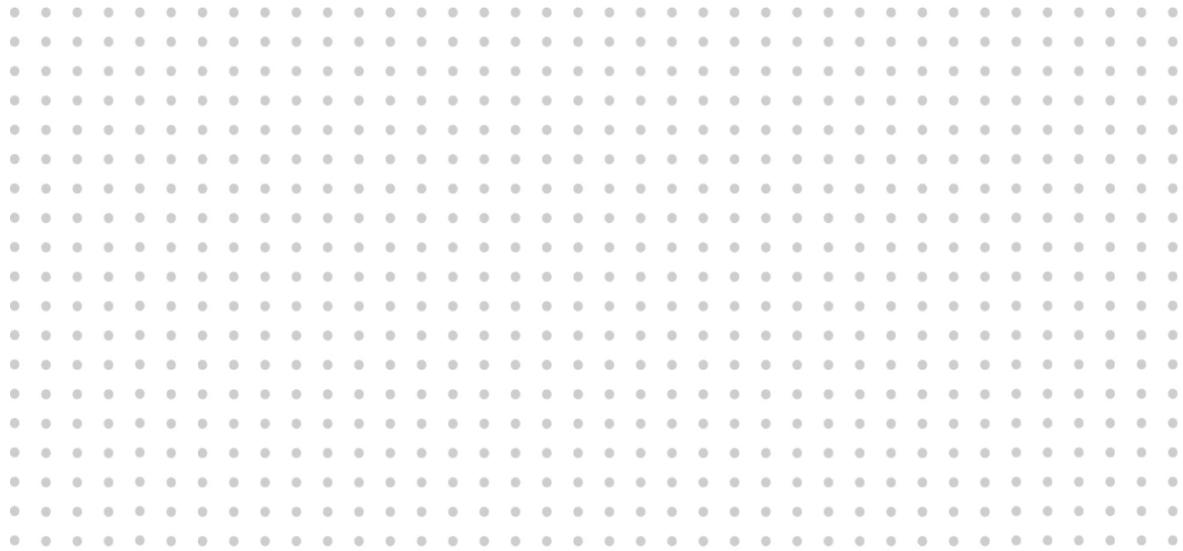


INFORME DE INTERVENCIONES NO FAVORABLES 2018

Condición de Salud: Lipofuscinosis Ceroidea Neuronal Tipo 2

Tecnología Sanitaria Evaluada: Cerliponasa alfa.

Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo. Ley Nº 20.850.
“Ley Ricarte Soto”.



Subsecretaría de Salud Pública
División de Planificación Sanitaria
Departamento Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia y Salud Basada en Evidencia

Ministerio de Salud. Informe de Intervenciones No Favorables. Lipofuscinosis Ceroidea Neuronal Tipo 2. Santiago, MINSAL 2018.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de diseminación y capacitación. Prohibida su venta.

Fecha 1ª Edición: 2018

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| 1. INTRODUCCIÓN | 4 |
| 2. SOLICITUDES EN EVALUACIÓN | 4 |
| 3. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA | 4 |
| 4. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS | 4 |
| 5. RESUMEN EJECUTIVO | 4 |
| Descripción de la patología, datos epidemiológicos | 4 |
| Eficacia de los tratamientos | 5 |
| Implementación y efectos en las redes asistenciales | 5 |
| 6. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD | 6 |
| Diagnóstico e identificación de subgrupos | 7 |
| 7. ALTERNATIVAS DISPONIBLES..... | 8 |
| 8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS | 9 |
| 9. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO | 12 |
| 10. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS | 13 |
| 10.a. Efectividad de los Tratamientos | 13 |
| 10.b. Seguridad de los Tratamientos | 16 |
| 11. ANÁLISIS ECONÓMICO | 18 |
| 12. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES | 21 |
| 13. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES..... | 22 |
| 14. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN | 23 |
| 15. CONCLUSIÓN | 23 |
| 16. REFERENCIAS | 24 |
| 17. AGRADECIMIENTOS..... | 25 |

LIPOFUSCINOSIS CEROIDEA NEURONAL TIPO 2

1. INTRODUCCIÓN

Se considerarán para su evaluación aquellas solicitudes realizadas conforme al Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con sistema de protección financiera, según lo establecido en los artículos 7° y 8° de la Ley N° 20.850. Estas solicitudes no son vinculantes para el Ministerio de Salud, debiendo, sin embargo, tomar especialmente en cuenta aquellas solicitudes y opiniones que hayan sido realizadas por sus comisiones técnicas asesoras y por las asociaciones de pacientes incluidas en el Registro de Asociaciones de Pacientes que crea la Ley 20.850.

De igual forma, para ser incorporadas en el proceso de evaluación científica de la evidencia, cada intervención debe cumplir con los criterios establecidos en el Artículo 6º del Reglamento mencionado, según lo indicado en el Numeral 9 del presente informe.

2. SOLICITUDES EN EVALUACIÓN

Cerliponasa alfa.

3. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA

Lipofuscinosis Ceroidea Neuronal Tipo 2.

4. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS

Tratamiento farmacológico con Cerliponasa alfa, para el Lipofuscinosis Ceroidea Neuronal Tipo 2.

5. RESUMEN EJECUTIVO

Descripción de la patología, datos epidemiológicos

La Lipofuscinosis Ceroidea Neuronal (CLNs) es una de las enfermedades neurodegenerativas autosómicas recesivas más comunes en la infancia (1:100.000 nacidos vivos). Actualmente los CLNs se clasifican en 14 tipos según el gen afectado, dentro de los cuales se encuentra

Lipofuscinosis Ceroidea Neuronales Tipo 2 (CLN2). La enfermedad CLN2 está relacionada con la deficiencia de la enzima lisosomal tripeptidil peptidasa 1 (TPP1). Se caracteriza por epilepsia, deterioro cognitivo, disfunción motora progresiva y déficit visual, que conduce a un estado vegetativo con muerte prematura(1). La sintomatología y el deterioro de los pacientes es muy rápido y agresivo, desencadenándose finalmente en la muerte en la adolescencia de los pacientes.

En este informe se evalúan Cerliponasa alfa como tratamiento en pacientes con CLN2.

Esta condición de salud no cuenta con ningún tipo de cobertura financiera en la actualidad.

Eficacia de los tratamientos

En cuanto a la eficacia de los tratamientos:

Cerliponasa alfa 1ª línea

- El uso de Cerliponasa alfa no evita la mortalidad.
- El uso de Cerliponasa alfa disminuye la rápida progresión de la sintomatología en el corto plazo y su evidencia está sujeta a un periodo de 2 años aproximadamente.
- El uso de Cerliponasa alfa debe considerar el riesgo de efectos adversos y los asociados al implante, que permite la administración intracerebroventricular propiamente tal.

Análisis Económico

De las agencias internacionales consultadas sólo se ha encontrado que NICE no recomienda el uso de Cerliponasa alfa para CLN2. Las razones que esgrime son, que a pesar de que reduce sustancialmente la sintomatología de forma innovadora en el corto plazo, destaca como razón para no recomendarla, que no es la cura para CLN2. Y además, por la falta de evidencia en el largo plazo de estabilizar la enfermedad y evitar la muerte de los pacientes.

La búsqueda de la revisión de evaluaciones económicas no arrojó resultados para CLN2 y Cerliponasa alfa. La razón principal es que es una alternativa de reciente disponibilidad.

El impacto presupuestario para el año 2019 asciende a \$MM3.873 para CLN2 y Cerliponasa alfa.

Implementación y efectos en las redes asistenciales

No existe red de atención suficiente para dar respuesta a este problema de salud. Se identificaron brechas relevantes. En este sentido se describe que: brechas de cama UCI, aislamiento y pabellón podrían retrasar el proceso terapéutico, por tanto, el cumplimiento de la garantía. Se cuenta con

un solo centro que puede o podría realizar el tratamiento en la red pública. Y se propone como estrategia para abordar esta brecha, generar nueva oferta de prestadores con formación de equipos. Por lo tanto, dada la recomendación baja informada sobre implementación y efectos en las redes asistenciales, y en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850, no se continúa con la evaluación.

Cuadro resumen cumplimiento etapas de evaluación

| Problema de Salud | Tratamiento solicitado | Favorable/ No favorable | Etapas en que se excluye | Observaciones |
|--|------------------------|-------------------------|---|---|
| Lipofuscinosis Ceroidea Neuronal Tipo 2 (CLN2) | Cerliponasa alfa | No favorable | Implementación y redes asistenciales y eficacia | Tratamiento no factible de suministrar. |

6. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

Las lipofuscinosis ceroides neuronales (CLNs), son un grupo de enfermedades neurodegenerativas con herencia autosómica recesiva, que se presentan principalmente en la infancia y adolescencia, caracterizadas por sintomatología variable que incluye convulsiones, deterioro cognitivo, pérdida visual y/o atrofia cerebral, entre otras. En términos generales, y en función de la edad de comienzo, el curso clínico y la morfología ultraestructural, las CLNs se han clasificado en cuatro tipos principales: 1. CLN infantil (enfermedad de Haltia-Santavuori, CLN1), hallada predominantemente en Finlandia. 2. CLN infantil tardía (enfermedad de Jansky-Bielschowsky, CLN2). 3. CLN juvenil (enfermedad de Batten, enfermedad de Spielmeyer-Vogt-Sjorgen, CLN3). 4. CLN del adulto (enfermedad de Kufs). Es decir, la enfermedad CLN2 es parte de un grupo de trastornos conocidos como lipofuscinosis ceroides neuronales (CLNs), que también pueden denominarse colectivamente enfermedad de Batten. Todos estos trastornos afectan el sistema nervioso y generalmente provocan un empeoramiento de los problemas de visión, movimiento y capacidad de pensamiento. Los diferentes CLNs se distinguen por su causa genética. Y a cada tipo de enfermedad se le asigna la designación "CLN", que significa lipofuscinosis ceroidea neuronal, y luego un número para indicar su subtipo, y que para este caso de evaluación corresponde al Tipo 2 ó lipofuscinosis ceroidea neuronal tipo 2.

La lipofuscinosis ceroidea neuronal tipo 2 (CLN2), es una forma de la enfermedad de Batten, es una enfermedad neurodegenerativa pediátrica muy rara, autosómica recesiva que resulta de variantes patógenas en el gen que codifica la enzima lisosomal tripeptidil peptidasa 1 (TPP1)(2,3). Una deficiencia de TPP1 da como resultado la acumulación de material de almacenamiento lisosomal que causa cambios degenerativos en las neuronas en todo el sistema nervioso central y

la retina. Los niños afectados son funcionalmente normales hasta la edad de 2 a 4 años y posteriormente tienen convulsiones severas y retraso en la adquisición del lenguaje seguido de una disminución rápida de la función motora, del lenguaje, cognitiva y visual durante un período de 4 a 6 años, resultando en estados vegetativos y la muerte a principios de la adolescencia(4). Los cambios que se manifiestan son muy rápidos, progresivos y con ausencia de recuperación de las funciones hasta la muerte. En otras palabras, los niños con esta enfermedad son incapaces de producir suficiente enzima tripeptidil-peptidasa, que juega un papel en la descomposición de ciertas proteínas dentro de las células. Esto provoca la acumulación de depósitos de proteínas en las células, incluyendo las células nerviosas, que dañan los tejidos y conducen a la degeneración progresiva del cerebro y la retina. La mayoría de los niños afectados pierden su capacidad para caminar y hablar a los seis años. La enfermedad por lo general conduce a la muerte del niño entre las edades de 8 y 12 años.

Producidas por mutaciones en distintos genes, estas enfermedades presentan en conjunto una prevalencia de 0,1 a 7 por cada 100.000 recién nacidos vivos (3). En la población finlandesa se ha observado una prevalencia de 1 por cada 12.500 recién nacidos vivos (5). En Estados Unidos, la enfermedad de Batten se ha estimado que su ocurrencia es entre 2 a 4 por cada 100 mil niños nacidos vivos(5). Se ha estudiado y reportado casos de países de Latinoamérica como Brasil, Argentina, Perú, Chile entre otros, donde se analizan variantes de CLNs y en particular para CLN2(6)(7)(8)(9)(10). En Chile, según los registros poblacionales de CLN2 y la bibliografía consultada, suman en el orden de 9 a 10 y hasta 14 casos(9)(8). Actualmente, con la información disponible, no hay medicamentos aprobados para el tratamiento de esta enfermedad y las opciones actuales sólo tratan los síntomas como es el caso en evaluación de Cerliponasa alfa. El caso más reciente, reportado en el presente año y cercano, es la aplicación de esta alternativa para CLN2 en Argentina (11).

Diagnóstico e identificación de subgrupos

En términos generales, no hay subgrupos CLN2 en los cuales se debe utilizar Cerliponasa alfa; aunque esto aún es materia de estudio (6)(7)(8). Sin embargo, existiría una salvedad en la aplicación según grupos etarios, por ejemplo en los pacientes de menos de 2 años de edad se recomienda usar dosis más bajas, pero la seguridad y efectividad de Cerliponasa alfa no se han establecido en pacientes menores de 3 años, ya que la seguridad se ha establecido sobre pacientes entre 3 y 8 años de edad en un estudio clínico de 24 pacientes (5); y en pacientes que ya se ha desencadenado la sintomatología los efectos de la Cerliponasa alfa no serían apreciables por lo que no se justificaría su uso. El diagnóstico de CLN2 se puede confirmar a través de la medición de la actividad de la TPP1 en linfocitos o fibroblastos. El diagnóstico prenatal se realiza mediante el

análisis de la actividad enzimática en vellosidades coriales o líquido amniótico, o mediante la búsqueda de mutaciones de los casos índice y los portadores (12).

7. ALTERNATIVAS DISPONIBLES

Se ha desarrollado un trabajo(10) reciente que entrega alternativas para el manejo de CLN2, dada la ausencia de guías para el manejo de la patología. Los objetivos de manejo y estrategias son consistentes a nivel global por expertos y son una guía que se deriva de los principios de cuidado paliativo pediátrico. Los cuales han sido parte un trabajo de numerosos expertos. Este trabajo apunta a mejorar las condiciones de los pacientes y el tratamiento por medio del uso estandarizado de estrategias¹. Las metas evolucionan a medida que progresa la enfermedad CLN2, para lo cual se ha establecido un esquema que va desde el diagnóstico hasta el manejo de aspectos sociales y psicológicos o acompañamiento de las familias.

Para el manejo específico de los síntomas de CLN2 como: Convulsiones, Mioclono², Espasticidad, Distonía³, Secreciones, Dificultades respiratorias, Mocosidad; se plantea entre otros aspectos, el uso específico de diferentes medicamentos que tratan los síntomas y su evolución de práctica clínica asociado a los pacientes. Entre otros, los fármacos antiepilépticos generalmente se usan para tratar el mioclono epiléptico y el no epiléptico, pero, como se señaló anteriormente, se deben seleccionar con precaución y volver a evaluar periódicamente, ya que ciertos agentes pueden exacerbar otros síntomas. La fisioterapia y otras intervenciones como la órtesis de tobillo y el equipo de adaptación (andadores, silla de terapia, almohada lateral, soporte y chalecos para el cuello, etc.), son estrategias adyuvantes que se pueden considerar para ayudar al tratamiento de estos síntomas. Para un estudio en detalle de las diferentes estrategias y utilización de fármacos en específico para cada síntoma véase Williams et al., 2017.

El trabajo de Williams et al., 2017 (10), concluye que actualmente existen estrategias efectivas para manejar muchos de los síntomas de la enfermedad CLN2. Aunque aún existen lagunas en el conocimiento, y que este esfuerzo por identificar prácticas de gestión comunes representa un paso significativo hacia el desarrollo de directrices de gestión y manejo basadas en el consenso de práctica clínica.

¹ Considerando, por ejemplo: Un marco de cuidados paliativos para el tratamiento de la enfermedad CLN2, y que facilita la atención integral de los pacientes y sus familias, y el manejo de estrategias para CLN2.

² Los niños con enfermedad CLN2 típicamente se presentan con diferentes tipos de trastornos del movimiento. Mioclono (epiléptico y no epiléptico), es una característica distintiva de la enfermedad de CLN2.

³ La distonía y la espasticidad también son hallazgos comunes: corea, atetosis y temblores también pueden ser vistos. El estado distónico y el estado mioclónico pueden ser complicaciones potencialmente mortales. Aunque rara vez se ha visto en el fenotipo tardío clásico de la enfermedad CLN2, se ha informado parkinsonismo, ataxia prominente y corea prominente en fenotipos atípicos.

8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

El tratamiento evaluado en este informe (Cerliponasa alfa), es una terapia de reemplazo o sustitución enzimática que tiene un uso potencial en pacientes con enfermedad CLN2. Se usa para tratar a pacientes con CLN2, también llamada déficit de tripeptidil-peptidasa 1 (TPP1). Las personas con la enfermedad CLN2 no tienen una enzima llamada TPP1, ó tienen demasiado poca, y eso produce una acumulación de sustancias llamadas materiales de almacenamiento lisosómico. En las personas con la enfermedad CLN2 estos materiales se acumulan en ciertas partes del organismo, sobre todo en el cerebro.

La aplicación de Cerliponasa alfa, es un tratamiento que se aplica a paciente de toda edad dentro de la característica de la enfermedad CLN2, desde el nacimiento, pero principalmente niños de entre 2 y 8 años de edad. Su administración es vía solución para perfusión/administración intracerebroventricular. En otras palabras, se infunde directamente dentro del fluido cerebroespinal a través de un catéter que es implantado quirúrgicamente.

Su aprobación data de abril de 2017 en la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (Food and Drug Administration, FDA), tras ser aprobada antes por la Agencia Europea de Medicamentos de uso humano (European Medicines Agency, EMA). Por lo que su aplicación y/o evaluación ha sido por un espacio tiempo muy reducido, y su principal función es sólo el retardo o disminución de la sintomatología de los pacientes. Pero no es la cura para CLN2, conforme a la información disponible a la fecha.

Para la aplicación del tratamiento es necesario la utilización y configuración de un sistema de perfusión, dentro de la cual requiere de un dispositivo intracerebroventricular, demandando una cirugía de implantación. Posterior a la colocación se hace el control por imágenes de la correcta colocación del dispositivo ICV. En el uso del sistema de perfusión para la administración del medicamento puede necesitar el recambio anticipado de los dispositivos.

El Sistema de perfusión para la administración del medicamento está conformado por⁴: Codman Reservoir PN 82-1625, Tubuladura de Extensión Smith Medical PN (código de material) 536040, Infusión Set con filtro de 0,2 micrones en línea Smith Medical PN FS11, Jeringa BD Plastipak PN 302830 que es una jeringa de 20 mL luer lock, Aguja Smith Medical PN 21-2737-24, Bomba Smith Medical PN 3500-305.

⁴ Todos estos elementos serán proporcionados por BioMarin Chile SPA.

Cerliponasa alfa

Registro e Indicación

Cerliponasa alfa se encuentra en proceso de evaluación en el registro en el Instituto de Salud Pública (ISP) e indicación para la condición evaluada.

Presentaciones

Solución para perfusión 150 mg/5mL

| Registro | Nombre | Fecha Registro | Empresa |
|-----------------|---|-----------------------|---------------------|
| RF980203 | Brineura® Cerliponasa Alfa 150 mg/5mL Solución para Perfusión. | En solicitud | BIOMARIN CHILE SPA. |

Laboratorio

BRINEURA® (Biomarin Chile SpA).

Posología

Cerliponasa alfa sólo debe administrarse en un entorno clínico y a cargo de un profesional sanitario debidamente formado y con conocimientos sobre la administración intracerebroventricular.

La dosis recomendada es de 300 mg de cerliponasa alfa, administrados en semanas alternas mediante perfusión intracerebroventricular.

En los pacientes de menos de 2 años de edad se recomienda usar dosis más bajas (ver tabla de dosis).

Se recomienda tratar previamente a los pacientes con antihistamínicos, con o sin antipiréticos, entre 30 y 60 minutos antes del inicio de la perfusión.

En caso de que el tratamiento se mantenga a largo plazo se deben realizar evaluaciones clínicas con regularidad si se considera que los beneficios superan los riesgos en pacientes concretos.

Ajustes de la dosis

Puede ser necesario plantearse ajustar la dosis en los pacientes que puedan no tolerar la perfusión. Se puede disminuir la dosis en un 50 % y/o reducir la velocidad de la perfusión.

En caso de que se interrumpa la perfusión debido a una reacción de hipersensibilidad, se debe reiniciar con una velocidad equivalente a aproximadamente la mitad de la velocidad de perfusión inicial con la que se produjo la reacción de hipersensibilidad.

Se debe interrumpir la perfusión y/o reducir su velocidad en los pacientes que, a criterio del médico responsable, presenten síntomas como cefalea, náuseas, vómitos o estado mental disminuido que hagan pensar en un posible aumento de la presión endocraneal durante la perfusión. Estas precauciones son especialmente importantes en los pacientes menores de 3 años.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de Cerliponasa alfa en niños menores de 3 años de edad. Los datos disponibles para niños de 2 años son limitados y no existen datos clínicos para niños menores de 2 años. La posología que se propone para los niños menores de 2 años se ha calculado en función de la masa cerebral.

En los estudios clínicos se instauró el tratamiento con Cerliponasa alfa en niños de entre 2 y 8 años de edad. Existe una cantidad limitada de datos para pacientes mayores de 8 años. El tratamiento se debe basar en los beneficios y los riesgos que determine el médico para el paciente concreto.

La posología elegida para los pacientes depende de su edad en el momento del tratamiento y deberá irse ajustando en consonancia (ver la Tabla de dosis).

Tabla de dosis y volumen de Cerliponasa alfa.

| Grupos de edad | Dosis total administrada en semanas alternas (mg) | Volumen de la solución de Cerliponasa alfa (mL) |
|-------------------------------------|--|--|
| desde el nacimiento hasta < 6 meses | 100 | 3,3 |
| de 6 meses a < 1 año | 150 | 5 |
| de 1 año a < 2 años | 200 (4 primeras dosis) 300 (dosis posteriores) | 6,7 (4 primeras dosis) 10 (dosis posteriores) |
| 2 años o más | 300 | 10 |

9. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO

Las tecnologías evaluadas en el presente informe cumplen los criterios establecidos en el artículo N° 6 del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con sistema de protección financiera, según lo establecido en los artículos 7° y 8° de la Ley N° 20.850. Éstos son:

1. Cobertura por la Ley 20.850: Las solicitudes de incorporación sólo pueden versar sobre diagnósticos o tratamientos basados ambos en exámenes diagnósticos y de seguimiento y, en el caso de tratamientos, además en medicamentos, elementos de uso médico o alimentos.
2. Pertinencia de la indicación: Los diagnósticos y tratamientos evaluados deberán, al momento de la solicitud, contar con registro o autorización con la indicación para la que ha sido propuesta la evaluación, en algún país que cuente con una autoridad regulatoria de alta vigilancia sanitaria (Instituto de Salud Pública, Agencia Europea de Medicamentos, FDA). Esta información fue extraída con fecha máxima el 29 de junio de 2018, del sitio electrónico del Instituto de Salud Pública.
3. Seguridad: Los diagnósticos y tratamientos evaluados no deberán tener reportes de reacciones adversas serias que hayan implicado una recomendación de restricción de uso en el grupo de pacientes a evaluar o hayan sido cancelados o suspendidos los permisos o registros por alguna autoridad regulatoria de referencia (Instituto de Salud Pública, Agencia Europea de Medicamentos, FDA). Esta información fue provista por el Instituto de Salud Pública mediante Ordinario N° 591 del 05 de junio de 2018.
4. Umbral: Sólo podrán ser objeto de evaluación aquellos diagnósticos y tratamientos cuyo costo sea igual o superior al umbral nacional al que se refiere el artículo 6° de la ley y que se encuentra fijado, a la fecha de elaboración de este informe, en \$2.418.399, según consta en el Decreto N° 80 del 23 de octubre de 2015, de los Ministerios de Salud y Hacienda.
5. Disponibilidad del Fondo: Los presupuestos estimados de diagnósticos y tratamiento evaluados no deben superar el 110% del fondo disponible que fija el Ministerio de Hacienda, previo al proceso de solicitud de información a proveedores. Para efectos de la determinación del cumplimiento de este criterio, se utilizó la disponibilidad presupuestaria preliminar informada por el Ministerio de Hacienda a través del Ordinario N.º 659 del 24 de abril de 2018, fijándose un gasto máximo de \$5.905 millones de pesos (110% del fondo disponible) para el año 2019.

10. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS

10.a. Efectividad de los Tratamientos

En esta sección se evalúa la eficacia de cerliponasa alfa niños, niñas y adolescentes con lipofuscinosis neuronal ceroidea de tipo 2 (LNC2), también llamada déficit de tripeptidil-peptidasa 1(TPP1).

Cerliponasa alfa

Niños, niñas y adolescentes con lipofuscinosis neuronal ceroidea de tipo 2 ¿Se debe usar cerliponasa alfa en comparación a no usar?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta

| | |
|-------------------------------|--|
| Población: | Niños, niñas y adolescentes con lipofuscinosis neuronal ceroidea de tipo 2 (LNC2), también llamada déficit de tripeptidil-peptidasa 1(TPP1). |
| Intervención: | Cerliponasa Alfa. |
| Comparación: | Placebo o no tratamiento. |
| Desenlaces (outcomes): | Rendimiento motor, rendimiento en lenguaje, eventos adversos graves (convulsiones, pirexia, vómitos, reacciones de hipersensibilidad, falla del dispositivo intraventricular, infecciones relacionadas con el dispositivo), sobrevida, disminución en número de hospitalizaciones, crisis epilépticas. |

Resultados de la búsqueda de evidencia

No se identificaron revisiones sistemáticas evaluando la cerliponasa alfa para la lipofuscinosis neuronal ceroidea de tipo 2.

Se identificó un estudio relevante en la búsqueda adicional (1), pertinente para contestar la pregunta.

Tabla 1. Características de la evidencia encontrada

| | |
|--|---|
| Cuál es la evidencia seleccionada | No se identificaron revisiones sistemáticas ni ensayos controlados aleatorizados. Fue detectado un estudio no aleatorizado, por Schulz et al (1). |
| Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios | Criterios de inclusión Pacientes entre 3 y 16 años con diagnóstico de CLN2 y un puntaje combinado de 3 de 6 puntos en los dominios de lenguaje y motor de la escala de puntuación clínica CLN2 (<i>CLN2 Clinical Rating Scale</i>), la cual va de 0 a 6 puntos (0 representa ausencia de función y 3 representa funcionalidad normal para cada uno de los dos dominios), y un puntaje de al menos 1 en cada uno de los dos dominios de la escala. Características basales Mediana de edad 60 meses; 62% mujeres; promedio de puntaje CLN2 3,7; 38% tenía |

| | |
|--|--|
| | <p>genotipo de dos alelos comunes, 33% un alelo común y uno no común y 29% tenía dos alelos no comunes.</p> <p>Los controles históricos fueron obtenidos de la base de datos <i>DEM-CHILD neuronal ceroid lipofuscinosis</i> que contiene registros de más de 500 pacientes con diferentes tipos de CLN atendidos en centros de referencia en Europa. Se seleccionaron pacientes con CLN2 y cada paciente en el grupo intervención se pareó 1:1 con aquellos pacientes en el grupo control que tuviera el valor más cercano en el puntaje basal motor-lenguaje, edad y genotipo (mismo número de alelos comunes c.622C→T y c.509-1G→C).</p> |
| Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios | <p>En el estudio se implantó quirúrgicamente un reservorio ventricular Ommaya o Rickham, colocado bajo el cuero cabelludo y con el catéter posicionado en el ventrículo cerebral lateral de cada paciente, lo cual fue confirmado por resonancia. La cerliponasa alfa se administró por medio de una infusión intraventricular, a velocidad de 2,5 mL por hora, durante 4 horas. Se realizó pre tratamiento con antihistamínicos 30 minutos antes de cada infusión.</p> <p>La infusión fue iniciada a 30 mg, y luego se fue escalando a 100 mg, y luego a 300 mg cada dos semanas. Una vez alcanzada la dosis máxima, se prosiguió con una fase estable de 48 semanas en las cuales la dosis fue de 300 mg cada 2 semanas.</p> |
| Qué tipo de desenlaces se midieron | <p>Desenlace primario Tiempo hasta experimentar un deterioro de 2 puntos en la escala de puntuación clínica CLN2.</p> <p>Desenlaces secundarios Puntaje en los distintos dominios de la escala CLN2 extendida (habilidades motoras, lenguaje, visión y convulsiones), evaluación clínica, mediciones de volumen de sustancia gris mediante resonancia, eventos adversos y uso concomitante de medicamentos.</p> |
| Fuente de financiamiento de los estudios seleccionados | <p>El estudio fue financiado por BioMarin Pharmaceutical.</p> |

Resumen de resultados

Tabla 2. Resumen de evidencia del efecto de Cerliponasa alfa en comparación a placebo en niños, niñas y adolescentes con lipofuscinosis neuronal ceroidea de tipo 2.

| Cerliponasa alfa para el tratamiento de la lipofuscinosis neuronal ceroidea | | | | | | |
|--|---|---|-----------------|---------------------------------|---------------------------------|--|
| Pacientes | Niños, niñas y adolescentes con lipofuscinosis neuronal ceroidea de tipo 2 | | | | | |
| Intervención | Cerliponasa alfa | | | | | |
| Comparación | No tratamiento | | | | | |
| Desenlaces | Efecto relativo (IC 95%) | Efecto absoluto estimado* | | | Certeza de la evidencia (GRADE) | Mensajes clave en términos sencillos |
| | | Sin cerliponasa | Con cerliponasa | Diferencia (IC 95%) | | |
| Deterioro irreversible de 2 puntos en la escala de puntuación clínica CLN2* (rendimiento motor y de lenguaje) A los 2 años | HR 0,08 (0,02 a 0,23) (1 estudio/ 23 pacientes) (1) | 929 por 1000 | 190 por 1.000 | 739 menos (ME: 477 a 877 menos) | ⊕⊕○○ ^{1,2} Baja | La cerliponasa alfa podría disminuir el deterioro motor y de lenguaje. La certeza en la evidencia es baja. |
| Mortalidad | -- | No se reportó en el estudio | | | -- | -- |
| Efectos adversos severos** Seguimiento 48 semanas*** | Medida de efecto no estimable (estudio no comparativo para este desenlace) (1 estudio/ 23 pacientes) (1) | 83% presentó al menos un efecto adverso severo. | | | ⊕⊕⊕○ ¹ Moderada | La cerliponasa alfa probablemente se asocia a efectos adversos severos frecuentemente |
| <p>HR: Hazard ratio IC: Intervalo de confianza del 95% GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).</p> <p>* La escala de puntuación clínica CLN2 (CLN2 Clinical Rating Scale) para los dominios de lenguaje y motor va de 0 a 6 puntos (0 representa ausencia de función y 3 representa funcionalidad normal para cada uno de los dos dominios). ** Hipersensibilidad (29%), infecciones respiratorias (21%), Epilepsia (17%), faringitis (17%), gastroenteritis (13%), pirexia (8%), infección del catéter (8%) *** No se reportaron datos a los 2 años</p> <p>¹ Los estudios no corresponden a ensayos aleatorizados. Si bien se tratar de estudios que comparan contra cohorte histórica, lo cual podría introducir riesgo de sesgo importante, sólo se disminuyó 1 nivel por este factor, ya que esta cohorte es representativa del tratamiento estándar para esta condición, para la cual no existe tratamiento específico. ² Se aumentó la certeza de la evidencia en un nivel por tratarse de un efecto de muy gran tamaño (HR <0,2). Sin embargo, tomando en cuenta la existencia potencial de sesgo, se decidió aumentar en sólo un nivel por este factor.</p> | | | | | | |

Consideraciones adicionales

▪ **A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia**

Esta evidencia se aplica a niños y adolescentes con diagnóstico de lipofuscinosis neuronal ceroidea tipo 2, con compromiso motor o de lenguaje, medido por la escala de puntuación clínica CLN2 (CLN2 Clinical Rating Scale). Las conclusiones se deben extrapolar con cautela a

pacientes en etapas más precoces de la enfermedad, aunque en ausencia de evidencia directa este informe constituye una buena indicación de lo que podría ocurrir.

▪ **Sobre los desenlaces incluidos en este resumen**

Se han seleccionado los desenlaces críticos para la toma de decisión, de acuerdo a la opinión de los autores de este resumen, o a sugerencia del MINSAL o los expertos designados por éste. Existe concordancia entre los desenlaces seleccionados como críticos para la toma de decisión para este resumen y aquellos reportados por los autores del estudio analizado, a excepción de la mortalidad, la cual no fue reportada.

▪ **Diferencia entre este resumen y otras fuentes**

No se identificaron revisiones sistemáticas con las cuales comparar las conclusiones de este informe, sin embargo, éstas son concordantes con las del reporte del estudio original, en cuanto a que, si bien es un estudio observacional, probablemente se trataría de una terapia efectiva.

10.b. Seguridad de los Tratamientos

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas que se describen en esta sección se evaluaron en 24 pacientes con CLN2 que recibieron al menos una dosis de Cerliponasa alfa en estudios clínicos de hasta 141 semanas. Las reacciones adversas más frecuentes (> 20 %), que se observaron durante los ensayos clínicos con Cerliponasa alfa, fueron pirexia, concentración baja de proteínas en el líquido cefalorraquídeo (LCR), anomalías electrocardiográficas, vómitos, infecciones de las vías respiratorias altas e hipersensibilidad. En ninguno de los pacientes fue necesario suspender el tratamiento debido a los acontecimientos adversos.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas se enumeran a continuación por el sistema de clasificación de órganos y frecuencia, según la convención MedDRA: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

Tabla 3: Frecuencia de reacciones adversas con Cerliponsa alfa

| Clasificación de órganos del sistema MedDRA | Término de preferencia MedDRA | Frecuencia |
|---|---|------------------------|
| Infecciones e infestaciones | Infección en vías respiratorias altas | Muy frecuentes |
| | Conjuntivitis | Frecuentes |
| | Infección por el dispositivo ^a | Frecuentes |
| Trastornos del sistema inmunológico | Hipersensibilidad | Muy frecuentes |
| Trastornos psiquiátricos | Irritabilidad | Muy frecuentes |
| Trastornos cardiacos | Bradicardia | Frecuentes |
| Trastornos del sistema nervioso | Crisis convulsivas ^b | Muy frecuentes |
| | Cefalea | Muy frecuentes |
| | Pleocitosis en el LCR | Muy frecuentes |
| | Síndrome de la cabeza caída | Frecuentes |
| Trastornos gastrointestinales | Vómitos | Muy frecuentes |
| | Dolor abdominal | Frecuentes |
| | Ampollas en la mucosa bucal | Frecuentes |
| | Ampollas en la lengua | Frecuentes |
| | Trastorno gastrointestinal | Frecuentes |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Erupción en la piel | Frecuentes |
| | Urticaria | Frecuentes |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Pirexia ^c | Muy frecuentes |
| | Inquietud | Frecuentes |
| | Dolor | Frecuentes |
| Exploraciones complementarias | Aumento de las proteínas en el LCR | Muy frecuentes |
| | Anomalías en el ECG | |
| | Disminución de las proteínas en el LCR | |
| Problemas del producto | Fuga en el dispositivo | Frecuentes |
| | Oclusión del dispositivo ^d | Frecuentes |
| | Desplazamiento del dispositivo ^e | Frecuencia no conocida |
| | Problema con la aguja ^f | Muy frecuentes |

^a *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis*.

^b Crisis atónicas, convulsión clónica, crisis atónicas con caída, epilepsia, convulsión tonicoclónica generalizada, epilepsia mioclónica, convulsiones parciales, ausencias típicas, convulsión, convulsión repetitiva y estado epiléptico.

^c La pirexia incluye los términos de preferencia combinados «pirexia» y «temperatura corporal elevada».

^d Obstrucción del flujo en el catéter.

^e Durante los ensayos clínicos no se produjeron desplazamientos del dispositivo.

^f Desplazamiento de la aguja de perfusión.

No hay reacciones adversas reportadas en la EMA post comercialización.

El ISP no reporta RAM notificadas en el período entre 2015 y junio de 2017.

11. ANÁLISIS ECONÓMICO

En esta etapa se analizaron económicamente Cerliponasa alfa para las siguientes poblaciones:

- Cerliponasa alfa para pacientes con CLN2 a la terapia de primera línea.

Resultados y descripción de la evidencia encontrada

Al realizar una revisión de la literatura de evaluaciones económicas, no se encontraron títulos y resúmenes que evaluaban CLN2 y Cerliponasa alfa.

Recomendaciones de agencias de evaluación de tecnología sanitaria

- Inglaterra, NICE: Cerliponasa alfa, no recomienda como tratamiento para pacientes con CLN2. Los motivos que esgrimen son: Cerliponasa alfa no es una alternativa que se enfoque en la enfermedad y/o que evite la muerte de los pacientes, sino que sólo disminuye el progreso rápido o agresivo de la sintomatología. Y además de la ausencia y/o falta de evidencia en el largo plazo. Sumado a su alto costo.
- Canadá, CADTH: no se encontraron recomendaciones.
- Colombia IETS: no se encontraron recomendaciones.
- Australia, PBAC: no se encontraron recomendaciones.
- Brasil, ANVISA: no se encontraron recomendaciones.
- Uruguay, FNR: no se encontraron recomendaciones.

Acuerdos de riesgo compartido

Buscando en las mismas agencias internacionales mencionadas en la sección anterior, no se encontró información pertinente.

En el caso de las ofertas recibidas por el Ministerio de Salud, las ofertas recibidas por el laboratorio proveedor de Cerliponasa alfa sólo incorpora el precio con y sin descuento, y con consideración de distribución directa al establecimiento de salud. A eso debemos sumar que el laboratorio proveedor entregaría los siguientes elementos, después de haber sido consultado⁵ por la configuración y elementos del sistema de perfusión con referencia a la cotización presentada:

“BioMarin Chile SPA. Comprende el espíritu de La Ley Ricarte Soto y hace Llegar La propuesta de brindar a Los pacientes con CLN2 en territorio Chileno, que vayan a empezar o que se encuentren en terapia con Cerliponasa Alfa, Los siguientes ítems:

- Codman Reservoir PN 82-1625.
- Tubuladura de Extensión Smith Medical PN (código de material) 536040

⁵ Lo citado en este apartado es parte de un documento de mayor extensión enviado por BioMarin Chile SPA. El cual forma parte integra de la cotización recibida y de este informe y que sólo por economía no se transcribe en forma íntegra.

| |
|--|
| <p><i>Cantidad 1 por infusión</i></p> <ul style="list-style-type: none">- <i>Infusión Set con filtro de 0.2 micrones en Línea Smith Medical PN FS116</i> <p><i>Cantidad 1 por infusión</i></p> <ul style="list-style-type: none">- <i>Jeringa BD Plastipak PN 302830 que es una jeringa de 20 mL Luer Lock</i> <p><i>Cantidad 2 por infusión</i></p> <ul style="list-style-type: none">- <i>Aguja Smith Medical PN 21-2737-24</i> <p><i>Cantidad 3 a disposición aunque se usa 1 por infusión</i></p> <ul style="list-style-type: none">- <i>Bomba Smith Medical PN 3500-305</i> <p><i>Cantidad 1</i></p> <ul style="list-style-type: none">- <i>Confirmación Diagnóstica: a través de Dry Blood Spot (DBS), Gota de Sangre Seca en Papel de Filtro</i>- <i>Capacitaciones y entrenamientos a Centros de Infusión para La correcta administración del medicamento.”</i> <p><i>NOTA: En caso de no contar localmente con Los modelos descritos se reemplazará por modelos de características similares de Las marcas disponibles en el mercado.”</i></p> |
|--|

Entre otros elementos agrega, en el documento de respuesta enviado por BioMarin Chile SPA, lo siguiente:

| |
|---|
| <p><i>“Las Donaciones mencionadas con anterioridad se realizaran directamente al Hospital donde el paciente será tratado, específicamente a la Unidad donde se llevará a cabo la administración del medicamento.”</i></p> |
|---|

Precio Máximo Industrial

El precio de referencia internacional para Cerliponsa alfa (Solución para perfusión 150 mg/ 5 mL, 2 por presentación), se calculó promediando los precios de lista en farmacias de Estados Unidos de venta al por menor, los cuales, a Julio del año 2018, fueron USD\$26.819, lo que en pesos chilenos equivale a \$ 17.566.445.

Por otro lado, se obtuvo el precio informal del laboratorio para Chile, de USD\$22.950. Aplicando el tipo de cambio de la fecha en pesos chilenos fue de \$15.032.250, (Solución para perfusión 150 mg/ 5 mL, 2 por presentación), para la misma fecha del 2018.

Otros precios de referencias europeos fueron de USD\$27.000, que al tipo de cambio (655 \$/dólar) de la fecha corresponde a \$17.685.000 pesos chilenos para fines de julio de 2018.

Se recibió oferta formal entregadas por proveedores y se utilizaron las cotizaciones recibidas a través del proceso de solicitud de información a proveedores, por un monto \$17.550.000 sin descuento. Y con descuento por un valor de \$14.917.500.

En consecuencia, el Precio Máximo Industrial para Cerliponasa alfa (Brineura, Laboratorio Biomarin) es de \$ 14.917.500 por dosis de Solución para perfusión 150 mg/ 5 mL.

Tabla 4. Precio Máximo Industrial del tratamiento evaluado.

| Tratamiento | Mercado Público | Precio de referencia internacional | Cotizaciones | Precio Máximo Industrial |
|------------------|-----------------|------------------------------------|--------------|--------------------------|
| Cerliponasa alfa | Sin información | \$17.566.445 | \$14.917.500 | \$14.917.500 |

Costo por paciente

Se considera la posología recomendada por la EMA (la dosis recomendada es de 300 mg de cerliponasa alfa administrados en semanas alternas (cada 15 días), mediante perfusión intracerebroventricular), y que el tratamiento se entregará de por vida. El precio entregado por el proveedor es de \$17.751.825 (IVA incluido) por tratamiento (Cerliponasa alfa), y con un 15% aproximado de descuento, el valor es de \$14.917.500. De esta forma, el costo anual es de \$430.304.238 por paciente.

Impacto Presupuestario

Para realizar el impacto presupuestario, se consideró el precio que el proveedor del tratamiento envió. Para este impacto presupuestario se supone que un paciente necesita una dosis de 300 mg cada 15 días, lo que corresponde a 24 dosis por paciente al año, según una periodicidad informada por el laboratorio. Se estiman 13 pacientes en promedio con CLN2 para los próximos 5 años. Además, se considera que la aplicación del tratamiento con Cerliponasa Alfa, es durante toda la vida del paciente.

Por otro lado, para la estimación de los pacientes que serían elegibles para la terapia, se ha considerado la información de prevalencia e incidencia de pacientes con CLN2 disponible. También, se ha tomado en cuenta la población del país según la estimación del último censo (17.574.003). Luego, se estima que la prevalencia en Chile sería, según se ha logrado catastrar, de 15 pacientes, pero sujetos del tratamiento serían actualmente 9 pacientes e incidencia anual de CLN2 sería de 0,8 x 100.000 habitantes según opinión de expertos⁶ (9)(8)(10).

Para realizar la proyección a 5 años, se considera un aumento poblacional del 1,06% de acuerdo a los resultados del censo del 2017 y un aumento del 3% anual de los precios, cifra consistente con la meta de inflación que posee el Banco Central de Chile.

⁶ Información obtenida como una estimación y aproximación de los registros de pacientes con CLN2 recabados por la Dra. Lucy Mónica Troncoso y la bibliografía internacional, Latinoamérica y nacional.

Tabla 5. Oferta recibida por parte del laboratorio.

| Tratamiento | Presentación | Precio ofertado |
|------------------|--------------|---------------------------|
| Cerliponasa alfa | Dosis 150 mg | \$14.917.500 ⁷ |

No se contempló que exista un diagnóstico que signifique una barrera de entrada al tratamiento, por lo que no se consideró en la estimación del impacto presupuestario. Debemos mencionar que, para realizar una confirmación diagnóstica, según lo informado por BioMarin Chile SPA, debiera ser a través de Dry Blood Spot (DBS), Gota de Sangre Seca en Papel de Filtro, lo cual sería proporcionado por ellos como parte de la cotización y aclaración de informe de respuesta. Con esto, la proyección presupuestaria del tratamiento entre 2019 y 2023 es la siguiente:

Tabla 6. Impacto presupuestario para cada tratamiento (MM\$)

| Alternativa terapéutica | Año 1 | Año 2 | Año 3 | Año 4 | Año 5 |
|-------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Cerliponasa alfa | \$3.873 | \$5.351 | \$6.427 | \$7.552 | \$8.727 |

12. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES

Nombre Patología: Lipofusinosis Neuronal Ceroide (CLN2)

Garantía: Cerliponasa alfa

Tipo Garantía: Tratamiento

Vía de administración: Se infunde directamente dentro del fluido cerebroespinal a través de un catéter que es implantado quirúrgicamente.

Población Bajo Control: Baja frecuencia no cuantificada, algunos centros públicos declaran la siguiente población en control:

| SERVICIO DE SALUD | NÚMERO DE CASOS |
|-----------------------|-----------------|
| METROPOLITANO CENTRAL | 10 |
| METROPOLITANO SUR | 1 |
| TALCAHUANO | 5 |

⁷ Precio con el descuento informado por BioMarin Chile SPA.

Especialidades requeridas: Neurólogo Adulto, Neurólogo Infantil, Neurocirujano, Anatómo Patólogo, Radiólogo.

Equipo Profesional de Apoyo: Terapeuta Ocupacional, Psicólogo, Enfermera, Tecnólogo De Oftalmología, Tecnólogo De Imagen.

Exámenes Asociados: Biopsia Quirúrgica, Autofluorescencia, Electroencefalograma, Fondo de Ojo, Resonancia Nuclear de Cerebro, Tac Cerebro.

Otros Requerimientos: Hospitalización para estudio diagnóstico y tratamiento, quirófano y sala de aislamiento.

Brechas: Brechas en de cama de aislamiento y pabellón que podría atrasar el cumplimiento garantía.

Estrategia para abordar esta brecha: Generar nueva oferta de prestadores con formación de equipos.

Red Potencial de Atención: De acuerdo a datos recopilados el Hospital San Borja Arriaran en RM, cuenta con equipo multidisciplinario y se está formando en la instalación de la tecnología, se desconoce potencial red privada.

Conclusión: Recomendación baja, brecha cama UCI, aislamiento que podría retrasar el proceso terapéutico. Se cuenta con un solo centro que puede realizar el tratamiento en red pública.

Dada la recomendación baja informada sobre implementación y efectos en las redes asistenciales; y en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850, no se continúa con la evaluación.

13. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES

No se evaluó esta dimensión, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la evidencia establecido en el artículo 7° de la Ley N°20.850.

14. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN

La presente evaluación será actualizada en un plazo máximo de hasta 5 años o al presentarse alguna de las condiciones establecidas en el subtítulo II.ii Alcance y plazo de revisión de la evaluación, de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850.

15. CONCLUSIÓN

Para dar cumplimiento al artículo 28° del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7°y 8° de la ley N°20.850, aprobado por el decreto N°13 del Ministerio de Salud, se concluye que el presente informe de evaluación se considera no favorable para Cerliponasa alfa, de acuerdo a lo establecido en el Título III. de las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 de este mismo Ministerio.

16. REFERENCIAS

1. 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* [Internet]. 2018;378(20):1898–907. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1712649>
2. Sleat DE, Gin RM, Sohar I, Wisniewski K, Sklower-Brooks S, Pullarkat RK, et al. Mutational analysis of the defective protease in classic late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis, a neurodegenerative lysosomal storage disorder. *Am J Hum Genet*. 1999;64(6):1511–23.
3. Sleat DE, Donnelly RJ, Lackland H, Liu C, Pullarkat RK, Lobel P. Association of Mutations in a Lysosomal Protein with Classical Late-Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis. 1997;(September):1802–5.
4. Schulz A, Kohlschütter A, Mink J, Simonati A, Williams R. NCL diseases - clinical perspectives. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis* [Internet]. 2013;1832(11):1801–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.04.008>
5. Fischer A. FDA approves first treatment for a form of Batten disease. *FDA News Release* [Internet]. 2017;1–4. Available from: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm555613.htm>
6. Kohan R, Pesaola F, Guelbert N, Pons P, Oller-Ramírez AM, Rautenberg G, et al. The neuronal ceroid lipofuscinoses program: A translational research experience in Argentina. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis* [Internet]. 2015;1852(10):2301–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.05.003>
7. Manuscript A, Structures T. *NIH Public Access*. 2009;6(1):247–53.
8. L. Troncoso, R. Erazo, M. Troncoso, S. Wilting, C. Quijada FM. Neuronal ceroid lipofuscinoses: description of 14 cases. In: Noher de Halac I D de KR, editor. *Neuronal Ceroid Lipofuscinosis (Batten Disease) in Latin America-an update*. Cordoba: Secretaría de Extensión, Universidad Nacional de Córdoba; 2005. p. 151–6.
9. Cismondi IA. ESTUDIO INTEGRAL DE LAS LIPOFUSCINOSIS CEROIDEAS NEURONALES GENOTIPOS CLN3, CLN5, CLN6, CLN7 Y CLN8 EN FAMILIAS DE LATINOAMÉRICA. [Internet]. Universidad Nacional de Córdoba - Hospital de Niños de la Santísima Trinidad; 2012. Available from: <http://lildbi.fcm.unc.edu.ar/lildbi/tesis/Tesis Ines Cismondi.pdf>
10. Williams RE, Adams HR, Blohm M, Cohen-Pfeffer JL, de los Reyes E, Denecke J, et al. Management Strategies for CLN2 Disease. *Pediatr Neurol*. 2017;69:102–12.
11. Seratti G, Munoz V, Guelbert N, Jalil R, Velazquez D, Pueyrredon F, et al. CLN2 disease (neuronal ceroid lipofuscinosis type 2): Experience in the real world with cerliponase alfa intracerebroventricular enzyme replacement therapy in a public hospital in Cordoba, Argentina. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2018 Feb;123(2):S128. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1096719217311241>
12. Wisniewski KE, Zhong N, Philippart M. Pheno / genotypic correlations of neuronal ceroid lipofuscinoses. *Neurology* [Internet]. 2001;57(4):576–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11548735>

17. AGRADECIMIENTOS

Se agradece a la Dra Lucy Mónica Troncoso por su apoyo a la entrega de estimaciones de población elegible.