

# Nota Técnica 25795

Data de conclusão: 28/01/2021 09:04:08

## Paciente

---

**Idade:** 7 anos

**Sexo:** Feminino

**Cidade:** Tupandi/RS

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** -

**Vara/Serventia:** 1ª Vara Federal de Porto Alegre

## Tecnologia 25795

---

**CID:** E75.4 - Lipofuscinose neuronal ceróide

**Diagnóstico:** Lipofuscinose neuronal ceróide.

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):** Presença da variante genética c.509-1G>C em homozigose no gene TPP1. Confirmação bioquímica demonstrou redução da atividade da enzima TTP em leucócitos.

## Descrição da Tecnologia

---

**Tipo da Tecnologia:** Medicamento

**Registro na ANVISA?** Sim

**Situação do registro:** Válido

**Nome comercial:** -

**Princípio Ativo:** ALFACERLIPONASE

**Via de administração:** Perfusão Intracerebroventricular

**Posologia:** Cerliponase alfa 300mg (=10mL) administrados uma vez em semanas alternadas (a cada 2 semanas) por perfusão intracerebroventricular.

**Uso contínuo?** Sim

**Duração do tratamento:** (Indeterminado)

**Indicação em conformidade com a aprovada no registro?** Sim

**Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante?** Não

**O medicamento está inserido no SUS?** Não

**Oncológico?** Não

### **Outras Tecnologias Disponíveis**

---

**Tecnologia:** ALFACERLIPONASE

**Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar:** Não há alternativa para o tratamento modificador da doença, entretanto, há tratamentos de suporte disponíveis para as crises epilêpticas, a espasticidade e o transtorno de movimentos que acometem esses pacientes.

**Existe Genérico?** -

**Existe Similar?** -

### **Custo da Tecnologia**

---

**Tecnologia:** ALFACERLIPONASE

**Laboratório:** BIOMARIN BRASIL FARMACÊUTICA LTDA

**Marca Comercial:** Brineura®

**Apresentação:** ALFACERLIPONASE 30 MG/ML SOL INFUS IT CT 2 FA VD TRANS X 5 ML + FA VD SOL LAV X 5 ML

**Preço de Fábrica:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** 107.609,95

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

### **Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal**

---

**Tecnologia:** ALFACERLIPONASE

**Dose Diária Recomendada:** 300mg/dia

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** -

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

**Fonte do custo da tecnologia:** LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

## **Evidências e resultados esperados**

---

**Tecnologia:** ALFACERLIPONASE

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:** Desde a identificação das lipofuscinoses ceróides neuronais, o tratamento era baseado em medidas de suporte para melhorar a qualidade de vida e a funcionalidade dos indivíduos acometidos por elas. Para a lipofuscinosose ceróide tipo 2 foi desenvolvida a alfacerliponase, uma forma recombinante da enzima que TPP1 humana, que está deficiente nos portadores dessa doença específica (1,5). Por ser necessária a administração intratecal, um dispositivo deve ser implantado cirurgicamente para que a infusão possa ser feita no sistema ventricular encefálico.

A eficácia da alfacerliponase no tratamento da lipofuscinosose ceróide neuronal tipo 2 foi avaliada em ensaio clínico não randomizado sem grupo controle concomitante (6). Os 24 indivíduos que participaram do estudo receberam o tratamento com alfacerliponase na dose de 300 mg por via intratecal a cada duas semanas por pelo menos 96 semanas. Os resultados desse grupo foram comparados com uma coorte histórica que avaliava o curso natural da doença (7). O desfecho primário foi o tempo até um declínio de 2 pontos nos domínios de linguagem e motricidade na CLN2 Clinical Rating Scale, escala específica utilizada para quantificar a evolução dos sintomas da doença. Os pacientes tratados com alfacerliponase tiveram menor chance de ter um declínio de 2 pontos nos domínios combinados de motricidade e linguagem (razão de risco 0,08; intervalo de confiança de 95% de 0,02 a 0,23), bem como no domínio de motricidade isolado (razão de risco 0,04; intervalo de confiança de 95% de 0,00 a 0,29) e no domínio de linguagem isolado (razão de risco 0,15; intervalo de confiança 0,04 a 0,52). O tempo mediano até um declínio de 2 pontos não foi atingido no grupo de pacientes que recebeu o tratamento e foi de 345 dias nos controles históricos. Após 96 semanas de tratamento, o declínio médio no domínio de motricidade-linguagem foi de  $0,50 \pm 0,71$  pontos para o grupo que recebeu alfacerliponase e  $2,80 \pm 1,10$  pontos entre os controles históricos. No total dos quatro domínios avaliados pela escala, os pacientes tratados tiveram um ganho médio de  $0,30 \pm 1,70$  pontos em comparação com uma perda de  $2,80 \pm 2,04$  nos controles históricos. Após 96 semanas, o aumento médio no escore total nos pacientes tratados foi de  $0,40 \pm 2,26$  pontos, comparado com um declínio de  $4,30 \pm 2,26$  pontos nos controles históricos.

O estudo em questão apresenta diversas limitações. Não houve grupo controle paralelo, tendo sido feita comparação com os resultados de uma coorte histórica. O método de quantificação em escala, considerando múltiplos domínios e o somatório de alguns deles também prejudica a avaliação adequada dos dados. Além disso, os participantes foram acompanhados por no máximo 161 semanas; portanto, não é possível determinar o impacto do tratamento na progressão dos sintomas a longo prazo.

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** Ver benefícios no item anterior.

**Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:** Não avaliada

## Conclusão

---

**Tecnologia:** ALFACERLIPONASE

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** A evidência científica sobre a eficácia da alfacerliponase para o tratamento de pacientes com lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2 é oriunda de apenas um ensaio clínico, patrocinado pelo fabricante, com limitações metodológicas e que não determina os resultados a longo prazo. Embora o estudo tenha mostrado benefício parcial no atraso para progressão dos sintomas, não se trata de tratamento definitivo e não parece haver recuperação dos déficits que já foram causados pela doença.

Por fim, e ainda não menos importante, restam considerações a serem feitas acerca do custo do tratamento, estimado em cerca de 3 milhões de reais, excluídas as despesas com a instalação de dispositivo para aplicação. Trata-se de uma cifra alta que torna imperativa a correspondência robusta entre a magnitude e relevância dos desfechos clínicos e o preço do tratamento. Ainda, tal impacto orçamentário, mesmo em decisão isolada, poderá acarretar prejuízos indiretos à saúde da população assistida pelo SUS.

**Há evidências científicas?** Sim

**Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM?** Não

- Referências bibliográficas:**
1. [Augustine EF, Mink JW. Neuronal ceroid lipofuscinosis. Waltham \(MA\): UpToDate, Inc. 2020;](#)
  2. [Jalanko A, Braulke T. Neuronal ceroid lipofuscinoses. Biochim Biophys Acta. abril de 2009;1793\(4\):697–709.](#)
  3. [Mole SE, Schulz A, Haltia M. Chapter 4 - The neuronal ceroid-lipofuscinoses \(Batten disease\). In: Rosenberg RN, Pascual JM, organizadores. Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease \(Sixth Edition\). Academic Press; 2020. p. 53–71.](#)
  4. [Nickel M, Simonati A, Jacoby D, Lezius S, Kilian D, Van de Graaf B, et al. Disease characteristics and progression in patients with late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 \(CLN2\) disease: an observational cohort study. Lancet Child Adolesc Health. agosto de 2018;2\(8\):582–90.](#)
  5. [Recombinant human cerliponase alfa: Drug information. Waltham \(MA\), UpToDate Inc.](#)
  6. [Schulz A, Ajayi T, Specchio N, de Los Reyes E, Gissen P, Ballon D, et al. Study of Intraventricular Cerliponase Alfa for CLN2 Disease. N Engl J Med. 17 de maio de 2018;378\(20\):1898–907.](#)
  7. [Schulz A, Simonati A, Laine M, Williams R, Kohlschütter A, Nickel M. OP48 – 2893: The DEM-CHILD NCL Patient Database: A tool for the evaluation of therapies in neuronal ceroid lipofuscinoses \(NCL\). Eur J Paediatr Neurol. 1o de maio de 2015;19:S16.](#)
  8. [NICE. Overview | Cerliponase alfa for treating neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 | Guidance. \[citado 18 de novembro de 2020\]; Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst12>](#)
  9. [NICE. Tools and resources | Cerliponase alfa for treating neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 | Guidance. \[citado 18 de novembro de 2020\]; Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/HST12/resources>](#)
  10. [CADTH. cerliponase alfa \[Internet\]. 2018 \[citado 18 de novembro de 2020\]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/cerliponase-alfa>](#)

11. [NCPE. Cerliponase alfa \(Brineura®\) Assessment \[Internet\]. \[citado 20 de novembro de 2020\]. Disponível em: <http://www.ncpe.ie/drugs/cerliponase-alfa-brineura/>](http://www.ncpe.ie/drugs/cerliponase-alfa-brineura/)

**NatJus Responsável:** NAT-jus/JFRS

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS-UFRGS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?** Não

**Outras Informações:** Segundo laudo de avaliação médica, a parte autora iniciou aos 2 anos com crises convulsivas e perda de habilidades cognitivas e motoras. Tem ataxia, movimentos involuntários e iniciou com dificuldade para deglutição. Após avaliação genética, foi identificada a presença de variante do gene TPP1, compatível com lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2.

As lipofuscinoses ceróides neuronais são um grupo de doenças de depósito lisossomal que se caracterizam por neurodegeneração e acúmulo intracelular de lipopigmento. Na lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2, tal acúmulo deve-se à deficiência da enzima tripeptidil peptidase-1 (1). Após período de crescimento e desenvolvimento normais, entre os dois e quatro anos de vida os indivíduos acometidos pela doença começam a apresentar dificuldades de marcha e movimento, regressão cognitiva, regressão no desenvolvimento da linguagem, dificuldades visuais, crises convulsivas e demência (2,3). O tempo médio entre o início dos sintomas e a morte é de 7,8 anos (4).

O tratamento para as lipofuscinoses é dirigido ao controle das crises convulsivas, da espasticidade e dos movimentos involuntários, bem como dos transtornos de humor e comportamento que acometem os doentes (1). Como na lipofuscinose neuronal ceróide tipo 2 há deficiência de uma enzima específica responsável pelo acúmulo de pigmento, foi desenvolvido tratamento de reposição enzimática com o uso da alfacerliponase alfa, uma forma recombinante da enzima TPP1 (3).