

## **NOTA TÉCNICA Nº 1346/2024 - NAT-JUS/SP**

### **1. Identificação do solicitante**

- 1.1. Origem: 12ª Vara Federal de São Paulo
- 1.2. Processo nº: 5001227-11.2024.4.03.6100
- 1.3. Data da Solicitação: 12/03/2024
- 1.4. Data da Resposta: 22/03/2024

### **2. Paciente**

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 28/02/2018 – 6 anos
- 2.2. Sexo: feminino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Lipofuscinose Ceroide Neural – CID 10 E75.4

### **3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)**

### **4. Descrição da Tecnologia**

- 4.1. Tipo da tecnologia: **MEDICAMENTO**  
**Alfacerliponase (Brineura)**
- 4.2. Princípio Ativo: alfacerliponase
- 4.3. Registro na ANVISA: Sim
- 4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: Sim, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão previstos no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Lipofuscinose Ceroide Neuronal tipo 2.
- 4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: alfacerliponase
- 4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: Não
- 4.7. Recomendações da CONITEC: PORTARIA CONJUNTA Nº 8, DE 26 DE JUNHO DE 2023. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Lipofuscinose Ceroide Neuronal tipo 2.

### **5. Discussão e Conclusão**

#### **5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:**

Em geral, os princípios de tratamento para indivíduos com lipofuscinose ceroide neural, uma doença lisossomal rara que causa demência progressiva em crianças, seguem os princípios do tratamento sintomático farmacológico e não farmacológico para condições de desenvolvimento e neurológicas com base na prática comum, incluindo o controle de

manifestações como epilepsia e convulsões, espasticidade e transtornos do movimento, distúrbios do humor e comportamento, regressão cognitiva e manifestações cardíacas. A tripeptidil peptidase 1 humana combinada (cerliponase alfa) é uma terapia de reposição enzimática que foi desenvolvida para tratar a doença lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2 (CLN2). Num estudo multicêntrico e aberto, avaliou-se o efeito da infusão intraventricular de cerliponase alfa a cada 2 semanas em crianças com doença CLN2 com idades entre 3 e 16 anos. O tratamento foi iniciado com uma dose de 30 mg, 100 mg ou 300 mg; todos os pacientes receberam a dose de 300 mg por pelo menos 96 semanas. O desfecho primário foi o tempo até um declínio de 2 pontos na pontuação nos domínios motor e de linguagem da Escala de Avaliação Clínica CLN2 (que varia de 0 a 6, com 0 representando nenhuma função e 3 representando função normal em cada um dos dois domínios), que foi comparado com o tempo até um declínio de 2 pontos em 42 controles históricos. Também comparou-se a taxa de declínio na pontuação de linguagem motora entre os dois grupos, usando dados desde o início até a última avaliação com pontuação superior a 0, divididos pelo tempo de acompanhamento (em unidades de 48 semanas). Vinte e quatro pacientes foram incluídos, 23 dos quais constituíram a população de eficácia. O tempo mediano até um declínio de 2 pontos no escore de linguagem motora não foi alcançado para os pacientes tratados e foi de 345 dias para os controles históricos. A taxa média ( $\pm$ DP) de declínio não ajustado no escore de linguagem motora por período de 48 semanas foi de  $0,27 \pm 0,35$  pontos em pacientes tratados e  $2,12 \pm 0,98$  pontos em 42 controles históricos (diferença média, 1,85;  $P < 0,001$ ). Os eventos adversos comuns incluíram convulsões, pirexia, vômitos, reações de hipersensibilidade e falha do dispositivo intraventricular. Em 2 pacientes, desenvolveram-se infecções no dispositivo intraventricular utilizado para administrar a infusão, o que exigiu tratamento antibiótico e substituição do dispositivo. Assim, concluiu-se que a infusão intraventricular de cerliponase alfa em pacientes com doença CLN2 resultou em menor declínio na função motora e de linguagem do que em controles históricos. Eventos adversos graves incluíram falha do dispositivo intraventricular e infecções relacionadas ao dispositivo (Schulz, 2018).

Em 2023 foi publicado PCDT da doença pelo Ministério da Saúde, com os seguintes critérios de inclusão:

“ Serão incluídos neste PCDT todos os pacientes com diagnóstico de CLN2 confirmado, de acordo com os critérios abaixo, os quais devem ser comprovados por laudo/relatório médico e pela cópia dos exames realizados:

- a) Atividade deficiente da enzima TPP1 (no plasma/leucócitos); e
- b) Variantes patogênicas, provavelmente patogênicas ou variantes de significado incerto (VUS) bialélicas identificadas no gene CLN2.

Adicionalmente, para início da terapia de reposição enzimática (TRE) com alfacerliponase, em qualquer idade, os pacientes devem apresentar escore mínimo  $\geq 1$  no domínio motor

e no domínio linguagem, e soma das pontuações dos domínios motor e linguagem na escala CLN2  $\geq 2$ ".

E como critérios de exclusão, apresentam-se:

"Serão excluídos do tratamento com alfacerliponase os pacientes que atenderem aos seguintes critérios:

- Apresentarem condição médica irreversível adicional que comprometa o benefício em longo prazo da TRE, conforme avaliação médica;
- Apresentarem intolerância, hipersensibilidade, contraindicação ou eventos adversos graves relacionados ao medicamento, impossibilitando o tratamento;
- Pacientes com derivações ventrículo-peritoneais".

De acordo com o PCDT, devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes deste PCDT, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso de medicamentos. Observando os cuidados de armazenamento do medicamento, conforme consta em bula, a alfacerliponase deve ser distribuída diretamente aos centros de referência definidos para administração do medicamento. Os frascos do medicamento e a solução de lavagem devem ser armazenados em posição vertical em um congelador na temperatura entre -25°C e -15°C. Pacientes com suspeita de CLN2 devem ser encaminhados, preferencialmente, a um serviço especializado ou de referência em doenças raras para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento.

## 5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Redução das taxas de declínio de linguagem

## 5.3. Parecer

Favorável

Desfavorável

## 5.4. Conclusão Justificada:

De acordo com os documentos apresentados, paciente enquadra-se nos critérios de inclusão do PCDT da doença para o uso do medicamento pleiteado. Conforme o documento, o acesso ao mesmo deve ser feito em centros de referência do SUS.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

SIM, com potencial risco de vida

SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

NÃO

### 5.5. Referências bibliográficas:

Brasil, Ministério da Saúde. PORTARIA CONJUNTA Nº 8, DE 26 DE JUNHO DE 2023. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Lipofuscinose Ceroide Neuronal tipo 2. Disponível em <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2023/portaria-conjunta-no-8-pcdt-lipofuscinose-ceroide-neuronal-tipo-2.pdf> [consultado em 15/03/2024]

Schulz A, Ajayi T, Specchio N, de Los Reyes E, Gissen P, Ballon D, Dyke JP, Cahan H, Slasor P, Jacoby D, Kohlschütter A; CLN2 Study Group. Study of Intraventricular Cerliponase Alfa for CLN2 Disease. N Engl J Med. 2018 May 17;378(20):1898-1907

### 5.6. Outras Informações:

**Considerações NAT-Jus/SP:** A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

**Equipe NAT-Jus/SP**