

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO  
IPT-313/V1/15102024

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de cerliponasa alfa (Brineura®) en el tratamiento de la enfermedad lipofuscinosis neuronal ceroidea tipo 2 (LCN2), también denominada déficit de tripeptidil-peptidasa 1 (TPP1)

Fecha de publicación: 15 de octubre de 2024

## Índice

Introducción .....	1
Cerliponasa alfa (Brineura®).....	2
Farmacología .....	3
Eficacia .....	3
Ensayo 190-201 (NCT01907087) .....	4
Estudio de extensión 190-202 (NCT02485899) .....	7
Estudio 190-203 (NCT02678689) .....	8
Seguridad .....	8
Discusión .....	10
Conclusión .....	12
Glosario.....	13
Grupo de expertos .....	14
Anexo.....	15
Referencias.....	17

## Introducción

Las lipofuscinosis neuronales ceroideas (LNCs) son un conjunto de enfermedades neurodegenerativas hereditarias que se caracterizan clínicamente por una disminución de la capacidad mental, epilepsia y pérdida de visión por degeneración retiniana, e histológicamente por la acumulación intracelular de un material autofluorescente, la lipofuscina ceroidea, en las células neuronales del cerebro y de la retina. Las manifestaciones pueden empezar entre el periodo neonatal y el inicio de la edad adulta dependiendo de la forma, lo que da lugar a la clasificación original de las LNCs en función de la edad de inicio de la enfermedad en varios subgrupos: congénita, infantil, infantil tardía, juvenil y adulta (1).

El trastorno de lipofuscinosis neuronal ceroidea infantil tardía tipo 2 (CLN2), conocida anteriormente como enfermedad de Jansky-Bielschowsky o lipofuscinosis ceroide neuronal clásica de aparición infantil tardía (cLINCL), es una



enfermedad neurodegenerativa, autosómica recesiva y poco frecuente del almacenamiento lisosómico de aparición pediátrica causada por la deficiencia de la enzima TPP1 como consecuencia de una mutación de pérdida de función en el *gen CLN2* (2).

Una deficiencia de TPP1 resulta en la acumulación de material de almacenamiento lisosomal causando cambios degenerativos en las neuronas de 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. La mioclonía (tanto epiléptica como no epiléptica) es un signo predominante, pero también pueden observarse crisis tónico-clónicas generalizadas, crisis clónicas, de ausencia, tónicas y atónicas (3, 4). También se caracterizan por presentar retraso en la adquisición del lenguaje, seguidos de una rápida disminución de la función motora, lingüística, cognitiva y visual durante un período de 4 a 6 años y la muerte en la adolescencia temprana (5).

La CLN2 es una enfermedad ultra-rara entre las enfermedades metabólicas, pero no es poco común entre los desórdenes genéticos neurodegenerativos (6).

La lipofuscinosis cerioidea neuronal infantil tardía tipo 2 tiene una incidencia entre 0,22 y 9,0 por cada 100.000 nacidos vivos en todo el mundo. La prevalencia estimada es de 0,6 a 0,7 por un millón en la población del norte de Europa (7).

La atrofia cerebral y cerebelosa, el adelgazamiento cortical o los cambios en la materia blanca cerebral pueden ser detectados en una imagen de resonancia magnética (IRM) (8). Además del escaso conocimiento de la enfermedad, existen otros factores que pueden retrasar su diagnóstico. Los primeros síntomas, como las convulsiones y los retrasos en el lenguaje, también pueden darse en muchas otras enfermedades más comunes y, en consecuencia, los trastornos inespecíficos del lenguaje o los síndromes epilépticos suelen ser diagnósticos erróneos.

Hasta la autorización de cerliponasa alfa no existía en la UE ningún medicamento para el tratamiento de la CLN2 (9). El manejo se ha basado en la atención sintomática y en estrategias de apoyo y paliativas, pero la aprobación de la terapia de sustitución enzimática con cerliponasa alfa en Estados Unidos y Europa en 2017 trajo consigo diferentes oportunidades de tratamiento (7).

En la CLN2 se observan múltiples tipos de convulsiones, los fármacos antiepilépticos son la base de tratamiento, entre los más comunes empleados: valproato, benzodiazepinas (clobazam/clonazepam), levetiracetam y lamotrigina. Los síntomas neurológicos son generalmente difíciles de controlar, la fisioterapia y otras intervenciones, como la órtesis de tobillo y pie y el equipo de adaptación (entrenadores de marcha, silla de terapia...) son estrategias adyuvantes que se pueden considerar para ayudar al tratamiento de estos síntomas. A medida que aumentan los problemas de disfagia, el manejo de las secreciones orales/saliva se vuelve más complejo, siendo necesario un tratamiento anticolinérgico gradual (bromuro de ipatropio). Además del manejo de las secreciones orales, hay que emplear sondas naso-gástricas o gastrotomías para la nutrición de los pacientes. La disfunción visual es el resultado de la degeneración de la retina y de las vías del sistema nervioso central (SNC), por lo que se debe evitar el uso de medicamentos tóxicos para la retina (hidrocloroquina o vigabatrina) (13).

En general, los pacientes pierden la visión, están en silla de ruedas y requieren alimentación por gastrostomía aproximadamente a los 6 años de edad. Posteriormente entran en estado vegetativo y la muerte se produce entre los 10 y 16 años.

## Cerliponasa alfa (Brineura®)

La cerliponasa alfa está indicada para el tratamiento de la enfermedad lipofuscinosis neuronal cerioidea de tipo 2 (LNC2), también llamada déficit de tripeptidil-peptidasa 1 (TPP1) (10).

El 12 de marzo de 2013, la Comisión Europea concedió la designación huérfana (EU/3/13/1118) a BioMarin Europe Ltd., Reino Unido, para la tripeptidil-peptidasa 1 humana recombinante para el tratamiento de la lipofuscinosis cerioidea neuronal de tipo 2 (9).

Cerliponasa alfa se ha autorizado en «circunstancias excepcionales». Esto se debe a que no ha sido posible obtener información completa sobre esta debido a la rareza de la enfermedad (2).

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. Se administra mediante perfusión en el líquido cefalorraquídeo (LCR) a través de un reservorio y un catéter que se implantan durante una intervención quirúrgica (dispositivo de acceso intracerebroventricular). Se implanta quirúrgicamente un reservorio ventricular Ommaya o Rickman, colocándose el reservorio debajo del cuero cabelludo y colocando el catéter en el ventrículo lateral cerebral en cada paciente, con colocación confirmada en RM. La dosis recomendada es de 300 mg de cerliponasa alfa administradas en semanas alternas mediante perfusión intracerebroventricular. En los pacientes de menos de 2 años de edad se recomienda usar dosis más bajas. Se recomienda tratar previamente a los pacientes con antihistamínicos, con o sin antipiréticos, entre 30 y 60 minutos antes del inicio de la perfusión.

La velocidad de perfusión del medicamento y de la solución de lavado es de 2,5 ml/hora. El tiempo de perfusión completo del medicamento y la solución de lavado necesaria es de entre 2 y 4,5 horas (10).

## Farmacología

La cerliponasa alfa es una forma recombinante de la tripeptidil-peptidasa 1 humana (rhTPP1). Se trata de una proenzima proteolítica inactiva (zimógeno) que se activa en el lisosoma. La cerliponasa alfa es absorbida por las células diana y translocada a los lisosomas a través del receptor de manosa-6-fosfato independiente de cationes (CI-MPR, también llamado receptor M6P/IGF2). El perfil de glucosilación de la cerliponasa alfa da lugar a una captación celular uniforme y a la selección lisosómica para la activación.

La enzima proteolítica activada (rhTPP1) escinde tripéptidos del extremo N de la proteína diana sin especificidad para sustrato conocida. Los niveles insuficientes de TPP1 causan la CLN2, que provoca neurodegeneración, pérdida de la función neurológica y la muerte durante la infancia (10).

## Eficacia

El desarrollo clínico de cerliponasa alfa incluyó un estudio pivotal de fase 1/2 de escalada de dosis (Estudio 190-201) y su extensión abierta (Estudio 190-202) que constituyen la base de la eficacia de BMN 190 (cerliponasa alfa) en el tratamiento de la Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea tipo 2 (CLN2).

Además, se realizó un estudio de historia natural no intervencionista (Estudio 190-901) para proporcionar un grupo de comparación.

Se ha llevado a cabo un estudio de fase 2 (estudio 190-203) en pacientes menores de 18 años (n=14, de los cuales 8 pacientes eran menores de 3 años y 5 pacientes eran menores de 2 años), que también incluyó a hermanos de los sujetos incluidos en los otros dos estudios, según lo acordado en un Plan de Investigación Pediátrica.

En dichos estudios la progresión se evaluó mediante una escala de valoración clínica específica para la enfermedad con puntuación agregada de los dominios motor y del lenguaje (denominada puntuación LM de la escala de valoración clínica de la CLN2). Las puntuaciones de cada dominio van de 3 (prácticamente normal) a 0 (deficiencia profunda), para una posible puntuación total de 6. Se trata de una escala desarrollada ad-hoc basada en dos puntuaciones de valoración clínica ya existentes: la Escala de Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea Infantil Tardía de Hamburgo (4 dominios funcionales: función motora, actividad convulsiva, habilidades lingüísticas y visión) y la Escala de Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea Infantil Tardía de Weill Cornell (4 dominios funcionales: alimentación, marcha, mioclonía y lenguaje)).

Dominio	Puntuación	Valoración
Motor	3	Marcha prácticamente normal. Sin ataxia notable ni caídas patológicas.
	2	Marcha independiente, definida como la capacidad de caminar 10 pasos sin apoyo. Presentará una inestabilidad evidente y puede tener caídas intermitentes.
	1	Necesita ayuda externa para caminar o solo es capaz de gatear.
	0	Ya no puede caminar ni gatear.
Lenguaje	3	Lenguaje aparentemente normal. Inteligible y prácticamente adecuado para su edad. Aún no se observa descenso.
	2	El lenguaje se ha hecho reconociblemente anómalo: algunas palabras inteligibles, puede formular frases cortas para expresar conceptos, peticiones o necesidades. Esta puntuación implica un descenso con respecto a un nivel de habilidad anterior (con respecto al máximo individual alcanzado por el niño).
	1	Apenas comprensible. Pocas palabras inteligibles.
	0	Ninguna palabra ni vocalización inteligible.

## Ensayo 190-201 (NCT01907087)

### Diseño:

Es un estudio abierto de fase I/II de escalado de dosis para evaluar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética, y eficacia de BMN 190 (cerliponasa alfa) intracerebroventricular en pacientes con Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea Infantil Tardía (CLN2) (2).

Se trata de un estudio abierto de un solo brazo. El tratamiento se inició con una dosis de 30 mg, 100 mg o 300 mg. Todos los sujetos escalaron a la dosis terapéutica (300 mg) cuando las dosis inferiores fueron consideradas seguras por un comité independiente de supervisión de datos. La duración del estudio para todos fue de 48 semanas de tratamiento a la dosis terapéutica de 300 mg en semanas alternas (2). La variable principal fue la puntuación en la escala CLN2. Se llevó a cabo un análisis de respuesta durante el periodo de dosificación de 300 mg, definiéndose como respondedores aquellos pacientes en los que no se produjo una reducción no revertida de 2 puntos o puntuación de 0 en la escala CLN2 en la semana 48. Una disminución no revertida de 2 puntos se definió como una disminución que no había regresado a menos de 1 punto de la línea de base en el momento de la evaluación final del estudio LM. Se comparó con el tiempo transcurrido hasta una disminución de 2 puntos en los 42 pacientes del control histórico. También se comparó la tasa de disminución de la puntuación del lenguaje motor entre los dos grupos, utilizando datos desde el inicio hasta la última evaluación con una puntuación superior a 0, dividida por la duración del seguimiento (en unidades de 48 semanas) (3).

El criterio de valoración secundario clave fue la atrofia cerebral. Los cambios en la estructura y anatomía del cerebro relacionados con la progresión de la enfermedad se evaluaron mediante resonancia magnética (RM)

midiendo parámetros específicos: volumen cerebral total (VCT) (en  $\text{mm}^3$ ), volumen de líquido cefalorraquídeo (en  $\text{mm}^3$  y como porcentaje de VCT), volumen de materia gris cortical total (en  $\text{mm}^3$  y como porcentaje de VCT), volumen total de materia blanca (en  $\text{mm}^3$  y como porcentaje de VCT) y el coeficiente de difusión aparente de todo el cerebro ( $\text{mm}^2/\text{s}$ ). (2)

Criterios de valoración exploratorios:

- Se utilizó la Escala de Desarrollo Denver II para evaluar los hitos del desarrollo y se resumió en formato tabular por punto de tiempo nominal.
- La calidad de vida se evaluó utilizando 3 instrumentos diferentes:
  - Informe para padres de PedsQL para niños pequeños
  - Impacto en la familia de los padres
  - Calidad de vida basada en la enfermedad CLN2

Estos 3 instrumentos de calidad de vida (CV) incluyen múltiples módulos, que se puntuaron por separado y luego se sumaron para obtener una puntuación general. Los resultados se presentaron descriptivamente a lo largo del tiempo y se resumieron en formato tabular por punto de tiempo nominal. (2)

#### Criterios de inclusión:

Los pacientes fueron reclutados en el ensayo si cumplían lo siguiente:

- Tenían un diagnóstico de enfermedad CLN2 determinado por la actividad enzimática TPP1 (mancha de sangre seca) disponible al inicio del estudio.
- La progresión de la enfermedad era de leve a moderada, documentada por una puntuación de 3-6 en la escala LM, con una puntuación de al menos 1 en cada una de las pruebas de la escala LM en cada uno de los dominios motores y del lenguaje.
- A juicio del investigador, las convulsiones y la medicación anticonvulsiva concomitante eran estables.

#### Criterios de exclusión:

Los pacientes que cumplían alguno de los siguientes criterios de exclusión no eran elegibles para participar en el estudio:

- Tener menos de 3 años de edad en el momento del reclutamiento.
- Tener 16 años o más en el momento de la inscripción.
- Tener otra enfermedad neurológica hereditaria o que pudiera haber causado deterioro cognitivo (p. ej: traumatismo, meningitis, hemorragia) antes de entrar al estudio.
- Requerir soporte de ventilación, excepto para el apoyo no invasivo por la noche.
- Haber recibido células madre, terapia génica o terapia de reemplazo enzimático para la enfermedad CLN2.
- Tener contraindicaciones para neurocirugía o resonancias magnéticas.
- Presentar un estado epiléptico motor generalizado dentro de las 4 semanas anteriores a la visita de la primera dosis, teniendo cuidado de que el estado epiléptico estuviera en el examen clínico y no solo en el electroencefalograma (la inscripción podría posponerse).

- Tener una infección grave (p. ej., neumonía, pielonefritis o meningitis) dentro de las 4 semanas anteriores a la visita de la primera dosis (la inscripción puede posponerse).
- Ser propensos a complicaciones por la administración intraventricular de medicamentos, incluyendo pacientes con hidrocefalia o derivaciones ventriculares.
- Tener hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de cerliponasa alfa.
- Haber recibido algún medicamento en investigación dentro de los 30 días anteriores a la primera infusión del fármaco del estudio o estar programado para recibir cualquier medicamento en investigación que no fuera cerliponasa alfa durante el curso del estudio.
- Tener una afección médica o circunstancia atenuante que, en opinión del investigador, pudiera comprometer la capacidad del sujeto para cumplir con las pruebas o procedimientos requeridos por el protocolo o comprometer el bienestar, la seguridad o la interpretabilidad clínica del sujeto (2).

Se trató con 300 mg de cerliponasa alfa, en semanas alternas por la mañana tras un ayuno mínimo de 2 horas, a un total de 24 pacientes de entre 3 y 9 años de edad al inicio. De estos, recibieron el tratamiento 23 pacientes durante 48 semanas. Un paciente abandonó después de la semana 1 debido a la falta de voluntad para participar en las visitas y procedimientos del estudio. La puntuación media inicial de LM era de 3,5 (desviación estándar [DE]: 1,20) con un intervalo de 1 a 6 (10).

La mayoría de los pacientes (79%) tuvieron un inicio de los síntomas antes de los 5 años (7 pacientes menores de 3 años, 12 pacientes de 3 a 5 años de edad). La edad media en el momento de la inscripción en el estudio fue de 4,3 años. Cabe destacar que, en el momento del reclutamiento, uno de los pacientes tenía 8 años y otros tres pacientes tenían 6 años. La edad de inicio de la enfermedad (síntomas) fue superior a los 5 años en estos cuatro casos.

El fármaco del estudio se infundió a una velocidad de 2,5 ml/hora para administrar todo el volumen en aproximadamente 4 horas. Los sujetos fueron pretratados con una dosis apropiada para su edad de antihistamínico (y antipirético, si procedía) en torno a 30 minutos antes de la infusión. Los sujetos podían ser pretratados, a discreción del investigador, con medicación sedante apropiada para su edad aproximadamente 30 minutos antes de la infusión de cerliponasa alfa según las prácticas estándar de la institución (2).

#### Resultados:

La puntuación media fue de 3,5 puntos al inicio del tratamiento con 300 mg y disminuyó en 0,4 puntos hasta una puntuación de 3,1 puntos durante un período de tratamiento estable de 48 semanas con cerliponasa alfa 300 mg cada 14 días. Cuando se compara con la tasa de disminución esperada basada en la historia natural (2 puntos por 48 semanas), los resultados del estudio son estadísticamente significativos ( $p < 0,0001$ ).

No presentaron deterioro global en la puntuación LM 15 de los 23 pacientes (el 65 %), independientemente de su puntuación inicial, y en 2 de esos 15 pacientes la puntuación aumentó en un punto durante el periodo de tratamiento. En cinco pacientes hubo una disminución de un solo punto, y en 3 pacientes una disminución de 2 puntos (10).

Tras las 48 semanas, se observó una disminución del volumen cerebral total (VCT) de un 4,4% y una reducción del volumen gris cortical de un 9,7% y de una 4,2% de materia blanca, acompañado de un incremento en el fluido cerebroespinal de un 3,6% (2).

En cuanto a los resultados exploratorios de calidad de vida (CV), en la escala Peds QL se registró un incremento medio de 2,6 puntos en la población global, lo que indica una mejora del 4,3%. En el módulo de impacto en la familia de esta misma escala, se observó un aumento medio de 3,7 puntos, indicativo de una mejora de aproximadamente el 6%. En la

escala de calidad de vida basada en la enfermedad CLN2, se produjo un incremento de 8,1 puntos, lo que indica una mejora de aproximadamente el 10,9% (2).

Los 23 pacientes completaron el estudio 190-201 y continuaron, en el estudio de extensión en curso 190-202, el tratamiento con 300 mg de cerliponasa alfa en semanas alternas hasta un máximo de 288 semanas. (240 semanas + 48 previas) (10).

## Estudio de extensión 190-202 (NCT02485899)

El objetivo del estudio de extensión de fase 2 es proporcionar, a los pacientes que completen el estudio 190-201, la opción de continuar el tratamiento con cerliponasa alfa. El estudio 190-202 es un protocolo de extensión abierto para evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo (15).

23 participantes se inscribieron en el estudio de extensión, realizado entre el 2 de febrero de 2015 y el 10 de diciembre de 2020, y recibieron 300 mg de cerliponasa alfa durante una media de 272,1 (rango de 162,1-300,1) semanas. Diecisiete participantes completaron el estudio y seis lo interrumpieron prematuramente (15).

### Diseño

Las herramientas de medición de eficacia utilizadas en el estudio 202 son similares a las del estudio 201. Las evaluaciones de la escala de valoración de CLN2 se realizaron cada 8 semanas (grabación en video cada 24 semanas). También se realizaron evaluaciones por resonancia magnética cada 24 semanas. El instrumento Denver II y las pruebas de calidad de vida (CV) se realizaron cada 24 semanas; además de los instrumentos de CV específicos de PedsQL y CLN2 utilizados en el estudio 201, los sujetos del estudio 202 también fueron evaluados mediante la prueba de CV EQ-5D-5L. Además, se han realizado análisis de correlación de la puntuación CLN2 adaptada de los dominios lenguaje, motor y de la RM (cambio de la semana 49 desde el inicio) (2).

### Resultados

Los resultados de eficacia obtenidos en los estudios 190-201 y 190-202 se agruparon y compararon con los de un grupo de control con evolución natural formado por pacientes que cumplían los criterios de inclusión para los estudios 190-201 y 190-202. La mediana de tiempo para un descenso inalterado de 2 puntos o la puntuación LM de 0 en pacientes tratados con cerliponasa alfa (N = 23) fue de 272 semanas en comparación con 49 semanas en el grupo de control con evolución natural (N = 42) (cociente de riesgo 0,14; IC del 95 %, 0,06 a 0,33; p < 0,0001). La mediana de tiempo hasta una puntuación LM de 0, pérdida notable de toda capacidad para caminar y comunicarse, no se alcanzó en los pacientes tratados con cerliponasa alfa en comparación con 109 semanas en el grupo de control con evolución natural (cociente de riesgo, 0,01; IC del 95 %, 0,00 a 0,08; p < 0,0001).

Un análisis de supervivencia exploratorio mostró que la mediana de edad estimada de muerte para el grupo de control con evolución natural fue de 10,4 años; IC del 95 %, 9,5 a 12,5 años. No se produjeron muertes en los pacientes tratados con cerliponasa alfa durante el estudio, la mediana de edad (mín., máx.) en la última evaluación fue de 10,3 (7,8; 13,1) años (N = 23) (10).

El análisis de las pendientes del criterio de valoración de LM de la población ITT (n = 23) mostró que el tratamiento con cerliponasa alfa 300 mg cada dos semanas durante más de 1 año demostró una mejora estadísticamente significativa en la tasa media de disminución en la escala de LM en comparación con una tasa de disminución poblacional en sujetos no tratados de 2,0 puntos por 48 semanas (p < 0,0001). La tasa media de disminución fue de 0,38 puntos cada 48 semanas. Estos resultados preliminares son mejores que la tasa media de disminución observada en el estudio 201 (0,40 puntos/48 semanas) (figura A1).

## Estudio 190-203. NCT02678689

En el estudio 190-203 un total de 14 pacientes con CLN2, de edades entre 1 y 6 años al inicio (8 de los 14 menores de 3 años de edad) recibieron tratamiento con cerliponasa alfa durante un periodo de hasta 142,6 semanas (1 paciente dejó de recibir tratamiento comercialmente) y un seguimiento de seguridad de 24 semanas. La puntuación media inicial (DE) de LM fue de 4,6 (1,69) con un intervalo de 1 a 6.

La tasa media ( $\pm$ DE) del descenso en la escala de LM fue de 0,15 (0,243) puntos cada 48 semanas para los pacientes tratados con cerliponasa alfa compatibles (N = 12) y 1,30 (0,857) puntos cada 48 semanas para los comparadores del estudio de evolución natural compatibles (N = 29). Hubo una diferencia media de 1,15 puntos (IC 95%: 0,80 a 1,50;  $p < 0,0001$ ) en la tasa de descenso entre los grupos.

La mediana de tiempo para un descenso inalterado de 2 puntos o puntuación de 0 en pacientes tratados con cerliponasa alfa no se alcanzó en la última evaluación (Semana 169) en comparación con 103 semanas en los comparadores con evolución natural (cociente de riesgo 0,091; IC del 95 %, 0,021; 0,393;  $p < 0,0001$ ). La mediana de tiempo para una puntuación LM de 0 no se alcanzó en los pacientes tratados con cerliponasa alfa en comparación con 163 semanas en los comparadores con evolución natural compatibles (cociente de riesgo, 0,00; IC 95%: 0,00 a 0,00;  $p = 0,0032$ ). En 10 de los 12 pacientes (el 83 %) tratados hubo un descenso de menos de 2 puntos en la escala de LM con respecto al inicio hasta la última evaluación. En ocho pacientes (el 67 %) no hubo progresión clínica en la escala de LM, dos (el 17 %) perdieron un solo punto y 2 (el 17 %) perdieron 2 puntos. Ningún paciente tratado alcanzó una puntuación LM de cero en comparación con 10 de 29 (34 %) de los comparadores con evolución natural compatibles.

En pacientes menores de 3 años de edad, la tasa media (DE) del descenso en la escala de LM fue de 0,04 (0,101) puntos cada 48 semanas para pacientes tratados compatibles (N = 8) en comparación con 1,09 (0,562) puntos cada 48 semanas para comparadores con evolución natural compatibles (N = 20) (diferencia de 1,05 puntos;  $p < 0,0001$ ). Siete de los pacientes tratados menores de 3 años de edad con una puntuación LM de 6 al inicio permanecieron en una puntuación LM de 6 en el último punto temporal medido, que representa la marcha prácticamente normal y el lenguaje. Tres de estos 7 pacientes permanecieron sin otros síntomas de CLN2 en la semana 145, según la evaluación de la escala de valoración de la CLN2, las imágenes cerebrales y los acontecimientos adversos, mientras que todos los comparadores compatibles se volvieron sintomáticos. En esta población, los pacientes tratados con cerliponasa alfa mostraron un retraso en la aparición de la enfermedad (10).

En este informe no se recogen los resultados de seguridad del estudio 203 porque actualmente no están publicados

## Seguridad

24 pacientes con CLN2 fueron expuestos a cerliponasa alfa. Todos ellos recibieron, al menos, una dosis de 300 mg. De ellos, 1 sujeto sólo recibió una dosis de cerliponasa alfa y los otros 23 sujetos han recibido cerliponasa alfa al menos durante 72 semanas con el tratamiento de 300 mg ICV cada semana alterna.

En los estudios 201 y 202 (su extensión), la mediana del tiempo de exposición a cualquier dosis y a la dosis de 300 mg fue de 95,1 semanas, con un máximo de 141 semanas a cualquier dosis y un máximo de 124,4 semanas a la dosis de 300 mg.

Los 23 sujetos que completaron el estudio 201 entraron en el estudio 202.

### Resumen general de los eventos adversos (EA)

Todos los sujetos experimentaron al menos un EA, 23 (96%) experimentaron al menos un EA relacionado con el medicamento (RAM) y 19 (79%) experimentaron al menos un evento adverso grave (EAG).



La mayoría de los sujetos (N=14; 58%) tuvieron RAM de gravedad moderada como nivel más alto de gravedad, 6 (25%) sujetos presentaron RAM de gravedad leve, 3 (13%) sujetos presentaron al menos una RAM grave. Se produjeron eventos adversos graves (EAG) relacionados con el fármaco en 8 (13%) sujetos.

Los EA más frecuentes fueron pirexia (71%), convulsiones (58%), vómitos (58%) e infección de las vías respiratorias superiores (50%). Otros eventos frecuentes fueron epilepsia y convulsiones tónico-clónicas generalizadas (46% cada una), rinitis (42%) e hipersensibilidad y nasofaringitis (38% cada una).

#### Eventos adversos (EA)/reacciones adversas al fármaco relacionados (RAM)

Veintitrés sujetos (96%) experimentaron un evento adverso (EA) evaluado como relacionado con el tratamiento con cerliponasa alfa por el investigador. Los EA relacionados más frecuentes fueron pirexia (46%), hipersensibilidad (38%), convulsiones (38%), epilepsia (17%), vómitos (13%) y dolor de cabeza (13%). Dos sujetos manifestaron sensación de nerviosismo y mioclonía (8%) cada uno, y se notificaron los siguientes EA por PT (*Preferred Term*) en 1 sujeto (4%) cada uno: bradicardia, dolor abdominal, trastorno gastrointestinal, náuseas, ampollas en la mucosa oral, ampollas en la lengua, fuga del dispositivo, problema con la aguja, alteración de la marcha, dolor, conjuntivitis, infección del tracto respiratorio superior, reacción relacionada con la infusión, aumento de la temperatura corporal, LCR anormal, convulsiones atónicas, síndrome de cabeza caída, discinesia, distonía, convulsiones clónicas generalizadas, convulsiones parciales, pleocitosis, temblor, irritabilidad, mirada fija, erupción cutánea y urticaria.

#### Eventos adversos graves (EAG)

Un total de 19 sujetos (79%) tuvieron al menos 1 EAG reportado durante 201/202. Se notificaron un total de 51 EAG durante el período total de dosificación, incluidos 31 EAG durante 201 y 20 EAG durante 202. Los EAG notificados con mayor frecuencia fueron hipersensibilidad (9 eventos en 7 sujetos), infección del tracto respiratorio superior (4 eventos en 4 sujetos), epilepsia (3 eventos en 3 sujetos), faringitis bacteriana (3 eventos en 2 sujetos), gastroenteritis (3 eventos en 2 sujetos), pirexia (2 eventos en 2 sujetos), infección por *Propionibacterium* (2 eventos en 1 sujeto) y reacción relacionada con la infusión (2 eventos en 1 sujeto). Ningún otro EAG fue reportado más de una vez. Los EAG más comunes por la clasificación *system organ class* (SOC) fueron infecciones (22 eventos en 13 sujetos), trastornos del sistema inmune (9 eventos en 7 sujetos) y trastornos del sistema nervioso (7 eventos en 6 sujetos).

Once sujetos (46%) tenían EAG de grado 3. Cuatro sujetos (17%) informaron múltiples EAG de grado 3.

Un sujeto (4%) tenía un EAG de grado 4 de estado epiléptico, evaluado por el investigador como no relacionado con el tratamiento del estudio y no relacionado temporalmente con la infusión de cerliponasa alfa.

Once EAG en 8 sujetos fueron considerados por el investigador como relacionados con el tratamiento con cerliponasa alfa: 9 EAG de hipersensibilidad y 2 EAG de reacción relacionada con la perfusión. Los 11 EAG relacionados con el fármaco se resolvieron con un tratamiento médico adecuado y todos los sujetos con EAG relacionados con el fármaco toleraron la dosis posterior y permanecieron en el estudio.

No se informaron muertes durante el tratamiento farmacológico del estudio ni durante el seguimiento en los estudios 201 y 202.

#### Eventos adversos de especial interés (AEOSI, Adverse Event of Special Interest)

La selección prospectiva de eventos adversos de especial interés (AEOSI) se basó en hallazgos no clínicos, efectos conocidos de las terapias de remplazo enzimático y en la revisión bibliográfica de los EA asociados a los sistemas de administración intracerebroventricular (ICV).

Catorce de 24 sujetos (58%) tuvieron un total de 36 eventos adversos encuadrados como hipersensibilidad (AEH) según MEDRA en los estudios 201/202. Fue el más común, ocurriendo en 9 de los 14 sujetos y representando 15 de los 36 eventos totales. De los 36 casos de hipersensibilidad 9 (25%) se notificaron como EAG.

Según los relatos presentados, los síntomas notificados en el contexto de graves de hipersensibilidad o reacciones relacionadas con la infusión, respectivamente, o EA de hipersensibilidad de grado 3 incluían fiebre, náuseas, vómitos, cansancio, agitación motora, aumento de la frecuencia cardíaca, leucocitosis, aumento de la PCR, aumento de IgE total en suero (pero sin positividad de IgE específica de fármaco), pleocitosis en LCR, aumento de proteínas en LCR, aumento de IL-6 en LCR.

#### AEOSI - Eventos Temporalmente Relacionados (ERT) (a 03 Jun 2016):

Un ERT se definió como cualquier EA con aparición después del inicio de la infusión de cerliponasa alfa y dentro de las 24 horas siguientes al inicio o al reinicio de la infusión.

Los ERT más frecuentes (incidencia > 10%) por PT fueron pirexia (46%), hipersensibilidad (38%), convulsiones (33%), vómitos (29%), temblor (25%), problemas con agujas (21%), estreñimiento, trastornos de la marcha, infección de las vías respiratorias superiores, cefalea, mioclonía (17% cada una), diarrea, gastroenteritis, caída y convulsión tónico clónica generalizada (13% cada una).

La mayoría de los ERT fueron de gravedad leve a moderada (Grado 1 a 2). Siete sujetos (29%) tuvieron al menos un ERT de grado 3 durante todo el periodo de dosificación. Los ERT de grado 3 incluyeron acidosis (1 sujeto), anemia (1 sujeto), trombocitopenia (1 sujeto), hipersensibilidad (5 eventos en 3 sujetos), faringitis bacteriana (1 sujeto), infección por *Propionibacterium* (2 eventos en 1 sujeto), e infección cutánea (1 sujeto).

#### AEOSI - Eventos relacionados con el dispositivo

Once sujetos (46%) de 201/202 experimentaron un total de 30 EA relacionados con el dispositivo durante el periodo total de dosificación.

Dos sujetos tuvieron 3 infecciones del dispositivo de acceso ICV, ambas graves. Todos los episodios infecciosos del dispositivo se resolvieron tras el tratamiento con antibióticos y la retirada/sustitución del dispositivo de acceso ICV. Ninguno de los sujetos tuvo que interrumpir su participación en el estudio como consecuencia de los acontecimientos.

Hasta el momento, ha sido necesario sustituir 4 dispositivos en 2 sujetos; además de 3 sustituciones del dispositivo debidas a infecciones, un EAG no infeccioso relacionado con el dispositivo (posicionamiento incorrecto/mal funcionamiento) requirió una revisión quirúrgica del dispositivo.

Todos los demás EA relacionados con el dispositivo fueron de grado 1 de gravedad.

Se interrumpieron 12 infusiones y no se completaron. 7 de estos casos fueron secundarios a EA relacionados con el dispositivo (3 relacionados con el dispositivo: 3 casos de problema con la aguja, 1 con varios casos notificados (problema con la aguja y mal funcionamiento del dispositivo) y 1 caso de problema con la infusión del dispositivo: complicación asociada al dispositivo e infección por *Propionibacterium*). Dos infusiones incompletas adicionales fueron secundarias a problemas del dispositivo que no se notificaron como EA (1 caso de desprendimiento de la aguja y 1 caso de problema con el puerto). Los 3 casos restantes de infusiones incompletas se debieron a motivos no relacionados con el dispositivo.

## Discusión

La CLN2 es una enfermedad ultra-rara, neurodegenerativa y de aparición pediátrica causada por la deficiencia de la enzima TPP1 como consecuencia de una mutación de pérdida de función en el *gen CLN 2*. Esta mutación provoca la acumulación lisosómica de lipopigmentos autofluorescentes produciendo lesiones cerebrales progresivas. La edad media de diagnóstico es de 4 años. Los ataques epilépticos comienzan pronto, entre los 2 y 4 años. Las habilidades motoras, cognitivas y visuales degeneran rápidamente.

No existen tratamientos curativos para la CLN2, el manejo de la enfermedad se lleva a cabo mediante fármacos destinados a manejar los síntomas (antiepilépticos), apoyo para la pérdida de control motor (silla de ruedas) y la

alimentación y el control del riesgo de aspiración (sonda de gastrostomía), por lo que existe una necesidad médica no cubierta.

La cerliponasa alfa es un medicamento para el tratamiento de la CLN2 y se utiliza para remplazar la enzima ausente. Debido a que el número de pacientes afectados con CLN2 es escaso, el medicamento fue designado “medicamento huérfano” en el año 2013.

Se administra intracerebroventricularmente (ICV) mediante un dispositivo que se implanta en una operación quirúrgica. Se coloca el reservorio debajo del cuero cabelludo y colocando el catéter en el ventrículo lateral cerebral. Necesita el empleo de una técnica aséptica para reducir el riesgo de infecciones y profesionales formados en administración ICV.

La evidencia de su eficacia y seguridad procede fundamentalmente de un ensayo de fase 1/2 (estudio 190-201), abierto, de un solo brazo y comparado con un control externo de historia natural de la enfermedad (estudio 190-901), así como de su estudio abierto de extensión (190-202) y un estudio abierto de fase 2 (190-203), comparados también con el control externo de historia natural de la enfermedad.

En el estudio 190-201, 20 de 23 (87%) pacientes respondieron al tratamiento ya que no tuvieron una disminución de 2 puntos en la escala LM en la semana 48. La población que respondió en la puntuación de LM en el período de dosificación superó significativamente la tasa de respuesta prevista del 50% ( $p = 0,0002$ ) de la población no tratada. Quince (65%) de los 23 pacientes tratados no tuvieron una pérdida de un solo punto no revertida. Estos pacientes se mantuvieron estables o mejoraron durante toda la duración del tratamiento. La tasa de respuesta estimada del 65% en los pacientes tratados superó significativamente la tasa de respuesta esperada del 25% en los pacientes no tratados ( $p < 0,0001$ ). Los resultados del ensayo de extensión sugieren que el efecto observado es estable.

Un grupo de expertos consultados aceptó la relevancia clínica de una disminución de dos puntos en la escala LM, ya que la tasa de deterioro esperada en estos pacientes es una disminución media de 2 puntos por año. Una disminución de 1 punto puede considerarse clínicamente relevante, ya que refleja la pérdida de un hito del desarrollo en el dominio respectivo.

Con respecto a los descubrimientos de resonancia magnética (RM), se mostró una reducción de la tasa de pérdida de volumen cerebral después de 72 semanas de tratamiento comparado con los pacientes no tratados. Además, estudios posteriores demostraron que hay una estabilización en la función motora y de lenguaje.

Los diagramas de dispersión compararon el cambio de la puntuación basal de la escala LM en la semana 49 con los cambios en la RM en la semana 49. En general, el análisis no mostró una correlación clara entre la puntuación de LM y el volumen cerebral total. Hubo una correlación modesta entre la puntuación de LM y el volumen absoluto de líquido en LCR.

No se observó ningún beneficio para el dominio de la visión durante el periodo de tratamiento, incluso hubo un pequeño deterioro de la puntuación LM cuando se añadió el dominio de la visión. Aunque el deterioro de la vista sea un componente relevante de la enfermedad, no se realizó ningún examen específico porque no se espera que cerliponasa alfa alcance concentraciones terapéuticas en el ojo.

Los datos de eficacia y seguridad disponibles son muy limitados, procedentes de una población de pacientes muy reducida (23 pacientes de los estudios 201 y 202 y 14 del estudio 203). El diseño del ensayo pivotal, abierto, de un solo brazo y comparado con un control externo de historia natural de la enfermedad, no puede generar evidencia al nivel esperado con respecto al sesgo potencial y un enfoque confirmatorio con control del error tipo I para el análisis primario. Sin embargo, teniendo en cuenta que la CLN2 es una enfermedad pediátrica muy rara, con una rápida progresión debilitante hasta la muerte y sin opciones de tratamiento disponibles, esto es aceptable. El modo de administración intracerebroventricular de la cerliponasa alfa es una limitación inherente que no permite un estudio doble ciego por

razones éticas. La evidencia importante de la eficacia proviene de las comparaciones con un grupo de control histórico longitudinal no tratado.

Por otro lado, los resultados del estudio de historia natural de la enfermedad, así como los de la consulta a expertos que llevó a cabo el CHMP durante la evaluación de autorización, sugieren que la progresión de la enfermedad en ausencia de tratamiento es homogénea y predecible, lo que constituye un apoyo adicional a los resultados obtenidos con el tratamiento.

Las evaluaciones de la calidad de vida (CV) mostraron sólo un pequeño aumento y, en general, pueden interpretarse como una estabilización. Dado que el tratamiento parece detener en gran medida la progresión de la enfermedad, pero no es curativo, no se espera que las mediciones de la CV mejoren significativamente en comparación con la línea de base. Los expertos consultados por el CHMP consideraron esta estabilización como un beneficio en comparación con el considerable deterioro de la calidad de vida que se experimenta regularmente con la progresión de la enfermedad.

La administración intracerebroventricular optimiza el acceso de cerliponasa alfa al sistema nervioso central y puede reducir el riesgo de eventos adversos mediados por el sistema inmunitario que se han asociado con la terapia de reemplazo enzimático sistémico. Todos los participantes que experimentaron infecciones relacionadas con el dispositivo o que requirieron reemplazo del dispositivo por otras razones, continuaron el tratamiento después de la extracción del dispositivo, el tratamiento con antibióticos intravenosos y el reemplazo posterior del dispositivo. En la práctica real, la incidencia de infecciones relacionadas con el dispositivo fue menor que la observada en los ensayos clínicos si se seguían las directrices del procedimiento de instrucción (14). El perfil de seguridad de la cerliponasa alfa se confirmó durante más de 5 años de tratamiento en el estudio 190-202 y fue similar al observado después de 96 semanas (15).

Por lo tanto, a pesar de los riesgos derivados de la implantación del dispositivo y las incertidumbres existentes en seguridad y eficacia, teniendo en cuenta la gravedad de la enfermedad y la ausencia de alternativas, cerliponasa alfa se presenta como la única opción de tratamiento para los pacientes con lipofuscinosis neuronal ceroida de tipo 2.

## Conclusión

La eficacia y seguridad de cerliponasa alfa en el tratamiento de pacientes con lipofuscinosis neuronal ceroida tipo 2 (CLN2) ha sido evaluada en tres estudios abiertos y de brazo único. El tratamiento con cerliponasa alfa durante 48 semanas demostró un efecto terapéutico significativo sobre la progresión de la enfermedad, medido por la tasa de respuesta y la tasa de disminución en la puntuación de LM. Sobre la base de los resultados del estudio de extensión a largo plazo (estudio 202), los resultados de eficacia después de un tratamiento prolongado confirman los hallazgos del estudio 201. Se observó un efecto sostenido del tratamiento durante más de 1 año y se produjo incluso cuando había una carga preexistente significativa de enfermedad. Debido a la naturaleza degenerativa y a la progresión rápida de la enfermedad, se recomienda iniciar el tratamiento lo antes posible tras el diagnóstico para maximizar el beneficio terapéutico en estos pacientes.

Todos los pacientes tratados presentaron eventos adversos. El evento adverso más común relacionado con el tratamiento fue pirexia (46%), hipersensibilidad (38%), convulsiones (38%) epilepsia (17%), vómitos (13%) y dolor de cabeza (13%).

La administración de cerliponasa alfa requiere la implantación quirúrgica de un dispositivo intracerebroventricular con un reservorio subcutáneo y un catéter ventricular para evitar la barrera hematoencefálica, siguiendo una técnica aséptica. Este procedimiento conlleva riesgos, 42% de los pacientes experimentaron EA relacionados con el dispositivo, como problemas con la aguja, fugas, pleocitosis, mal funcionamiento e infecciones por *Propionibacterium*.(14).

Cerliponasa alfa es la única opción de tratamiento autorizada en la Unión Europea destinada a modificar la progresión de la enfermedad. El resto de terapias que se utilizan en el tratamiento de la enfermedad CLN2 van dirigidas al control

de los síntomas. Teniendo en cuenta la gravedad de la enfermedad y la ausencia de alternativas, cerliponasa alfa se presenta como la única opción de tratamiento para los pacientes con lipofuscinosis neuronal ceroidea de tipo 2.

## Glosario

LNCs = Lipofuscinosis neuronal ceroidea

CLN2= Lipofuscinosis neuronal ceroidea infantil tardía tipo 2

BMN 190 = Cerliponasa alfa, cerliponasa  $\alpha$

## Grupo de expertos

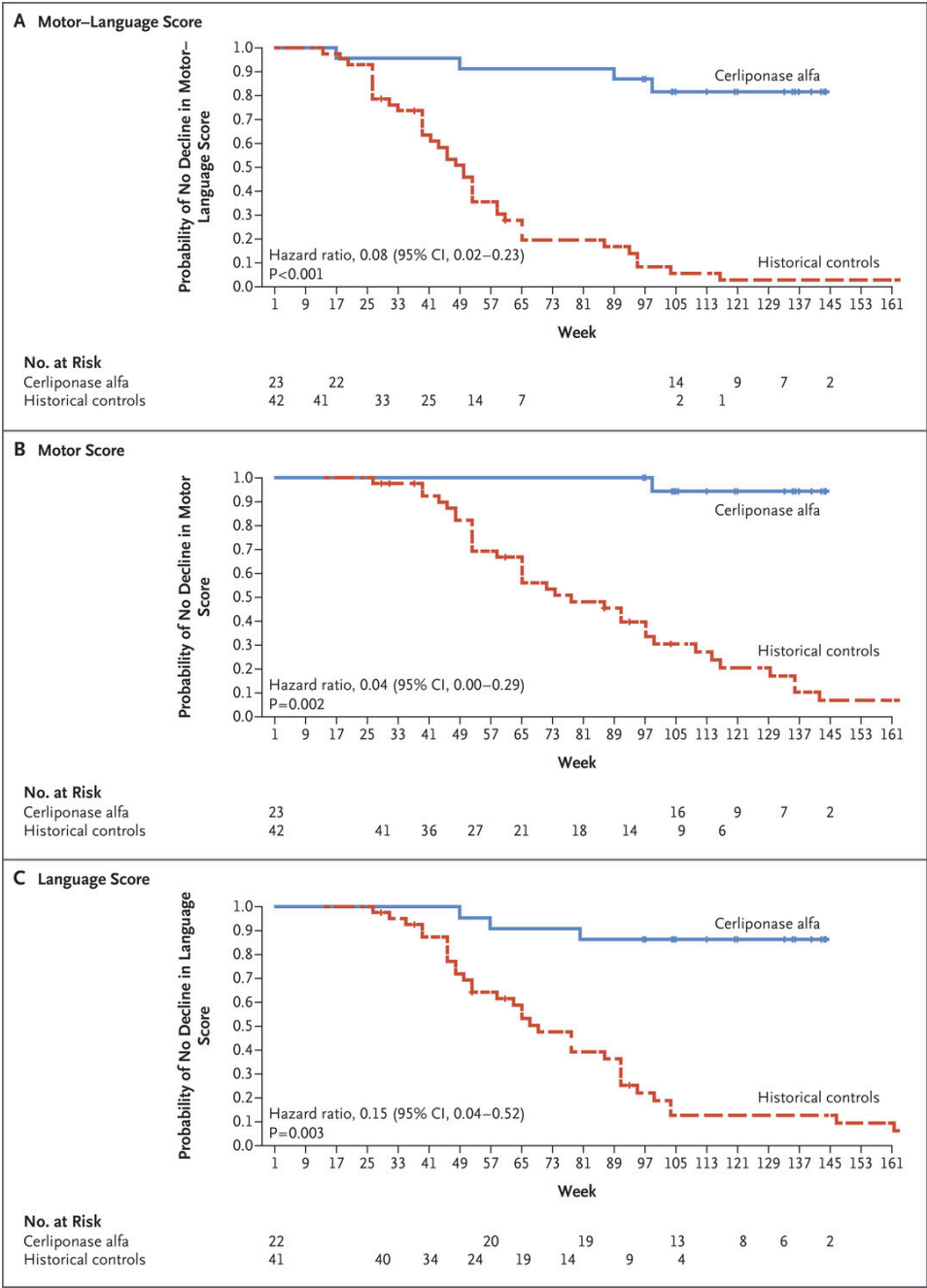
### Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Neurología (SEN), la Federación Española de epilepsia (FEDE), la Sociedad Española de Neurología Pediátrica (SENEP), Sociedad Española de Oftalmología (SEO), la Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Federación Española de Enfermedades Metabólicas Hereditarias (FEEMH), la Asociación Mácula-Retina, la Asociación Vision España y la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Figura A1. Tiempo hasta la primera disminución de 2 puntos en la escala de calificación clínica CLN2.



**Tabla 1.** Diferencia en la variable principal de estudio.

(Referencia: Estudio pivotal 109-201)(3)				
Variable evaluada en el estudio	Tratamiento cerliponasa alfa (23 pacientes)*	Pacientes no tratados (42 pacientes)*	RAR (IC 95%)** Diferencia de medias	p
<b>Tasa media de disminución de la puntuación en la escala motora-lenguaje</b>  Disminución no revertida de 2 puntos en la puntuación combinada de los dominios motor y del lenguaje por un periodo de 48 semanas	0,27±0,35 puntos	2,12±0,98 puntos	1,85±0,21 puntos (IC95 : 1,51 a 2,18)	p <0,001
<b>Después de ajustar por las covariables basales</b>  (edad, puntuación del lenguaje motor y genotipo)	0,38±0,10 puntos	2,06±0,15 puntos	1,68 puntos (IC95 : 1,29 a 2,06)	p <0,001





## Referencias

1. Orphanet: Lipofuscinosis ceroid neuronal. Disponible en: <https://www.orpha.net/es/disease/detail/216>.
2. European Public Assessment Report (EPAR); Brineura (cerliponase alfa). Procedure No. EMEA/H/C/004065/0000.
3. Fietz M, AlSayed M, Burke D, Cohen-Pfeffer J, Cooper J. D, Dvořáková L et al. Diagnosis of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2 disease): Expert recommendations for early detection and laboratory diagnosis. *Molecular Genetics And Metabolism*. 2016. 119(1-2), 160-167.
4. Pérez-Poyato MS, Marfa MP, Abizanda IF, Rodríguez-Revenga L, Sánchez VC, González MJ et al. Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: mutations in the CLN2 gene and clinical course in Spanish patients. *J Child Neurol*. 2013 Apr; 28(4):470-8. doi: 10.1177/0883073812448459. Epub 2012 Jul 25. PMID: 22832778.
5. Schulz A, Ajayi T, Specchi, N, De los Reyes, Gissen, P, Ballon, et al. Study of Intraventricular Cerliponase Alfa for CLN2 Disease. *New England Journal Of Medicine/ The New England Journal Of Medicine*. 2018. 378(20), 1898-1907.
6. De Brito Sampaio L. P, De Manreza M. L. G, Pessoa A, Gurgel-Giannetti J, Coan A. C, Van Der Linden Júnior H. Clinical management and diagnosis of CLN2 disease: consensus of the Brazilian experts group. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2023. 87(03), 284-295.
7. Mole S. E, Schulz A, Badoe E, Berkovic S. F, De los Reyes E. C, Dulz S et al. Guidelines on the diagnosis, clinical assessments, treatment and management for CLN2 disease patients. *Orphanet Journal Of Rare Diseases*. 2021. 16(1).
8. Specchio N, Pietrafusa N, Trivisano M. Changing Times for CLN2 Disease: The Era of Enzyme Replacement Therapy. *Ther Clin Risk Manag*. 2020 Mar 30; 16:213-222. doi: 10.2147/TCRM.S241048. PMID: 32280231; PMCID: PMC7127909.
9. Orphan designation for treatment of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2. European Medicines Agency. EU/3/13/1118. EMA/COMP/92274/2013
10. Ficha técnica Brineura®. Disponible en: [Brineura | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/brineura)
11. López Feito S. Trabajo Fin de Grado. Neuronal Ceroid Lipofuscinoses Type 2 and the role of nursing in the multidisciplinary approach. Universidad Autónoma de Madrid (Facultad de Medicina). Junio 2022.
12. Nickel M, Simonati A, Jacoby D, Lezius S, Kilian D, Van de Graaf B et al. Disease characteristics and progression in patients with late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2) disease: an observational cohort study. *The Lancet. Child & Adolescent Health*. 2018. 2(8), 582-590.
13. Williams R. E, Adams H. R, Blohm M, Cohen-Pfeffer J. L, De los Reyes E, Denecke J et al. Management Strategies for CLN2 Disease. *Pediatric Neurology*. 2017. 69, 102-112.
14. Schwering C, Kammler G, Wibbeler E, Christner M, Knobloch J. K, Nickel M et al. Development of the "Hamburg Best Practice Guidelines for ICV-Enzyme Replacement therapy (ERT) in CLN2 Disease" Based on 6 Years Treatment Experience in 48 Patients. *Journal Of Child Neurology*. 2021, 36(8), 635-641.
15. Schulz A, Specchio N, de Los Reyes E, Gissen P, Nickel M, Trivisano M et al. Safety and efficacy of cerliponase alfa in children with neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2 disease): an open-label extension study. *Lancet Neurol*. 2024 Jan; 23(1):60-70. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00384-8. PMID: 38101904.