfa esteve associado a uma redução nos níveis de colesterol LDL. Na análise primária, observou-se uma redução nos níveis de colesterol LDL de  $-28,4 \pm 22,3\%$  no grupo sebelipase alfa, e de  $-6,2 \pm 13,0\%$  no grupo placebo ( $p < 0,001$ ).

#### ***Varição do colesterol HDL***

6.15. O tratamento com sebelipase alfa esteve associado a um aumento nos níveis de colesterol HDL. Na análise primária, observou-se um aumento nos níveis de colesterol HDL de  $+19,6 \pm 16,8\%$  no grupo sebelipase alfa, e de  $+0,3 \pm 12,4\%$  no grupo placebo ( $p < 0,001$ ).

#### ***Eventos adversos***

6.16. O tratamento com sebelipase alfa não esteve associado a um aumento no número de eventos adversos. Foram observados eventos adversos em 31/36 doentes (86%) no grupo sebelipase alfa, e em 28/30 doentes (93%) no grupo placebo.

#### ***Eventos adversos graves***

6.17. Não se observaram diferenças significativas entre grupos em relação à incidência de eventos adversos graves. Eventos adversos graves ocorreram em 2/36 doentes (6%) no grupo sebelipase alfa, e em 1/30 doentes (3%) no grupo placebo.

#### ***Interrupção do tratamento por eventos adversos***

6.18. Não foram observadas interrupções do tratamento por eventos adversos. Eventos adversos conduzindo a pausa do tratamento ocorreram em 1/36 doentes (3%) no grupo sebelipase alfa, e em 0/30 doentes (0%) no grupo placebo.

#### ***Taxa de reações infusionais***

6.19. Não se observaram diferenças significativas entre grupos em relação à taxa de reações infusionais. Reações associadas à infusão ocorreram em 2/36 doentes (6%) no grupo sebelipase alfa, e em 4/30 doentes (13%) no grupo placebo.

## 7. Qualidade da evidência submetida

- 7.1. Consideraram-se as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.
- 7.2. A qualidade da evidência para a sub-população 1 (lactentes com *deficiência de lipase ácida lisossomal*) foi inicialmente classificada como baixa (estudo observacional); a classificação da qualidade da evidência foi aumentada em dois níveis devido à magnitude do efeito.
- 7.3. A qualidade da evidência para a sub-população 2 foi classificada como baixa para todos os *outcomes* (ver Tabela 11). A qualidade global da evidência foi classificada como baixa. Esta classificação significa baixa certeza de resultados. A nossa confiança nas estimativas de efeito é limitada. O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

## 8. Avaliação e comentários à evidência submetida

- 8.1. Analisou-se o benefício adicional da sebelipase alfa na indicação “*terapêutica de substituição enzimática (TSE) prolongada em doentes de todas as idades com deficiência de lipase ácida lisossomal (LAL)*”.
- 8.2. Avaliou-se a evidência submetida sobre a eficácia e segurança comparativa da sebelipase alfa que incluiu dois estudos: um estudo de fase 3, randomizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 66 doentes com deficiência de lipase ácida lisossomal, com idades entre os 4 e os 58 anos, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem sebelipase alfa (n=36) ou placebo (n=30), e avaliou a percentagem de doentes que normalizaram os níveis de alanina aminotransferase, e um estudo de fase 2/3, não randomizado, de braço único, que incluiu 9 lactentes com deficiência de lipase ácida lisossomal, que receberam sebelipase alfa, e avaliou a sobrevivência global aos 12 meses de idade, tendo comparado os dados desta coorte com os de uma coorte histórica não tratada.
- 8.3. Os critérios de avaliação definidos previam a avaliação do benefício adicional da sebelipase alfa em lactentes com deficiência de lipase ácida lisossomal, em que o comparador era os melhores cuidados de suporte (sub-população 1), e em crianças e adultos com deficiência de lipase ácida

lisossomal, em que o comparador era também os melhores cuidados de suporte (sub-população 2).

#### **Lactentes com deficiência de lipase ácida lisossomal**

- 8.4. Em relação à sub-população 1, o estudo considerado relevante foi o estudo de fase 2/3, não randomizado, de braço único, que incluiu 9 lactentes com deficiência de lipase ácida lisossomal, que receberam sebelipase alfa, e avaliou a sobrevivência global aos 12 meses de idade, tendo comparado os dados desta coorte com os de uma coorte histórica não tratada. Notou-se que 67% (IC95% 29,9 a 92,5) dos doentes tratados com sebelipase alfa estavam vivos na idade de 12 meses, enquanto no grupo controlo histórico (n=21) estavam vivos 0% (IC95% 0 a 16,1), significando uma redução do risco de morte de 67% (risco relativo 0,333; IC95% 0,132 a 0,840; p= 0,0198). Na análise a 28 de agosto de 2016 (última análise disponível) encontravam-se vivos e a receber terapêutica com sebelipase alfa 5 doentes (56%), tendo já todos os doentes ultrapassado os 3 anos de vida. Notou-se também que embora a redução da mortalidade seja considerável, o facto de o Titular de AIM não fornecer dados sobre as características basais da população controlo dificulta a interpretação dos resultados. Considerou-se que o facto de o estudo LAL-1-NH01 (estudo controlo) ter incluído doentes em 1985 (comparado com 2010 no estudo LAL-CL03) pode levantar questões sobre a comparabilidade das duas populações. Tomou-se nota de que não existem dados comparativos para nenhum dos outros *outcomes* definidos nos critérios de avaliação definidos. Contudo, considerou-se que devido à magnitude do efeito os resultados deste estudo, em termos de sobrevivência global, eram confiáveis.
- 8.5. Considera-se que não é possível avaliar o valor terapêutico da sebelipase alfa nos lactentes com deficiência de LAL sem história de deterioração clínica rapidamente progressiva antes dos 6 meses de idade, que tenham recebido ou estejam em preparação para receberem um transplante hepático ou de células estaminais, porque doentes nessas circunstâncias foram excluídos por protocolo dos respetivos estudos clínicos.

### Crianças e adultos com deficiência de lipase ácida lisossomal

- 8.6. Em relação à sub-população 2, a considerou-se como relevante um estudo de fase 3, randomizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 66 doentes com deficiência de lipase ácida lisossomal, com idades entre os 4 e os 58 anos, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem sebelipase alfa (n= 36) ou placebo (n=30), e avaliou a percentagem de doentes que normalizaram os níveis de alanina aminotransferase. Notou-se que existiam diferenças entre grupos nas características basais que podem influenciar os resultados. Os doentes no grupo sebelipase alfa tiveram doença diagnosticada numa idade mais tardia (a idade média na altura do diagnóstico foi de  $8\pm 8$  anos no grupo sebelipase alfa, e  $5\pm 5$  anos no grupo placebo), e este facto pode indiciar maior gravidade da doença na população mais jovem. Este facto favoreceria o grupo sebelipase alfa. Existem também diferenças entre grupos em características basais de importância indeterminada, por exemplo, mais doentes no grupo controlo eram de raça branca (75% no grupo sebelipase alfa e 93% no grupo placebo eram de raça branca), e o grupo sebelipase alfa apresentava níveis de colesterol LDL mais baixos (o colesterol LDL médio era de  $189,9\pm 57,2$  mg/dL no grupo sebelipase alfa, e de  $229,5\pm 70,0$  mg/dL no grupo placebo), e tinha mais doentes medicados com estatinas (39% no grupo sebelipase alfa e 30% no grupo placebo estavam medicados com estatinas).
- 8.7. Neste estudo constatou-se normalização dos níveis de ALT em 11/36 doentes (31%) no grupo sebelipase alfa, e em 2/30 doentes (7%) no grupo placebo ( $p=0,03$ ). Notou-se que se observou uma diminuição da gordura hepática avaliada por ressonância magnética de  $-32,0\pm 26,8\%$  no grupo sebelipase alfa, e de  $-4,2\pm 15,6\%$  no grupo placebo ( $p<0,001$ ). Por *outcome*, o tratamento com sebelipase alfa esteve associado a uma melhoria nos valores de transaminases, uma redução dos níveis de colesterol LDL, um aumento dos níveis de colesterol HDL, e uma redução da gordura hepática avaliada por ressonância magnética; não mostrou diferenças significativas em relação ao controlo em relação aos *outcomes* de segurança (eventos adversos, eventos adversos graves, interrupção do tratamento por eventos adversos, e reações infusionais), e não foi possível comparar em relação aos *outcomes* mortalidade global, mortalidade cardiovascular, mortalidade por insuficiência hepática, taxa de transplante hepático, taxa de insuficiência hepática, variação da fibrose hepática, taxa de eventos cardiovasculares, evolução estado-ponderal, e qualidade de vida. Contudo, considerou-se que o efeito observado em *outcomes* sub-rogados não demonstra o efeito em *outcomes* clínicos como, por exemplo, desenvolvimento de cirrose, carcinoma

hepatocelular, necessidade de transplante hepático, eventos cardiovasculares, ou morte. Assim, considera-se que a relevância clínica das diferenças observadas é incerta.

- 8.8. O estudo foi desenhado para ter poder estatístico para demonstrar uma diferença no efeito dos tratamentos no *outcome* primário. Reconhece-se que o estudo pode não ter poder estatístico para demonstrar diferenças no efeito dos tratamentos nos outros 17 *outcomes* selecionados nos critérios de avaliação. Reconhece-se também que, pelo facto de não ter sido feito qualquer ajustamento para multiplicidade, o risco de um erro de tipo I está inflacionado.
- 8.9. Considera-se que não é possível avaliar o valor terapêutico acrescentado da sebelipase alfa nas crianças e adultos com deficiência de LAL, que tenham idade superior a 58 anos, que não tenham evidência de envolvimento hepático ou apenas de disfunção hepática mínima (definida como um valor de actividade de TGP inferior a 1,5 vezes o limite superior do intervalo de normalidade do laboratório de referência), que tenham recebido um transplante hepático, ou que apresentem disfunção hepática grave (Child-Pugh C) porque doentes nessas circunstâncias ou não foram incluídos, ou foram excluídos por protocolo dos respetivos estudos clínicos. Assim, não há evidência de benefício terapêutico para (i) pacientes com D-LAL e idade superior a 58 anos, qualquer que seja a sua apresentação clínica; (ii) pacientes com D-LAL que tenham recebido um transplante hepático ou que tenham evidência de disfunção hepática grave (Child-Pugh classe C), qualquer que seja a sua idade; (iii) pacientes com D-LAL sem evidência de disfunção hepática ou com disfunção hepática mínima, definidas como actividade plasmática de TGP inferior a 1,5 vezes o limite superior do intervalo de normalidade do laboratório de referência. A demonstração de benefício clínico do tratamento enzimático em pacientes nestas condições, que não foram incluídos nos ensaios clínicos da sebelipase alfa, carece de estudos apropriados.
- 8.10. Considera-se que com base em princípios teóricos de genética populacional, a prevalência esperada de D-LAL — pelo menos em populações caucasianas europeias ou de origem europeia —, é significativamente superior à observada. Na falta de estudos epidemiológicos adequados, a suposição de que aquela diferença se deva, mais provavelmente, a mortalidade precoce, é meramente especulativa. O conhecimento recente da epidemiologia de outras doenças raras e ultra-raras devidas a deficiência de actividade de enzimas lisossomais, mostra que existem formas relativamente frustres dessas doenças, com expressão clínica mais tardia, associadas a níveis de actividade enzimática residual mais elevados, que estão subdiagnosticadas. Contudo, a limitação

da indicação para tratamento enzimático da D-LAL apenas a pacientes com menos de 58 anos de idade não tem que ver com a questão epidemiológica, mas sim com a distribuição etária dos pacientes incluídos nos ensaios clínicos randomizados da sebelipase alfa, o mais velho dos quais tinha aquela idade. (atendendo ao tempo cumulativo de tratamento com sebelipase alfa do mais velho dos participantes nos respectivos ensaios clínicos, seria aceitável que o critério de limite etário fosse alargado para os 60 anos de idade.)

- 8.11. Considera-se que são pertinentes, também a este propósito, os comentários anteriores sobre os critérios de inclusão/exclusão utilizados nos ensaios clínicos da sebelipase alfa, neste caso particular dos que incluíram lactentes com atraso de crescimento ou outra evidência clínica de D-LAL com progressão rápida antes dos 6 meses de idade (“doença de Wolman”): não há qualquer demonstração empírica de benefício do tratamento enzimático em lactentes ou crianças com diagnóstico de D-LAL, que não tenham manifestações clínicas sugestivas da doença de Wolman. Sendo admissível que a existência de história de doença de Wolman na fratria seja usada como critério de presunção dessa forma de apresentação da D-LAL em recém-nascidos ou lactentes assintomáticos, com diagnóstico confirmado por análise enzimática ou estudo genético, já na ausência de evidência clínica ou familiar de doença de Wolman, o eventual benefício do tratamento enzimático pré-sintomático de lactentes e crianças com diagnóstico de D-LAL não foi objecto de qualquer estudo clínico. A eventual indicação da sebelipase alfa como terapêutica adicional no tratamento de pacientes com doença de Wolman que tenham recebido um transplante hepático ou de células estaminais, igualmente carece de estudos clínicos apropriados.
- 8.12. Reconhece-se que em doenças raras e ultra-raras é particularmente difícil desenhar ensaios clínicos que produzam evidência estatisticamente robusta de segurança e de eficácia terapêuticas, mas essa limitação não pode fundamentar a utilização de critérios de avaliação menos rigorosos, que possam levar à aprovação para uso clínico de medicamentos cuja segurança e eficácia estejam associadas a elevado grau de incerteza.

## 9. Valor terapêutico acrescentado

- 9.1. Analisou-se o benefício adicional da sebelipase alfa na indicação “*terapêutica de substituição enzimática (TSE) prolongada em doentes de todas as idades com deficiência de lipase ácida lisossomal (LAL)*”.
- 9.2. Concluiu-se que existe sugestão de valor terapêutico adicional não quantificável em crianças e adultos com deficiência de lipase ácida lisossomal, e que existe demonstração de valor terapêutico acrescentado major da sebelipase alfa em doentes lactentes com deficiência de lipase ácida lisossomal.
- 9.3. Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:
- 9.3.1. Um estudo de fase 3, randomizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 66 doentes com deficiência de lipase ácida lisossomal, com idades entre os 4 e os 58 anos, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem sebelipase alfa (n= 36) ou placebo (n=30), mostrou que a sebelipase alfa reduziu a gordura hepática;
  - 9.3.2. Por *outcome*, o tratamento com sebelipase alfa esteve associado a uma melhoria nos valores de transaminases, uma redução dos níveis de colesterol LDL, um aumento dos níveis de colesterol HDL, e uma redução da gordura hepática avaliada por ressonância magnética; não mostrou diferenças significativas em relação ao controlo em relação aos *outcomes* de segurança (eventos adversos, eventos adversos graves, interrupção do tratamento por eventos adversos, e reações infusionais), e não foi possível comparar em relação aos *outcomes* mortalidade global, mortalidade cardiovascular, mortalidade por insuficiência hepática, taxa de transplante hepático, taxa de insuficiência hepática, variação da fibrose hepática, taxa de eventos cardiovasculares, evolução estado-ponderal, e qualidade de vida;
  - 9.3.3. A relevância clínica das diferenças observadas nos efeitos dos tratamentos é incerta;
  - 9.3.4. Um estudo de fase 2/3, não randomizado, de braço único, que incluiu 9 lactentes com deficiência de lipase ácida lisossomal, que receberam sebelipase alfa, mostrou que a sebelipase alfa reduziu a mortalidade em relação a uma coorte histórica não tratada.
- 9.4. Não existe evidência que suporte a utilização de sebelipase alfa em crianças e adultos com deficiência de lipase ácida lisossomal e idade superior a 58 anos, que não tenham evidência de envolvimento hepático ou que apresentem apenas disfunção hepática mínima (definida como um valor de actividade de TGP inferior a 1,5 vezes o limite superior do intervalo de normalidade do

laboratório de referência), que tenham recebido um transplante hepático, ou que apresentem disfunção hepática grave (Child-Pugh classe C);

- 9.5. Não existe evidência que suporte a utilização de sebelipase alfa em lactentes sem história de evolução rapidamente progressiva antes dos 6 meses de idade, ou que tenham recebido um transplante hepático ou de células estaminais.

## 10. Avaliação económica

- 10.1. Foi realizada uma avaliação económica do sebelipase alfa para a terapêutica de substituição enzimática (TSE) prolongada em doentes de todas as idades com deficiência de lipase ácida lisossomal (LAL), na perspetiva do SNS.
- 10.2. O comparador para as duas análises foram os melhores cuidados de suporte (BSC), considerando-se as terapêuticas hipolipemiantes, a vitamina E e o transplante hepático. Foi excluído o transplante das células estaminais hematopoiéticas como um componente dos melhores cuidados de suporte por ter uma elevada morbilidade e mortalidade associadas.
- 10.3. Foram consideradas duas populações diferentes, uma população de lactentes e uma população pediátrica/adulta, tendo sido desenvolvidos modelos separados para cada uma delas.
- 10.4. No modelo de Markov para a população de lactentes, as probabilidades de transição incluem:
- (i) o risco de mortalidade mensal associado à Deficiência de LAL;
  - (ii) o risco de mortalidade mensal associado a mortes naturais (não associadas à deficiência de LAL). O risco de mortalidade mensal associada à Deficiência de LAL é baseado, para os doentes tratados, na sobrevivência observada no estudo não randomizado, de braço único, LAL-CL03, sobre 9 crianças com menos de 8 meses, que avaliou a sobrevivência aos 12 meses (67%); e, para os doentes não tratados, no estudo LAL-1-NH01 sobre a história natural da doença.
- 10.5. No modelo de Markov para a população pediátrica/adulta, a idade no início do estudo é assumida como sendo 11 anos de idade. O modelo incorpora estádios relacionados com a fibrose, risco de hepatite crónica compensada ou descompensada, transplante de fígado e morte. A eficácia do tratamento foi medida através do ensaio clínico randomizado LAL-CL02, que incluiu 66 doentes com LAL. O horizonte temporal considerado nas duas análises foi o tempo de vida dos doentes.
- 10.6. Dada a não existência de estudos publicados sobre análises custo-utilidade para avaliação da deficiência de LAL, foram usados valores de utilidade de doenças hepáticas crónicas análogas.

Estes valores foram considerados como decréscimos de utilidades, deduzidos através de um modelo multiplicativo, às utilidades constantes das normas do EQ-5D-3L da população portuguesa.

10.7. Foram considerados custos da medicação e da sua administração, e de um internamento de 1 mês nos cuidados intensivos para a população de lactentes) e da gestão da doença (a medição de recursos foi baseada na literatura).

## 11. Conclusões

11.1. Analisou-se o benefício adicional da sebelipase alfa na indicação *“terapêutica de substituição enzimática (TSE) prolongada em doentes de todas as idades com deficiência de lipase ácida lisossomal (LAL)”*.

11.2. Concluiu-se que existe sugestão de valor terapêutico adicional não quantificável em crianças e adultos com deficiência de lipase ácida lisossomal, e que existe demonstração de valor terapêutico acrescentado major da sebelipase alfa em doentes lactentes com deficiência de lipase ácida lisossomal.

11.3. De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas dos medicamentos e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

## 11. Referências bibliográficas

- 12.1. Oliveira Silva M, Marques N, Oliveira JP. Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório Farmacoterapêutico (Sebelipase alfa no tratamento de doentes com deficiência de lipase ácida lisossomal (LAL)). INFARMED IP. 29 de dezembro de 2017
- 12.2. Burton BK et al. A phase 3 trial of sebelipase alfa in lysosomal acid lipase deficiency. *N Engl J Med* 2015; 373:1010-1020
- 12.3. Jones SA et al. Survival in infants treated with sebelipase alfa for lysosomal acid lipase deficiency: an open-label, multicenter, dose escalation study. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12: 25
- 12.4. Balwani M et al. Clinical effect and safety profile of recombinant human lysosomal acid lipase in patients with cholesteryl ester storage disease. *Hepatology* 2013; 58: 950-957

# ANEXOS

Kanuma (Sebelipase Alfa)

Outcomes	Risco de viés					Comparação indireta	Imprecisão	Qualidade	Classificação <i>outcomes</i>	Nº estudos
	Alocação oculta adequada	Ocultação adequada	Inclusão incompleta	Reporte seletivo <i>outcomes</i>	Outros					
Mortalidade global	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		crítico	1
Mortalidade cardiovascular	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		crítico	1
Mortalidade por insuficiência hepática	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		crítico	1
Taxa de transplante hepático	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		crítico	0
Taxa de insuficiência hepática	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		crítico	
Variação da fibrose hepática	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		crítico	
Variação de gordura hepática	Sim	Sim	Não	Não	Sim*	Não	Não	Baixa	crítico	1
Taxa de eventos cardiovasculares	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		crítico	1
Taxa de doença aterosclerótica	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		crítico	1

Kanuma (Sebelipase Alfa)

Qualidade de vida avaliada por questionário validado	Sem dados		crítico							
Variação do crescimento	Sem dados		crítico							
Variação das transaminases	Sim	Sim	Não	Não	Sim*	Não	Não	Baixa	importante	
Variação do colesterol LDL	Sim	Sim	Não	Não	Sim*/**	Não	Não	Baixa	importante	
Variação do colesterol HDL	Sim	Sim	Não	Não	Sim*/**	Não	Não	Baixa	Importante	
Taxa de eventos adversos	Sim	Sim	Não	Não	Sim*	Não	Não	Baixa	importante	
Taxa de eventos adversos graves	Sim	Sim	Não	Não	Sim*	Não	Não	Baixa	crítico	
Taxa de interrupção da participação nos estudos por eventos adversos	Sim	Sim	Não	Não	Sim*	Não	Não	Baixa	importante	
Taxa de reações infusionais	Sim	Sim	Não	Não	Sim*	Não	Não	Baixa	importante	

\* Algumas características basais estavam desequilibradas entre grupos, por exemplo a idade à data de diagnóstico era 3 anos mais baixa no grupo placebo (8 vs 5 anos); por este motivo foi decidido baixar a classificação da qualidade da evidência em 2 níveis; \*\* Uma maior proporção de doentes no grupo sebelipase alfa estava medicado com estatinas

**Tabela 11. Tabela perfil de evidência por outcome (população crianças e adultos com deficiência de lipase ácida lisossomal – sub-população**