



## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de sebelipasa alfa (Kanuma®) en pacientes con déficit de lipasa ácida lisosomal

IPT, 4/2018. V1

Fecha de publicación: 9 de enero de 2018<sup>†</sup>

La deficiencia de lipasa ácida lisosomal (LAL) es una enfermedad metabólica rara, de herencia autosómica recesiva, caracterizada por la acumulación lisosomal de ésteres de colesterol y triglicéridos. Se estima que la prevalencia en Europa es de 0,2:10.000, lo que equivale a un total de no más de 10.000 pacientes (1), aunque de acuerdo a estudios genéticos podría ser menor, de 1:130.000 (2). De acuerdo a estos datos, el número de casos en España debería estar entre 90 y 370.

El déficit de LAL se debe a mutaciones en el gen LIPA que codifica para la enzima LAL, y que está localizado en el cromosoma 10q23.2-q23.3 (2). Se han identificado más de 40 mutaciones con pérdida o disminución de función. Existe información limitada en referencia a la variabilidad en la expresión y la progresión de la enfermedad, las mutaciones subyacentes y la actividad residual de la enzima.

La LAL juega un papel esencial en el metabolismo y la degradación de los ésteres de colesterol y triglicéridos, por lo que su ausencia o disminución conlleva el acúmulo de estos sustratos en los lisosomas, principalmente de hígado, intestino y vasos sanguíneos, lo que se asocia a complicaciones gastrointestinales, hepáticas y cardiovasculares que condicionan una significativa morbimortalidad (3,4,5).

La deficiencia de LAL tiene dos formas de expresión fenotípica (5, 6, 7, 8):

- Una forma de aparición precoz, en lactantes, severa y rápidamente progresiva, relacionada con ausencia completa de actividad de LAL y asociada a distintas mutaciones, conocida como enfermedad de Wolman., Las primeras manifestaciones clínicas aparecen en la primera semana de vida con retraso en el crecimiento, vómitos incesantes, distensión abdominal, esteatorrea y hepato-esplenomegalia. Puede aparecer hiperlipidemia, fibrosis hepática, elevación de las transaminasas, hiperbilirrubinemia, coagulopatía e hipoalbuminemia. La calcificación de las glándulas adrenales e insuficiencia cortico-adrenal son patognomónicas de la enfermedad. Suele ser mortal en los primeros 6 meses o en el primer año de vida.
- La Enfermedad por Acúmulo de Ésteres de Colesterol (CESD), que afecta a niños y adultos, con una edad media de aparición de los síntomas a los 5 años y un curso clínico más variable, según la actividad residual de LAL. Esta forma se asocia comúnmente, pero no exclusivamente, con la mutación del sitio de unión del exón 8 (c.894G>A). Los pacientes pueden presentar afectación hepática de grados diversos (elevación de las transaminasas, hepato-esplenomegalia, hiperbilirrubinemia, esteatosis, fibrosis o cirrosis, varices esofágicas, fallo hepático), hiperlipidemia y aterosclerosis, diarrea, pérdida de peso y calcificaciones en las

glándulas adrenales. Los individuos afectados por las formas más leves pueden tener una vida relativamente normal, dependiendo de la severidad de las manifestaciones clínicas. Los pacientes diagnosticados en edades más avanzadas pueden presentar un curso clínico más atenuado; sin embargo, no hay datos a largo plazo sobre la morbilidad y la mortalidad. Estos pacientes de aparición tardía pueden representar la mayor cohorte infradiagnosticada debido a la apariencia asintomática, más allá de la presencia de una hiperlipoproteinemia, hasta que la aparición de un accidente cerebrovascular, aneurisma, patología isquémica coronaria o muerte súbita nos conducen al diagnóstico (6).

Se trata una enfermedad infra diagnosticada o mal diagnosticada, ya que su presentación típica (hepatomegalia, hipertransaminasemia, dislipidemia con aumento de colesterol sérico total, aumento de colesterol LDL, aumento de triglicéridos y disminución de colesterol HDL) frecuentemente se confunde con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, hiperlipidemia familiar combinada, otras patologías hepáticas más comunes (enfermedad del hígado graso no alcohólico, esteatohepatitis no alcohólica) y otras enfermedades por almacenamiento.

Ante la sospecha de deficiencia de LAL, el diagnóstico de confirmación requiere (5, 8, 9):

- Medir la actividad de la enzima LAL en leucocitos o fibroblastos.
- Identificar las mutaciones en el gen LIPA. Cabe destacar que no todos los pacientes presentan la mutación c.894G>A (forma más común) y que algunas mutaciones pueden pasar desapercibidas.

No existe actualmente ningún tratamiento curativo para la deficiencia de LAL, ni siquiera el trasplante hepático. Las estrategias terapéuticas actuales, en su mayoría ineficaces, se centran en dar soporte, y su objetivo es minimizar las manifestaciones clínicas de la enfermedad y sus complicaciones.

Desde el punto de vista nutricional, se deben procurar evitar los retrasos del crecimiento en niños y la pérdida de peso en adultos. Igualmente, en algunos casos se instaura dieta baja en colesterol y triglicéridos. En lactantes con mala absorción se ofrece la posibilidad de emplear nutrición parenteral (8).

El trasplante hepático se considera en aquellos pacientes en los que haya una progresión a cirrosis y fallo hepático. Aunque el trasplante de hígado se ha mostrado eficaz en la prevención de la muerte por insuficiencia hepática, la afectación de órganos extrahepáticos, incluso en los pacientes trasplantados, se tradujo en un incremento significativo de la morbilidad y en algunos pacientes la aparición de muerte prematura (6).

El trasplante de células madre hematopoyéticas se ha realizado en algunos lactantes, con resultados variables y limitados debido a la naturaleza multisistémica de la enfermedad y a la morbilidad y mortalidad que se asocian a este tratamiento. (10, 11, 12).

El tratamiento farmacológico incluye la utilización de hipolipemiantes, si bien las estatinas han mostrado resultados contradictorios. La dislipidemia puede persistir a pesar del tratamiento con hipolipemiantes en muchos de los pacientes (13), y a pesar de la disminución de los niveles de LDL en plasma y del riesgo cardiovascular, persiste la progresión del daño hepático.

Para la insuficiencia cortico-adrenal se utiliza el tratamiento sustitutivo con cortico esteroides y mineralocorticoides.

## SEBELIPASA ALFA (KANUMA®) (14)

La sebelipasa alfa es una lipasa ácida lisosomal humana obtenida a partir de la clara de huevo de gallinas transgénicas utilizando tecnología de ADN recombinante, y tiene la misma secuencia de aminoácidos que la enzima humana nativa.

<sup>†</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 9 de febrero de 2016.

La sebelipasa alfa ha sido autorizada para la terapia de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes de todas las edades con deficiencia de lipasa ácida lisosomal.

En diciembre de 2010 sebelipasa alfa (Kanuma®) obtuvo la designación de medicamento huérfano por la Comisión Europea.

El tratamiento debe ser supervisado por un profesional sanitario que esté familiarizado con el tratamiento de pacientes con deficiencia de LAL, otros trastornos metabólicos o hepatopatías crónicas. Debe administrarlo un profesional sanitario debidamente formado que pueda tratar urgencias médicas.

Se han observado reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia, en pacientes tratados con sebelipasa alfa. Por lo tanto, debe estar inmediatamente disponible asistencia médica adecuada cuando se administre sebelipasa alfa.

En base a los datos de farmacocinética disponibles no se espera que alteraciones de la función hepática o renal conlleven ajustes de la dosificación de sebelipasa alfa, no obstante no se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave. No existen datos de eficacia y seguridad en pacientes mayores de 65 años, ni en el embarazo y la lactancia.

#### Farmacología (14)

La sebelipasa alfa se fija a los receptores de la superficie celular por medio de glicanos expresados en la proteína y posteriormente se internaliza y se localiza en el compartimento lisosomal. Una vez en el lisosoma, cataliza la hidrólisis lisosomal de los ésteres de colesterol y triglicéridos en colesterol libre, glicerol y ácidos grasos libres.

La sustitución de la actividad enzimática de LAL da lugar a reducciones en el contenido graso del hígado y de las transaminasas, y permite reducciones del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL), del colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de los triglicéridos, así como un aumento del colesterol HDL, lo cual va acompañado de una mejora de la función hepática. La mejora del crecimiento se produce como resultado de una reducción del acúmulo lisosomal de sustrato en el intestino, y la consecuente mejoría del síndrome malabsortivo.

#### Eficacia (15)

La eficacia de sebelipasa alfa se evaluó en base a 4 estudios (2 pivotales y 2 de soporte):

Un estudio pivotal abierto (LAL-CL03) en lactantes con enfermedad de progresión rápida. Un estudio retrospectivo no intervencionista (LAL-NH01), fue empleado como grupo control histórico.

Un estudio pivotal doble ciego (LAL-CL02) controlado con placebo en niños y adultos, con un periodo abierto de extensión

Dos estudios de soporte: LAL-CL01 y su extensión (LAL-CL04).

Asimismo, existen dos estudios de eficacia y seguridad a largo plazo adicionales (LAL-CL06 y LAL-CL08), actualmente en curso y cuyos datos únicamente han contribuido al análisis de seguridad del producto.

#### Estudio LAL-CL03 (16)

El LAL-CL03 es un estudio pivotal fase II/III abierto, no controlado, multicéntrico, de 4 años de duración, destinado a evaluar la eficacia, la seguridad y la farmacocinética de la sebelipasa alfa en pacientes con enfermedad de Wolman. Se incluyó un solo grupo de 9 pacientes con retraso del crecimiento u otros signos de enfermedad de progresión rápida antes de cumplir los 6 meses de edad. Los pacientes presentaban también una hepato-esplenomegalia grave y una hepatopatía de progresión rápida.

Todos los pacientes recibieron sebelipasa alfa por perfusión intravenosa a una dosis inicial semanal de 0,35 mg / kg (8 pacientes) o 0,2 mg / kg (1 paciente) durante al menos 2 infusiones, y a continuación una dosis semanal de 1 mg / kg o 3 mg / kg basándose en la respuesta

clínica. La dosis del paciente que recibió 0,2 mg / kg se incrementó gradualmente a 1 mg / kg durante un periodo de 4 semanas. Un paciente recibió un aumento de dosis semanal hasta 5 mg / kg. Asimismo, se permitió la disminución de dosis en casos de mala tolerabilidad.

La variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes que sobrevivían a los 12 meses de edad, y se comparó con la supervivencia de una cohorte histórica de lactantes no tratados con sebelipasa alfa (pacientes del estudio LAL-NH01).

Las principales variables secundarias fueron la proporción de pacientes que sobrevivían a los 18 y a los 24 meses de edad, la mediana de edad en el momento de la muerte, cambios en parámetros de crecimiento, cambios en la alanina transaminasa (ALT), aspartato transaminasa (AST) y ferritina sérica y la normalización de los niveles de hemoglobina sin necesidad de transfusión sanguínea.

#### *Características de los pacientes*

Los 9 pacientes incluidos tenían una deficiencia de LAL confirmada. Ninguno de los pacientes reclutados presentaba la mutación c.849G>A del gen LIPA.

La edad de aparición de los síntomas varió entre 0 y 5,0 meses, y la edad de diagnóstico de la enfermedad entre 0 y 5,8 meses; 4 pacientes eran caucásicos y 5 eran niñas.

Al inicio, los 9 pacientes presentaban una AST elevada (mediana = 125 U/L) y además, 7 presentaban una ALT elevada (mediana = 145 U/L). También se observaron elevaciones en la GGT, bilirrubina total y fosfatasa alcalina; 8 pacientes tenían hepatomegalia y/o esplenomegalia en la exploración física basal. En cuanto a los lípidos séricos, se observaron niveles de HDL bajos pero con niveles normales de LDL y colesterol en los pacientes para los que había datos disponibles (sólo 1 paciente tuvo niveles elevados de LDL y colesterol total).

El análisis principal de eficacia se realizó cuando habían transcurrido 3 años desde el inicio del estudio, que continúa en curso.

#### *Supervivencia*

6 de los 9 pacientes tratados con sebelipasa alfa sobrevivieron durante más de 12 meses (67%, IC 95%: del 29,93% al 92,51%) frente a ninguno de los 21 pacientes incluidos como control histórico (Tabla 1).

**Tabla 1. Supervivencia a los 12 meses en los estudios LAL-CL03 y LAL-NH01.**

	Supervivencia a los 12 meses (IC 95%)
LAL-CL03	67% (29,9%; 92,5%) (6 de 9 pacientes)
LAL-NH01 <sup>1</sup>	0% (0%; 16%) (0 de 21 pacientes)

<sup>1</sup>Cohorte histórica de estudio retrospectivo no intervencionista para caracterizar la historia natural de la deficiencia de LAL.

Posteriormente murió un paciente adicional a los 15 meses de edad (considerado no relacionado con sebelipasa alfa); 3 pacientes y 2 pacientes sobrevivieron a los 18 y a los 24 meses de edad, respectivamente. En el momento del análisis de eficacia, las edades de los supervivientes eran de 12,0, 15,7, 15,8, 20,4, 25,1 y 42,2 meses.

#### *Crecimiento*

Los 6 lactantes supervivientes presentaron mejorías en el crecimiento medidas según la variable "weight for age Z-score" (Puntuación Z: desviación estándar del peso de acuerdo a peso medio esperable según su edad) a los 12 meses comparado con el valor basal. Los resultados observados en otros parámetros de crecimiento seguían la tendencia mostrada.

### Hitos fundamentales del desarrollo

Todos los pacientes que recibieron tratamiento durante 24 semanas o más tuvieron resultados normales en la escala de desarrollo de Denver II durante el estudio.

### Transaminasas séricas

Los 6 lactantes supervivientes a los 12 meses presentaron mejorías en los parámetros hepáticos. La reducción de las transaminasas se inició desde la semana 1 con dosis de sebelipasa alfa  $\leq 0,35$  mg / kg, disminuyendo hasta 2 semanas después del aumento de dosis a 1 mg / kg, para posteriormente estabilizarse. La mediana de reducción desde el inicio fue de -55,5 U / L para AST (n=4) y de -33 U / L para ALT (n=5). En 4 de los 6 pacientes que presentaban AST basal elevada y en todos los pacientes que presentaban ALT basal elevada (n=4) se normalizaron los niveles entre las semanas 1 y 5.

### Ferritina sérica

La ferritina sérica se normalizó en los 4 pacientes que presentaban una determinación basal elevada, con un tiempo hasta la normalización entre 1 y 13 semanas.

### Efectos Hematológicos

En 5 de los 6 pacientes supervivientes a los 12 meses se observó una normalización a corto plazo de los niveles de hemoglobina sin necesidad de transfusión, incluyendo los 3 pacientes que presentaban niveles de hemoglobina basal bajos. Además, 2 de los pacientes lograron la normalización de los niveles de hemoglobina de forma mantenida hasta el último punto de control.

### Estudio LAL-CL02 (17)

El LAL-CL02 es un estudio pivotal de fase III, multicéntrico, aleatorizado (1:1), doble ciego y controlado con placebo, diseñado para evaluar eficacia y seguridad en niños y adultos (4 a 58 años) con deficiencia de LAL. Constó de un periodo doble ciego de 20 semanas de duración y un periodo abierto de 130 semanas, este último en curso en el momento de la autorización. Se permitió el uso concomitante de medicación hipolipemiente siempre que se hubiera estado tomando de forma estable durante al menos 6 semanas antes del periodo de cribaje, y se mantuviera durante el periodo de estudio.

La aleatorización se estratificó en función de la edad, promedio de ALT en la visita basal y uso de medicación hipolipemiente.

Los pacientes recibieron una perfusión intravenosa de 1 mg / kg cada 2 semanas de sebelipasa alfa (o placebo de idéntico volumen) durante las 20 semanas de duración del periodo doble ciego (11 infusiones en total). No se permitieron modificaciones en la dosis. En caso de evidencia de empeoramiento clínico significativo los pacientes podían abandonar el periodo de tratamiento doble ciego y entrar en un periodo abierto en el que todos recibirían 1 mg / kg de sebelipasa alfa cada 2 semanas. En el periodo abierto, y en caso de respuesta clínica inadecuada, se podía considerar un aumento de dosis a 3 mg / kg.

La variable principal de eficacia empleada fue la proporción de pacientes que alcanzaron la normalización de la ALT en la última visita del periodo doble ciego.

Como variables secundarias se consideraron los cambios respecto a la basal al final del periodo doble ciego en: colesterol LDL, colesterol no HDL, triglicéridos, colesterol HDL, proporción de pacientes que alcanzaron la normalización de la AST, contenido de grasa del hígado, histopatología hepática y volumen hepático.

Adicionalmente, se evaluó el efecto de sebelipasa alfa sobre la calidad de vida de los pacientes.

### Características de los pacientes

Se incluyeron 66 pacientes con deficiencia de LAL confirmada, con un rango de edad entre 4 y 58 años. De estos, 36 recibieron sebelipasa alfa y 30 recibieron placebo a doble ciego durante el periodo de 20 semanas inicial.

La mediana de edad de presentación de los síntomas de LAL fue de 5 años para el grupo sebelipasa alfa y 4 años para el grupo placebo. La mediana de edad en el momento del diagnóstico fue de 9,1 años. La mediana de edad al recibir la primera dosis fue de 13,6 años. La mayoría de los participantes eran caucásicos (83,3%), con la misma proporción de mujeres y hombres. Un 85% presentaba al menos una copia de la mutación c.894G>A (32% homocigotos, 53% heterocigotos).

Se requirió para la inclusión que los pacientes presentasen unas concentraciones de ALT  $\geq 1,5$  veces el límite superior de la normalidad. Más de la mitad de los pacientes (58%) presentaban niveles de LDL > 190 mg / dL, y un 24% de estos pacientes estaban recibiendo medicación hipolipemiente.

En 32 pacientes se evaluó la patología hepática basal y en las biopsias de todos ellos se halló evidencia de fibrosis (19 en el grupo de sebelipasa alfa, 13 en el grupo placebo). De estos, 5 pacientes de cada grupo tenían cirrosis temprana, incompleta, probable o definida.

### Resultados de eficacia

Se observó una diferencia estadísticamente significativa en la proporción de pacientes que alcanzaron la normalización de la ALT en el grupo sebelipasa alfa (31%) respecto al grupo placebo (7%). La reducción absoluta en la concentración media de la ALT fue de -57,9 U / L y de -6,7 U / L en los grupos de sebelipasa alfa y de placebo respectivamente.

Igualmente, se observó una mejora estadísticamente significativa respecto a placebo en todas las variables secundarias, excepto en la reducción de la esteatosis y el cambio en el volumen hepático en los que no se alcanzó la significación estadística (Tabla 2).

**Tabla 2. Variables primarias y secundarias en el estudio LAL-CL02.**

Variable	Sebelipasa alfa (n=36)	Placebo (n=30)	Valor p <sup>5</sup>
<b>Variable principal</b>			
Normalización de la ALT <sup>1</sup>	31 %	7 %	0,03
<b>Variables secundarias</b>			
Colesterol LDL, cambio respecto al inicio	- 28,4 %	- 6,2 %	< 0,001
Colesterol no-HDL, cambio respecto al inicio	- 28,0 %	- 6,9 %	< 0,001
Normalización de la AST <sup>2</sup>	42 %	3 %	< 0,001
Triglicéridos, cambio respecto al inicio	- 25,5 %	- 11,1 %	0,04
Colesterol HDL, cambio respecto al inicio	19,6 %	- 0,3 %	< 0,001
Contenido de grasa del hígado <sup>3</sup> , cambio respecto al inicio	- 32,0 %	- 4,2 %	< 0,001
Reducción de la esteatosis <sup>4</sup>	62 %	40 %	0,42
Volumen hepático, cambio respecto al inicio	- 10,3 %	- 2,7 %	-- <sup>6</sup>

<sup>1</sup> Proporción de pacientes que lograron la normalización, definida como 34 o 43 U/L dependiendo de la edad y el sexo.

<sup>2</sup> Proporción de pacientes que lograron la normalización, definida como 34 o 43 U/L dependiendo de la edad y el sexo. Evaluado en pacientes con valores iniciales anómalos (n=36 para sebelipasa alfa; n=29 para placebo).

<sup>3</sup> Evaluado en pacientes a los que se han realizado exploraciones (n=32 para sebelipasa alfa; n=25 para placebo).

<sup>4</sup> Definida como reducción absoluta de 5 puntos porcentuales o más respecto al valor basal, en la valoración morfométrica del contenido de grasa del hígado.

<sup>5</sup> Prueba exacta de Fisher para los criterios de valoración de la normalización, y prueba de rangos de Wilcoxon para todos los demás criterios de valoración.

<sup>6</sup> No se realizó contraste de hipótesis por ausencia de significación en el paso previo (reducción de la esteatosis), a pesar de que la diferencia entre los grupos se mostró a favor de sebelipasa alfa (p=0,0069).

Se observó un aumento transitorio en LDL, colesterol total y triglicéridos entre las semanas 2 y 4 de tratamiento con sebelipasa alfa. Este efecto es consistente con la movilización de la grasa celular propia del mecanismo de acción de sebelipasa alfa.

En los pacientes tratados con sebelipasa alfa en el periodo abierto (datos disponibles hasta la semana 36) los efectos fueron consistentes, y se observó un patrón similar de respuesta tanto en los que recibieron sebelipasa alfa desde el inicio como en los que cambiaron a sebelipasa alfa en el periodo abierto.

#### Estudios LAL-CL01 / LAL-CL04 (18, 19)

El LAL-CL01 fue el primer estudio realizado con sebelipasa alfa en humanos. Se trata de un fase I/II, abierto, multicéntrico, de escalada de dosis, diseñado para evaluar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinámica de 3 dosis de sebelipasa alfa (0,35 mg / kg, 1 mg / kg y 3 mg / kg semanales) en pacientes adultos (de 18 a 65 años) con deficiencia de LAL. 9 pacientes recibieron 4 infusiones semanales de sebelipasa alfa en 3 cohortes secuenciales de dosis: 0,35 mg/kg (cohorte 1: pacientes 1-3), 1 mg/kg (cohorte 2: pacientes 4-6) o 3 mg/kg (cohorte 3: pacientes 7-9). El estudio tenía un diseño de exposición, retirada y reexposición, con una fase inicial de tratamiento de 4 semanas. Tras un periodo libre de tratamiento de entre 9 y 28 semanas, comenzaba una fase de extensión abierta (estudio LAL-CL04) destinada a evaluar a largo plazo seguridad, tolerabilidad y eficacia. Los pacientes del estudio LAL-CL01 pasaban a recibir dosis de 1 y 3 mg/kg de sebelipasa alfa cada 2 semanas (los pacientes de la cohorte 1 pasaban a recibir 1 mg/kg cada 2 semanas, mientras que los pacientes de las cohortes 2 y 3 recibían la misma dosis pero cada 2 semanas).

El objetivo principal fue la evaluación de la seguridad y tolerabilidad a largo plazo de la sebelipasa alfa en pacientes con deficiencia de LAL.

Entre los objetivos secundarios se incluyó la evaluación de la eficacia a largo plazo de la sebelipasa alfa en pacientes con disfunción hepática debida a la deficiencia de LAL.

Se incluyeron 9 pacientes en el estudio LAL-CL01, mayoritariamente varones caucásicos, de los que 8 continuaron en el estudio de extensión LAL-CL04. La media de edad de los pacientes incluidos fue de 31,6 años.

El análisis principal de eficacia se realizó en la semana 104 de seguimiento.

#### *Resultados de eficacia*

Se observaron disminuciones en el volumen hepático y disminuciones significativas en el contenido de grasa del hígado en la semana 104 y en los otros puntos temporales evaluados.

Todos los pacientes presentaban niveles de transaminasas elevados al inicio, que disminuyeron al comenzar el tratamiento. En el periodo libre de tratamiento al finalizar LAL-CL01 los niveles de ALT y AST aumentaron, para volver a disminuir una vez reiniciado el tratamiento en LAL-CL04, alcanzando valores de referencia normales.

Durante las 4 primeras semanas los niveles de lípidos séricos aumentaron y, tras la interrupción del tratamiento, comenzaron a disminuir. Este efecto es consistente con la movilización de lípidos lisosomales que es inherente al mecanismo de acción de sebelipasa alfa. Posteriormente, con el tratamiento continuado con sebelipasa alfa, los niveles de LDL y TG disminuyeron por debajo de los valores basales en la semana 12, y se mantuvieron hasta la semana 104 con los esquemas de tratamiento de cada 2 semanas (Tabla 3).

**Tabla 3. Parámetros lipídicos en el estudio LAL-CL04.**

Parámetro evaluado	Cambio medio con respecto al valor inicial en la semana:	
	S 52 (p)	S 104 (p)
LDL (mg/dL)	- 73 (0,0156)	- 65 (0,0313)
Colesterol total (mg/dL)	- 71 (0,0156)	- 66 (0,0313)
Triglicéridos (mg/dL)	- 72 (0,0469)	- 68 (0,0625)
HDL (mg/dL)	9 (0,0156)	5 (0,1250)
Ferritina sérica (µg/L)	--	- 88 (0,0313)
PCR-as <sup>1</sup> (mg/dL)	--	- 0,12 (0,1563)

<sup>1</sup> Proteína C reactiva de alta sensibilidad

#### **Seguridad (15)**

Para evaluar la seguridad de sebelipasa alfa se tuvieron en cuenta los datos de 6 estudios. Inicialmente LAL-CL01/04 en adultos, LAL-CL02 en adultos y niños, LAL-CL03 en lactantes con enfermedad de Wolman. A estos datos se añadieron los de los estudios LAL-CL08 (en lactantes con enfermedad de Wolman, en curso) y LAL-CL06 (en adultos y niños, en curso) que contribuyeron solamente a los datos de acontecimientos fatales, acontecimientos adversos graves, abandonos debidos a acontecimientos adversos emergentes del tratamiento y a reacciones adversas asociadas a la infusión.

En total, 106 sujetos con deficiencia de LAL recibieron tratamiento con sebelipasa alfa, de los cuales 14 menores de 2 años, 24 entre 2 y 12 años, 23 entre 12 y 18 años y 33 adultos.

Se observaron acontecimientos adversos en 89 pacientes (84%), la mayoría no relacionados con el tratamiento con sebelipasa alfa. Tan solo 31 pacientes (29%) experimentaron efectos adversos relacionados con sebelipasa alfa.

Los acontecimientos adversos más frecuentes (con unas frecuencias globales  $\geq 1/10$ , descritas en  $\geq 2$  pacientes tratados con sebelipasa alfa) observados en lactantes fueron: agitación, irritabilidad, taquicardia, palidez, urticaria, erupción, eczema y pirexia. Los acontecimientos adversos más frecuentes (con una frecuencia global  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ , descritos en  $\geq 2$  pacientes tratados con sebelipasa alfa) observados en niños y adultos fueron: hiperemia, edema laríngeo, disnea, diarrea, dolor abdominal, náuseas, erupción, prurito, eczema y molestias en el pecho.

Se notificaron reacciones en el lugar de infusión en un total de 16 pacientes (15,1%).

Se produjeron 119 reacciones de hipersensibilidad en 21 de 106 (19,8%) pacientes expuestos; 9 de 14 (64,3%) lactantes y 12 de 92 (13,0%) niños y adultos, respectivamente. Generalmente fueron de intensidad leve a moderada, y tan solo 2 lactantes presentaron hipersensibilidad tras posteriores administraciones. La mayoría de las reacciones de hipersensibilidad se produjeron durante la perfusión o en las 4 horas posteriores. En total, 3 pacientes (3%) presentaron una reacción anafiláctica, ninguna de ellas con desenlace fatal. Se registraron 6 muertes durante los estudios con sebelipasa alfa, todas en lactantes con enfermedad de Wolman y ninguna de ellas se relacionó con el tratamiento.

Un total de 19 pacientes (17,9%) presentaron acontecimientos adversos graves, más frecuentemente en lactantes con enfermedad de Wolman (8 pacientes), y solamente en 4 de ellos existía una relación con el tratamiento con sebelipasa alfa. Todos ellos se produjeron en el grupo sebelipasa alfa excepto uno. En este sentido, los acontecimientos adversos graves más frecuentemente observados en el grupo que recibió sebelipasa alfa estuvieron relacionados con la infusión del fármaco y fueron manejables con modificaciones en el

método de administración. En un punto de corte posterior se añadieron 28 acontecimientos adversos graves adicionales, 27 de ellos en lactantes, de los que 2 condujeron a la muerte del paciente. La mayoría de los acontecimientos adversos graves no estaban relacionados con el tratamiento con sebelipasa alfa.

En cuanto a los valores de laboratorio, no se observó ningún efecto perjudicial de sebelipasa alfa. El tratamiento inicial se asocia con un aumento transitorio y reversible de los valores de colesterol y triglicéridos séricos, que no produce ninguna manifestación clínica. Este aumento es consistente con el mecanismo de acción de sebelipasa alfa, que moviliza los lípidos acumulados en los lisosomas de los distintos tejidos como consecuencia de la deficiencia de LAL. Este aumento se produjo normalmente durante las 2-4 primeras semanas y mejoraron durante las 8 semanas siguientes de tratamiento.

En el análisis de inmunogenicidad, el desarrollo de anticuerpos anti-fármaco (AAF) es más frecuente en los lactantes. 12 pacientes presentaron positividad para anticuerpos anti-fármaco (AAF), de los que 5 eran lactantes (41,7%). En el estudio LAL-CL03, de los 6 lactantes que sobreviven más de 12 meses, 4 (>50%) desarrollaron AAF; y de estos 2 pacientes (30%) dieron positivo en anticuerpos neutralizantes, que inhiben la actividad enzimática y la captación celular de la enzima in vitro. En el estudio LAL-CL02 en niños y adultos, 5 pacientes desarrollan AAF (menos de un 10%), 1 paciente desarrolló anticuerpos que inhiben la captación celular in vitro.

A pesar de que se observó una mayor frecuencia de acontecimientos adversos graves relacionados con la positividad para AAF, no se ha relacionado con una disminución de la eficacia de sebelipasa alfa. La interpretación de este hallazgo está limitada por la escasez de datos disponibles. Adicionalmente, 5 de los pacientes que desarrollaron AAF presentaron positividad para anticuerpos neutralizantes, aunque este hecho no pareció tener ningún impacto sobre el perfil de seguridad de sebelipasa alfa.

En base al estudio LAL-CL02, no parecen observarse diferencias importantes en la incidencia de acontecimientos adversos, resultados de laboratorio o signos vitales con el uso concomitante de sebelipasa alfa y medicación hipolipemiente a dosis estables.

Dos pacientes interrumpieron el tratamiento con sebelipasa alfa debido a acontecimientos adversos. Uno de ellos a causa de una reacción asociada a la infusión, relacionada con el tratamiento, que pudo posteriormente reiniciar sebelipasa alfa. El otro, un lactante que presentó bradicardia no relacionada con el tratamiento, y que falleció el mismo día por fallo hepático.

## DISCUSIÓN

La sebelipasa alfa está autorizada para la terapia de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes de todas las edades con deficiencia de lipasa ácida lisosomal.

Es una enzima recombinante, diseñada para reemplazar la actividad de la lipasa ácida lisosomal. Ejerce su acción catalizando la hidrólisis lisosomal de los ésteres de colesterol y triglicéridos en colesterol libre, glicerol y ácidos grasos libres.

Hasta hoy, el tratamiento de la deficiencia de LAL era fundamentalmente de soporte y su objetivo era reducir la carga sintomática de la enfermedad.

En general, los estudios utilizados para apoyar la eficacia y seguridad de sebelipasa alfa estaban adecuadamente diseñados. Respecto a los lactantes con enfermedad de Wolman, el estudio LAL-CL03 abierto y de un solo brazo es adecuado teniendo en cuenta que no existe tratamiento actualmente para la enfermedad y que los pacientes afectados mueren a los pocos meses del nacimiento.

En relación a los resultados observados en pacientes con enfermedad de Wolman, en el estudio pivotal LAL-CL03, la mayoría (67%) de los lactantes tratados con sebelipasa alfa vivieron más de 12 meses en comparación con los 6 meses de supervivencia media en pacientes sin tratamiento observada en los controles históricos, lo que demuestra un beneficio significativo en forma de aumento de la supervivencia. Hasta qué punto esta prolongación puede traducirse en una expectativa de supervivencia y desarrollo normales en al menos algunos sujetos es, de momento, desconocido.

Cabe mencionar que 3 de los 9 pacientes tratados no llegaron a alcanzar los 12 meses de supervivencia, lo que genera incertidumbre acerca de una posible falta de eficacia en algunos de estos pacientes. No obstante, las autopsias realizadas a estos pacientes mostraron numerosas comorbilidades que podían justificar los fallecimientos. Sería importante identificar marcadores de respuesta que permitan identificar aquellos sujetos en los que la administración de sebelipasa alfa pudiera ser más eficaz. En este aspecto, los resultados del estudio LAL-CL08 (eficacia a largo plazo de sebelipasa alfa en lactantes con enfermedad de Wolman) serán posiblemente determinantes para dirimir esta cuestión.

En cuanto a los pacientes con déficit de LAL con aparición de sintomatología más tardía (niños y adultos), no se dispone de resultados que informen sobre los posibles beneficios del tratamiento sobre la supervivencia, ni sobre la evolución de la enfermedad hepática y cardiovascular.

No obstante, la terapia de sustitución con sebelipasa alfa ha demostrado mejorar las concentraciones séricas de transaminasas (ALT y AST), colesterol (descenso de LDL y colesterol no HDL, aumento de HDL) y triglicéridos alcanzando niveles prácticamente normales durante el tratamiento y en las diferentes poblaciones incluidas en los ensayos clínicos. También se observaron mejorías en la histología hepática y reducción del volumen hepático. Estos efectos han sido consistentes en todos los ensayos clínicos realizados, es decir tanto en niños y adultos (LAL-CL02) como en lactantes con deficiencia de LAL (LAL-CL03), a pesar de la muestra de pacientes relativamente limitada, lo que da soporte a que la actividad del producto es consistente y de una magnitud relevante. Además, el hecho de que los lactantes mostraron mejoría en parámetros relacionados con el crecimiento y el peso sugiere la relevancia clínica de los efectos observados sobre los parámetros bioquímicos y morfológicos en esta población.

Teniendo en cuenta la mejora observada con sebelipasa alfa en la función hepática y que aproximadamente el 75% de las muertes en estos pacientes son debidas a fallo hepático (6), sería esperable que la mejora de la función hepática con sebelipasa alfa se tradujese a largo plazo en un enlentecimiento en la progresión a insuficiencia hepática y muerte. No obstante, no se disponen de datos de eficacia más allá de 36 meses de tratamiento, por lo que es importante que los estudios a largo plazo proporcionen estimaciones del efecto del tratamiento sobre la progresión de las afectaciones hepática y cardiovascular, así como sobre la supervivencia, que permitan concluir sobre la relevancia de su eficacia y su razón beneficio/riesgo a largo plazo.

Otros aspectos relevantes no dilucidados completamente son la posología más idónea y determinar cómo pueden afectar las diferentes mutaciones al desarrollo de la enfermedad, así como a la eficacia del tratamiento con sebelipasa alfa. En lactantes la posología recomendada es de 1 mg/kg cada semana, pudiendo aumentar hasta 3 mg/kg en base a la respuesta. No obstante en el estudio LAL-CL03 a la mayor parte de los pacientes se les administraba 3 mg/kg cada semana.

En relación, a la interpretación de los datos de seguridad, de forma similar a lo que ocurre en la eficacia, a pesar del escaso tamaño muestral y del hecho de que tan solo un estudio ha utilizado

placebo como comparador, se ha observado una frecuencia importante de acontecimientos adversos de hipersensibilidad, que incluyen reacciones anafilácticas (más frecuentes en lactantes) y reacciones adversas asociadas a la infusión. Por ello se requiere en las condiciones de autorización que la administración de la sebelipasa alfa se realice en un entorno controlado y bajo supervisión prolongada.

El aumento transitorio en los lípidos al inicio del tratamiento, posiblemente relacionado con una movilización de los depósitos celulares, por su transitoriedad, probablemente no represente un incremento de riesgo a largo plazo. Este aumento resultó asintomático y no relacionado con efectos adversos durante los ensayos clínicos. Asimismo, durante los ensayos clínicos se observaron algunos casos de bradicardia, cuya relación con el tratamiento con sebelipasa alfa no ha podido esclarecerse debido a la confusión que generan las comorbilidades de los pacientes con deficiencia de LAL. Los datos de seguridad tras la autorización permitirán evaluar mejor los potenciales riesgos cardiovasculares del producto.

Respecto a la inmunogenicidad, en un paciente en el estudio LAL-CL03 se relacionó la positividad para anticuerpos neutralizantes con un crecimiento subóptimo, pero no se vieron afectadas otras variables clínicas, ni se ha observado ninguna otra relación negativa entre inmunogenicidad y efectividad de sebelipasa alfa. No obstante, la muestra es limitada, por lo que este aspecto deberá también seguirse durante la comercialización del producto.

En cambio, la positividad para AAF se relaciona con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos graves y de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento, a pesar de que no impide continuar con el tratamiento. Durante el desarrollo se observó una mayor proporción de pacientes con anticuerpos anti fármaco entre los menores de 2 años, y también una mayor frecuencia de reacciones de tipo anafiláctico, lo que denota un mayor riesgo en esta población.

Teniendo en consideración las limitaciones propias en la realización de ensayos clínicos en enfermedades de baja prevalencia, la sebelipasa alfa ha demostrado presentar un efecto positivo en las distintas variantes fenotípicas de la enfermedad por déficit de LAL (tanto en lactantes como en niños y adultos). En este aspecto, los resultados de eficacia de los diferentes estudios realizados sugieren un efecto consistente sobre diversos parámetros relacionados con manifestaciones del déficit de LAL en niños y adultos, y en lactantes, además, sobre la supervivencia y la recuperación del crecimiento, si bien no todos los pacientes parecen beneficiarse por igual o de forma sostenida. En relación a la seguridad, se asocia a una frecuencia elevada de reacciones por hipersensibilidad, que son especialmente frecuentes e intensas en lactantes, y requiere de precauciones específicas durante y posteriormente a su administración. La ausencia de datos de seguridad y eficacia a largo plazo, deberá ser complementada por medio de la recolección de datos adicionales a través de un registro global de enfermedad de pacientes con deficiencia de LAL y de los estudios actualmente en curso LAL-CL06 y LAL-CL08.

Actualmente ningún otro medicamento ha sido aprobado para esta indicación.

## CONCLUSIÓN

La sebelipasa alfa es una terapia de sustitución enzimática a largo plazo, y es el primer y único tratamiento autorizado para el tratamiento de la deficiencia de lipasa ácida lisosomal.

Los estudios realizados han demostrado un efecto consistente del tratamiento sobre parámetros lipídicos, marcadores de función

hepática y morfología hepática en pacientes de todas las edades, con datos de aumento de supervivencia y mejoría del crecimiento relevantes en los lactantes que padecen enfermedad de Wolman, si bien no todos los pacientes parecen beneficiarse por igual, o de manera sostenida. No se conoce si estos beneficios determinarán una expectativa de vida y desarrollo prolongados de los pacientes con enfermedad de Wolman, o de supervivencia o pronóstico de las enfermedades hepática y cardiovascular en pacientes de más edad. Por otra parte, no se conoce de momento ningún factor predictor de respuesta al tratamiento.

Estos efectos deben contraponerse a elevada probabilidad de reacciones por hipersensibilidad, especialmente frecuentes e intensas en lactantes, que requieren de precauciones específicas durante y posteriormente a su administración.

Disponer de los datos de los estudios en marcha y del registro de la enfermedad servirá para despejar alguna de estas incertidumbres.

Sin embargo, teniendo en cuenta la necesidad médica no cubierta, la propia historia natural de la enfermedad y los datos actualmente disponibles, el tratamiento con sebelipasa alfa en pacientes con déficit de LAL ofrece una alternativa terapéutica en dicha población, que es importante iniciar precozmente tras el diagnóstico, con las precauciones necesarias para la gestión de los riesgos de reacciones de hipersensibilidad, especialmente en niños.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*Después de la decisión de financiación y precio, y del análisis del impacto presupuestario, no se considera necesario modificar el posicionamiento de sebelipasa alfa.*

## REFERENCIAS

1. Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation. Kanuma (sebelipase alfa) for the treatment of lysosomal acid lipase deficiency. Committee for Orphan Medicinal Products. 8 September 2015. EMA/COMP/470354/2015. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_review/2015/09/WC500193212.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_review/2015/09/WC500193212.pdf) [Acceso Diciembre de 2017].
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; 58:958-65.
3. Lohse P, Maas S, Lohse P, Elleder M, Kirk JM, Besley GT. Compound heterozygosity for a Wolman mutation is frequent among patients with cholesteryl ester storage disease. *J Lipid Res* 2000; 41:23-31.
4. Muntoni S, Wiebusch H, Jansen-Rust M, Rust S, Seedorf U, Schulte H, et al. Prevalence of cholesteryl ester storage disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27:1866-1868.
5. Reiner Ž, 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. *Atherosclerosis*. 2014; 235:21-30.
6. 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;58:1230-43.
7. Aslanidis C, Ries S, Fehring P, Büchler C, Klima H, Schmitz G. Genetic and Biochemical Evidence That CESD and Wolman Disease Are Distinguished by Residual Lysosomal Acid Lipase Activity. *Genomics*. 1996; 33:85-93.



8. Hoffman EP, Barr ML, Giovanni MA, Murray MF. Lysosomal Acid Lipase Deficiency. 2015. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015.
9. Hamilton J, Jones I, Srivastava R, Galloway P. A new method for the measurement of lysosomal acid lipase in dried blood spots using the inhibitor Lalstat 2. *Clin Chim Acta*. 2012;413:1207-10.
10. Stein J, Garty BZ, Dror Y, Fenig E, Zeigler M, Yaniv I. Successful treatment of Wolman disease by unrelated umbilical cord blood transplantation. *Eur J Pediatr*. 2007; 166:663-66.
11. Gramatges MM, Dvorak CC, Regula DP, Enns GM, Weinberg K, Agarwal R. Pathological evidence of Wolman's disease following hematopoietic stem cell transplantation despite correction of lysosomal acid lipase activity. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44:449-50.
12. Yanir A, Allatif MA, Weintraub M, Stepensky P. Unfavorable outcome of hematopoietic stem cell transplantation in two siblings with Wolman disease due to graft failure and hepatic complications. *Mol Genet Metab*. 2013; 109:224-26.
13. Quinn AG, Burton B, Deegan P, Di Rocco M, Enns GM, Guardamagna O, et al. Sustained elevations in LDL cholesterol and serum transaminases from early childhood are common in lysosomal acid lipase deficiency. *Mol Genet Metab*. 2014;111:S89.
14. Kanuma®. Ficha técnica autorizada. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004004/WC500192715.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004004/WC500192715.pdf) [Acceso Diciembre 2017].
15. Assessment report for Kanuma (Sebelipase alfa). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004004/WC500192717.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004004/WC500192717.pdf) [Acceso Diciembre 2017].
16. 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 open-label, multicenter, dose-escalation study. *Orphanet J Rare Dis*. 2017; 12:25.
17. Burton BK, Balwani M, Feillet F, Baric I, Burrow TA, Grande CC, et al. A Phase 3 Trial of Sebelipase Alfa in Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *N Engl J Med*. 2015; 373:1010-20.
18. 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; 58:950-57.
19. Valayannopoulos V, Malinova V, Honzík 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;61:1135-42.

## GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud**

**Servicio Aragonés de Salud**

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Cardiología, la Sociedad Española de Medicina Interna y la Asociación Española Déficit de Lipasa Ácida Lisosomal han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.