



PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 0329/2022

Rio de Janeiro, 19 de abril de 2022.

Processo nº 5025959.44.2022.4.02.5101,
ajuizado por [REDACTED]
representada por [REDACTED]
[REDACTED]

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da **28ª Vara Federal** do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Alfacerliponase 30mg/mL** (Brineura[®]).

I – RELATÓRIO

1. De acordo com documentos médicos do Instituto Fernandes Figueira (Evento 1_LAUDO8, págs. 1 a 3), emitidos em 05 de abril de 2022, pela neurologista [REDACTED] a Autora é acompanhada no referido hospital com história de desenvolvimento aquedado para idade (andava sem apoio, falava, cantava, corria) até os 2 anos e 9 meses, quando iniciou epilepsia (out/2020) do tipo generalizada. Foi acompanhada em outro serviço por neurologista infantil, que iniciou Levetiracetam, porém não obteve controle das crises, sendo substituído por outro medicamento (Oxcarbazepina). Evoluiu com piora clínica, com crises semanais e sonolência, necessitando inclusive de internação e introdução do Fenobarbital. Após 1 ano do início das crises (out/2021), progrediu com quedas, dificuldade da marcha e disartria, sendo submetida a nova internação e realizado outros exames para investigação (líquor, tomografia, ressonância de crânio e eletroencefalograma - normais). Apresenta ao exame neurológico ataxia, discinesia e baixo contato visual. Evolutivamente, a sintomatologia vem se agravando com aumento da frequência das crises epiléticas e da marcha. O esquema terapêutico atual de medicamentos anticrise é composto por Vigabatrina, Levetiracetam, Clonazepam e Ácido Valpróico.

2. Em março de 2021, foi avaliada por geneticista, sendo investigada para encefalopatia epilética e solicitado o painel de epilepsia. O resultado do exame evidencia variantes patogênicas em heterozigose composta do gene TPP1, com o diagnóstico compatível de **lipofuscina ceróide neuronal (LCN) tipo 2**. É de fundamental importância que seja iniciado o tratamento o mais precoce possível, com a reposição da enzima tripeptil tripeptidase recombinante, denominada **Alfacerliponase 30mg/mL** (Brineura[®]). O medicamento possui indicação de aplicação imediata, haja vista o quadro clínico da Autora é progressivo e degenerativo nos últimos 6 meses. Na escala de Escala de Hamburgo a menor pontua o valor 6, sendo que o valor 12 corresponde ao paciente com melhor condição clínica de saúde e zero aquele mais grave. E na



escala de avaliação clínica da LCN2, que avalia a função motora e de linguagem, a menor pontua o valor de 3, sendo a pontuação de 6 para pacientes aparentemente normais e zero profundamente prejudicados. Foi prescrito, o medicamento:

- **Alfacerliponase 30mg/mL** (Brineura[®]) – aplicar 300mg (10ml) via intracerebroventricular (cateter de Omay) a cada 15 dias. A infusão deve ser realizada em ambiente hospitalar, durante 4 horas.

3. Anexado aos autos (Evento 1_EXMMED9, pág. 1), encontra-se laudo de exame da Mendelics, emitido em 09 de março de 2022, pelo geneticista Fernando Kok (CREMESP 32.255), com resultado de diagnóstico de **lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2 (CLN2)** - gene TPP1 heterozigose (1cópia).

II – ANÁLISE DA

LEGISLAÇÃO

1. A Política Nacional de Medicamentos e a Política Nacional de Assistência Farmacêutica estão dispostas, respectivamente, na Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017 e na Resolução nº 338/CNS/MS, de 6 de maio de 2004.
2. A Portaria de Consolidação nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, dispõe, também, sobre a organização da assistência farmacêutica em três componentes: Básico, Estratégico e Especializado. E, define as normas para o financiamento dos componentes estratégico e especializado da assistência farmacêutica.
3. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, estabelece, inclusive, as normas de financiamento e de execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS.
4. A Portaria nº 2.979, de 12 de novembro de 2019, institui o Programa Previne Brasil, que estabelece o novo modelo de financiamento de custeio da Atenção Primária à Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde.
5. A Deliberação CIB-RJ nº 1.589, de 09 de fevereiro de 2012 relaciona os medicamentos disponíveis no âmbito do Estado do Rio de Janeiro e/ou Municípios definindo a Relação Estadual dos Medicamentos Essenciais (REME-RJ).
6. A Deliberação CIB-RJ nº 5.743 de 14 de março de 2019 dispõe sobre as normas de execução e financiamento do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) no âmbito do SUS no Estado do Rio de Janeiro e, em seu artigo 4º, estabelece o Elenco Mínimo Obrigatório de Medicamentos Essenciais do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no Estado do Rio de Janeiro.
7. A Deliberação CIB-RJ nº 6.059 de 09 de janeiro de 2020 atualiza a Deliberação CIB nº 5.743 de 14 de março de 2019, no que tange aos repasses de recursos da União destinados ao Componente Básico da Assistência farmacêutica.
8. A Resolução SMS/RJ nº 3733 de 14 de junho de 2018, definiu o elenco de medicamentos, saneantes, antissépticos, vacinas e insumos padronizados para uso nas unidades da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro, compreendendo os Componentes Básico,



Hospitalar, Estratégico e Básico e Hospitalar, a saber, Relação Municipal de Medicamentos Essenciais no âmbito do Município do Rio de Janeiro (REMUME-RIO), em consonância com as legislações supramencionadas.

9. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, Anexo XXXVIII, institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras e as Diretrizes para a Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no SUS. Para efeito deste Anexo, considera-se doença rara aquela que afeta até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos, ou seja, 1,3 pessoas para cada 2.000 indivíduos.

DO QUADRO CLÍNICO

1. A **lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2 (CLN2)**, também conhecida como deficiência de tripeptidil-peptidase 1 (TPP1), é uma doença ultrarrara autossômica recessiva de depósito lisossômico causada por mutação patogênica no gene CLN2/TPP1. As possíveis mutações levam à atividade comprometida da enzima TPP1. A deficiência desta enzima leva ao comprometimento especialmente do sistema nervoso central. A CLN2 é uma doença grave, neurodegenerativa e fatal. Na forma clássica da CLN2, de início infantil tardio, os pacientes geralmente apresentam como primeiros sintomas atraso na linguagem e crises epiléticas não provocadas por volta dos 2 a 4 anos de idade. Antes disso, as crianças são aparentemente saudáveis. Com a progressão da doença, é observado declínio das funções motoras, da linguagem e das funções cognitivas. Além disso, com cerca de 5 a 6 anos de idade estão presentes ataxia, mioclonia, espasticidade e distonia, bem como epilepsia de difícil controle ou intratável. Nesta mesma época se inicia a degeneração retinal, que invariavelmente progride para perda de visão. Ao fim da vida, com cerca de 10 anos de idade ou início da adolescência, o paciente estará acamado e evoluirá para óbito¹.

2. A escala de Hamburgo avalia quatro domínios impactados pela CLN2: motor, linguagem, visão e crises epiléticas. A pontuação varia de 0 a 3 em cada domínio, sendo que, quando avaliados em conjunto, a pontuação total pode variar de 0 a 12. Pontuações mais altas significam uma melhor condição de saúde¹.

3. A escala CLN2 motor-linguagem (ML) foi desenvolvida com base na escala de Hamburgo com o objetivo de ser utilizada em ensaios clínicos, podendo ser comparada com coortes históricas de pacientes sem tratamento. Esta escala é composta por dois domínios, que avaliam a função motora e a linguagem (ML), sendo aqui referenciada como escala CLN2 ML. A pontuação em cada domínio varia de 0 a 3, sendo que, quando os domínios são combinados, a pontuação pode variar de 0 a 6. Pontuações mais altas significam uma melhor condição de saúde¹.

DO PLEITO

1. A **Alfacerliponase** (Brineura[®]) é uma forma recombinante da tripeptidil-peptidase humana 1 (rhTPP1). Níveis reduzidos ou nenhuma atividade da TPP1 causam a CLN2, resultando

¹BRASIL. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação Nº 706. Alfacerliponase para tratamento da lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2 (CLN2). Fevereiro/2022. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Audiencias_Publicas/20220309_Relatorio_Alfacerliponase_CLN2_702_2022.pdf>. Acesso em: 18 abr. 2022.



em neurodegeneração, perda de função neurológica e morte durante a infância. Está indicado para o tratamento da lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2 (CLN2), também conhecida como deficiência de tripeptidil-peptidase 1 (TPP1)².

III – CONCLUSÃO

1. Refere-se à Autora com diagnóstico compatível de **lipofuscinose ceróide neuronal (LCN) tipo 2**. O esquema terapêutico atual de medicamentos anticrise é composto por Vigabatrina, Levetiracetam, Clonazepam e Ácido Valpróico. Sendo indicado, que seja iniciado o tratamento o mais precoce possível, com a reposição da enzima tripeptil tripeptidase recombinante, denominada **Alfacerliponase 30mg/mL** (Brineura[®]).
2. Diante o exposto, informa-se que o medicamento pleiteado **Alfacerliponase 30mg/mL** (Brineura[®]) **apresenta indicação em bula**² para o tratamento do quadro clínico apresentado pela Autora - **lipofuscinose ceróide neuronal (LCN) tipo 2**, conforme relato médico. No entanto, **não integra** nenhuma lista oficial de dispensação no SUS no âmbito do Município e do Estado do Rio de Janeiro
3. Atualmente, o medicamento pleiteado **Alfacerliponase** encontra-se em análise, após consulta pública, pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde (CONITEC-MS)³ para o tratamento da lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2 (CLN2) - quadro clínico apresentado pela Autora.
4. Acrescenta-se que a **lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2 (CLN2)** é uma doença ultrarrara autossômica recessiva de depósito lisossômico causada por mutação patogênica no gene CLN2/TPP1¹. De acordo com dados da Rede DLD Brasil, que disponibiliza informações, testes diagnósticos, orientação e treinamento aos profissionais de saúde que lidam com casos em que há suspeita/diagnóstico de doença lisossômica, identificou 25 casos de CLN2 desde 2006, sendo que nos últimos anos têm sido diagnosticados em média 5 novos casos anualmente. Contudo, estima-se que o número real possa ser de cerca de 80 pacientes, com base em dados internacionais que sugerem que a frequência de CLN2 seja 10% a da Doença de Gaucher, a qual possui 800 casos conhecidos no país. Nesse sentido, o Ministério da Saúde instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprovando as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do SUS e instituiu incentivos financeiros de custeio. Ficou estabelecido que a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras⁴ tem como objetivo reduzir a mortalidade, contribuir para a redução da morbimortalidade e das manifestações secundárias e a melhoria da qualidade de vida das pessoas, por meio de ações de promoção, prevenção, detecção precoce, tratamento oportuno, redução de incapacidade e cuidados paliativos.
5. Ainda de acordo com a referida Política, o Ministério da Saúde ficou responsável por estabelecer, através de PCDT, recomendações de cuidado para tratamento de doenças raras,

²Bula do medicamento Alfacerliponase (Brineura[®]) por BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=BRINEURA>>. Acesso em: 18 abr. 2022.

³Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC. Tecnologias demandadas. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao>>. Acesso em: 18 abr. 2022.

⁴BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria nº 199, de 3 de janeiro de 2014. Disponível: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html>. Acesso em: 18 abr. 2022.



levando em consideração a incorporação de tecnologias pela CONITEC, de maneira a qualificar o cuidado das pessoas com doenças raras⁵.

6. No entanto este **Núcleo não identificou Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)**⁶ para o tratamento da **lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2** – quadro clínico apresentado pela Autora e, portanto, **não há lista oficial de medicamentos** que possam ser implementados nestas circunstâncias.

7. Segundo relatório preliminar de recomendação da CONITEC, ainda não há tratamento específico para CLN2 no SUS, sendo o cuidado de suporte em saúde ofertado em caráter paliativo¹.

8. O cuidado aos pacientes com CLN2 deve ser multidisciplinar, incluindo médicos, enfermeiros, fisioterapeutas, nutricionistas, fonoaudiólogos, psicólogos, entre outros profissionais da saúde. No cuidado em saúde dispensado aos pacientes com CLN2, incluem-se: tratamento anticonvulsivo para as crises epilêpticas, dieta cetogênica, tratamento medicamentoso para os sintomas neurológicos, os quais incluem mioclonia, espasticidade e distonia, terapia física e órteses para sintomas motores e perda de visão, terapia da fala para desenvolvimento da linguagem, e, fisioterapêutico¹.

9. No que concerne ao valor do pleito **Alfacerliponase 30mg/mL** (Brineura[®]), no Brasil para um medicamento ser comercializado no país é preciso obter o registro sanitário na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e a **autorização de preço máximo pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)**⁷.

10. De acordo com publicação da CMED⁸, o **Preço Fábrica (PF)** deve ser utilizado como referência quando a aquisição dos medicamentos não for determinada por ordem judicial e os medicamentos não se encontrarem relacionados no rol anexo ao Comunicado nº 6, de 2013, que regulamenta o artigo 4º da Resolução nº 3 de 2011, e o **Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG)** é utilizado como referência quando a compra for motivada por ordem judicial, e sempre que a aquisição contemplar medicamentos relacionados no rol anexo ao Comunicado nº 6, de 2013.

11. Assim, considerando a regulamentação vigente, em consulta a Tabela de Preços CMED, o **Alfacerliponase 30mg/mL** (Brineura[®]) SOL INFUS IT CT 2 FA VD TRANS X 5ML + FA VD SOL LAV X 5ML possui o menor preço de fábrica consultado, correspondente

⁵CONITEC. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de Recomendação – Priorização de Protocolos e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras. Março/2015. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Relatorio_PCDT_DoenasRaras_CP_FINAL_142_2015.pdf>. Acesso em: 18 abr. 2022.

⁶Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>>. Acesso em: 18 abr. 2022.

⁷BRASIL Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Medicamentos. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/cmed/apresentacao>>. Acesso em: 18 abr. 2022.

⁸BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas. Preço fábrica (PF) e preço máximo de venda ao governo (PMVG). Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/5866895/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2020_05_v1.pdf/3a41630f-7344-42ec-b8bc-8f98bba7c205>. Acesso em: 18 abr. 2022.



a R\$ 164085,20 e o menor preço de venda ao governo consultado, correspondente a R\$ 127257,91, para o ICMS 20%⁹.

É o parecer.

A 28ª Vara Federal do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

FERNANDO ANTÔNIO DE ALMEIDA GASPAR

Médico

CRM/RJ 52.52996-3

ID. 3.047.165-6

CHEILA TOBIAS DA HORA BASTOS

Farmacêutica

CRF-RJ 14680

ID. 4459192-6

MARCELA MACHADO DURAÓ

Assistente de Coordenação

CRF-RJ 11517

ID. 4.216.255-6

FLÁVIO AFONSO BADARÓ

Assessor-chefe

CRF-RJ 10.277

ID. 436.475-02

⁹BRASIL Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Lista de Preços de Medicamentos. Disponível em: < https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmcd/precos/arquivos/lista_conformidade_2022_04_v1.pdf >. Acesso em: 18 abr. 2022.