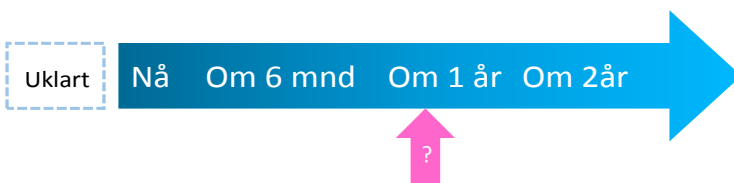


# Sebelipase alfa (Kanuma) som enzymerstatningsterapi (EET) ved lysosomal acid lipase (LAL) mangel

Legemiddel, Spesialisthelsetjeneste;  
Sebelipase alfa / Kanuma / (Synageva)

## Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv: Søknad om markedsføringstillatelse (MT) foreligger



Metoden har foreløpig ikke markedsføringstillatelse (MT), men er under vurdering av Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) (søknad av desember 2014). Positiv opinion foreligger per juni 2015. I USA er også søknad under behandling av FDA (søknad av februar 2015). Sebelipase alfa har status som orphan drug, dvs metoden omfatter et legemiddel til behandling av en sjelden sykdom.

## Status for dokumentasjon

### Metodevurdering

- Metoden er ikke tidligere vurdert i Norge
- En lenke til en engelsk tidlig-vurdering (1) er tidligere publisert i MedNytt. Vi fant også et relevant engelsk metodevarsel oppdatert i juni 2015 (2). Vi fant ingen systematiske oversikter eller helseøkonomiske vurderinger.

### Publisert forskning

Publiserte resultater omfatter data fra én fase I studie (NCT01307098) som ble verifisert juni 2014, data fra en fase II studie (NCT01488097). Det foreligger også publiserte data fra en fase III studie (ARISE, NCT01757184).

### Registrerte og pågående studier

Flere fase II og to fase III studier er pågående (se tabell under).

Intervensjon	Kontrollgruppe	Populasjon (antall deltagere)	Studienummer	Forventet ferdig
Sebelipase alfa	Placebo	Barn og voksne 4 år eller eldre med bekreftet LAL mangel (66)	ARISE studien NCT01757184 <sup>1</sup>	Oktober 2015 Publiserte resultater foreligger
Sebelipase alfa	Ingen	Barn inntil 24 mnd med nedsatt LAL funksjon (10)	NCT01371825 <sup>2</sup>	Desember 2015
Sebelipase alfa	Ingen	Barn 8 mnd og eldre med bekreftet LAL mangel (30)	NCT02112994 <sup>3</sup>	April 2017
Sebelipase alfa	Ingen	Voksne 18 til 65 år med nedsatt LAL funksjon, tidligere studiedeltakere (8)	NCT01488097 <sup>3</sup>	Januar 2015 Publiserte resultater foreligger
Sebelipase alfa	Ingen	Barn opp til 8 mnd med bekreftet LAL mangel (10)	NCT02193867 <sup>3</sup>	Mai 2017
Sebelipase alfa	Ingen	Barn opp til 8 mnd med bekreftet LAL mangel, Expanded access USA (ingen begrensing)	NCT02376751 <sup>3</sup>	Ukjent

<sup>1</sup> Studienummer [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) <sup>2</sup>Studien er en randomisert kontrollert studie (RCT) fase III studie. Studien er en fase II/III studie uten kontrollgruppe, <sup>3</sup>Studien er en fase II studie uten kontrollgruppe

## Beskrivelse av den nye metoden, aktuell pasientgruppe og dagens tilbud

### Metoden

Den søkte indikasjonen er langvarig enzymerstatningsterapi (EET) hos pasienter i alle aldre med lysosomal acid lipase (LAL) mangel. Sebelipase alfa er rekombinant.

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

LAL mangel er en arvelig progressiv multisystemsykdom som ofte manifesterer seg tidlig i livet og som fører til alvorlige komplikasjoner. Sykdommen skyldes mutasjoner i genet for enzymet LAL som gjør at enzymet enten ikke lages eller ikke fungerer normalt. Hos spedbarn vil det bety komplikasjoner med progressiv leverskade, rask utvikling av leverfibrose og tidlig død. Når sykdommen opptrer senere kalles den også kolesteryl ester lagrings sykdom (Cholesteryl ester storage disease (CESD)). Hos barn og voksne er det risiko for kronisk leverskade med leverfibrose som fører til komplikasjoner som variceal blødning på grunn av skrumplever, og markerte forstyrrelser i lipidmetabolismen som fører til dyslipidemi og øker risikoen for tidlig åreforkalkning. Foreløpig er det ingen trygge eller effektive behandlinger for denne livstruende sykdommen og behandlingstilbud for spedbarn er begrenset til en rekke støttende behandling, inkludert ernæringsmessig støtte, blodoverføringer og albumin, for dempe noe av lidelsen. Hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HSCT) hos spedbarn har blitt prøvd som en kurativ behandling, men resultatene har vært mindre enn tilfredsstillende. I tillegg er HSCT en risikabel prosedyre.

### Alvorlighetsgrad

Alvorlighetsgrad avhenger av type mutasjon. Tidlig manifestasjon hos spedbarn gir ofte svært tidlig død, ofte før ett års alder. Senere manifestasjon (ungdom og voksne) gir betydelige helseproblemer og tidlig død.

### Dagens tilbud

Det finnes ingen kurativ behandling. Dagens behandlingstilbud er stort sett begrenset til symptomatisk behandling. For ungdom og voksne omfatter dette diett. Levertransplantasjon eller hematopoetisk stamcelletransplantasjon kan være aktuelt, men er beheftet med risiko og usikkert resultat.

### Forventet helsegevinst, risiko, kostnader og andre mulige egenskaper (effekt og egenskaper er ikke vurdert)

#### Klinisk effekt

Behandlingen er forventet å gi økt overlevelse, nedsatt sykkelighet, bedre leververdier og økt livskvalitet. Foreløpige data fra fase III studien ARISE omfatter rapporterte bedre leververdier i favør av metoden sammenliknet med placebo (2). Data fra fase I studien viste at dosering av sebelipase alfa hos pasienter med LAL mangel er godt tolerert med ønskede endringer i enzym og leververdier (3).

#### Risiko/bivirkninger

En eller flere bivirkninger ble rapportert hos alle individer i løpet av studien. Hendelser rapportert av tre eller flere individer inkluderte hodepine, forkjølelse, sår hals, magesmerter / kramper, kvalme, diaré og ryggsmertor. Bivirkningene var hovedsakelig milde og uten tilknytning til sebelipase alfa. Ingen relaterte alvorlige bivirkninger ble rapportert opp til uke 52 (3).

#### Kostnader

Ressursbruk og kostnader er foreløpig ukjent

#### Finansiering og metodevurdering

Legemidlet forventes finansiert via sykehus dersom det besluttes tatt i bruk.

Legemidlet anbefales egnet for hurtig metodevurdering nå.

### Metode for utforming av varsel og hovedkilder til informasjon

Varslet er basert på et begrenset utvalg kilder og søk beskrevet under [Prosedyrer MedNytt](#). Omtaler av legemidler er utformet i samarbeid med Statens legemiddelverk. Vi har ikke gjennomført et systematisk litteratursøk etter primærstudier. Vi har ikke vurdert kvaliteten av dokumentasjonen gitt av referansene.

Hovedkilder for metodevarselet er:

1. [The National Horizon Scanning, UK Centre Sebelipase alfa for lysosomal acid lipase deficiency](#), Juni 2012
2. [New Drugs Online, UK Report for sebelipase alfa, june 2015](#)
3. Valayannopoulos, Vassili, et al. "Sebelipase alfa over 52weeks reduces serum transaminases, liver volume and improves serum lipids in patients with lysosomal acid lipase deficiency." *Journal of hepatology* 61.5 (2014): 1135-1142.

Første varsel Juni 2012, norsk tittel med lenke til engelsk tidlig-vurdering

Siste oppdatering August 2015, norsk metodevarsel