



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: Cerliponază alfa

INDICAȚIA: LIPOFUSCINOZA CEROIDĂ TIP2 (DEFICIT DE TRIPEPTIDIL PEPTIDAZA-TTP1)

Data depunerii dosarului

19.12.2019

Numărul dosarului

8949

PUNCTAJ: 80





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Cerliponaza alfa

1.2. Brineura 150 mg, soluție perfuzabilă

1.3. Cod ATC: A16AB17

1.4. Data eliberării APP: 29 iunie 2017

1.5. Deținătorul de APP: BioMarin International Limited

1.6. Tip DCI: orfană

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	Capsule
Concentrația	30 mg/ml
Calea de administrare	administrare intracerebroventriculară
Mărimea ambalajului	Dimensiunea ambalajului cu 3 flacoane: 2 flacoane x 150 mg de cerliponaza alfa/5 ml soluție +1 flacon x 5 ml soluție de spălare

1.8.1. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1165 din 1 iulie 2020 :

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	103508.06 Lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	51754.03 Lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Cerliponaza alfa (EMA 21.04.2017) :

Indicație terapeutică	Doza zilnică minimă	Doza zilnică maximă	Doza zilnică medie (DDD)	Durata medie a tratamentului conform RCP
-----------------------	---------------------	---------------------	--------------------------	--

LIPOFUSCINOZA CEROIDA TIP2 (DEFICIT DE TRIPEPTIDIL PEPTIDAZA-TPP1)	Doza recomandată este de 300 mg cerliponază alfa, administrată la interval de două săptămâni prin perfuzie intracerebroventriculară.	300 mg	Boala cronică, tratamentul este de lungă durată.
---	--	--------	--

2. GENERALITAȚI PRIVIND LIPOFUSCINOZA CEROIDA TIP 2

Lipofuscinozele ceroide neuronale sunt un grup heterogen genetic al tulburărilor de depozitare lizozomale neurodegenerative moștenite, caracterizate prin acumularea intracelulară de materiale asemănătoare lipofuscinei, în organe multiple (se acumulează în neuroni, celule retinale și gliale, cu degenerare progresivă a creierului și retinei), conducând la deficiențe funcționale și, în cele din urmă, la moarte (Mole et al., 2005). Diferitele lipofuscinoze ceroide neuronale se disting prin originea genetică, compoziția ultrastructurală a materialului de stocare lizozomal, simptomele clinice, vârsta la debut și evoluția bolii.

Lipofuscinoza ceroidă neuronală infantilă de tip 2 (CLN2) tardivă, cunoscută anterior și ca boala Jansky-Bielschowsky sau lipofuscinoză ceroid neuronală cu debut tardiv (CLNCL), este o tulburare rară de stocare lizozomală neurodegenerativă, cu debut pediatric, cauzată de deficiența enzimei TPP1 ca și consecință a mutației de pierdere a funcției în gena CLN 2.

Pacienții afectați, devin simptomatici de obicei în al doilea sau al treilea an de viață și prezintă o încetinire a dezvoltării și o regresie psihomotorie. Epilepsia se dezvoltă de obicei devreme și este adesea refractară la tratamentul medical. Abilitățile vizuale, cognitive și motrice scad rapid. În general, pacienții își pierd vederea, sunt blocați în scaun cu roțile și necesită hrănire cu gastrostomie la vârsta de aproximativ 6 ani intrând ulterior într-o stare vegetativă urmată de moarte ce survine în jurul vârstelor de 10 și 16 ani.

Caracteristicile bolii

Primele simptome apar de obicei la copiii cu vârsta cuprinsă între doi și patru ani. Primele manifestări includ:

- convulsii și / sau ataxie,
- întârzierea lingvistică timpurie

Progresia bolii este rapidă, cu:

- pierderea funcției motorii și a capacității de a vorbi



- ataxie
- tulburări de mișcare (mioclonie, distonie și choree)
- demență progresivă
- eventuala pierdere a vederii
- Convulsiile, care pot fi generalizate convulsii tonico-clonice, parțiale, mioclonice sau absente pot deveni rezistente la tratament.
- Majoritatea pacienților sunt imobilizați la pat, sunt orbi și au nevoie de sprijin nutrițional, deoarece își pierd capacitatea de a înghiți.
- Pierderea rapidă a funcției motorii și a capacității de a vorbi începe de la vârsta de aproximativ 3 ani și duce la pierderea totală a funcțiilor după aproximativ 2,5 ani.
- În timp ce sprijinul nutrițional poate prelungi viața, vârsta medie la moarte este cuprinsă între 8 și 10 ani.

Caracteristici biologice, etiologie și patogeneză

Până în prezent au fost identificate 89 de mutații diferite recesive în gena CLN2 autozomală care codifică TPP1. Mutațiile conduc, în principal, la reducerea sau pierderea activității TPP1 datorită transportului lizozomial afectat și scindării proenzimului trunchiat sau misfold (Kousi et al., 2012). Cele două mutații cele mai frecvente în populațiile din Europa de Nord și SUA sunt mutația site-ului splitat IV5-1G > C și nonsensul R208X. Oricare dintre mutațiile comune sunt prezente, fenotipul clinic este în general similar. Cu toate acestea, în literatura de specialitate a fost descrisă o variație considerabilă a severității bolii între pacienți și intra-familial (Moleet al., 2005).

Deficitul de TPP1 determină o acumulare intracelulară progresivă a unui material de stocare lizozomal cu autofluorescență caracteristică sub microscop și subunitatea c mitocondrială sintetizată de ATP (SCMAS) ca o componentă majoră. Acest material de stocare lizozomal prezintă un "profil curbilinar" în timpul microscopiei electronice.

Legătura dintre procesul de stocare și neurodegenerare rămâne necunoscută. Afectarea organelor a fost descrisă a fi limitată la sistemul nervos central, deși depozitarea patologică intracelulară apare în aproape orice țesut, inclusiv în limfocitele din mușchi, piele și din sângele periferic (Kohlschütter și Schulz, 2016).

Istoria naturală a bolii CLN2





Nickel și colab. au cuantificat cursul clinic al bolii CLN2 al debutului infantil târziu la 77 subiecți confirmați cu genotip, care este cel mai mare set de date descris vreodată pentru boala CLN2. Datele longitudinale au fost disponibile pentru un total de 58 de pacienți, care au fost colectate ca parte a proiectului internațional DEM-CHILD NCL. Progresia bolii a fost măsurată utilizând scala clinică de evaluare CLN2 a funcției motorii și a funcției vorbirii luată din totalul scalei motorii (mers) și scorurilor lingvistice ale scalelor Hamburg sau Weill Cornell.

Evaluările longitudinale au arătat o scădere rapidă omogenă a scorurilor sumare ale motorii - lingvistice de la normal (scor 6) la pierderea funcției (scor 0), care a avut loc în aproximativ 36 de luni, cu o rată medie de scădere de -2,1 unități pe an.

Epidemiologie

La nivel internațional, intervalul observat în literatura de specialitate este de **0,1-0,75 per milion pentru prevalență și de 0,15-0,78 la 100 000 de nașteri vii pentru incidență**, dacă se exclud excesele evidente generate de populațiile mici, extrem de consangvinizate. O incidență de naștere de 0,5 -1.0 / 100.000 născuți-vii pot fi, de asemenea, estimate pe baza incidenței tuturor NCL-urilor de 2-4 / 100.000 indicate de Institutul Național pentru Tulburări Neurologice și Accident Vascular Cerebral din SUA și constatarea că boala CLN2 reprezintă 25% din NCL-uri. Aceste date sunt în concordanță cu prevalența globală de 0,6-0,7 per milion și cu incidența mondială de 0,46 / 100.000 născuți-vii declarată de Chang.

Standardul actual de îngrijire

În prezent, nu există un tratament curativ pentru lipofuscinoza ceroidă neuronală tardivă infantilă tip 2 și diagnosticul este invariabil fatal. Tratamentele simptomatice sunt axate pe tratamentul crizelor (anticonvulsivante), a pierderii de control motor (proteze sau a scaun cu rotile) și a hrănirii / controlului riscului de aspirație (tub gastrostomic). Managementul bolii include în plus terapia fizică și logopedică, diferite medicamente care urmăresc ameliorarea simptomelor precum mioclonia, spasmele, distonia și durerea, precum și îngrijirea paliativă de final în stadiul avansat al bolii.

Scopurile și strategiile de management sunt coerente între experții la nivel global și, înainte de aprobarea tratamentului cerliponazei alfa, au fost ghidate de principiile de îngrijire pediatrică paliativă. Obiectivele și intervențiile evoluează odată cu evoluția bolii, cu o schimbare a focusului de la menținerea funcției la începutul bolii spre menținerea calității vieții. O abordare multidisciplinară este esențială pentru optimizarea îngrijirii și calității vieții pacienților și a familiilor în cursul bolii. Cu cât progresează boala, este nevoie de o creștere a sprijinului pentru pacient. Diagnosticarea mai rapidă ar facilita inițierea timpurie a îngrijirii specifice bolii, ar reduce riscul unor tratamente inadecvate și ar permite familiilor să ia decizii informate cât mai curând posibil cu privire la îngrijirea și

planificarea familială. În prezent nu există protocoale terapeutice clare pentru boala CLN2 și nu a fost identificată nici o referință literară specifică managementului bolii CLN2. Cu toate acestea, la începutul anului 2017, a fost publicat un document privind strategiile de management pentru boala CLN2, bazat pe practicile actuale ale experților în boala CLN2 din 8 țări.

3. DOVEZI CLINICE BRINEURA (EFICACITATE SI SIGURANTA)

Siguranța și eficacitatea Brineura au fost evaluate într-un studiu clinic deschis cu creștere progresivă a dozei (190-201) și într-un studiu de extensie de lungă durată, aflat în desfășurare (190-202) la pacienți cu boala LCN2, comparativ cu pacienți cu boala LCN2 netratați, selectați dintr-o bază de date a cazurilor cu antecedente naturale (grupul de control cu antecedente naturale). Aceste studii au utilizat domeniile combinate ale funcției motorii și funcției de limbaj în cadrul unei scale de evaluare clinică specifică pentru această boală (vezi Tabelul 1) pentru evaluarea evoluției bolii. Fiecare domeniu cuprinde scoruri între 3 (funcție în mare parte normală) și 0 (funcție profund alterată), pentru un scor total posibil de 6, treptele descrescătoare ale scorului reprezentând evenimente reper în pierderea funcției de deplasare și funcției de vorbire dobândite anterior.

Tabelul 1: Scala de evaluare clinică a LCN2:

Domeniul	Scorul	Evaluarea
Funcția motorie	3	În mare parte mers obișnuit. Fără ataxie proeminentă, fără căderi patologice.
	2	Mers independent, definit prin capacitatea de a merge fără sprijin timp de 10 pași. Va manifesta instabilitate evidentă și poate avea căderi intermitente.
	1	Necesită ajutor din exterior pentru a merge, sau poate doar să se târască.
	0	Nu mai poate să meargă sau să se târască.
Funcția de limbaj	3	În aparență limbaj normal. Inteligibil și în mare parte corespunzător vârstei. Nu se observă încă niciun declin.
	2	Limbajul a devenit în mod evident anormal: unele cuvinte inteligibile, poate forma propoziții scurte pentru a transmite înțelesuri, solicitări sau nevoi. Acest scor semnifică un declin față de un nivel anterior de abilitate (de la nivelul maxim individual atins de copil).
	1	Dificil de înțeles. Puține cuvinte inteligibile.
	0	Fără cuvinte sau vocalizări inteligibile.

În total 24 de pacienți, cu vârste cuprinse între 3 și 8 ani, au fost tratați cu Brineura 300 mg la interval de două săptămâni. În studiul 190-201, 23 de pacienți au fost tratați timp de 48 de săptămâni (1 pacient s-a retras după săptămâna 1 din cauza incapacității de a continua procedurile studiului). Media scorului inițial LCN2 a fost de 3,5 (abatere standard (AS) de 1,20), limitele fiind între 1 și 6; nu au fost studiați pacienți cu o evoluție avansată a

afecțiunii (criteriu de includere: evoluție ușoară spre moderată a afecțiunii LCN2). Toți cei 23 de pacienți au terminat studiul 190-201 și au continuat în studiul de extensie aflat încă în desfășurare, 190-202, primind tratament cu Brineura în doză de 300 mg la interval de două săptămâni pentru o durată de maxim 124 de săptămâni.

Constatările studiilor 190-201 și 190-202 au fost comparate cu ale grupului de control cu antecedente naturale care a inclus pacienți ce au îndeplinit criteriile de includere pentru studiile 190-201 și 190-202. Rezultatele obținute în grupul de control cu antecedente naturale demonstrează că boala LCN2 este o afecțiune neurodegenerativă cu evoluție rapidă, manifestată printr-un declin previzibil al funcției motorii și funcției de limbaj, cu o medie estimată a ratei de declin din perspectiva scorului LCN2 de 2 puncte în 48 de săptămâni.

Efectul tratamentului la pacienții tratați cu Brineura a fost evaluat cu ajutorul scalei de evaluare clinică pentru LCN2, iar rezultatele au fost comparate cu declinul preconizat de 2 puncte în 48 de săptămâni în grupul de control cu antecedente naturale. În studiul 190-201, 20 din 23 de pacienți (87%) tratați cu Brineura timp de 48 de săptămâni nu au avut un declin ireversibil preconizat de 2 puncte observat la populația de pacienți netratați ($p=0,0002$, test binomial presupunând o valoare $p=0,50$). În total 15 pacienți din 23 (65%) nu au prezentat niciun declin general al scorului LCN2, indiferent de scorul inițial, iar 2 dintre acești 15 pacienți și-au crescut scorul cu un punct în decursul perioadei de tratament. Cinci pacienți au prezentat o scădere de un singur punct, iar 3 pacienți au prezentat o scădere de 2 puncte.

În studiul 190-201, rata medie de declin la pacienții tratați cu Brineura în doză de 300 mg la interval de două săptămâni a fost de 0,40 puncte în 48 de săptămâni. După compararea cu rata preconizată de declin pe baza antecedentelor naturale, rezultatele studiului sunt statistic semnificative ($p < 0,0001$) (vezi Tabelul 2). Efectul observat al tratamentului a fost considerat ca fiind clinic relevant în lumina antecedentelor naturale ale bolii LCN2 netratate.

Tabelul 2 : Scala de evaluare clinică LCN2 cu 0 - 6puncte, pentru funcția motorie – funcția de limbaj: Rata declinului în 48 de săptămâni

(Populație cu intenție de tratament [ITT])

Rata declinului (puncte/48 de săptămâni) ^a	Global (n = 23)	Valoarea p ^b
Media (AS)	0,40 (0,809) ^c	<0,0001
Mediana	0,00	
Minima, maxima	-0,88, 2,02	
Limitele intervalului de încredere de 95%	0,05; 0,75	

^a Rata de declin a pacientului în 48 de săptămâni: (scorul LCN2 inițial-ultimul scor LCN2) / (timpul trecut în unități de 48 de săptămâni)

^b Valoarea p pe baza unui test T cu 1 probă care compară rata declinului cu valoarea 2

^c Estimările pozitive indică declinul clinic; estimările negative indică ameliorarea clinică



În studiul activ 190-202 (conform datelor cunoscute la 03 iunie 2016), rata declinului la pacienții tratați cu Brineura comparativ cu grupul de control cu antecedente naturale (N=42 de pacienți) continuă să evidențieze durabilitatea efectului tratamentului.

Copii și adolescenți

Este important ca tratamentul să fie inițiat la copii la o vârstă cât mai mică posibil, deși în studiul pivot nu au fost incluși pacienți cu vârsta sub 3 ani.

Studiul 190-203 este un studiu clinic deschis aflat în desfășurare, care evaluează siguranța și eficacitatea la pacienți din momentul nașterii și până la vârsta de 18 ani. Dozele administrate s-au bazat pe analiza diferențelor dintre valorile masei cerebrale în cazul copiilor cu vârsta sub 3 ani. Până în prezent, rezultatele privind siguranța în cazul pacienților mai tineri sunt în concordanță cu profilul de siguranță observat la copiii cu vârste mai mari. În acest moment nu sunt disponibile date clinice cu Brineura la copiii cu vârste sub 2 ani.

4. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS

Medicamentul cu DCI cerliponasa alfa (Brineura 150 mg) a fost evaluat de autoritatea competentă din Franța și conform raportului publicat în 20 iunie 2018 (Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence Avis 20 iunie 20158) a fost determinat că prezintă un beneficiu terapeutic (SMR) **important** pentru tratamentul deficienței de lipofusinoză neuronală tip 2 (CLN2) sau tripeptidil peptidază-1 (TPP1).

Comisia a considerat ca Brineura oferă o îmbunătățire a serviciilor medicale moderate (ASMR III) în tratamentul pacienților cu lipofusinoză ceroidă tip 2.

NICE

Publicat la data de 27 noiembrie 2019 (HST12) pe site-ul instituției din Regatul Unit care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Anglia, Irlanda de Nord și Țara Galilor, respectiv *National Institute for Health and Care Excellence*, raportul tehnic aferent medicamentului cerliponasa alfa evaluat pentru indicația menționată la punctul 1.9., prezintă avizul pentru rambursare.

5. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

Comisia Europeană a acordat statutul de medicament orfan pentru Brineura (**Cerliponaza alfa**) pentru tratamentul afecțiunii de lipofusinoză ceroidă neuronală de tip 2 (LCN2), cunoscută și sub denumirea de deficit de tripeptidil peptidază 1 (TPP1) (EU/3/13/1118) la data de 30 mai 2017.



În momentul deciziei, lipofuscinoza ceroidă neuronală de tip 2 afecta aproximativ 0,3 pacienți din 10 000 locuitori ai țărilor membre ale Uniunii Europene (UE), împreună cu Norvegia, Islanda și Liechtenstein a căror populație cumulată număra 509 000 000 (Eurostat 2013), estimând astfel 15.000 de pacienți. Acest număr era sub plafonul de 5 pacienți la 10.000 locuitori, unul din criteriile îndeplinite pentru acordarea statutului de medicament orfan.

La momentul depunerii dosarului pentru statutul de medicație orfană, nu au fost autorizate tratamente satisfăcătoare în UE pentru lipofuscinoza ceroidă neuronală de tip 2. Boala a fost gestionată prin tratarea simptomelor bolii.

Tripeptidil-peptidaza 1 este enzima care lipsește la pacienții cu lipofuscinoza ceroidă neuronală de tip 2. Medicamentul este de așteptat să acționeze ca înlocuitor pentru enzima lipsă, îndeplinind funcția sa normală de destrămarea a proteinelor din celule, ceea ce se așteaptă în cele din urmă pentru a îmbunătăți rezultatul general al pacienților.

Enzima din acest medicament este produsă printr-o metodă cunoscută sub denumirea de „tehnologie ADN recombinant”: este produsă de celule care au primit o genă (ADN), ceea ce le face capabile să producă enzima. Efectele tripeptidil-peptidazei 1 umane recombinante au fost evaluate pe modele experimentale. La momentul depunerii cererii de desemnare orfană nu au fost inițiate studii clinice cu acest medicament la pacienții cu lipofuscinoză ceroidă neuronală de tip 2.

În acord cu reglementarea EC No 141/2000 din 16 decembrie 1999, Comitetul pentru medicamente orfane (COMP) al Agenției Europene a Medicamentului (EMA) a adoptat o opinie pozitivă în data de 6 februarie 2013 recomandând atribuirea statutului de orfan pentru Brineura (**Cerliponaza alfa**).

La reuniunea din 30 mai 2017, COMP a reevaluat criteriile pe baza cărora statutul de medicament orfan a fost acordat medicamentului Brineura (**Cerliponaza alfa**).

- ✚ Gravitatea afecțiunii;
- ✚ Existența metodelor alternative de diagnosticare, prevenire sau tratament;
- ✚ Raritatea afecțiunii (care afectează nu mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE), fi rentabilitatea insuficientă a investițiilor;

În urma reevaluării, experții din cadrul Comisiei Europene au decis că Brineura (**Cerliponaza alfa**) respectă în continuare cele 3 cerințe necesare încadrării ca și medicament orfan. (EMA 30 mai 2017 COMP).

6. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Conform informațiilor din formularul de cerere și declarațiile deținătorului autorizației de punere pe piață, medicamentul cu DCI **Brineura (Cerliponaza alfa)** este rambursat în **14** state membre ale Uniunii Europene: Austria,



Croatia, Republica Ceha, Danemarca, Franta, Germania, Grecia, Italia, Olanda, Ungaria, Marea Britanie, Spania, Slovacia si Suedia.

7. PUNCTAJ

Criteriu de evaluare	Nr. puncte
Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nici o metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu terapeutic semnificativ celor care suferă de această acțiune	55
Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 14 țări	25
TOTAL PUNCTAJ	80

8. CONCLUZIE

Conform Ord.M.S. 387/2015 care modifică și completează Ord.M.S. 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu **DCI Cerliponaza alfa** întrunește punctajul de **admitere necondiționată** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.*

9. RECOMANDARE

Este necesară elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Cerliponaza alfa cu indicația: "Lipofuscinoza Ceroidă Tip2 (Deficit De Tripeptidil Peptidaza-TPP1)"

Raport finalizat in data de: 31.07.2020

Director DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu