



Fimea kehittää,
arvioi ja informoi

JULKAISUSARJA 6/2018

SEBELIPAASI ALFA LYSO-
SOMAALISEN HAPPAMAN
LIPAASIN PUUTOKSEN HOI-
DOSSA

Arviointikooste

fimea

SEBELIPAASI ALFA LYSOSOMAALISEN HAPPAMAN LIPAASIN PUUTOKSEN HOIDOSSA

Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 6/2018

Julkaisuajankohta helmikuu 2018

© Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
2018

Julkaisija

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Postiosoite: PL 55, 00034 FIMEA
Puh. vaihde: 029 522 3341
www.fimea.fi

Jakelutiedot

www.fimea.fi/laaketieto/julkaisut

ISBN 978-952-5624-84-7

ISSN-L 1799-7135

ISSN 1799-7135 (painettu)

ISSN 1799-7143 (verkkojulkaisu)

ARVIOINTIRYHMÄ

Ulla Härkönen

LL, TtM, terveydenhuollon erikoislääkäri
tutkijalääkäri
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Antti Hyvärinen

MMT, VTM, lääketaloustieteilijä
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Vesa Kiviniemi

FL, arviointipäällikkö
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Piia Rannanheimo

Proviisori, lääketaloustieteilijä
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

SISÄLLYSLUETTELO

TIIVISTELMÄ	4
RESUMÉ	5
ABSTRACT	6
1 JOHDANTO.....	7
2 SEBELIPAASI ALFA JA SEN KÄYTTÖ SUOMESSA SEKÄ EUROOPASSA.....	9
2.1 Sebelipaasi alfa ja sen käyttöaihe.....	9
2.2 Sebelipaasi alfan käyttö Suomessa	9
2.3 Sebelipaasi alfan käyttöön ja korvattavuuteen liittyvät suositukset muissa Euroopan maissa	9
3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS JA TURVALLISUUS	11
3.1 Sebelipaasi alfan vaikutuksia koskevat tutkimukset.....	11
3.2 Meneillään olevat tutkimukset.....	13
3.3 Sebelipaasi alfa -hoidon vaikutukset infantile- onset -tautimuodon hoidossa (VITAL-tutkimus) 13	
3.4 Sebelipaasi alfa -hoidon vaikutukset later- onset -tautimuodon hoidossa (ARISE- tutkimus)	15
3.5 Alaryhmäanalyysit.....	17
3.6 Sebelipaasi alfa -hoidon turvallisuus.....	17
4 KUSTANNUKSET	20
5 POHDINTA.....	22
LÄHTEET	23
LIITTEET.....	25
Liite 1: Italian esimerkki lisänäytön keräämisestä.....	25

TIIVISTELMÄ

Härkönen U, Hyvärinen A, Kiviniemi V, Rannanheimo P. Sebelipaasi alfa lysosomaalisen happaman lipaasin puutoksen hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 6/2017. 27 s. ISBN 978-952-5624-84-7.

Lysosomaalisen happaman lipaasin puutos on LIPA-geenin mutaatiosta johtuva rasva-aineenvaihdunnan häiriö. Tästä harvinaissairaudesta tunnetaan kaksi erilaista muotoa: yleensä jo ensimmäisten elinviikkojen aikana ilmenevä ja nopeasti etenevä infantile-onset-tautimuoto (Wolmanin tauti) sekä myöhemmin ilmenevä lievempi later-onset-tautimuoto. Infantile-onset-tautimuoto johtaa hoitamattomana kuolemaan yleensä ennen yhden vuoden ikää. Later-onset -tautimuodossa elinajanodote voi parhaimmillaan olla normaali, mutta oirekuva, taudin vaikeusaste ja ennuste vaihtelevat yksilöiden välillä.

Entsyymlkorvaushoito sebelipaasi alfa on toistaiseksi ainoa spesifinen hoito sekä infantile- että later-onset-tautimuotoa sairastaville potilaille. Tutkimusnäyttö sebelipaasi alfan vaikutuksista infantile-onset-taudin hoidossa perustuu pääasiassa yhteen yksihaaraiseen ja potilasmäärältään pieneen (n = 9) VITAL-tutkimukseen. Potilaista kuusi (67 %) saavutti 1 vuoden iän ja viisi (56 %) oli elossa myös 2 vuoden iässä. Historiallisen vertailukohortin potilasta (n = 26), joiden kasvu oli hidastunut kuten VITAL-tutkimuksen potilailla, vain yksi (4 %) saavutti 1 vuoden iän.

Later-onset-tautimuotoa sairastavien potilaiden hoidossa sebelipaasi alfan vaikutuksia on verrattu lumeeseen ARISE-tutkimuksessa (n = 66). Tutkimusnäyttö on lumeeseen verrattuna suotuisaa, mutta se perustuu vain korvikelopputuloksiin (esim. laboratorioarvot, kuvantamislöydökset). Toistaiseksi ei tiedetä, miten hoito vaikuttaa potilaiden elossaoloaikaan tai maksa-, sydän- ja verisuonisairauksien ilmentymiseen. Tällaista tutkimusnäyttöä ei tietävästi ole tulossakaan.

Sebelipaasi alfa -hoidon turvallisuuden arviointi on haasteellista erityisesti infantile-onset-tautimuodon osalta, koska hoitoa saaneita potilaita on toistaiseksi hyvin vähän. Yliherkkyysoireita sekä lääkkeeseen liittyviä vasta-aineita ilmeni enemmän alle 2-vuotiailla nopeasti etenevää tautimuotoa sairastavilla potilailla kuin later-onset-potilailla.

Sebelipaasi alfa -hoito on erittäin kallista. Infantile-onset-taudin hoidossa yhden potilaan vuosittaiset lääke- ja annostelukustannukset ovat noin 0,5–1,4 miljoonaa euroa, jos potilaan paino on enintään 20 kg. Later-onset-taudin vuosittaiset potilaskohtaiset kustannukset ovat vastaavasti noin 0,2–0,9 miljoonaa euroa, jos potilaan paino on enintään 80 kg. Suuri potilaskohtainen kustannusten vaihtelu johtuu potilaan painosta, kerta-annoksen suuruudesta (1–3 mg/kg) sekä annostelutiheydestä (1–2 viikkoa). Lääkehävikin osuus kustannuksista voi joissakin tilanteissa olla merkittävän suuri, jopa yli 50 %. Mikäli sebelipaasi alfaa olisi saatavilla pienemmissä pakkauksissa, hävikin määrä voisi olla vähäisempi ja siten myös hoidon kokonaiskustannukset voisivat olla alhaisemmat.

Fimean arvion mukaan Suomessa syntyy mahdollisesti yksi infantile-onset-tautimuotoa sairastava lapsi noin kolmen vuoden välein. Later-onset-tautimuotoa sairastavien henkilöiden lukumääräksi Fimea arvioi 2–56 henkilöä.

Tässä arvioinnissa ei erikseen tarkasteltu sebelipaasi alfa -hoidon kustannus-vaikuttavuutta. Infantile-onset-tautimuodon osalta hoitoa ei sen listahinnalla voida uskottavasti osoittaa kustannus-vaikuttavaksi. Later-onset-tautimuodossa hoidon vaikutuksia elossaoloaikaan tai liitännäissairauksien ilmentymiseen ei tunneta. Selkeitä vaikutuksia elämäntilaan ei ole osoitettu, joten suhteessa näyttöön liittyviin rajoituksiin sebelipaasi alfan hinta on täysin kohtuuton.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean lakisääteisiin tehtäviin kuuluu lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointien tuottaminen ja kokoaminen. Tässä arviointikoosteessa esitetyt tulokset ja näkökulmat eivät korvaa yksittäisen potilaan hoitopäätösten kohdalla terveydenhuollon ammattilaisen tekemää arviota, jossa otetaan tarkemmin huomioon potilaan yksilöllinen tilanne, esimerkiksi muut sairaudet.

RESUMÉ

Härkönen U, Hyvärinen A, Kiviniemi V, Rannanheimo P. Sebelipas alfa för behandling av brist på lysosomalt surt lipas. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 6/2018. 26 s. ISBN 978-952-5624-84-7.

Brist på lysosomalt surt lipas är en störning av fettmetabolismen som beror på en mutation i LIPA-genen. Det finns två kända former av denna sällsynta sjukdom: snabbt progredierande sjukdomsformen infantile-onset (Wolmans sjukdom) som vanligen framkommer under de första levnadsveckorna samt den lindrigare sjukdomsformen later-onset som framkommer senare. Sjukdomsformen infantile-onset leder obehandlad vanligen till döden före ett års ålder. Vid sjukdomsformen later-onset kan den förväntade livslängden i bästa fall vara normal, men symtom, sjukdomens svårighetsgrad och prognos varierar hos olika individer.

Enzymsubstitutionsbehandlingen sebelipas alfa är tills vidare den enda specifika behandlingen för både patienter med sjukdomsformen infantile-onset och patienter med sjukdomsformen later-onset. Forskningsbevisen för effekten av sebelipas alfa vid behandling av sjukdomen infantile-onset grundar sig i huvudsak på en enarmad VITAL-undersökning med litet patientantal (n = 9). Av patienterna uppnådde 6 (67 %) ett års ålder och 5 (56 %) var vid liv också vid två års ålder. Av patienterna i den historiska jämförelsekohorten (n = 26), vars tillväxt var förlängsamad liksom hos patienterna i VITAL-undersökningen, uppnådde endast en (4 %) ett års ålder.

Vid behandling av patienter med sjukdomsformen later-onset har effekten av sebelipas alfa jämförts med placebo i ARISE-undersökningen (n = 66). Effekterna är gynnsamma jämfört med placebo, men bevisen grundar sig endast på surrogatvariablerna (t.ex. laboratorieprov). Tills vidare vet man inte hur behandlingen påverkar patienternas levnadstid eller manifestation av lever-, hjärt- och blodkärlssjukdomar. Veterligen är inga sådana forskningsbevis på väg.

Utvärderingen av säkerheten hos sebelipas alfa-behandlingen är utmanande särskilt när det gäller sjukdomsformen infantile-onset, på grund av att det tills vidare finns mycket få patienter som har fått behandlingen. Förekomsten av överkänslighetsreaktioner samt anti-läkemedelsantikroppar var högre hos patienter under 2 år med den snabbt progredierande sjukdomsformen än hos patienter med sjukdomsformen later-onset.

Sebelipas alfa-behandling är exceptionellt dyr. Vid behandling av sjukdomen infantil-onset uppgår de årliga läkemedels- och administreringskostnaderna för en patient till cirka 0,5–1,4 miljoner euro, om patientens vikt är högst 20 kg. De årliga kostnaderna per patient för behandling av sjukdomen later-onset uppgår på motsvarande sätt till cirka 0,2–0,9 miljoner euro, om patientens vikt är högst 80 kg. Stora variationer i kostnaderna per patient beror på patientens vikt, behovet av engångsdoser (1–3 mg/kg) samt dosättheten (1–2 veckor). Läkemedelssvinnets andel av kostnaderna kan i vissa situationer vara betydande, till och med över 50 %. Om sebelipas alfa fanns tillgänglig i mindre förpackningar, skulle svinnet också vara mindre och därmed skulle även totalkostnaderna för behandlingen vara lägre.

Enligt Fimeas bedömning föds i Finland eventuellt ett barn som lider av sjukdomsformen infantile-onset med cirka tre års mellanrum. Enligt Fimeas uppskattning finns det cirka 2–56 personer som lider av sjukdomsformen later-onset.

I denna utvärdering har kostnadseffektiviteten av sebelipas alfa-behandlingen inte granskats separat. Kostnadseffektiviteten när det gäller behandling av sjukdomsformen infantile-onset kan med dess listpris inte trovärdigt påvisas. Behandlingens effekter på levnadstiden och manifestationen av associerande sjukdomar vid sjukdomsformen later-onset är inte kända. Dessutom har ingen uppenbar behandlingseffekt på livskvaliteten påvisats. I förhållande till begränsningarna i bevisningen är priset på sebelipas alfa helt orimligt.

Till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas lagtima uppgifter hör att producera och sammanställa utvärderingar av det terapeutiska och ekonomiska värdet av läkemedel. De resultat och aspekter som framförs i föreliggande utvärderingssammanställning ersätter inte en utvärdering som hälso- och sjukvårdspersonal har gjort beträffande en enskild patients behandlingsbeslut i vilken patientens individuella situation, exempelvis övriga sjukdomar, tas mer exakt i beaktande.

ABSTRACT

Härkönen U, Hyvärinen A, Kiviniemi V, Rannanheimo P. Sebelipase alfa in the treatment of lysosomal acid lipase deficiency. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication “Fimea Develops, Assesses and Informs” 6/2018. 26 p. ISBN 978-952-5624-84-7.

Lysosomal acid lipase deficiency is a lipid metabolism disorder caused by mutations in the LIPA gene. Two forms of this rare disease are known: the rapidly progressive infantile-onset form (Wolman disease) that typically presents in the first weeks of life, and the later-onset form that presents later. If untreated, the infantile-onset form of the disease usually leads to death before the age of one year. In the later-onset form of the disease, the life expectancy may be normal, but the symptoms, severity and prognosis of the disease vary between individuals.

The sebelipase alfa enzyme replacement therapy is currently the only specific treatment for patients with the infantile and later-onset disease. Evidence on the effects of sebelipase alfa in the infantile-onset disease is mainly based on one single-arm VITAL study with a small number of patients (n = 9). Six of the patients (67%) reached the age of one year and five (56%) were still alive at the age of two years. Of the patients in the historical comparison cohort (n = 26), who had early growth failure similar to patients in the VITAL study, only one (4%) reached the age of one year.

In the treatment of patients with the later-onset disease, the effects of sebelipase alfa have been compared with placebo in an ARISE study (n = 66). The evidence is beneficial compared to placebo, but it is only based on surrogate outcomes (e.g. laboratory values). The effects of the treatment on the patients' survival or manifestation of hepatic and cardiovascular diseases are not known and such evidence appears not forthcoming either.

The assessment of the safety of sebelipase alfa treatment is difficult with regard to the infantile-onset disease in particular, because the number of patients who have received the treatment is very small to date. Hypersensitivity reactions and antidrug antibodies were more frequent in patients under two years with the rapidly progressive form of the disease than in later-onset patients.

Sebelipase alfa treatment is extremely expensive. In the treatment of the infantile-onset disease, the total annual medicine and dosage costs of a single patient are approximately EUR 0.5–1.4 million if the weight of the patient is not more than 20 kg. The annual costs per patient of the later-onset disease are approximately EUR 0.2–0.9 million if the weight of the patient is not more than 80 kg. The large variation in the costs per patients are due to the weight, the size of a single dose (1–3 mg/kg) and the dosing frequency (1–2 weeks). The proportion of drug wastage in the costs can be considerably high in certain cases, even more than 50%. If sebelipase alfa was available in smaller packages, the amount of wastage could be smaller and thus also the total costs of the treatment could be lower.

Fimea estimates that one child with the infantile-onset form of the disease may be born in Finland every three years. In Fimea's estimate, the number of people with the later-onset form of the disease is 2–56 people.

This evaluation did not separately assess the cost-effectiveness of the sebelipase alfa treatment. As far as the infantile-onset disease is concerned, the treatment cannot be credibly proven to be cost effective at its list price. In the later-onset disease, the effects of the treatment on survival or the incidence of comorbidities are not known. Furthermore, no obvious treatment effect in quality of life has been shown. In view of the evidence-related limitations, the price of sebelipase alfa is utterly unjustified.

The legislative duties of the Finnish Medicines Agency Fimea include providing assessments of the therapeutic and economic value of pharmacotherapies. The results and perspectives presented in this rapid assessment do not substitute the clinical decision made by a health care professional regarding an individual patient's treatment, in which more attention is given to the patient's individual situation, including comorbidities and prior medical history.

1 JOHDANTO

Lysosomaalisen happaman lipaasin puutos (Lysosomal Acid Lipase (LAL) Deficiency) on autosomaalisesti resessiivisesti periytyvä harvinaissairaus. Kyseessä on LIPA-geenin mutaatiosta johtuva rasva-aineenvaihdunnan häiriö, jossa rasva-aineita kertyy elimistöön. Sairaudesta tunnetaan kaksi erilaista muotoa: nopeasti etenevä ja vakavampi infantile-onset-tauti ilmenee jo varhaislapsuudessa, ennen puolen vuoden ikää, ja lievempi later-onset-tauti ilmenee myöhemmin.

Oireet ja ennuste

Infantile-onset-tautimuoto tunnetaan myös nimellä Wolmanin tauti. Se ilmenee usein jo ensimmäisten elinvuokojen aikana, ja tyypillisiä oireita ovat esimerkiksi oksentelu, rasvaripuli sekä maksan ja/tai pernan suurentuminen. Noin puolella potilaista lisämunuaisiin kertyy kalsiumia (calcification). Rasva-aineita voi kerrostua ruoansulatuskanavan seinämiin, mikä aiheuttaa aliravitsemusta ja laihtumista (wasting). Myös kasvun hidastuminen on tyypillistä infantile-onset-tautimuotoa sairastavilla potilailla. Aliravitsemus sekä maksan ja lisämunuaisen kuorikerroksen vajaatoiminta johtavat yleensä kuolemaan ennen yhden vuoden ikää. Monikansallisessa 35 potilaan kohorttitutkimuksessa (Jones ym. 2016) eliniän mediaani oli 3,7 kuukautta (vaihteluväli 1,4–46,3 kuukautta). Potilaista 26 % saavutti vähintään 6 kuukauden iän ja 11 % saavutti vähintään 12 kuukauden iän. (Bernstein ym. 2013, Hoffman ym. 2016, Reiner ym. 2014.)

Later-onset-tautimuodosta käytetään myös lyhennettä CESD, joka viittaa kolesteryyliesterien kertymiseen (Cholesteryl Ester Storage Disease). Tämä tautimuoto voi ilmetä lapsuusiällä samankaltaisin oirein kuin infantile-onset-tauti, mutta diagnoosin jäljille voidaan päästä vasta aikuisiällä esimerkiksi selvitellessä kohonneita maksa-arvoja tai hyperkolesterolemiaa. 135 potilaan aineistoon perustuvan kirjallisuuskatsauksen (Bernstein ym. 2013) mukaan later-onset-taudin oireet ilmenevät miehillä (n = 56) keskimäärin 6 vuoden iässä (vaihteluväli < 1–44) ja naisilla (n = 68) 4 vuoden iässä (< 1–68). Potilaiden ikähaitari on siis laaja, ja myös oirekuva ja taudin vaikeusaste vaihtelevat yksilöiden välillä. Erilaiset maksasairaudet kuten rasvamaksa, fibroosi tai kirroosi ovat tavanomaisia, ja vakavimmillaan voivat johtaa esimerkiksi maksasyöpään. Maksan, pernan tai lisämunuaisien suurenemista voi ilmetä jo vuosia ennen diagnoosia. Ateroskleroosi eri muodoissaan ja siihen liittyvät komplikaatiot (esimerkiksi aivoverenkierron häiriöt) voivat aiheuttaa merkittävää sairastavuutta. Taudin vaikeusasteesta riippuen potilaan elinajanodote voi olla normaali – toisaalta ennenaikaisen kuoleman syytä voivat olla esimerkiksi maksan vajaatoiminta tai ateroskleroosiin liittyvät syyt. (Bernstein ym. 2013, Hoffman ym. 2016, Reiner ym. 2014.)

Hoito

Entsyymikorvaushoito sebelipaasi alfa on toistaiseksi ainoa spesifinen hoito sekä infantile- että later-onset-tautimuotoa sairastaville potilaille. Muutoin hoito koostuu infantile-onset-tautimuodossa lähinnä oireiden lievittämisestä, potilaan elinajan odote huomioiden. Ravitsemuksesta huolehditaan tarvittaessa parenteraalisesti. Lisämunuaisen vajaatoimintaan voidaan tarvittaessa harkita kortikosteroidi- tai mineralokortikoidi-korvaushoitoa. Retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa (Jones ym. 2016) 29 % potilaista (n = 10/35) sai hematopoi-eettisen kantasolusiirron (HSCT) ja/tai maksansiirron. Tutkimusnäyttö HSCT:n ja maksansiirron vaikuttavuudesta on kuitenkin vähäistä ja osittain myös ristiriitaista (Hoffman ym. 2016, Reiner ym. 2014).

Later-onset-tautimuodossa hoidon painopiste on hyperkolesterolemian hoidossa ja kardiovaskulaaristen riskitekijöiden vähentämisessä. Ravitsemusneuvonnasta voi olla apua aikuisille, jotka kärsivät painon alenemasta tai lapsipotilaille, joilla on kasvuhäiriö (failure to thrive). Maksansiirto mainitaan kirjallisuudessa hoitovaihtoehtona potilaille, joilla on maksakirroosi tai maksan vajaatoiminta. (Hoffman ym. 2016.)

Esiintyvyys

Lysosomaalisen happaman lipaasin puutosta sairastavien potilaiden määrää ei tunneta tarkasti. Esimerkiksi Saksassa arvioidaan olevan 4–5 potilasta, jotka sairastavat infantile-onset-tautimuotoa ja jotka voisivat soveltua saamaan sebelipaasi alfa -hoitoa (G-BA 2016). Vastaavasti later-onset-potilaita arvioidaan olevan 27–838 (G-BA 2016). Suomen väkilukuun suhteutettuna tämä tarkoittaisi 0,3 infantile-onset-potilasta eli noin yhtä uutta potilasta joka kolmas vuosi. Later-onset-tautimuodon esiintyvyys olisi Suomessa arviolta 2–56.

Taudin esiintyvyyteen liittyy kuitenkin huomattavaa epävarmuutta. Infantile- ja later-onset-tautimuotojen kokonaisesiintyvyydeksi on muissa lähteissä arvioitu 1:40 000–1:300 000 (EMA 2015, Desai ja Wilson 2016, Reiner ym. 2014, Valayannopoulos ym. 2014). Suomen väkilukuun suhteutettuna tämä tarkoittaisi 18–138 potilasta. Todellisuudessa diagnosoituja potilaita lienee kuitenkin vähemmän, sillä tämä harvinainen sairaus on usein alidiagnosoitu (Reiner ym. 2014).

Arvioinnin tavoite

Tämän arviointikoosteen tarkoituksena on arvioida sebelipaasi alfan hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia lysosomaalisen happaman lipaasin puutosta sairastavien potilaiden hoidossa, käyttöaiheen mukaisesti (**taulukko 1**). Kooste on laadittu Terveystieteiden tutkimuskeskuksen (Palkon) pyynnöstä. Se perustuu julkisesti saatavilla olevaan tutkimustietoon sekä Fimean toteuttamaan sähköpostikyselyyn sebelipaasi alfan korvattavuudesta Euroopan eri maissa.

Taulukko 1. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus.

Väestö	Lysosomaalisen happaman lipaasin puutosta sairastavat potilaat Alaryhmät: <ul style="list-style-type: none">– Lapset, joilla on alle 6 kuukauden iässä todettu nopeasti etenevä tautimuoto (infantile-onset-tautimuoto)– Lapset ja aikuiset, joiden tautimuoto ei ole nopeasti etenevä (later-onset-tautimuoto)
Arvioitava lääkehoito	Sebelipaasi alfa + standardihoito
Vertailuhoito	Standardihoito (lume)
Lopputulokset	<ul style="list-style-type: none">– 12 kuukauden ja 24 kuukauden eliniän saavuttaminen– Potilaan kasvu ja kehitys– Korvikelopputulokset (lipidiarvot sekä maksan toimintaa, tilavuutta ja rasvapitoisuutta kuvaavat arvot)– Turvallisuus– Kustannukset

2 SEBELIPAASI ALFA JA SEN KÄYTTÖ SUOMESSA SEKÄ EUROOPASSA

2.1 Sebelipaasi alfa ja sen käyttöaihe

Sebelipaasi alfa on yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu ihmisen lysosomaalinen hapan lipaasi (rhLAL). Se katalysoi kolesteryyliesterien ja triglyseridien lysosomaalista hydrolyysiä vapaaksi kolesteroliksi, glyseroliksi ja vapaiksi rasvahapoiksi. Lysosomaalisen happamen lipaasientsyymin aktiivisuuden korvaaminen johtaa maksan rasvapitoisuuden ja transaminaasipitoisuuksien pienenemiseen ja mahdollistaa kolesteryyliesterien ja triglyseridien ai-neenvaihdunnan lysosomissa. Tämä pienentää LDL-kolesterolin ja non-HDL-kolesterolin sekä triglyseridien pitoisuutta ja suurentaa HDL-kolesterolin pitoisuutta. (Valmisteyhteenveto.)

Sebelipaasi alfa on saanut myyntiluvan Euroopassa elokuussa 2015. Se on tarkoitettu pitkäaikaiseen entsyymikorvaushoitoon kaiken ikäisille lysosomaalisen happaman lipaasin puutosta sairastaville potilaille (valmisteyhteenveto). Sebelipaasi alfa annostellaan laskimonsisäisenä infuusiona seuraavasti:

- Suositeltu aloitusannos vauvoille (< 6 kuukauden ikäisille), joilla on nopeasti etenevä lysosomaalisen happamen lipaasin puutos, on 1 mg/kg kerran viikossa. Kliinisen vasteen mukaan on harkittava annoksen suurentamista 3 mg:aan/kg kerran viikossa annettuna.
- Suositeltu annos lapsille ja aikuisille, joilla ei ole nopeasti etenevää lysosomaalisen happamen lipaasin puutosta ennen 6 kuukauden ikää, on 1 mg/kg joka toinen viikko.

2.2 Sebelipaasi alfan käyttö Suomessa

Tukkumyöntirekisterin (IQVIA 2018) mukaan Suomessa ei ole myyty yhtään pakkausta sebelipaasi alfaa vuoden 2017 loppuun mennessä. Tietyvästi Suomessa on kuitenkin käytetty hoitoa, mutta pienestä potilaiden lukumäärästä johtuen (alle 5 potilasta) tarkkaa lukumäärää ei voida tässä yhteydessä täsmentää.

2.3 Sebelipaasi alfan käyttöön ja korvattavuuteen liittyvät suositukset muissa Euroopan maissa

Vaikka sebelipaasi alfalla on ollut myyntilupa Euroopassa yli 2 vuotta, siihen liittyviä HTA-arviointoja on julkaistu niukasti. Siksi tietoa lääkkeen käyttöön ja korvattavuuteen liittyvistä suosituksista kerättiin sähköpostikyselyllä. Kysely lähetettiin EUnetHTA-verkoston kautta 38 organisaatiolle 25 eri maahan joulukuussa 2017. Vastausaikaa annettiin 2 viikkoa, ja määräaikaan mennessä vastaus saatiin 9 maasta. Vastaus jäi puuttumaan 16 maasta¹. Joidenkin näiden maiden osalta tietoja täydennettiin etsimällä HTA-raportteja kyseisten maiden arviointiyksiköiden verkkosivuilta. Myös joidenkin kyselyyn vastanneiden maiden osalta tietoja täydennettiin jälkikäteen, sillä Italian arviointiraportti julkaistiin joulukuussa 2017 ja Espanjan tammikuussa 2018.

Yhteenveto vastauksista on koottu **taulukkoon 2**. Espanjassa ja Saksassa on päätetty, että sebelipaasi alfa -hoito kuuluu korvattavuuden piiriin sekä infantile- että later-onset-taudin hoidossa. Italiassa hoito korvataan infantile- mutta ei later-onset-potilaille (ks. tarkemmin **taulukko 2** ja **liite 1**). Monissa maissa päätös sebelipaasi alfan korvattavuudesta on ollut kokonaisuudessaan kielteinen tai arviointia ei ole tehty lainkaan. Irlannissa sekä Englannin ja Walesin alueella HTA-arviointi on meneillään tai juuri käynnistymässä. Myös Kanadassa

¹ Alankomaat, Belgia, Kroatia, Kypros, Kreikka, Latvia, Malta, Norja, Portugali, Puola, Ranska, Romania, Ruotsi, Slovakia, Sveitsi ja Tseki

arviointi on meneillään, ja suosituksen odotetaan valmistuvan huhtikuussa 2018 (CADTH 2017).

Taulukko 2. Kyselyn tulokset.

Maa	Suositus sebelipaasi alfan käytöstä / korvattavuudesta
Bulgaria	Sebelipaasi alfa ei ole suositeltujen lääkkeiden listalla eikä se kuulu korvattavuuden piiriin (ei julkista rahoitusta). HTA-arviointia ei ole tehty.
Englanti & Wales	Arviointi on käynnistynyt alkuvuodesta 2016. Alustavasta suosituksesta oli negatiivinen, mutta siitä valitettiin/haettiin muutosta (appealed), jonka vuoksi prosessi on edelleen kesken. (NICE 2017a.)
Espanja	Sebelipaasi alfaa voidaan käyttää yhtenä hoitovaihtoehtona kaikille käyttöaiheen mukaisille potilaille. Budjettivaikutusarviointi on tehty terveysministeriön asettamalla hinnalla, ja lisäksi lääkkeen hinnasta voidaan neuvotella alueellisesti tai sairaalakohtaisesti. (AEMPS 2018.)
Italia	Sebelipaasi alfan käyttöä ei korvata later-onset-taudin hoidossa, mutta korvataan potilaille, joilla on todettu nopeasti etenevä tautimuoto alle yhden vuoden iässä. Korvattavuuden edellytyksenä on luottamuksellisesti neuvoteltu lääkkeen hinnanalennus. Lisäksi lääkkeen käytön seuranta varten on perustettu rekisteri, jonne kerätään standardimuotoista tietoa joka neljännen lääkkeen annostelukerran yhteydessä sekä hoidon lopettamisen yhteydessä. Rekisteriin kerättävät tiedot on kuvattu tarkemmin <i>liitteessä 1</i> .
Irlanti	HTA-arviointi käynnistyy alkuvuodesta 2018.
Itävalta	Sairaalalääkkeiden arvioinnille/korvattavuudelle ei ole kansallista prosessia. Jokainen sairaala neuvottelee hankinnasta erikseen lääkeyrityksen kanssa. HTA-arviointia ei ole tehty.
Norja	Elokuussa 2015 on päätetty, ettei kansallista arviointia tehdä (Sekretariatet for nye metoder 2015)*.
Ranska	HTA-arviointia ei löytynyt arviointiviranomaisen (HAS) verkkosivuilta*.
Ruotsi	HTA-arviointia ei löytynyt arviointiviranomaisen (TLV) verkkosivuilta*.
Saksa	Sebelipaasi alfaa voidaan käyttää (kuuluu korvattavuuden piiriin) sekä infantile- että later-onset-taudin hoidossa. Mahdollisesta hinnanalennuksesta ei ole tietoa. HTA-arviointia ei ole tehty, koska arviointiviranomainen IQWiG ei tee HTA-arvioiteja harvinaislääkkeistä.
Slovenia	Sebelipaasi alfan (10 ml pakkaus) veroton tukkumyyntihinta eli korkein sallittu hinta on neuvoteltu tasolle 5 954,30 euroa (33 %:n alennus Suomen tukkuhintaan verrattuna). Myyntiluvan haltija ei kuitenkaan ole tuonut lääkettä Slovenian markkinoille eikä korvattavuusprosessia ole vielä käynnistetty. HTA-arviointia ei ole tehty.
Unkari	Ei korvattavuutta. HTA-arviointia ei ole tehty.

*Ei vastannut kyselyyn, tieto saatu tai sitä etsitty arviointiyksikön verkkosivuilta.

3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS JA TURVALLISUUS

3.1 Sebelipaasi alfan vaikutuksia koskevat tutkimukset

Sebelipaasi alfan myyntilupa perustuu kahteen päätutkimukseen (VITAL ja ARISE) sekä kolmeen supportiiviseen tutkimukseen (retrospektiivinen LAL-1-NH01, faasin I/II LAL-CL01 ja sen jatkok tutkimus LAL-CL04) (EPAR 2015). LAL-1-NH01-tutkimuksessa potilaat eivät saaneet sebelipaasi alfa -hoitoa, mutta kyseisen tutkimuksen tuloksia käytettiin historiallisena kontrollina VITAL-tutkimuksessa. Pubmed² ja Scopus³-tietokantoihin kohdennetussa kirjallisuuskatsauksessa ei tunnistettu näiden lisäksi muita kliinisiä tutkimuksia.

VITAL-tutkimus (infantile-onset-tautimuoto)

VITAL⁴ (LAL-CL03, NCT01371825, Jones ym. 2017) on sokkouttamaton yksihaarainen faasin II/III annosmäärittely-tutkimus (dose-escalation study). Sisäänottokriteerinä oli ennen 6 kuukauden ikää todettu⁵ nopeasti etenevä lysosomaalisen happaman lipaasin puutos ja tiettyjen kriteerien mukainen kasvun hidastuminen (growth failure). Potilaiden tuli saada ensimmäinen annos tutkimuslääkettä ennen 8 kuukauden ikää. Keskeisiä poissulkukriteereitä olivat aiempi luuytimeen liittyvä toimenpide (myeloablative preparation), tai muu luuydinsiirto, kantasolusiirto (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) tai maksansiirto.

Tutkimuksessa oli mukana 9 potilasta, joiden ikä hoidon aloitushetkellä oli 1,1–5,8 kuukautta (mediaani-ikä 3,0 kuukautta). Kaikki potilaat saivat sebelipaasi alfa -hoitoa. Aloitusannos oli 0,35 mg/kg kerran viikossa, ja kliinisen vasteen mukaan viikkoannosta voitiin nostaa määrään 3 mg/kg. Mikäli kliininen vaste oli riittämätön ja potilaalla oli mahdollisesti neutraaloivia vasta-aineita lääkettä kohtaan (anti-drug antibodies, ADAs), viikkoannosta voitiin nostaa edelleen määrään 5 mg/kg. Tarvittaessa annosteluväliä voitiin myös harventaa siten, että lääkettä annosteltiin vain joka toinen viikko. Lumetta ei käytetty vertailuhoitona, koska kyseessä on nopeasti etenevä korkean kuolleisuusriskin tauti. Sen sijaan tuloksia verrattiin historialliseen kontrolliryhmään (ks. LAL-1-NH01-tutkimus, Jones ym. 2016).

Tutkimuksen ensisijaisena tavoitteena oli arvioida, kuinka suuri osuus potilaista saavuttaa 12 kuukauden eliniän. Lisäksi tutkimuksesta on raportoitu niiden potilaiden tuloksia, jotka ovat saavuttaneet vähintään 24 kuukauden eliniän. Hoitoa jatkettiin enintään 4 vuoden ajan (EPAR 2015).

LAL-1-NH01-tutkimus (historiallinen kontrolli, infantile-onset-tautimuoto)

LAL-1-NH01-tutkimuksessa on sairauskertomustietojen perusteella kuvattu infantile-onset-tautimuodon luonnollista kulkua, ja potilaista kerättyä tietoa on hyödynnetty historiallisena kontrollina yksihaaraiselle VITAL-tutkimukselle. LAL-1-NH01-tutkimuksen potilaat eivät saaneet sebelipaasi alfa -hoitoa, mutta potilaita hoidettiin muilla käytettävissä olevilla menetelmillä. Esimerkiksi 29 % potilaista (n = 10) sai kantasolusiirron (HSCT) ja/tai maksansiirron.

LAL-1-NH01 (Jones ym. 2016) on retrospektiivinen kohorttitutkimus potilaista, joilla todettiin lysosomaalisen happaman lipaasin puutos ennen kahden vuoden ikää (Wolmanin tauti). Lääkäreille lähetetyn kyselyn perusteella tunnistettiin 6 eri maasta 35 potilasta, jotka olivat

² PubMed-haku 20.12.2017: "sebelipase alfa": 24 hakutulosta, joista 19 karsiutui otsikon tai julkaisutietojen perusteella (esim. review-artikkelit). Yksi tutkimus (Thelwall ym. 2013) karsiutui abstraktin perusteella, koska kyseessä oli sebelipaasi alfan annostelun osalta prekliininen eläinmalli. Mukaan hyväksyttiin 4 artikkelia, jotka käsitelivät yhteensä 5 eri tutkimusta: Jones ym. 2017 (VITAL-tutkimus), Burton ym. 2015 (ARISE-tutkimus), Balwani ym. 2013 (LAL-CL01- ja LAL-CL04-tutkimukset) sekä Valayannapoulos ym. 2014 (LAL-CL04-tutkimus). Retrospektiivistä, myyntilupaa tukevaa LAL-1-NH01-tutkimusta ei tunnistettu näillä hakutermeillä, koska tämä historiallisena kontrollina käytetty tutkimus ei käsittele sebelipaasi alfa -hoitoa. Kyseinen tutkimus (Jones ym. 2016) tunnistettiin Jones ym. 2017 -viitteen lähdeluettelosta.

³ Scopus-haku 20.12.2017: "sebelipase alfa": 59 hakutulosta. Näiden joiden joukosta tunnistettiin samat 4 artikkelia, jotka oli hyväksytty mukaan Pubmed-hausta. Muita merkittäviä kliinisiä tutkimuksia ei tunnistettu.

⁴ VITAL: Survival of LAL-D Infants Treated With Sebelipase Alfa

⁵ Diagnoosi varmistettiin LAL-entsyymin aktiivisuustestillä (LAL enzyme activity testing) ja/tai LIPA-mutaatioanalyyseillä

saaneet diagnoosin vuosina 1985–2012. Heistä 26 potilasta (74 %) täytti samanlaiset kasvun hidastumisen (growth failure) kriteerit, joita edellytettiin VITAL-tutkimuksen potilailta.

ARISE-tutkimus (later-onset-tautimuoto)

ARISE⁶ (LAL-CL02, NCT01757184, Burton ym. 2015) on satunnaistettu, lumekontrolloitu, kaksoissokkoutettu faasin III tutkimus. Sisäänottokriteerinä oli vähintään 4 vuoden ikä, ja lisäksi ALAT⁷-arvon tuli olla vähintään 1,5-kertaisesti yli viitearvon ylärajan. Potilailla tuli olla vahvistettu diagnoosi, joka perustui entsyymien aktiivisuustestiin (enzyme activity-based diagnosis). Mikäli käytössä oli lipidiarvoja alentava lääkitys, annoksen tuli olla stabiili vähintään 6 viikon ajan ennen tutkimuksen seurantavaihetta, ja lääkkeen käyttöä jatkettiin samalla annoksella koko tutkimuksen ajan.

Tutkimuksessa oli mukana 66 potilasta, joista nuorin oli 4-vuotias ja vanhin 58-vuotias (mediaani-ikä sebelipaasi alfa -ryhmässä 13,5 vuotta ja lumeryhmässä 13,0 vuotta). Mediaani-ikä taudin oireiden alkaessa oli sebelipaasi alfa -ryhmän potilailla 5,0 vuotta (vaihteluväli 0–42) ja lumeryhmässä 4,0 vuotta (0–20). Miehiä ja naisia oli yhtä paljon. 35 % potilaista käytti kolesterolia alentavana lääkkeenä statiinia ja 6 % käytti muuta kolesterolilääkettä.

Potilaat satunnaistettiin saamaan sebelipaasi alfaa laskimonsisäisenä infusiona 1 mg/kg joka toinen viikko (n = 36) tai lumetta joka toinen viikko (n = 30), yhteensä 20 viikon ajan (11 infuusiota). Tämän jälkeen tutkimus jatkui avoimena eli sokkouttamattomana, ja kaikki potilaat saivat sebelipaasi alfaa. Kahta potilasta lukuun ottamatta kaikki (n = 64/66) saivat suunnitellut 11 infuusiota sokkoutetun vaiheen aikana. Avoimeen vaiheeseen jatkoi 65 potilasta, ja avoimen vaiheen enimmäiskesto oli 130 viikkoa (EPAR 2015).

Tässä arvioinnissa raportoidaan ARISE-tutkimuksen tulokset kaksoissokkoutetun vaiheen ajalta (20 viikkoa). Ensimmäisten 16 viikon ajalta sokkoutuksen purkamisen jälkeen on julkaistu vain karkeasti suuntaa antavia tuloksia (Burton ym. 2015, EPAR 2015). Tiedonkeruu tutkimuksen avoimesta vaiheesta on vielä kesken; Clinical trials -tietokannan mukaan tiedonkeruu ensisijaisen tulomuuttujan osalta päättyi tammikuussa 2019.

ARISE-tutkimuksen pääasiallisia tulomuuttujia ovat erilaiset maksan toimintaa ja lipidiarvoja kuvaavat laboratoriotulokset. Lisäksi kuvantamistutkimuksilla arvioitiin maksan ja muiden sisäelinten volyyymiä sekä maksan rasvapitoisuutta. Osalta potilaista otettiin myös maksabiopsia. Ensisijainen tulomuuttuja oli ALAT-arvon normalisoituminen.

LAL-CL01- ja LAL-CL-04-tutkimukset (later-onset-tautimuoto, vain aikuispotilaat)

LAL-CL01 (NCT01307098, Balwani ym. 2013) on ensimmäinen tutkimus, jossa sebelipaasi alfaa on annosteltu ihmisille. Kyseessä on sokkouttamaton faasin I/II annosmäärittelytutkimus (dose-escalation study). Potilailla, jotka olivat mukana tutkimuksen loppuun saakka, oli mahdollisuus osallistua faasin II jatkotutkimukseen (LAL-CL04, NCT01488097). Wash-out-jakso tutkimusten välillä oli 9–28 viikkoa.

LAL-CL01-tutkimuksen sisäänottokriteerinä oli 18–65-vuoden ikä ja puutteellinen entsyymien aktiivisuus (deficient enzyme activity). Lisäksi edellytettiin joko hepatomegaliaa tai koholla olevia transaminaasiarvoja (1,5–3 kertaa yli viitearvon ylärajan). Tutkimuksessa oli mukana 9 potilasta, joista nuorin oli 19-vuotias ja vanhin 45-vuotias (iän keskiarvo 31,6 vuotta). 7 potilaalla oli käytössä vähintään yksi lipidiarvoja alentava lääkitys, useimmiten statiini. Sen käyttö sallittiin tutkimuksen ajan, mikäli annos oli ollut muuttumaton vähintään 4 viikon ajan ennen seurantavaihetta. Potilaat jakaantuivat kolmeen kohorttiin, joissa sebelipaasi alfaa annosteltiin laskimonsisäisesti annoksella 0,35 mg/kg (n = 3), 1 mg/kg (n = 3) tai 3 mg/kg (n = 3).

LAL-CL04-jatkotutkimuksesta on raportoitu kahden annostelukohortin (1 mg/kg ja 3 mg/kg) yhdistetyt tulokset (n = 7) tilanteesta, jolloin hoito on kestänyt 52 viikkoa (Valayannopoulos ym. 2014). Potilasmäärältään pienten LAL-CL01- ja LAL-CL04- varhaisvaiheen tutkimusten tuloksia hyödynnetään tässä arvioinnissa vain soveltuvin osin.

⁶ ARISE: Acid Lipase Replacement Investigating Safety and Efficacy

⁷ ALAT: alaniiniaminotransferaasi. Normaalin viitearvon ylärajat määriteltiin ARISE-tutkimuksessa seuraavasti: 4–69-vuotiaat naiset ja 4–10-vuotiaat miehet 34 U/l; 10–69-vuotiaat miehet 43 U/l.

3.2 Meneillään olevat tutkimukset

Meneillään olevia interventiotutkimuksia etsittiin Clinical trials -tietokannasta⁸. Neljän jo julkaistun tutkimuksen (VITAL, ARISE, LAL-CL01, LAL-CL04) lisäksi tunnistettiin kaksi meneillään olevaa turvallisuustutkimusta.

LAL-CL08 (NCT02193867) on yksihaarainen faasin II tutkimus, jossa on mukana enintään 8 kuukauden ikäisiä nopeasti etenevää tautia sairastavia lapsia (n = 10). Kaikki saavat sebelipaasi alfaa viikon välein enintään 3 vuoden ajan. Ensisijaisena tulomuuttujana seurataan hoidon turvallisuutta 3 vuoden ajalta, ja aineiston keruun odotetaan tältä osin päättyvän huh-tikuussa 2018.

LAL-CL06 (NCT02112994) on yksihaarainen tutkimus, johon otettiin mukaan vähintään 8 kuukauden ikäisiä lapsia ja aikuisia. Mukaan on hyväksytty myös potilaita, jotka ovat voineet jäädä lumekontrolloitujen tutkimusten ulkopuolelle esimerkiksi iän, taudin etenemisen, aiemman hoidon (kantasolusiirto, maksansiirto) tai epätyypillisten taudin piirteiden vuoksi. Kaikki potilaat (n = 31) saavat sebelipaasi alfaa 1 mg/kg joka toinen viikko. Ensisijaisena tulomuuttujana arvioidaan hoidon turvallisuutta enintään 144 viikon ajalta, ja aineiston keruu tämän muuttujan osalta on päättynyt joulukuussa 2017.

Lisäksi Clinical trials -tietokannasta tunnistettiin faasin II/III LAL-CL05-tutkimus (NCT01473875). Se on jatkotutkimus VITAL-tutkimukseen osallistuneille potilaille tai potilaille, jotka ovat saaneet sebelipaasi-alfa -hoitoa vähintään 4 kuukauden ajan Expanded access -ohjelman puitteissa. Tutkimus on kuitenkin merkitty keskeytetyksi (terminated), koska se on yhdistetty VITAL-tutkimuksen kanssa.

3.3 Sebelipaasi alfa -hoidon vaikutukset infantile-onset -tautimuodon hoidossa (VITAL-tutkimus)

Vaikutukset elossaoloon

VITAL-tutkimuksen pääanalyysin ajankohtana (10.6.2014) 6 potilasta (67 %) oli saavuttanut 12 kuukauden iän ja he olivat edelleen elossa. Nuorin elossa oleva potilas oli 12,0 kuukauden ikäinen ja vanhin 42,2 kuukauden ikäinen (keskiarvo 21,9 kk). 3 potilasta oli kuollut – heistä 2 oli ehtinyt saada vain yhden annoksen sebelipaasi alfaa ja 1 potilas oli saanut 4 annosta. Neljäs potilas kuoli 15 kuukauden iässä. Yksikään näistä neljästä kuolemasta ei todennäköisesti liittynyt sebelipaasi alfa -hoitoon⁹ (unlikely to be related to the drug).

VITAL-tutkimuksen päivitetyn analyysin ajankohtana (26.1.2016) 5 potilasta (56 %) oli saavuttanut vähintään 2 vuoden iän. Näiden potilaiden mediaani-ikä oli 3 vuotta 4 kuukautta (vaihteluväli 2v 11kk – 5v 2kk). Kaikki 5 potilasta saivat edelleen sebelipaasi alfa -hoitoa, ja hoidon keston mediaani oli 2 vuotta 10 kuukautta. Päivitetyn analyysin ajankohtana kolmella potilaalla sebelipaasi alfan annostelu oli 3 mg/kg ja kahdella 5 mg/kg. Nousu 3 mg/kg-annokseen oli tapahtunut neljällä potilaalla melko varhaisessa vaiheessa, viikoilla 6–23, ja yhdellä potilaalla myöhemmin, viikolla 91.

Historiallisen kontrolliryhmän eli LAL-1-NH01-tutkimuksen (Jones ym. 2016) kokonaispopulaatiossa 11 % potilaista (n = 4/35) saavutti 12 kuukauden eliniän. Tutkimuksen potilaista 26 täytti samanlaiset kasvun hidastumisen (growth failure) kriteerit, joita edellytettiin VITAL-tutkimuksen potilailta. Näistä potilaista (n = 26) vain 1 saavutti 12 kuukauden iän. Kyseinen potilas oli saanut kantasolu- ja/tai maksansiirron. Historiallisen kontrolliryhmän potilaista, joiden kasvu oli hidastunut, 12 kuukauden elossaolo-osuus oli siis 4 % (n = 1/26). Vastaava luku VITAL-tutkimuksessa oli 67 % (n = 6/9). (**Taulukko 3.**)

⁸ Clinical trials -haku 16.1.2018: [Interventional Studies | "SBC-102" OR "sebelipase alfa"]. 7 hakutulosta.

⁹ Kolmen ensimmäisen kuoleman osalta kuolinsyyt olivat maksan vajaatoiminta (not related to the treatment), peritonaalinen verenvuoto (not related to the treatment) ja sydämen pysähdys (cardiac arrest, unlikely related to the treatment). (EPAR 2015)

Taulukko 3. Elossaolon estimaatit LAL-1-NH01-tutkimuksessa, jota käytettiin VITAL-tutkimuksen historiallisena vertailuryhmänä (Jones ym. 2016).

Ryhmä tai alaryhmä	n	Kaplan-Meier-estimaatti (95 %:n LV) elossaolon todennäköisyydelle	
		≥ 6 kuukautta	≥ 12 kuukautta
Koko tutkimuspopulaatio	35	0,26 (0,11–0,40)	0,11 (0,01–0,22)
Varhainen kasvun hidastuminen	26	0,15 (0,02–0,29)	0,04 (0,00–0,11)
Ei varhaista kasvun hidastumista	9	0,56 (0,23–0,88)	0,33 (0,03–0,64)
Saanut hoidon ¹	10	0,70 (0,42–0,98)	0,30 (0,02–0,58)
Ei hoitoa ²	25	0,08 (0,00–0,19)	0,04 (0,00–0,12)
Varhainen kasvun hidastuminen, saanut hoidon ¹	5	0,60 (0,17–1,00)	0,20 (0,00–0,55)
Varhainen kasvun hidastuminen, ei hoitoa ²	21	0,05 (0,00–0,14)	0,00 (0,00–0,00)
Ei varhaista kasvun hidastumista, saanut hoidon ¹	5	0,80 (0,45–1,00)	0,40 (0,00–0,83)
Ei varhaista kasvun hidastumista, ei hoitoa ²	4	0,25 (0,00–0,67)	0,25 (0,00–0,67)

¹ hoidolla tarkoitetaan hematopoieettista kantasolusiirtoa ja/tai maksansiirtoa. Tutkimuksen potilaista 9 sai kantasolusiirron ja 1 sai sekä kantasolusiirron että maksansiirron.

² "ei hoitoa" tarkoittaa sitä potilasjoukkoa joka ei saanut hematopoieettista kantasolusiirtoa eikä maksansiirtoa.

Vaikutukset korvikelopputuloksiin (laboratorioarvot)

VITAL-tutkimuksen alkutilanteessa ALAT¹⁰-arvon mediaani ylitti suomalaisen viitearvon ylärajan noin 3,6-kertaisesti. ASAT¹¹-arvon mediaani oli vastaavasti noin 2,5 kertaa viitearvon ylärajan suuruinen. Bilirubiini-arvon mediaani oli vain hieman yli suomalaisen viitearvon ylärajan, ja GT¹²-mediaani oli viitearvojen puitteissa. Kaikkien näiden laboratorioarvojen vaihteluvälit alkutilanteessa olivat kuitenkin huomattavan suuret. Viikon 48 kohdalla ALAT-, ASAT-, bilirubiini- ja GT-arvot olivat suomalaisten viitearvojen mukaan normaalit kaikilla niillä potilailla, joilta mittauksia on raportoitu (n = 3–4). (**Taulukko 4.**)

Taulukko 4. Maksan toimintaa kuvaavat laboratorioarvot VITAL-tutkimuksessa (Jones ym. 2017 appendix).

	Suomalainen viitearvo (HUSLAB 2017)	Alkutilanne, mediaani (vaihteluväli)	Viikon 48 arvo, mediaani (vaihteluväli)
		n = 9*	n = 4**
ALAT (U/l)	< 40 (lapset 0–16v)	145,0 (16,0–297,0)	28,5 (28,0–29,0)
ASAT (U/l)	< 50 (lapset 1kk–16v)	125,0 (71,0–716,9)	39,5 (32,0–45,0)
Bilirubiini (µmol/l)	< 20 (≥ 1kk)	29,0 (3,0–464,0)	2,0 (2,0–3,0)
GT (U/l)	< 50 (lapset 1kk–16v)	46,5 (14,0–1000,0)	11,0 (9,0–15,0)

*bilirubiini- ja GT-arvojen osalta n = 8

**GT-arvojen osalta n = 3

Vaikutukset potilaan kasvuun

VITAL-tutkimuksessa potilaiden painoa ikään suhteutettuna (weight-for-age, WFA) mitattiin WHO:n standardoidulla mittarilla. Tutkimuksen alussa WFA-mediaani oli 3 % (perustuu 8 potilaan tietoihin), eli puolella potilaista ikään suhteutettu paino oli alhaisempi kuin 97 %:lla vastaavan ikäisistä lapsista. Päivitetyin analyysin ajankohtana (26.1.2016) elossa oli 5 potilasta. Neljällä potilaalla painon kehitys oli edennyt normaalille tasolle eli WFA-käyrä oli kvartiilivälin puitteissa (± 25 % vastaavan ikäisten lasten mediaanista). Yhden potilaan paino jäi merkittävän alhaiseksi. (Jones ym. 2017.)

Ikään suhteutettua pituutta (length-for-age, LFA) mitattiin WHO:n standardoidulla mittarilla. Niiden 6 potilaan osalta, jotka saavuttivat 12 kuukauden iän, vain kolmella potilaalla LFA-tulos parantui alkutilanteeseen verrattuna (overall improvement). Muilla potilailla LFA huonontui tai säilyi ennallaan. (Jones ym. 2017.)

¹⁰ alaniiniaminotransferaasi

¹¹ aspartaattiaminotransferaasi

¹² glutamyyliitransferaasi

Vaikutukset potilaan muuhun kehitykseen

VITAL-tutkimuksen toissijaisena tulomuuttujana arvioitiin potilaan motorisia, kielellisiä ja sosiaalisia taitoja Denver II Developmental Screening -testin mukaisesti. Potilaista 5 (56 %) saavutti vähintään 2 vuoden iän, ja heistä 4 sai tuolloin normaalin tuloksen Denver II Developmental Screening -testissä. (Jones ym. 2017.)

3.4 Sebelipaasi alfa -hoidon vaikutukset later-onset -tautimuodon hoidossa (ARISE-tutkimus)

ARISE-tutkimuksen keskeiset mittaustulokset alkutilanteessa sekä kaksoissokkoutetun vaiheen lopussa (viikolla 20) on koottu **taulukkoon 5**.

Taulukko 5. Mittaustulokset ARISE-tutkimuksen alkutilanteessa ja kaksoissokkoutetun vaiheen lopussa (Burton ym. 2015).

	n	Sebelipaasi alfa	Lume
MITTAUSTULOKSET TUTKIMUKSEN ALUSSA			
ALAT (U/l), keskiarvo ± keskihajonta	66	105 ± 45	99 ± 42
ALAT ≥ 3 x viitearvon yläraja ¹ , n (%)	66	10 (28)	8 (27)
ASAT (U/l), keskiarvo ± keskihajonta	66	87 ± 34	78 ± 35
ASAT ≥ 3 x viitearvon yläraja ² , n (%)	66	7 (19)	2 (7)
Glutamyyli transferaasi (U/l), keskiarvo ± keskihajonta	66	52 ± 46	52 ± 60
Koholla oleva ³ glutamyyli transferaasi-arvo, n (%)	66	13 (36)	12 (40)
Bilirubiini (µmol/l), keskiarvo ± keskihajonta	66	18 ± 16	19 ± 16
Maksan rasvapitoisuus (%), keskiarvo ± keskihajonta	61	8,7 ± 4,0	8,2 ± 2,8
Maksan tilavuus normaaliarvoon suhteutettuna ⁴ , keskiarvo ± keskihajonta	61	1,4 ± 0,4	1,4 ± 0,3
Kokonaiskolesteroli (mmol/l) ⁵ , keskiarvo ± keskihajonta	66	6,5 ± 1,6	7,7 ± 1,9
LDL-kolesteroli (mmol/l) ⁵ , keskiarvo ± keskihajonta	66	4,9 ± 1,5	5,9 ± 1,8
Non-HDL-kolesteroli (mmol/l) ⁵ , keskiarvo ± keskihajonta	66	5,7 ± 1,6	6,8 ± 1,9
HDL-kolesteroli (mmol/l) ⁵ , keskiarvo ± keskihajonta	66	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,2
Triglyseridit (mmol/l) ⁶ , keskiarvo ± keskihajonta	66	1,7 ± 0,6	2,0 ± 0,7
TILANNE KAKSOISSOKKOUTETUN VAIHEEN LOPUSSA (VIIKKO 20), MUUTOS ALKUTILANTEESEEN			
ALAT-arvon normalisoituminen, n/N (%)	66	11/36 (31)	2/30 (7)
ASAT-arvon normalisoituminen, n/N (%)	65 ⁷	15/36 (42)	1/29 (3)
LDL-arvon muutos (%), keskiarvo ± keskihajonta	66	-28,4 ± 22,3	-6,2 ± 13,0
Non-HDL-arvon muutos (%), keskiarvo ± keskihajonta	66	-28,0 ± 18,6	-6,9 ± 10,9
HDL-arvon muutos (%), keskiarvo ± keskihajonta	66	19,6 ± 16,8	-0,3 ± 12,4
Triglyseridi-arvon muutos (%), keskiarvo ± keskihajonta	66	-25,5 ± 29,4	-11,1 ± 28,8
Maksan rasvapitoisuuden muutos (%), keskiarvo ± keskihajonta; arvioitu kuvantamalla (multi-echo gradient-echo MRI)	57	-32,0 ± 26,8	-4,2 ± 15,6
Potilaat, joilla maksan rasvapitoisuus vähentynyt, n/N (%); arvioitu kudoksenäytteestä (morphometric assessment)	26	10/16 (62)	4/10 (40)
Maksan tilavuuden muutos (%), keskiarvo ± keskihajonta	60	-10,3 ± 10,5	-2,7 ± 10,1

¹ Viitearvon yläraja 4–69v naiset ja 4–10v miehet: 34 U/l, 10–69v miehet: 43 U/l.

² Viitearvon yläraja 4–7v naiset: 48 U/l, 7–18v naiset: 40 U/l, 18–59v naiset: 34 U/l, 4–7v miehet: 59 U/l, 7–18v miehet: 40 U/l, 18–59v miehet: 36 U/l.

³ Viitearvon yläraja 4–10v naiset: 24 U/l, 10–18v naiset: 33 U/l, 18–59v naiset: 59 U/l, 4–10v miehet: 24 U/l, 10–18v miehet: 51 U/l, 18–59v miehet: 61 U/l

⁴ Multiple of the normal value.

⁵ Alkuperäislähteessä (Burton ym. 2015) tulokset on ilmoitettu muodossa mg/dl. Lähteen ohjeen mukaisesti luvut muutettiin suomalaista käytäntöä vastaavaksi (mmol/l) siten, että ne kerrottiin luvulla 0,02586.

⁶ Alkuperäislähteessä (Burton ym. 2015) tulokset on ilmoitettu muodossa mg/dl. Lähteen ohjeen mukaisesti luvut muutettiin suomalaista käytäntöä vastaavaksi (mmol/l) siten, että ne kerrottiin luvulla 0,01129.

⁷ Lumeryhmän yhdellä potilaalla ASAT-arvo oli alkutilanteessa normaali

Vaikutukset maksan toimintaa kuvastaviin laboratorioarvioihin

ALAT-arvon normalisoituminen oli ARISE-tutkimuksen ensisijainen tulosmuuttuja. Viitearvon yläraja oli iästä ja sukupuolesta riippuen 34 tai 43 U/l (Burton ym. 2015). Tutkimuksen alkutilanteessa kaikkien potilaiden ALAT-arvo oli jonkin verran koholla, mutta vaihteluväli oli suu-
rehko (50–237). Viitearvon yläraja ylittyi vähintään kolminkertaisesti 27 %:lla potilaista. Kaksoissokkoutetun vaiheen lopussa ALAT-arvo oli normaali 31 %:lla sebelipaasi alfa -ryhmän potilaista ja 7 %:lla lumeryhmän potilaista (riskisuhde¹³ 4,58; 95 %:n LV 1,10–19,09). Sebelipaasi alfalla näyttäisi siis olevan ALAT-arvoa alentava vaikutus, mutta kahdella kolmasosalla hoitoa saaneista potilaista lukema oli edelleen yli viitearvon ylärajan. (**Taulukko 5.**)

ASAT-arvo ylitti viitearvon ylärajan tutkimuksen alkutilanteessa kaikilla muilla paitsi yhdellä lumeryhmän potilaalla. Kaksoissokkoutetun vaiheen lopussa arvo oli normaali 42 %:lla sebelipaasi alfa -ryhmän potilaista ja 3 %:lla lumeryhmän potilaista (riskisuhde¹³ 12,08; 95 %:n LV 1,69–86,15). (**Taulukko 5.**)

Vaikutukset maksan tilavuuteen ja rasvapitoisuuteen

ARISE-tutkimuksessa maksan tilavuutta ja rasvapitoisuutta arvioitiin magneettikuvauksen monikaiku-kenttäkaikusekvenssillä (multi-echo gradient-echo MRI, MEGE-MRI). Lisäksi 32 potilaalta (48 %) otettiin maksabiopsia. Biopsialöydöksiä arvioitiin Ishak-asteikon mukaisesti (skaala 0–6), jossa korkeammat pisteet tarkoittavat suurempaa fibroosia (≥ 1. fibroosi, 3–4 bridging-fibroosi, 5–6 kirroosi).

Kaikissa biopsianäytteissä, jotka otettiin tutkimuksen alussa, todettiin fibroosia. Bridging-fibroosia todettiin 53 %:lla sebelipaasi alfa -ryhmässä (n = 10) ja 38 %:lla lumeryhmässä (n = 5). Kirroosilöydös todettiin 26 %:lla sebelipaasi alfa -ryhmässä (n = 5) ja 38 %:lla lumeryhmässä (n = 5). Hoidon vaikutusta näihin fibroosi- tai kirroosilöydöksiin ei tiettävästi ole raportoitu julkisissa lähteissä. Todennäköistä kuitenkin on, että mitä vakavammasta maksavauriosta on kyse, sitä epätodennäköisemmin se korjaantuu hoidon myötä.

Tutkimuksen alussa maksan tilavuuden keskiarvo oli molempien ryhmien potilailla 1,4-kertainen normaaliarvoon suhteutettuna. Kaksoissokkoutetun jakson lopussa tilavuus oli pienentynyt sebelipaasi alfa -ryhmän potilailla keskimäärin 10,3 % ja lumeryhmän potilailla 2,7 %. Molemmissa ryhmissä maksan tilavuuden keskiarvo oli siis edelleen jonkin verran normaalia suurempi. (**Taulukko 5.**)

Kuvantamistutkimuksella arvioituna maksan rasvapitoisuus pieneni sebelipaasi alfa -ryhmän potilailla keskimäärin 32,0 % ja lumeryhmän potilailla 4,2 %. Kudonäytteestä arvioituna maksan rasvapitoisuus väheni alkutilanteeseen verrattuna 10/16 potilaalla (62 %) sebelipaasi alfa -ryhmässä ja 4/10 potilaalla (40 %) lumeryhmässä (riskisuhde¹³ 1,72; 95 %:n LV 0,75–3,93). (**Taulukko 5.**)

Vaikutukset lipidiarvoihin

ARISE-tutkimuksen alkutilanteessa potilaiden keskimääräiset lipidiarvot (**taulukko 5**) poikkesivat jonkin verran normaalista. Tulokset on ilmoitettu prosentuaalisina muutoksina alkutilanteen ja kaksoissokkoutetun vaiheen päättymisen (viikko 20) välillä (**taulukko 5**). Alla on listattu Fimean laskemat arvot siitä, millaista suuruusluokkaa keskimääräiset lipidiarvot olivat 20 viikon kohdalla.

- LDL-arvo aleni sebelipaasi alfa -ryhmässä keskimäärin 28,4 %, eli noin tasolle 3,5 mmol/l. Lumeryhmässä LDL aleni 6,2 % eli noin tasolle 5,6 mmol/l.
- Non-HDL-arvo aleni sebelipaasi alfa -ryhmässä keskimäärin 28,0 %, eli noin tasolle 4,1 mmol/l. Lumeryhmässä non-HDL aleni 6,9 % eli noin tasolle 6,4 mmol/l.
- HDL-arvo nousi sebelipaasi alfa -ryhmässä keskimäärin 19,6 %, eli noin tasolle 1,0 mmol/l. Lumeryhmässä HDL-arvo pysyi käytännössä muuttumattomana (0,3 % aleneminen, eli HDL-arvo oli keskimäärin noin 0,8 mmol/l).
- Triglyseridi-arvo aleni sebelipaasi alfa -ryhmässä keskimäärin 25,5 %, eli noin tasolle 1,3 mmol/l. Lumeryhmässä triglyseridi-arvo aleni 11,1 % eli noin tasolle 1,8 mmol/l.

¹³ Riskisuhde on Fimean laskema

Tuloksia ei ole eritelty sen mukaan, oliko potilaalla käytössä lipidiarvoja alentava lääkitys vai ei. Sebelipaasi alfa -ryhmän potilaista 42 % (n = 15) ja lumeryhmän potilaista 37 % (n = 11) käytti tutkimuksen ajan vähintään yhtä lipidiarvoja alentavaa lääkettä, joka oli useimmiten statiini (n = 14 + 9).

ARISE-tutkimuksessa havaittiin, että ensimmäisten 2–4 hoitoviikon aikana sebelipaasi alfaa saaneilla potilailla veren kolesteroli- ja triglyseridiarvot nousivat (HDL-arvo aleni), kunnes alkoivat laskea (HDL-arvo alkoi nousta) seuraavan 8 viikon aikana hoitoa jatkettaessa. Vastaava ilmiö eli tilapäinen hyperlipidemia havaittiin myös LAL-CL01-tutkimuksessa (n = 9) ja LAL-CL04-tutkimuksessa (n = 8) (Valayannopoulos ym. 2014). Ilmiön arvioidaan liittyvän siihen, että sebelipaasi alfa -hoito vapauttaa maksaan varastoituneet rasva-aineet verenkiertoon. On teoriassa mahdollista, että tämä ilmiö suurentaisi sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä, mutta tutkimusaineistossa ilmiöön ei kuitenkaan liittynyt tällaisia oireita tai löydöksiä. (Burton ym. 2015, EPAR 2015, valmisteyhteenveto.)

Vaikutukset elämänlaatuun

ARISE-tutkimuksessa terveyteen liittyvää elämänlaatua tutkittiin eksploratiivisena muuttujana seuraavien mittarien avulla, potilaan ikä huomioiden: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-Fatigue), Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ), ja/tai Paediatric Quality of Life Inventory (PedsQLTM) Generic Core Scales. Tuloksista ei kuitenkaan ollut havaittavissa selkeää vaikutusta (no obvious treatment effect overall in fatigue or quality of life). (EPAR 2015.)

3.5 Alaryhmäanalyysit

VITAL-, ARISE-, LAL-CL01- ja LAL-CL04-tutkimusten populaatiot ovat niin pieniä, ettei alaryhmäanalyysijä voi luotettavasti tehdä. Näin ollen ei ole mahdollista tunnistaa, hyötyykö jokin potilasryhmä sebelipaasi alfa -hoidosta enemmän tai vähemmän kuin muut.

3.6 Sebelipaasi alfa -hoidon turvallisuus

ARISE-tutkimuksesta raportoidut tiedot (later-onset-tautimuoto)

Kaikissa sebelipaasi alfa -tutkimuksissa tutkimusväestöt ovat hyvin pienet. Ainoastaan ARISE-tutkimuksessa lääkkeen turvallisuutta on verrattu lumeeseen, mutta kaksoissokkoutettu ajanjakso oli huomattavan lyhyt, 20 viikkoa. **Taulukkoon 6** on koottu yleisimpiä haittavaikutuksia, joita tutkimuksessa ilmeni. Sebelipaasi alfan haittaprofiilissa ei näyttäisi olevan merkittäviä eroja lumeeseen verrattuna, joskin johtopäätösten tekemistä rajoittaa varsin pieni tutkimuspopulaatio sekä lyhyt kaksoissokkoutettu hoitoaika.

Taulukko 6. *Haittavaikutukset ARISE-tutkimuksen kaksoissokkoutetun vaiheen (20 viikkoa) aikana. Sebelipaasi alfaa annosteltiin 1 mg/kg joka toinen viikko. (Burton ym. 2015.)*

	Sebelipaasi alfa (n = 36)	Lume (n = 30)
Vähintään yksi haittavaikutus, n (%)	31 (86)	28 (93)
Hoitoon liittyvä haittavaikutus, n (%)	5 (14)	6 (20)
Vakava* haittavaikutus, n (%)	2 (6)	1 (3)
Hoitoon liittyvä vakava* haittavaikutus, n (%)	1 (3)	0
Infuusioon liittyvä reaktio, n (%)	2 (6)	4 (13)
Kuolemaan johtanut haittavaikutus, n (%)	0	0
Tavallisimmat haittavaikutukset, joita ilmeni vähintään 3 potilaalla sebelipaasi alfa -ryhmässä, n (%)		
Päänsärky	10 (28)	6 (20)
Kuume	7 (19)	6 (20)
Ripuli	6 (17)	5 (17)
Suunielun kipu (oropharyngeal pain)	6 (17)	1 (3)
Ylähengitystieinfektio	6 (17)	6 (20)
Nenäverenvuoto	4 (11)	6 (20)
Nenänielun tulehdus	4 (11)	3 (10)
Vatsakipu	3 (8)	1 (3)
Voimattomuus (asthenia)	3 (8)	1 (3)
Ummetus	3 (8)	1 (3)
Yskä	3 (8)	3 (10)
Pahoinvointi	3 (8)	2 (7)
Oksentelu	3 (8)	3 (10)

*Vakava haittavaikutus (serious adverse event): Lääkevalmisteen aiheuttama kuolemaan johtava, henkeä uhkaava, sairaalahoitoa aloittamista tai jatkamista vaativa, pysyvään tai merkittävään toimintaesteisyyteen tai -kyvyttömyyteen johtava vaikutus tai synnynnäinen anomalia tai epämuodostuma (Direktiivi 2001/83/EY).

Kuuden tutkimuksen yhdistetty turvallisuusaineisto (n = 106)

Euroopan lääkevirasto (EMA) on arvioinut sebelipaasi alfa -hoidon turvallisuutta 6 tutkimuksen¹⁴ yhdistetyssä aineistossa. Aineisto koostui 106 potilaasta, joista oli käytettävissä tiedot vähintään 120 hoitopäivän ajalta (D120 safety update). Sebelipaasi alfan kerta-annosmäärät tässä yhdistetyssä aineistossa olivat pienimmillään 0,35 mg/kg ja suurimmillaan 5 mg/kg. Suurin osa potilaista (83 %, n = 88) oli saanut sebelipaasi alfaa annoksella 1 mg/kg joka toinen viikko. Hoito oli kestänyt vähintään 52 viikkoa 45 %:lla potilaista (n = 48). (EPAR 2015.)

Yhdistetyn aineiston potilaista 84 % (n = 89/106) koki vähintään yhden haittavaikutuksen, mutta vain 29 % (n = 31/106) koki haittavaikutuksen, jonka katsottiin liittyvän hoitoon (treatment related). Kuolemantapauksia oli 6, mutta yksikään niistä ei todennäköisesti liittynyt sebelipaasi alfa -hoitoon.

EMAn arviointiraportissa huolenaiheeksi nousevat erityisesti yliherkkyysoireet sekä lääkkeeseen liittyvät vasta-aineet. Lisäksi potilaan ikä näyttäisi olevan merkittävä tekijä siten, että haittavaikutuksia ja vakavia haittavaikutuksia ilmeni enemmän alle 2-vuotiailla nopeasti etenevää tautimuotoa sairastavilla potilailla. Sebelipaasi alfan vaikutuksia ja turvallisuutta ei ole tutkittu 65 vuotta täyttäneiden potilaiden hoidossa. Lääkkeen turvallisuudessa ei ole todettu kliinisesti merkittäviä eroja sukupuolen tai etnisen taustan (race) mukaisissa alaryhmissä eikä kolesterolilääkkeiden käyttöön liittyen. (EPAR 2015.)

Yliherkkyysoireiksi sopivia oireita tai löydöksiä ilmeni viidenneksellä potilaista (n = 21/106), ja nämä reaktiot olivat huomattavasti yleisempiä imeväisikäisillä (64 %, n = 9/14) kuin lapsilla ja aikuisilla (13 %, n = 12/92). Yliherkkyysoireet olivat useimmiten vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita. Vakava yliherkkyysoire (anafylaksia) todettiin

¹⁴ Nämä tutkimukset ovat VITAL (n = 9), ARISE (n = 66), LAL-CL01 ja LAL-CL04 (n = 9), LAL-CL06 (n = 17) sekä LAL-CL08 (n = 5).

tai sitä epäiltiin yhteensä 3 potilaalla (3 %). Lisäksi kahdella VITAL-tutkimuksen potilaalla ilmeni toistuvia yliherkkyyksireaktioita. (EPAR 2015.)

Potilaista 11 %:lla (n = 12/106) todettiin lääkkeeseen liittyviä vasta-aineita (anti-drug antibody, ADA) vähintään yhdessä mittauksessa. Positiivinen vasta-ainelöydös oli yleisempi alle 2-vuotilailla potilailla verrattuna vanhempien potilaiden ryhmään. Esimerkiksi VITAL-tutkimuksessa vasta-aineita todettiin 57 %:lla potilaista (4/7), ja lisäksi kahdella ADA-positiivisella potilaalla todettiin myös neutraloivia vasta-aineita. Yhdistetyssä 106 potilaan aineistossa neutraloivia vasta-aineita todettiin yhteensä 5 potilaalla (5 %). Hoidon keskeyttäminen vasta-aineiden tai neutraloivien vasta-aineiden vuoksi ei kuitenkaan ollut tarpeen. ADA-positiivisilla potilailla ilmeni ADA-negatiivisiin potilaisiin verrattuna enemmän vakavia haittavaikutuksia sekä hoitoon liittyviä vakavia haittavaikutuksia. Johtopäätösten tekemistä kuitenkin hankaloittavat ADA-positiivisten potilaiden vähäinen määrä (n = 12) sekä vasta-ainepositivisuuden vaihtelu ajan myötä. (EPAR 2015.)

Rekisteritiedot: kansainvälinen Adrreports-tietokanta

EU ylläpitää tietokantaa, jonne kootaan ilmoituksia lääkkeiden epäillyistä haittavaikutuksista (www.adrreports.eu). Tietokanta on tarkoitettu ensisijaisesti Euroopan lääkeviraston sidosryhmien käyttöön, eikä sinne koottujen haittailmoitusten yhteyttä lääkkeeseen ole varmennettu.

Sebelipaasi alfa on saanut myyntiluvan Euroopassa elokuussa 2015, ja tietokantaan oli joulukuuhun 2017 mennessä ilmoitettu 45 tapausta, joissa epäiltiin ilmenneen sebelipaasi alfan (Kanuma®) haittavaikutuksia. Erilaisia haittatapahtumia mainittiin yhteensä 122 kappaletta, eli yhdellä henkilöllä saattoi esiintyä enemmän kuin yksi haittatapahtuma. Yleisimmin raportoituja haittoja olivat yleisoireet tai pistoskohdan reaktiot (20 ilmoitusta), poikkeavat tutkimuslöydökset (investigations, esim. maksa-arvojen nousu) (16), maha-suolikanavan haitat (15), infektiot (12) sekä vammat, myrkytykset tai lääkkeen annosteluun liittyvät reaktiot (9). Kuolemaan johtaneita haittoja raportoitiin 17.

4 KUSTANNUKSET

Sebelipaasi alfan lääke- ja annostelukustannukset

Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 20 mg sebelipaasi alfaa, ja sen tukkumyyntihinta on 8 980,00 euroa. Infantile-onset-tautimuodossa lääke annostellaan joka viikko (1–3 mg/kg) ja later-onset-tautimuodossa kahden viikon välein (1 mg/kg). Potilaskohtaisissa kustannuksissa on siis suurta vaihtelua.

Infantile-onset-taudin hoidossa yhden potilaan vuosittaiset lääke- ja annostelukustannukset ovat noin 0,5–1,4 miljoonaa euroa, jos potilaan paino on enintään 20 kg. Later-onset-taudin hoidossa vuosittaiset potilaskohtaiset kustannukset ovat vastaavasti noin 0,2–0,9 miljoonaa euroa, jos potilaan paino on enintään 80 kg. Yhden potilaan vuosittaiset lääkekustannukset potilaan painon ja annostelun mukaisesti on esitetty tarkemmin **taulukossa 7**. Varsinkin lapsipotilaiden kohdalla on huomioitava, että kustannukset kasvavat kun potilas kasvaa (paino nousee).

Taulukko 7. Sebelipaasi alfan vuosittaiset lääkekustannukset potilasta kohden, potilaan painon ja annostelun mukaisesti.

Potilaan paino (kg)	Infantile-onset-tautimuoto		Later-onset-tautimuoto
	Annostelu 3 mg/kg kerran viikossa	Annostelu 1 mg/kg kerran viikossa	Annostelu 1 mg/kg joka toinen viikko
≤ 6,7	467 000 €		
6,8–13,3	934 000 €	467 000 €	233 000 €
13,4–20,0	1 401 000 €		
20,1–26,7	1 868 000 €		
26,8–33,3	2 335 000 €	934 000 €	467 000 €
33,4–40,0	2 802 000 €		
40,1–46,7	3 269 000 €		
46,8–53,3	3 736 000 €	1 401 000 €	700 000 €
53,4–60,0	4 203 000 €		
60,1–66,7	4 670 000 €		
66,8–73,3	5 137 000 €	1 868 000 €	934 000 €
73,4–80,0	5 604 000 €		

Sebelipaasi alfa annostellaan laskimoon aluksi noin 2 tuntia kestäväenä infuusiona, ja 1 tunnin kestoista infuusiota voidaan harkita, kun potilaan sietokyky on varmistettu (valmisteyhteenveto). Fimean laskelmassa yhden infuusion annostelukustannukseksi oletettiin 275,80 euroa. Se vastaa vuoden 2016 hintatasoon suhteutettua lastentautien erikoissairaanhoidon avohoitokäynnin yksikkökustannusta (Kapiainen ym. 2014, Tilastokeskus 2017). Tämän hinta-arvion mukaan yhden potilaan vuosittaiset annostelukustannukset ovat viikoittain toistuvassa hoidossa noin 14 000 euroa ja kahden viikon välein toistuvassa hoidossa noin 7 000 euroa. Vaikka annostelukustannukset ovat useita tuhansia euroja, niitä voidaan kuitenkin pitää vähäisinä suhteessa lääkkeen hintaan.

Laskelmassa ei huomioitu mahdollisia muita hoitoon liittyviä kustannuksia tai epäsuoria kustannuksia eikä mahdollisia sairaalakohtaisia alennuksia lääkkeen hinnassa.

Lääkehävikki

Taulukossa 7 esitetyt kustannuslaskelmat perustuvat oletukseen, ettei pakkauksesta ylijäävää lääkettä voida hyödyntää muiden potilaiden hoidossa. Koska kyseessä on hyvin harvinaisen sairauksen hoito, on muutenkin epätodennäköistä, että samassa sairaalassa olisi useampia sebelipaasi alfa -hoitoa saavia potilaita. Laimennettu sebelipaasi alfa -valmiste säilyy kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina enintään 24 tuntia 2–8 asteen lämpötilassa tai enintään 12

tuntia alle 25 asteen lämpötilassa (valmisteyhteenveto). Näin ollen annostelusta ylijäävää lääkettä ei myöskään voida hyödyntää saman potilaan hoidossa seuraavalla annostelukerralla (7 tai 14 vuorokauden kuluttua). Siksi lääkehävikkiä voi joissakin tilanteissa syntyä huomattavan paljon, ja sen rahallinen arvo voi olla merkittävän suuri.

Esimerkiksi hoidettaessa alle 10 kg painavaa potilasta, jonka kerta annos on 10 mg (1 mg/kg), hävikin osuus voi olla yli puolet pakkauksesta. Jokaisella annostelukerralla lääkettä menee siis hukkaan usean tuhannen euron arvosta. Mikäli sebelipaasi alfaa olisi saatavilla pienemmissä pakkauksissa, hävikin määrä voisi olla vähäisempi ja siten myös hoidon kokonaiskustannukset voisivat olla alhaisemmat.

Hoidon kohderyhmän koko

Lysosomaalisen happaman lipaasin puutos on erittäin harvinainen ja mahdollisesti alidiagnosoitu sairaus. Taudin yleisyydestä ei ole tarkkaa tietoa, jonka vuoksi myös hoitoon soveltuvien potilaiden määrän arviointi on haasteellista. Saksassa arvioidaan olevan 4–5 potilasta, jotka sairastavat infantile-onset-tautimuotoa ja jotka voisivat soveltua saamaan sebelipaasi alfa -hoitoa (G-BA 2016). Vastaavasti later-onset-potilaita arvioidaan olevan 27–838 (G-BA 2016). Suomen väkilukuun suhteutettuna tämä tarkoittaisi 0,3 infantile-onset-potilasta eli noin yhtä uutta potilasta joka kolmas vuosi. Later-onset-tautimuodon esiintyvyys olisi Suomessa arviolta 2–56.

5 POHDINTA

Tutkimusnäyttö sebelipaasi alfan vaikutuksista infantile-onset-taudin hoidossa perustuu yhteen yksiaaraiseen ja potilasmäärältään pieneen (n = 9) VITAL-tutkimukseen. Potilaista 6 (67 %) saavutti 12 kuukauden iän ja 5 (56 %) oli elossa myös 2 vuoden iässä. Historiallisen vertailukohortin (Jones ym. 2016) potilaista (n = 26), joiden kasvu oli hidastunut kuten VITAL-tutkimuksen potilailla, vain yksi (4 %) saavutti 12 kuukauden iän.

Myös VITAL-tutkimuksessa huomattava osa sebelipaasi alfaa saaneista potilaista (44 %, n = 4/9) kuoli. Kuolleilla potilailla on raportoitu ilmenneen liitännäissairauksia (EPAR 2015), ja historiallisen vertailututkimuksen (Jones ym. 2016) mukaan varhainen kasvun hidastuminen (early growth failure) voi olla nopeaa taudin etenemistä sekä suurentunutta kuoleman riskiä ennustava tekijä. VITAL-tutkimuksen sisäänottokriteerinä oli kasvun hidastuminen, joten toistaiseksi tämän tutkimuksen perusteella ei tiedetä, miten voitaisiin tunnistaa ne potilaat, jotka parhaiten hyötyvät hoidosta.

Later-onset-tautimuotoa sairastavien potilaiden hoidossa sebelipaasi alfan vaikutuksia on verrattu lumeeseen. Tutkimusnäyttö (n = 66) perustuu kuitenkin vain korvikelopputuloksiin (esim. laboratorioarvot, kuvantamislöydökset). Toistaiseksi ei tiedetä, miten hoito vaikuttaa potilaiden elossaoloaikaan tai maksa-, sydän- ja verisuonisairauksien ilmentymiseen. Tällaista tutkimusnäyttöä ei tiettävästi ole tulossakaan.

Sebelipaasi alfa -hoidon turvallisuuden arviointi on haasteellista erityisesti infantile-onset-tautimuodon osalta, koska hoitoa saaneita potilaita on toistaiseksi hyvin vähän. EMAn arviointiraportin (EPAR 2015) mukaan yliherkkyysoireita sekä lääkkeeseen liittyviä vasta-aineita ilmeni enemmän alle 2-vuotiailla nopeasti etenevää tautimuotoa sairastavilla potilailla kuin later-onset-potilailla. Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu 6 kuolintapausta, mutta kuolemien ei ole katsottu liittyvän sebelipaasi alfa -hoitoon. Kansainväliseen Adreports-tietokantaan on joulukuuhun 2017 mennessä ilmoitettu 17 kuolintapausta sebelipaasi alfa -hoitoa saaneilla potilailla, mutta haittailmoitusten yhteyttä lääkkeeseen ei ole varmennettu.

Sebelipaasi alfa -hoito on erittäin kallista. Infantile-onset-taudin hoidossa yhden potilaan vuosittaiset lääke- ja annostelukustannukset ovat noin 0,5–1,4 miljoonaa euroa, jos potilaan paino on enintään 20 kg. Later-onset-taudin hoidossa vuosittaiset potilaskohtaiset kustannukset ovat vastaavasti noin 0,2–0,9 miljoonaa euroa, jos potilaan paino on enintään 80 kg. Huomattava potilaskohtainen kustannusten vaihtelu johtuu potilaan painosta, kertannoksen suuruudesta (1–3 mg/kg) sekä annostelutiheydestä (1–2 viikkoa).

Sebelipaasi alfaa on saatavilla vain 20 mg:n pakkauksessa, ja siksi lääkehävikin osuus kustannuksista voi joissakin tilanteissa olla merkittävän suuri, jopa yli 50 %. Mikäli sebelipaasi alfaa olisi saatavilla pienemmissä pakkauksissa, hävikin määrä voisi olla vähäisempi ja siten myös hoidon kokonaiskustannukset voisivat olla alhaisemmat.

Fimean arvion mukaan Suomessa syntyy mahdollisesti yksi infantile-onset-tautimuotoa sairastava lapsi noin kolmen vuoden välein. Later-onset-tautimuotoa sairastavien henkilöiden lukumääräksi Fimea arvioi 2–56 henkilöä.

Tässä arvioinnissa ei erikseen tarkasteltu sebelipaasi alfa -hoidon kustannus-vaikuttavuutta. Infantile-onset-tautimuodon osalta hoitoa ei sen listahinnalla voida uskottavasti osoittaa kustannus-vaikuttavaksi. Tämä ei ole mahdollista, vaikka taudin vakavuuden ja harvinaisuuden takia päätöksenteossa sovellettaisiin perinteistä suurempaa maksuhalukkuuden kynnyksarvoa (vrt. esim. 100 000–300 000 €/QALY, NICE 2017b). Tämä johtuu ensisijaisesti siitä, että hoito on jatkuvaa ja pelkästään vuotuiset lääkekustannukset ovat 0,5–1,4 miljoonaa euroa.

Later-onset-tautimuodossa hoidon vaikutuksia elossaoloaikaan tai liitännäissairauksien ilmentymiseen ei tunneta. Selkeitä vaikutuksia elämänlaatuun ei ole osoitettu, joten suhteessa näyttöön liittyviin rajoituksiin sebelipaasi alfan hinta on täysin kohtuuton.

Balwani M, Breen C, Enns GM ym. Clinical effect and safety profile of recombinant human lysosomal acid lipase in patients with cholesteryl ester storage disease. *Hepatology* 2013;58(3):950–7.

Bernstein DL, Hülkova H, Bialer MG ym. Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease *J Hepatol* 2013;58(6):1230–43.

Burton BK, Balwani M, Feillet F ym. A Phase 3 Trial of Sebelipase Alfa in Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *N Engl J Med* 2015;373(11):1010–20.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Sebelipase alfa [päivitetty 6.12.2017]. <https://www.cadth.ca/sebelipase-alfa>

Desai NK, Wilson DP. Lysosomal Acid Lipase Deficiency. Kirjassa: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K ym. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDTtext.com, Inc. 2000–2017 [päivitetty 22.6.2016]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395569/>

European Medicines Agency (EMA/EPAR). Assessment report. Kanuma. International non-proprietary name: sebelipase alfa. EMA/EPAR 2015 [siteerattu 28.11.2017]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004004/WC500192717.pdf

European Medicines Agency (EMA). Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorization. Kanuma (sebelipase alfa) for the treatment of lysosomal acid lipase deficiency. European Medicines Agency (EMA) 2015 [siteerattu 11.1.2018]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_review/2015/09/WC500193212.pdf

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sebelipase alfa. Beschlussdatum: 17.03.2016. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sebelipase alfa [siteerattu 4.1.2018]. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2528/2016-03-17_AM-RL-XII_Sebelipase-alfa_D-187_BAnz.pdf

Hoffman EP, Barr ML, Giovanni MA ym. Lysosomal Acid Lipase Deficiency. Kirjassa: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA ym., toim. *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle 1993–2017 [siteerattu 24.11.2017]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305870/>

Helsingin ja uudenmaan sairaanhoitopiiri. HUSLAB-tutkimusohjekirja [siteerattu 14.12.2017]. <https://huslab.fi/ohjekirja/index.html>

Jones SA, Valayannopoulos V, Schneider E ym. Rapid progression and mortality of lysosomal acid lipase deficiency presenting in infants. *Genet Med* 2016;18(5):452–8.

Jones SA, Rojas-Caro S, Quinn AG ym. 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(1):25.

Kapiainen S, Väisänen A, Haula T. Terveiden- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2011. Terveiden ja hyvinvoinnin laitos – raportti 3/2014. Helsinki: Terveiden ja hyvinvoinnin laitos 2014 [siteerattu 21.12.2017]. https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/114683/THL-RAPO3_2014_web.pdf

Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). 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 [siteerattu 15.1.2018]. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-sebelipasa-alfa-Kanuma-DLAL.pdf>

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lysosomal acid lipase deficiency - sebelipase alfa [ID737]. NICE 2017a [siteerattu 11.12.2017]. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-lyosomalacidlipasedeficiencysebelipasealfaID737>

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Interim Process and Methods of the Highly Specialised Technologies Programme Updated to reflect 2017 changes. NICE 2017b [siteerattu 17.1.2018]. <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-highly-specialised-technologies-guidance/HST-interim-methods-process-guide-may-17.pdf>

Reiner Ž, Guardamagna O, Nair D ym. Lysosomal acid lipase deficiency--an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. *Atherosclerosis* 2014;235(1):21–30.

Sekretariatet for nye metoder. Sebelipase alfa (Kanuma), Enzym erstatnings terapi (EET) ved lysosomal acid lipase (LAL) mangel. Forslag, Sekretariatet for nye metoder 2015 [siteerattu 11.12.2017]. <https://nyemetoder.no/metoder/sebelipase-alfa-kanuma>

Tilastokeskus. Tilastokeskuksen PX-Web-tietokannat, Julkisten menojen hintaindeksi, Kuntatalous 2010=100 tehtävä-
alueittain [päivitetty 27.10.2017].
http://pxnet2.stat.fi/PXWeb/pxweb/fi/StatFin/StatFin__hin__jmhi/?tablelist=true%20siteerattu%2012.4.2016

Theilwall PE, Smith FE, Leavitt MC ym. Hepatic cholesteryl ester accumulation in lysosomal acid lipase deficiency: non-
invasive identification and treatment monitoring by magnetic resonance. *J Hepatol* 2013;59(3):543–9.

Valayannopoulos V, Malinova V, Honzík T ym. Sebelipase alfa over 52 weeks reduces serum transaminases, liver vol-
ume and improves serum lipids in patients with lysosomal acid lipase deficiency. *J Hepatol* 2014;61(5):1135–42.

Valmisteyhteenveto. Sebelipaasi alfa (Kanuma®). Euroopan lääkevirasto EMA 2015 [päivitetty 23.11.2017].
http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR__Product_Information/human/004004/WC500192715.pdf

LIITTEET

Liite 1: Italian esimerkki lisänäytön keräämisestä

Lisätiedon keräyslomakkeeseen kootaan alla olevia tietoja. Kyselyn täyttäminen on pakollista joka neljännellä annostelukerralla.

- Potilaan WFA-kasvutiedot (ikään suhteutettu paino, weight-for-age), WHO:n standardien mukaisesti
- Taudin ilmentyminen (monivalinta): maksan vajaatoiminta, lisämunuaisten vajaatoiminta, hepatomegalia, splenomegalia, askites, krooninen ripuli, imeytymishäiriö (malabsorption), vatsan pullistuma (abdominal distension), lisämunuaisten kalkkeutuminen (calcification), dyslipidemia, anemia, muu
- Aiempi maksansiirto tai kantasolusiirto (kyllä/ei)
- Vasta-aineet sebelipaasi-alfaa kohtaan (kyllä / ei / ei tiedossa)
- Ilmenikö haittavaikutuksia edellisen annostelusyklin aikana (kyllä/ei)
- Ilmenikö yliherkkyysoireita (kyllä/ei)
- Jatkuuko potilaan hoito (kyllä/ei)

Hoidon päättyessä kootaan alla olevia tietoja (End of treatment card)

- Hoidon lopettamisen ajankohta
- Hoidon lopettamisen syy: hoidosta ei ole (enää) hyötyä, potilaalla on vasta-aineita lääkettä kohtaan, toksisuus, potilas ei sitoudu hoitoon (non-adherence), potilas ei osallistu seurantaan (lost to follow-up), kuolema
- Mikäli potilas kuoli, mikä oli hoidon lopettamisen syy: sairaus, lääkkeen toksisuus, muu
- Kuolinpäivä
- Ilmenikö haittavaikutuksia edellisen annostelusyklin aikana (kyllä/ei)
- Ilmenikö yliherkkyysoireita (kyllä/ei)



Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus | Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet | Finnish Medicines Agency

PL 55, 00034 FIMEA | Käyntiosoitteet: Helsinki, Mannerheimintie 103b | Mannerheimintie 166, Helsinki (Valvontalaboratorio) | Microkatu 1, Kuopio