

Nota Técnica 80689

Data de conclusão: 14/06/2022 17:17:37

Paciente

Idade: 7 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 5ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 80689

CID: E75.4 - Lipofuscinose neuronal ceróide

Diagnóstico: Lipofuscinose neuronal ceróide e Epilepsia

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico e presença da variante genética c.622 C>T (p.Arg208*) / c.509-1G>C c.509-1G>C 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: intracerebroventricular

Posologia: Brineura® 150 mg/5 mL (30 mg/mL) contendo 150 de alfacerliponase 4 frascos/mês (12 frascos a cada 3 meses). Aplicação no líquido cefalorraquidiano por infusão através de um reservatório (implantado cirurgicamente) e de um cateter implantado no ventrículo de 300 mg (10 ml) a cada 15 dias, de forma contínua e ininterrupta

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. Também estão disponíveis tratamentos não farmacológicos e de suporte, como a fisioterapia e a fonoterapia.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: ALFACERLIPONASE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 104.932,77

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: ALFACERLIPONASE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: ALFACERLIPONASE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A alfacerliponase é uma forma recombinante da enzima TPP1 humana, que está deficiente nos portadores da CLN2 [\(1,5\)](#). 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 CLN2 foi avaliada em ensaio clínico não randomizado sem grupo controle [\(6\)](#). 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 em uma escala de sintomas específica da CLN2. Esta escala varia de 0 a 6, com 0 representando nenhuma função e 3 representando função normal em cada um dos dois domínios. Ou seja, quanto maior a pontuação na escala menos comprometido está o paciente. Os pacientes tratados com alfacerliponase tiveram menor risco de ter um declínio de 2 pontos nos domínios combinados de motricidade e linguagem (razão de risco 0,08; IC95% 0,02 a 0,23), bem como no domínio de motricidade isolado (razão de risco 0,04; IC95% 0,00 a 0,29) e no domínio de linguagem isolado (razão de risco 0,15; IC95% 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. Dois pacientes que apresentavam escore 6 na escala (ou seja, nenhuma alteração na função dos domínios linguagem e motricidade) não perderam nenhum ponto ao longo do estudo.

O estudo em questão apresenta limitações que não devem ser desconsideradas, em parte inerentes à raridade da doença em questão. Em primeiro (i), destaca-se a ausência de grupo controle paralelo. Ainda que possa ser questionada a possibilidade de ser feito um estudo com placebo em um medicamento com aplicação intratecal (como faz a prescritora no documento anexado ao processo, Evento 7 - LAUDO14), a limitação existe no âmbito da avaliação da sua eficácia enquanto não identificada magnitude de benefício que justifique sua não necessidade, o que nos leva a uma segunda questão: a fragilidade do desfecho (ii); embora o estudo em questão cite a diferença de um ponto na escala CLN2 como clinicamente relevante, não há referência que sustente tal afirmação, não permitindo a assunção inexorável de benefício com o uso da tecnologia pleiteada (8). Soma-se as diferenças encontradas na sua aferição, entre os grupos analisados, conforme aponta relatório detalhado da agência reguladora americana FDA (do inglês Food and Drug Administration) (9). Por fim (iii), os participantes foram acompanhados por, no máximo, 161 semanas (aproximadamente 3 anos); portanto, não é

possível determinar o impacto do tratamento na progressão e manutenção dos sintomas a longo prazo, ou mesmo na sobrevida destes pacientes.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: diminuição da progressão da doença, avaliada pelo escore CLN2 Clinical Rating.

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 CLN2 é oriunda de um único ensaio clínico, patrocinado pelo fabricante, com limitações metodológicas e que não determina os resultados a longo prazo. O benefício do tratamento demonstrado foi atraso para progressão dos sintomas avaliado por escala específica para doença.

Por fim, e ainda não menos importante, restam considerações a serem feitas acerca do custo do tratamento, estimado em cerca de mais de 2 milhões de reais ao ano, excluídas as despesas com a instalação de dispositivo para aplicação. Se considerada a necessidade de uso contínuo da tecnologia, tendo em vista a expectativa de vida de 8 anos a partir do início dos sintomas, o preço do tratamento calculado para um paciente como o do caso em tela, com início de tratamento aos primeiros sinais e sintomas, pode ser grosseiramente estimado em 20 milhões de reais. 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.

Mesmo que em decisão isolada, a oferta desse tratamento abre precedente para um impacto orçamentário significativo no sistema público de saúde sem a devida avaliação do órgão competente para avaliação de tecnologias em saúde e baseado em estudo único. Neste sentido, agências internacionais que já realizaram esta avaliação condicionam o uso do medicamento a desconto importante no custo do mesmo, além de critérios estritos de indicação e de acompanhamento.

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. Clinical Review Report: Cerliponase Alfa (Brineura): (Biomarin Pharmaceutical (Canada) Inc.): Indication: For the treatment of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2) disease, also known as tripeptidyl peptidase 1 (TPP1) deficiency [Internet]. Disponível em https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761052Orig1s000TOC.cfm
9. FDA Center for Drug Research. Statistical review(s). Brineura (cerliponase alfa) injection. Company: BioMarin Pharmaceutical Inc. Application No.: 761052. Approval date: 04/27/2017 (FDA approval package). Rockville (MD): U.S. Food and Drug Administration (FDA); 2017. Disponível em https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761052Orig1s000TOC.cfm
10. [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](#)
11. [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](#)
12. [CADTH. cerliponase alfa \[Internet\]. 2018 \[citado 18 de novembro de 2020\]. Disponível em: https://www.cadth.ca/cerliponase-alfa](#)
13. [NCPE. Cerliponase alfa \(Brineura®\) Assessment \[Internet\]. \[citado 20 de novembro de 2020\]. Disponível em: http://www.ncpe.ie/drugs/cerliponase-alfa-brineura/](#)

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudo de avaliação médica, a parte autora aos 3 anos passou a ter dificuldades na fala e iniciou sessões de fonoterapia. Aos 3 anos e 4 meses teve a primeira crise convulsiva. Submetido a internação hospitalar e extensa investigação com ressonância nuclear magnética de encéfalo, eletroencefalograma, holter cardíaco e ecocardiograma todos normais. Passou então a apresentar episódios recorrentes de convulsão refratária ao tratamento medicamentoso. Após avaliação genética, foi identificada a presença de variante do gene TPP1, compatível com lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2 (CLN2). No momento a pontuação é 5,5 na escala de avaliação clínica da CLN2. Diante do quadro, pleiteia acesso à alfacerliponase com o objetivo de diminuir a progressão da doença.

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 (CLN2), tal acúmulo deve-se à deficiência da enzima tripeptidil peptidase-1 (TPP1) (1). O gene TPP1 fornece instruções para a produção da enzima TPP1,

que no caso da doença tem sua atividade reduzida, levando ao acúmulo de lipídios (gorduras) em algumas células. Esse acúmulo ocorre em células de todo o corpo; no entanto, os neurônios parecem ser particularmente vulneráveis aos seus efeitos. Os acúmulos podem causar danos às células, levando à morte celular. A morte progressiva de células nervosas no cérebro e outros tecidos leva aos sinais e sintomas da doença CLN2. A CLN2 tem herança autossômica recessiva, o que significa que ambos os pais de uma criança afetada têm uma mutação específica no gene TPP1. Se ambos os pais forem portadores da mutação, há 25% de chance de cada filho ou filha do casal apresentar CLN2.

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 [\(1\)](#). Recentemente, uma nova alternativa terapêutica dirigida ao tratamento da CLN2 vem sendo estudada. Dada a deficiência de uma enzima específica responsável pelo acúmulo de pigmento nesta condição, a nova alternativa destina-se à reposição enzimática. Trata-se do medicamento alfacerliponase, uma forma recombinante da enzima TPP1, pleiteado pela autora [\(3\)](#).