



## **RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE**

**DCI: SEBELIPASE ALFA**

**INDICAȚIE: în tratamentul de substituție enzimatică (TSE) pe termen lung la pacienții cu deficit de lipază acidă lizozomală (LAL) de toate vârstele**

<b>Data depunerii dosarului</b>	<b>25.11.2022</b>
<b>Numărul dosarului</b>	<b>17304</b>

**PUNCTAJ: 70**





## 1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Sebelipase alfa
- 1.2. DC: KANUMA 2 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
- 1.3. Cod ATC: A16AB14
- 1.4. Data eliberării APP: 23.04. 2020
- 1.5. Deținătorul de APP: Alexion Europe SAS
- 1.6. Tip DCI: orfană
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrația	2 mg/ml
Calea de administrare	Intravenoasă
Mărimea ambalajului	Cutie cu un flacon din sticlă transparentă care conține 10 ml concentrate pentru soluție perfuzabilă

- 1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății Preț conform O.M.S actualizat

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj - Kanuma	26.884,85 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică - Kanuma	26.884,85 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Kanuma(1)

Indicație terapeutică	Doza	Durata medie a tratamentului
KANUMA este indicat pentru tratamentul de substituție enzimatică (TSE) pe termen lung la pacienții cu deficit de lipază acidă lizozomală (LAL) de toate vârstele.	<b>Pacienți cu deficit LAL cu progresie rapidă care se prezintă în decursul primelor 6 luni de viață</b> Doza inițială recomandată la sugarii (cu vârsta < 6 luni) care prezintă deficit LAL cu progresie rapidă este fie de 1 mg/kg, fie de 3 mg/kg, administrată prin perfuzie intravenoasă, o dată pe săptămână, în 3 funcție de starea clinică a pacientului. Trebuie luată în considerare o doză inițială crescută de 3 mg/kg în funcție de severitatea bolii și progresia rapidă a bolii. Trebuie luate în considerare creșteri ale dozei pe baza răspunsului suboptim la criteriile clinice și biochimice inclusiv, de exemplu, creștere defectuoasă (în special, circumferința mediană a brațului, CMB),	Tratament cronic



afectare a parametrilor biochimici (de exemplu, transaminaze hepatice, feritină, proteina C reactivă și parametri de coagulare), persistența sau agravarea organomegaliei, creșterea frecvenței infecțiilor intercurente și agravarea persistentă a altor simptome (de exemplu, simptomele gastrointestinale): - trebuie luată în considerare o creștere a dozei la 3 mg/kg în cazul unui răspuns clinic suboptim; - trebuie luată în considerare o creștere suplimentară a dozei la maximum 5 mg/kg în cazul unui răspuns clinic suboptim persistent. Ajustări suplimentare ale dozei, precum o reducere a dozei sau o prelungire a intervalului de administrare a dozelor, se pot face de la caz la caz, pe baza atingerii și menținerii obiectivelor terapeutice. Studiile clinice au evaluat doze variind de la 0,35 la 5 mg/kg o dată pe săptămână, unui pacient administrându-i-se o doză mai mare, de 7,5 mg/kg o dată pe săptămână. Nu au fost studiate doze mai mari de 7,5 mg/kg.

**Pacienți copii și adolescenți și adulți cu deficit LAL**

Doza recomandată la copiii și adulții care nu prezintă deficit LAL cu progresie rapidă până la vârsta de 6 luni este de 1 mg/kg, administrată prin perfuzie intravenoasă o dată la două săptămâni. Trebuie luată în considerare creșterea dozei la 3 mg/kg o dată la două săptămâni, în funcție de răspunsul suboptim la criteriile biochimice, inclusiv, de exemplu, creștere defectuoasă, persistența sau afectarea parametrilor biochimici, de exemplu, parametri ai afectării hepatice (ALT, AST), parametri ai metabolismului lipidic (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, trigliceride), persistența sau agravarea organomegaliei și agravarea persistentă a altor simptome (de exemplu, simptomele gastrointestinale).

**Grupe speciale de pacienți**

***Insuficiență renală***

*Nu se recomandă ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală, pe baza cunoștințelor actuale despre farmacocinetica și farmacodinamica sebelipase alfa.*

***Insuficiență hepatică***

*Nu se recomandă ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică, pe baza cunoștințelor actuale despre farmacocinetica și farmacodinamica sebelipase alfa.*

***Vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani)***

*Siguranța și eficacitatea sebelipase alfa la pacienții cu vârsta peste 65 ani nu au fost evaluate și nu se pot face recomandări privind o schemă terapeutică specifică pentru acești pacienți.*

***Pacienți supraponderali***

*Siguranța și eficacitatea sebelipase alfa la pacienții supraponderali nu au fost evaluate în detaliu și, de aceea, nu se pot face în prezent recomandări privind o schemă terapeutică specifică pentru acești pacienți.*

***Copii și adolescenți***

*Administrarea sebelipase alfa la sugarii cu insuficiență multiplă de organ confirmată se va face conform recomandărilor medicului curant.*



## 2. GENERALITĂȚI PRIVIND DEFICITUL DE LIPAZĂ ACIDĂ LIZOZOMALĂ (LAL)

**Deficitul de lipază acidă lizozomală (LAL-D)** este o boală ultra-rară severă (ORPHA: 275761), cu evoluție progresivă și mortalitate ridicată, cu transmitere autozomal recesivă care implică acumularea continuă la nivel lizozomal a esterilor de colesterol (CE) și trigliceridelor (TG) ca urmare a activității enzimice reduse/absente a lipazei acide lizozomale (LAL)(2, 3). Boala se datorează mutațiilor genei LIPA (10q23.2-q23.3) care codifică enzima lipaza acidă lizozomală (LAL). LAL hidrolizează esterii de colesterol și trigliceridele și astfel deficiența de LAL are ca rezultat acumularea treptată a acestor lipide în ficat, splină și alte organe. Fenotipul variabil se datorează cantității de activitate LAL reziduală, mai puțin de 1% pentru boala Wolman și între 1-12% pentru CESD (4).

Acumularea lipidelor la nivelul lizozomilor are ca rezultat reducerea colesterolului citoplasmatic liber și includerea sintezei colesterolului și lipogenezei, asociată cu complicații multi-sistem grave și amenințătoare de viață care determină morbiditate semnificativă și supraviețuire limitată (3, 4). Clinic, la nivelul ficatului boala se manifestă prin hepatomegalie, creștere a conținutului hepatic de grăsimi, creștere a valorilor serice ale transaminazelor care semnalizează leziuni hepatice cronice și progresie către fibroză, ciroză și complicații ale bolii hepatice în stadiu terminal. La nivelul splinei, deficitul LAL are ca rezultat splenomegalia, anemia și trombocitopenia. Acumularea de lipidei în peretele intestinal duce la malabsorbție și deficit de creștere. Dislipidemia este frecventă, asociată cu o creștere a conținutului hepatic de grăsimi și creștere a valorilor serice ale transaminazelor. În plus față de boala hepatică, pacienții cu deficit LAL sunt expuși unui risc crescut de boli cardiovasculare și ateroscleroză accelerate (2, 5, 7). Vârsta de apariție a semnelor și simptomelor clinice poate varia de la naștere la vârsta adultă, probabil ca rezultat al specificității individualizate a mutației genei (2, 8).

Caracteristicile comune la copii și adulți includ dislipidemia cu colesterol de tip lipoproteine cu densitate scăzută (LDL-c) și colesterol de tip lipoproteine cu densitate mare (HDL-c) și ateroscleroza accelerată, hepatomegalie, transaminaze crescute, fibroză hepatică progresivă și ciroză.

LAL-D cu debut infantil se caracterizează prin boală hepatică rapid progresivă și mortalitate prematură. Pacienții dezvoltă semne și simptome în primele săptămâni de viață și rareori supraviețuiesc după vârsta de 6 luni. LAL-D este o boală ultra-rară, și similar altor boli rare, informațiile publicate despre incidența și prevalența LAL-D sunt limitate. Prevalența reală este în prezent necunoscută, dar se crede că poate varia în funcție de etnie și regiune geografică.

Estimările variază foarte mult din cauza rarității bolii, a potențialului unei diagnosticări eronate sau subdiagnosticare și din cauza variațiilor genetice și diferențelor simptomatologiei LAL-D cu debut infantile și cu debut la copil, respectiv adult. Incidența estimată la nivel mondial este de 1 :130.000 până la 1:300.000 de născuți vii. La sugarii care se prezintă cu LAL-D, incidența a fost estimată la 1 din 704.000 de nașteri. Având în vedere că, dacă nu sunt tratați, sugarii nu supraviețuiesc mai mult de 12 luni, se presupune că prevalența în



rândul pacienților cu prezentare între 0 și 1an este egală cu rata de incidență de 1 la 704.000 sau 1,42 per milion. La copiii și adulții care se prezintă cu LAL-D, în literatură este estimată o prevalență de 3,36 per million(9-11).

LAL-D este o tulburare metabolică autozomal recesivă, cauzată de mutații ale genei lipazei A acidului lizozomal (LIPA). Prin definiție, fiecare părinte al unui pacient cu LAL-D trebuie să poarte cel puțin o genă LAL defectuoasă. În cazul unor părinții cu un copil afectat de LAL-D, există o probabilitate de 25% ca aceștia să aibă un alt copil care este afectat în mod similar. Sunt disponibile date limitate privind impactul clinic al purtătorilor de mutații ale genei LAL, care pot fi parțial legate de variația largă a posibilelor mutații (12).

Nu a fost stabilită o corelație clară genotip-fenotip pentru LAL-D, poate datorită atât variabilității mutațiilor genetice posibile, cât și tipului de mutații homozigote, respectiv mutații LIPA heterozigote compuse. Din punct de vedere istoric, au fost caracterizate două forme ale bolii, deși cercetările mai recente au clarificat că aceste forme sunt aceeași boală cu diferențe în spectrul de expresie. Se presupune că variantele LIPA homozigote sau heterozigote compuse care conduc la o activitate LAL redusă (<1%) sau inexistentă, duc la debutul infantil sever al LAL-D cunoscut sub numele de boala Wolman caracterizată prin morbiditate și mortalitate ridicate. Pacienții cu mutații LIPA mai puțin severe, variind între 1% și 10% din activitatea normală a LAL, au un debut, severitate și progresie a bolii care este mai variabilă. Această prezentare a LAL-D a fost cunoscută anterior ca boală de stocare a esterului de colesterol (5, 13, 14).

### ***Manifestările clinice ale bolii***

LAL-D este o boală heterogenă care prezintă un spectru clinic larg și o serie de caracteristici comune cu alte afecțiuni(5, 8). Pierderea funcției LAL are ca rezultat acumularea esterilor de colesterol și trigliceridelor neclivate, care se acumulează în organe diferite și duc la deteriorarea progresivă a acestora(13). Boala este caracterizată în special de afectarea hepatică : fibroză, disfuncție și insuficiență de organ, precum și intestinală: malabsorbție și afectarea creșterii sugarilor(8, 15). În plus, dislipidemia semnificativă rezultată din degradarea lipidelor lizozomale predispune pacienții la ateroscleroză accelerată și risc cardiovascular crescut (16-18). O analiză care a inclus 135 de pacienți cu LAL D care supraviețuiseră după vârsta de 1 an, a arătat că majoritatea pacienților prezintă primul simptom de LAL-D înainte de vârsta de 21 de ani (89%), peste jumătate dintre pacienți (58%) prezentând simptome la 5 ani sau mai puțin(3).

Simptomele LAL-D diferă la sugari comparativ cu copiii și adulții. La sugari, LAL-D este rapid progresiv și se caracterizează prin vărsături, diaree, insuficiență de creștere, cașexie, hepatomegalie, boală hepatică progresivă și insuficiență suprarenală datorată calcificărilor. Prin comparație, copiii și adulții cu LAL D prezintă adesea dureri abdominale, motilitate intestinală alterată și colită, precum și rezultate anormale ale testelor funcției hepatice, dislipidemie și ateroscleroză, aceasta din urmă este o manifestare cronică a bolii la această populație de pacienți.



LAL-D cu debut infantil reprezintă în general o urgență medicală care se prezintă adesea în primele 6 luni de viață. Sugarii se confruntă cu boala hepatică rapid progresivă, malabsorbție severă și insuficiență de creștere, care deseori duc la mortalitate prematură. Vârsta medie de apariție a simptomelor la sugarii cu LAL D este de 1 lună. Simptomele inițiale includ complicații gastrointestinale cum ar fi vărsături, diaree, steatoree, anomalii biochimice hepatice, încetinire a creșterii și distipidemie. În plus, aproximativ 50% dintre sugarii cu LAL-D prezintă calcificări suprarenale. Progresia bolii hepatice se prezintă cu creșteri ale nivelurilor transaminazelor, hiperbilirubinemie, coagulopatie, hipoalbuminemie și hepatomegalie care conduc la fibroză hepatică și ciroză. În cele din urmă, aceste manifestări clinice severe și sistemice ale LAL-D la sugari duc la insuficiență multi-organ și mortalitate în primele 6 luni de viață.

Copiii și adulții cu LAL-D, spre deosebire de sugari, prezintă simptome mai heterogene. Copiii și pacienții adulți pot fi asimptomatici sau pot prezenta simptome nespecifice, inclusiv dureri abdominale, greață și constipație. Unii pacienți pot prezenta boală progresivă la începutul copilăriei, incluzând creșterea încetinită și o statură redusă, în timp ce alții pot prezenta o formă mai atenuată de LAL-D care poate rămâne nedagnosticată până la vârsta adultă. Cu toate acestea, prezentările la copil și la adulți au morbidități semnificative comune cu cele prezente în forma cu debut infantile, inclusiv hepatomegalie, leziuni hepatice, fibroză hepatică și ciroză, tulburări de creștere și dislipidemie.

În plus față de prezentarea simptomelor comune în LAL-D, au fost descrise și alte caracteristici clinice și complicații, inclusiv hipertensiune pulmonară, hypersplenism sever, infarcte splenice și lipodistrofie mezenterică. Având în vedere că aceste manifestări clinice sunt comune cu alte boli cardiovasculare, hepatice și metabolice, pacienții cu LAL D cu debut la copil/adult sunt adesea diagnosticați greșit cu afecțiuni mai prevalente. Efectele bolii asupra ficatului, splinei și intestinului sunt semnificative. Acumularea sistemică de lipide la nivel lizozomal determină leziuni progresive ale organelor. Cele mai răspândite semne distinctive ale LAL-D sunt anomaliile hepatice și ale splinei, care sunt proeminente în toate grupele de vârstă LAL D(5). 99% dintre pacienții cu LAL-D au manifestări hepatice și 74% au manifestări splenice care pot duce la sechele precum insuficiența hepatică, anemie și trombocitopenie. Simptomele gastrointestinale sunt, de asemenea, frecvente, apărând la 30% dintre pacienți. Simptomele gastrointestinale pot include vărsături și diaree (18%), deficit de creștere și dezvoltare (16%), dureri abdominale (10%), sângerare gastrointestinală (8%) și boli ale vezicii biliare (4%). Deși suportul nutrițional cum ar fi alimentația parenterală poate atenua consecințele malabsorbției intestinale, nu rezolvă complicațiile și este în primul rând suportiv.

Dislipidemia apare în urma perturbării metabolismului lipidelor din hepatocite, ca urmare a eșecului de descompunere a esterilor de colesterol. Acumularea de lipide poate duce la ateroscleroză accelerată și risc cardiovascular crescut, inclusiv complicații cardiovasculare asociate cu reducerea supraviețuirii.



Riscul cardiovascular în LAL-D este semnificativ, 87% dintre pacienții cu LAL-D au manifestări cardiovasculare, inclusiv ateroscleroză accelerată, boala coronariană, anevrism sau accident vascular cerebral și infarct miocardic. Ateroscleroza poate fi tratată folosind statine, ezetimib sau colestiramina și o dietă cu conținut scăzut de grăsimi și colesterol, cu toate acestea, aceste abordări nu se adresează cauzei principale a LAL-D, prin urmare progresia bolii continuă.

Deficitul de creștere, definit de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) ca mai mare de 2 abateri standard sub măsurătorile normale de greutate și înălțime pentru vârstă, a fost raportat la sugari și copii cu LAL-D. Deși nu este la fel de important, deficitul de creștere a fost observat și la unii copii și adulți cu LAL-D.

Se estimează că 30% dintre toți pacienții cu LAL-D prezintă deficit de creștere, corelat cu vărsături, diaree și alte simptome gastrointestinale. Majoritatea sugarilor cu LAL-D perinatal prezintă întârziere în dezvoltare în primele 6 luni de viață și, de asemenea, prezintă simptome precum vărsături și diaree ducând la malabsorbție severă. Subnutriția cu pierderea grăsimii subcutanate și a mușchilor a fost, de asemenea, observată ca o caracteristică proeminentă în primele rapoarte de caz ale sugarilor afectați cu LAL-D. Deficitul de creștere este o comorbiditate semnificativă la pacienții cu LAL-D cu debut infantil și are o legătură plauzibilă cu mortalitatea infantilă timpurie.

#### ***Abordare terapeutică actuală în LAL-D***

Scopul principal al tratamentului LAL-D este restabilirea unei activități enzimice suficiente pentru metabolismul fiziologic al lipidelor.

În cazul sugarilor cu LAL-D obiectivele tratamentului includ îmbunătățirea supraviețuirii, îmbunătățirea creșterii și a stării de nutriție, prevenirea progresiei bolii hepatice și îmbunătățirea calității vieții. În cazul copiilor și adulților cu LAL-D, obiectivele terapeutice include reducerea valorilor colesterolului, îmbunătățirea parametrilor cardiovasculari, reducerea leziunilor hepatice, prevenirea progresiei bolii hepatice și îmbunătățirea calității vieții.

Înainte de dezvoltarea medicamentului Kanuma (sebelipase alfa), tratamentul LAL-D era în mare măsură limitat la măsuri de susținere menite să diminueze complicațiile LAL-D prin managementul simptomelor (5). Pentru sugari tratamentul era limitat la terapii de susținere inclusiv transfuzii de sânge, albumină și, în unele cazuri, transplant de celule stem hematopoietice. La copiii și adulții diagnosticați cu LAL-D, tratamentul era limitat la transplantul de ficat și medicamente hipolipemiante (5). Deși a fost descrisă o anumită stabilizare temporară a stării clinice, aceste intervenții nu par să modifice în mod substanțial rezultatele pe termen lung. De exemplu, transplanturile hepatice pot fi efectuate în încercarea de a îmbunătăți funcția hepatică, însă alte complicații ale bolii cum ar fi manifestări le extrahepatice pot persista, chiar dacă transplanturile au succes în restabilirea funcției hepatice. În plus, transplantul de celule stem hematopoietice (HSCT) este o opțiune



terapeutică cu succes limitat și mortalitate ridicată. Dincolo de considerentele clinice, utilizarea unor astfel de terapii pentru LAL-D creează o povară economică semnificativă asupra sistemului de sănătate, dat fiind că ambele sunt costisitoare și nu corectează cauza de bază a bolii(5).

Terapiile de susținere nu abordează defectul de bază al LAL-D și nici nu abordează impactul acesteia asupra multiplelor organe și sisteme.

### **3. LOCUL ȘI ROLUL KANUMA ÎN TRATAMENTUL DEFICITULUI DE LIPAZĂ ACIDĂ LIZOZOMALĂ**

DCI Sebelipase alfa este o lipază acidă lizozomală umană recombinantă (rhLAL). Sebelipase alfa se leagă la receptorii celulari de suprafață prin glicani exprimați pe proteină, fiind ulterior internalizată în lizozomi. Sebelipase alfa catalizează hidroliza lizozomală a esterilor de colesterol și a trigliceridelor în colesterol liber, glicerol și acizi grași liberi. Substituirea activității enzimei LAL duce la reduceri ale conținutului hepatic de grăsimi și ale valorilor transaminazelor și permite metabolizarea esterilor de colesterol și a trigliceridelor din lizozom, ducând la reducerea valorilor colesterolului LDL și ale colesterolului non-HDL, la reducerea valorilor trigliceridelor și la creșterea valorilor colesterolului HDL. Ameliorarea creșterii apare ca rezultat al reducerii substratului în intestin.

Limitările opțiunilor actuale de tratament disponibile pentru pacienții cu LAL-D demonstrează o nevoie evidentă nesatisfăcută de terapie care să acționeze asupra deficitului de bază prezent în LAL-D. Kanuma este primul și singurul tratament de substituție enzimatică (TSE) autorizat pentru tratamentul LAL-D care abordează cauza de bază a bolii. Este indicat pentru tratamentul sugariilor, copiilor și adulților diagnosticați cu LAL-D.

La sugari tratamentul cu Kanuma a prelungit semnificativ timpul de supraviețuire și a arătat îmbunătățiri substanțiale și rapide ale bolilor hepatice, creșterii și anomaliilor hematologice. La copii și adulți, tratamentul cu Kanuma a condus la îmbunătățiri semnificative statistic și clinic semnificative ale nivelurilor serice ale transaminazelor, corectarea dislipidemieii și reducerea conținutului de grăsime hepatică. Aceste rezultate demonstrează efectul Kanuma asupra cauzei de bază a LAL-D prin restabilirea metabolismului esterilor de colesterol și trigliceridelor la nivelul celulelor diferitelor organe(19-24).

Medicamentul Kanuma a demonstrat eficacitatea și siguranța într-un program robust de studii clinice la populațiile de sugari, copii și adulți pentru o varietate de rezultate asociate cu LAL-D, inclusiv funcția hepatică, nivelurile de colesterol și dezvoltarea și creșterea.

Au fost inițiate șase studii clinice pentru a evalua tratamentul cu Kanuma în spectrul bolii LAL-D. Au fost finalizate cinci studii (LAL-CL01/4, LAL-CL02, LAL-CL03 și LAL-CL06) și un studiu este în curs de desfășurare (LAL-CL08). Un total de nouă sugari (58 luni la prima perfuzie) cu LAL-D au primit tratament cu Kanuma (LAL-CL03), iar în plus zece sugari (<8 luni la prima perfuzie) au primit Kanuma într-un studiu în curs (LAL-CL08). Un total de 75





de copii și adulți cu LAL-D au primit tratament cu Kanuma® (LAL-CL01/04, CL02), iar în plus 31 de pacienți cu vârsta peste opt luni au primit tratament cu Kanuma în LAL-CL06.

Având în vedere preocupările etice, o cohortă istorică de sugari cu LAL-D dintr-un studiu de istorie naturală (LAL-1-NH01) a fost utilizată ca grup de comparație (25). Acest lucru a permis interpretarea și compararea rezultatelor din studiile intervenționale la sugari (LAL-CL03 și LAL-CL08). Un studiu observațional (LAL-2-NH01) la copii și adulți a fost, de asemenea, finalizat, oferind perspective suplimentare asupra complicațiilor legate de boală pe care Kanuma își propune să le îmbunătățească în rândul acestei populații.

#### **4. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTELOR REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN**

La data de 17 decembrie 2010, Comisia Europeană a acordat desemnarea orfană (EU/3/10/827) către HungaroTrial Ltd, Ungaria, pentru lipaza acidă lizozomală umană recombinantă pentru tratamentul deficitului de lipază acidă lizozomală(26). Sponsorizarea a fost transferată către Synageva BioPharma Ltd, Regatul Unit, în august 2011, iar în octombrie 2015 a fost transferată către Alexion Europe SAS, Franța.

Lipaza acidă lizozomală umană recombinantă, sebelipaza alfa (Kanuma) a fost autorizată în UE din 28 august 2015 pentru terapia de substituție enzimatică (ERT) pe termen lung la pacienții de toate vârstele cu deficit de lipază acidă lizozomală (LAL). Adresa sponsorului a fost actualizată în noiembrie 2019.

La momentul desemnării statutului de orfan pentru KANUMA 2mg/ml, deficitul de lipază acidă lizozomală afecta un număr de aproximativ 0,2 din 10.000 de persoane din Uniunea Europeană (UE). Acest lucru a echivalat cu un total de aproximativ 10.000 de persoane și valorează ce se situează sub plafonul pentru desemnarea ca orfan (5 persoane din 10.000). Conform informațiilor ORPHANET, datele de epidemiologie precizează că pe baza frecvenței alelelor, prevalența la naștere la nivel mondial este estimată la 1/177.000.

#### **5. PRECIZARI DETM**

Aplicarea criteriilor de evaluare prevăzute în anexa nr. 1, tabelul nr. 5 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare a fost solicitată de către reprezentantul DAPP în România, conform informațiilor furnizate în dosarul cu documentația Kanuma nr. 17304/23.11.2022 transmis pentru evaluare. Este de menționat faptul că reprezentantul deținătorului de autorizației de punere pe piață a solicitat ulterior prin cererea 1008C/12.01.2023, evaluarea documentației medicamentului DCI Sebelipase alfa și DC Kanuma 2 mg/ml concentrate pentru soluție perfuzabilă pentru indicația *”tratamentul de substituție enzimatică (TSE) pe termen lung la pacienții cu deficit de lipază acidă lizozomală (LAL) de toate vârstele”*, conform criteriilor de evaluare prevăzute în anexa nr. 1, tabelul nr. 5 din OMS nr. 861/2014, actualizat, fără includerea criteriului nr. 2 lit. d). Această solicitare se datorează faptului că 2 din totalul celor 6 pacienți cu deficit de lipază acidă lizozomală care



erau în tratament cu Kauma au întrerupt tratamentul pe parcursul primului an, neideplinindu-se astfel criteriul de asigurare a tratamentului minim pentru 12 luni.

Solicitantul nu a inclus în dosar niciunul dintre următoarele documente:

- a) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;
- b) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;
- c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă;

## 6. PUNCTAJ

Criteriu de evaluare	Nr. puncte
<i>1. Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această acțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată</i>	70
<i>2. Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente:</i> <i>a) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;</i> <i>b) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;</i> <i>c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă;</i> <i>d) avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.</i>	0
<b>TOTAL PUNCTAJ</b>	<b>70</b>

## 7. CONCLUZIE

Conform OMS 1353/2020 care modifică și completează OMS 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu **DCI Sebelipase alfa și DC Kanuma 2 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă** pentru indicația: *"tratamentul de substituție enzimatică (TSE) pe termen lung la pacienții cu deficit de lipază acidă lizozomală (LAL) de toate vârstele"*, întrunește punctajul de admitere **condiționată** în „Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări

sociale de sănătate,, SUBLISTA C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, SECȚIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P6: Programul național de diagnostic și tratament pentru boli rare și sepsis sever”.

## 8. RECOMANDARI

Recomandăm elaborarea protocolului pentru **DCI Sebelipase alfa și DC Kanuma 2 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă** pentru indicația: *”tratamentul de substituție enzimatică (TSE) pe termen lung la pacienții cu deficit de lipază acidă lizozomală (LAL) de toate vârstele”.*

### REFERINTE BIBLIOGRAFICE

1. **European Medicines Agency.** Summary of Product Characteristics Kanuma 2 mg/ml concentrate for solution for infusion [Available from: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211213154100/anx\\_154100\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211213154100/anx_154100_ro.pdf), accesat martie 2023;
2. **Bemstein D, Desnick R.** Cholesteryl ester storage disease (CESD): An under-recognized and treatable LSD with liver dysfunction/failure and dyslipidemia [Abstract 22]. Molecular Genetics and Metabolism. 2013;108(2):S24;
3. **Grabowski G, Charms L, Du H.** Lysosomal acid lipase deficiencies: The Wolman disease/cholesteryl ester storage disease spectrum. Metab Mol Bases Inherit Dis. 2012;142:1-31;
4. **Orphanet - The portal for rare diseases and orphan drugs - lysosomal acid lipase (LAL) deficiency,** Available from: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=20326&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=lysosomal-acid-lipase&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Lysosomal-acid-lipase-deficiency&title=Lysosomal%20acid%20lipase%20deficiency&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=20326&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=lysosomal-acid-lipase&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Lysosomal-acid-lipase-deficiency&title=Lysosomal%20acid%20lipase%20deficiency&search=Disease_Search_Simple), accesat martie 2023;
5. **Bemstein DL, Hulkova H, Bialer MG, Desnick RJ.** Cholesteryl ester storage disease: Review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. J Hepatol. 2013;58(6):1230-43;
6. **Nascimbeni F, Viei CD, Gentilucci UV, Angelico F, Nobili V, Petta S, et al.** AISF update on the diagnosis and management of adult-onset lysosomal storage diseases with hepatic involvement. Digestive and Liver Disease. 2020;52(4):359-67;
7. **Burton BK, Deegan PB, Enns GM, Guardamagna O, Horslen S, Hovingh GK, et al.** Clinical Features of Lysosomal Acid Lipase Deficiency. JPGN. 2015;61(6):619-25;
8. **Reiner T, 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(1):21-30;
9. **Muntoni S, Wiebusch H, Jansen-Rust M, Rust S, Seedorf U, Schulte H, et al.** Prevalence of cholesteryl ester storage disease [2]. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2007;27(8):1866-8;
10. **Scott SA, Liu B, Nazarenko I, Martis S, Kozlitina J, Yang Y, et al.** Frequency of the cholesteryl ester storage disease common LIPA E85JM mutation (c.894G>A) in various racial and ethnic groups. Hepatology. 2013;58(3):958-65;
11. **Stitzel NO, Fouchier SIV, Sjouke B, Peloso GM, Moscoso AM, Auer PL, et al.** Exome Sequencing and Directed Clinical Phenotyping Diagnose Cholesterol Ester Storage Disease Presenting as Autosomal Recessive Hypercholesterolemia. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2013;33(12):2909-14;
12. **SantiUan-Henxandez Y, Alntanza-Miranda E, Xin WW, Goss K, Vera-Loaiza A, Gorraez-De La Mora MT, et al.** Novei LIPA mutations in Mexican siblings with lysosomal acid lipase deficiency. World Journal of Gastroenterology. 2015;21(3):1001-8;
13. **Zhang B, Porto AF.** Cholesteryl ester storage disease: Protean presentations of lysosomal acid lipase deficiency. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2013;56(6):682-5;
14. **Gieselmann V.** Cellular pathophysiology of lysosomal storage diseases. Fabry disease: perspectives from 5 Years of FOS: Oxford PharmaGenesis; 2006.
15. **Dubland JA, Francis GA.** Lysosomal acid lipase: at the crossroads of normal and atherogenic cholesterol metabolism. Front Cell Dev Biol. 2015;3:3. DOI: 10.3389/fcell.2015.00003;
16. **Crosby J, Peloso GM, Auer PL, Crosslin DR, Stitzel NO, Lange LA, et al.** Loss-of-function mutations in APOC3, triglycerides, and coronary disease. NEJM. 2014;371(1):22-31;
17. **Do R, Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, Gao C, Peloso GM, et al.** Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease. Nat Genet. 2013;45(11):1345-52;
18. **Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A.** Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease. N Engl J Med. 2014;371(1):32-41;



19. **Alexion Pharmaceuticals Inc.** FDA Approves Kanuma® (sebelipase alfa) for the treatment of patients with lysosomal acid lipase deficiency (LAL- D) 2015 Available from: <https://media.alexion.com/static-files/bcfe0d96-406e-44c1-850f-232824bf06b3>;
20. **Alexion Pharmaceuticals Inc.** Kanuma® (Sebelipase Alfa) receives marketing approval in Japan for treatment of patients with lysosomal acid lipase deficiency (LAL- D) 2016 [Available from: <https://media.alexion.com/news-releases/news-release-details/kanumar-sebelipase-alfa-receives-marketing-approval-japan>;
21. **Jones S, Vijay S, Fecarotta S, Ghosh A, Allen K, Friedman M.** Effect of sebelipase alfa on survival to 3 years of age and liverfunction in infants with rapidly Progressive lysosomal acid lipase deficiency: Results from two studies. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2018;123:573;
22. **Goodman ZD, Friedman M, Burton BK, editors.** Change in Liver Histopathology in a Diverse Population of Children and Adults With Lysosomal Acid Lipase Deficiency After 48 and 96 Weeks of Sebelipase Alfa Therapy. *Hepatology*; 2017: Wiley 111 River St, Hoboken 07030- 5774, Nj USA;
23. **Goodman Z.** Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *JHepal*. 2007;47:598-607;
24. **Burton B, Feillet F, Furtiya K, Martdkar S, Balwani M, editors.** Benefits of Sebelipase Alfa in Children and Adults With Lysosomal Acid Lipase Deficiency Are Sustained for up to 5 Years (ARISE Study). 70th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; 2019; Boston, MA;
25. **Angelis A, Tordntp D, Kanavos P.** Socio-economic burden of rare diseases: a systematic review of cost of illness evidence. *Health Policy*.2015;119(7):964- 79;
26. **Decizia Comisiei C(2010)9540/ 17.12.2010** privind desemnarea produsului "Lipază acidă lizozomală umană recombinantă" ca produs medicamentos orfan, [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010121794488/dec\\_94488\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010121794488/dec_94488_ro.pdf), accesat martie 2023;
27. **European Medicines Agency.** EPAR summary for the public - Kanuma. 2015, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kanuma>, accesat martie 2023;
28. **Ordinul emis de Ministerul Sănătății nr. 861\***) din 23 iulie 2014 "pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neincluderea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, precum și a căilor de atac", precum și a căilor de atac, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: O. Nr.1.353/30.07.2020 Publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020.

Raport finalizat la data de: 06.04.2032

**Coordonator DETM**

**Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu**