



Excelentíssima Senhora Vania Cristina Canuto Santos

Diretora do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS/SCTIE/MS
Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC
Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos – SCTIE
Ministério da Saúde – MS
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar
70058-900 – Brasília/DF

São Paulo/SP, 17 de maio de 2021

Ref.: Proposta de incorporação de BRINEURA® (alfacerliponase) para o tratamento da lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2 (CLN2) no âmbito do Sistema Único de Saúde.

Excelentíssima Diretora,

Cumprimentando cordialmente V. Exa., a BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda. ("BioMarin Brasil") vem, por meio desta carta, em atenção aos procedimentos definidos pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), solicitar a incorporação de BRINEURA® (alfacerliponase) para o tratamento da lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2 (CLN2), no âmbito do Sistema Único de Saúde.

A CLN2 é uma doença ultrarrara, grave, neurodegenerativa e fatal, e não possui nenhum tratamento medicamentoso além de BRINEURA. Atualmente, os pacientes pediátricos com diagnóstico da CLN2 enfrentam uma sentença de declínio acentuado das funções motoras, visuais e de linguagem, acompanhado de crises convulsivas de intensidade e frequência crescentes, seguido de morte prematura, entre os 8 e 12 anos de idade. Procedimentos multidisciplinares, como fisioterapia e fonoaudiologia, e cuidados paliativos (de fim de vida), quando disponíveis, amenizam parcialmente os sintomas, mas não atingem as causas e nem interrompem ou desaceleram a progressão da doença.

Com o registro e a disponibilização de BRINEURA no Brasil, se faz urgente sua incorporação ao SUS, pois configura a única alternativa terapêutica capaz de interromper a progressão da doença e o declínio dos pacientes, preservando suas funções motoras, visuais e de linguagem, permitindo que tenham vidas mais longas, plenas e com mais qualidade de vida. BRINEURA é a única esperança das famílias que recebem a notícia de ter uma criança com CLN2, e o rápido acesso ao tratamento medicamentoso, através da disponibilização pelos centros de referência do SUS, trará enormes benefícios clínicos, sociais e econômicos.

No presente Dossiê está incluído como Documento Principal um Parecer Técnico-Científico, que contém informações sobre a doença, uma revisão sistemática sobre a tecnologia proposta, o racional para a incorporação e os resultados das análises econômicas conduzidas. Se faz claro no presente Documento que BRINEURA no tratamento da CLN2 tem evidências tão ou mais robustas que outras tecnologias incorporadas recentemente para doenças raras pela CONITEC, tanto em outras doenças de depósito lisossômico, como as MPS tipos I, II, IV-A, VI e VII, quanto em outras doenças neurodegenerativas da infância, como a AME.

Adicionalmente, Brineura já se encontra incorporado e reembolsado em mais de 15 países, com diferentes tipos de sistemas de saúde, incluindo Reino Unido, Alemanha, Itália e Espanha, tendo sido disponibilizado para o tratamento de mais de 250 pacientes.

DS
TG
PL



Certos de que a presente proposta atenderá aos interesses do Ministério da Saúde e dos pacientes acometidos pela CLN2 no Brasil, a BioMarin Brasil permanece à disposição de V. Exa. para tratá-la em maior detalhe, por meio de seus representantes Thomas Gierse – Diretor Executivo de Área (Thomas.Gierse@BMRN.com) e Felipe Alves – Gerente de Acesso ao Mercado (Felipe.Alves@BMRN.com).

Atenciosamente,

DocuSigned by:

A stylized handwritten signature in blue ink.

D1CA43AEE20746F...

Patrice Yvon Gracian Lebrun
Vice-Presidente Comercial – LatAm

DocuSigned by:

A handwritten signature in blue ink that reads "Thomas Gierse".

53DD006B3A174F2...

Thomas Gierse
Diretor Executivo de Área – Brasil

DOCUMENTAÇÃO DO PROPONENTE

JUCESP PROTOCOLO
2.188.023/19-5

**INSTRUMENTO DE RERRATIFICAÇÃO DA 18ª ALTERAÇÃO DO
CONTRATO SOCIAL DA
BIOMARIN BRASIL FARMACÊUTICA LTDA.
CNPJ/MF nº 08.002.360/0001-34
NIRE 35221292011**

Por este instrumento particular, as partes abaixo:

- 1. BIOMARIN INTERNATIONAL HOLDINGS INC.**, sociedade organizada e existente de acordo com as leis do Estado de Delaware, Estados Unidos da América, com sede em 105 Digital Drive, Novato, Estado da Califórnia, Estados Unidos da América, inscrita no CNPJ/MF sob o nº 32.280.892/0001-18, neste ato representada por seu procurador Sr. **CARLOS AUGUSTO BEHRENSDORF DERRAIK**, brasileiro, solteiro, advogado, portador da carteira de identidade nº 89.904 OAB/RJ e inscrito no CPF/MF sob o nº 011.052.707-00, com escritório na Rua Santa Luzia, 651, 31º andar, Centro, CEP 20021-903, cidade e Estado do Rio de Janeiro, e;
- 2. BIOMARIN GENETICS, INC.**, sociedade organizada e existente de acordo com as leis do Estado de Delaware, Estados Unidos da América, com sede em 105 Digital Drive, Novato, Estado da Califórnia, Estados Unidos da América, inscrita no CNPJ/MF sob o nº 07.879.697/0001-61, neste ato representada por seu procurador Sr. **CARLOS AUGUSTO BEHRENSDORF DERRAIK**, já devidamente qualificado acima.

Na qualidade de únicos sócios de **BIOMARIN BRASIL FARMACÊUTICA LTDA.**, sociedade limitada com sede na cidade e Estado de São Paulo, na Rua James Joule, nº 92, conjuntos 41, 42, 51 e 52, bairro Cidade Monções, CEP 04576-080, constituída por instrumento particular de contrato social registrado na Junta Comercial do Estado do Rio de Janeiro, sob o nº 1621128, em sessão de 12 de julho de 2006 e na Junta Comercial do Estado do São Paulo sob o NIRE 35221292011 e inscrita no CNPJ/MF sob o nº 08.002.360/0001-34



(“Sociedade”), acordam entre si a presente 18ª Alteração do Contrato Social da Sociedade, nos termos da cláusulas e condições adiante estabelecidas:

1. RERRATIFICAÇÃO DA CLÁUSULA SÉTIMA

1.1. Os sócios deliberam, por unanimidade, retificar a redação da cláusula sétima da 18ª Alteração do Contrato Social da Sociedade, registrada na Junta Comercial do Estado de São Paulo, sob o nº 526.578/19-1, em 07.10.2019, Onde se lê: “USD 100.000,00 (cinquenta mil dólares americanos)”, leia-se: “USD 100.000,00 (cem mil dólares americanos)”.

1.2. Em razão do acima disposto, os sócios resolvem retificar a Cláusula Sétima, a qual passará a vigor com a seguinte redação:

“Cláusula Sétima **ADMINISTRAÇÃO E GERÊNCIA**

A Sociedade será gerida e administrada por uma ou mais pessoas naturais, sócias ou não (“Administrador”), os quais poderão ser eleitos ou destituídos conforme deliberação dos sócios, ou sócio, representando 75% (setenta e cinco por cento) do capital social.

Parágrafo Primeiro: *Incumbirá ao Administrador e/ou àqueles que forem indicados como procuradores, nos termos do parágrafo terceiro da Cláusula Sétima, praticar todos os atos convenientes e necessários à administração da Sociedade, com exceção daqueles atos que de outra forma exijam autorização expressa dos sócios nos termos previstos neste Contrato Social. Para tal propósito, o Administrador terá, entre outros, poderes para:*

a) *atuar em nome da sociedade;*



b) *representar a sociedade ativa ou passivamente, em juízo ou fora dele, perante quaisquer terceiros, incluindo, mas não se limitando, às repartições e órgãos federais, estaduais e municipais, bem como perante autarquias, empresas de economia mista e quaisquer outras entidades;*

c) *administrar, orientar e dirigir os negócios da Sociedade, podendo, para tanto, comprar, vender, trocar ou dispor, por qualquer outro meio, os ativos da Sociedade, incluindo, mas não se limitando ao ativo imobilizado da sociedade, especialmente no que se refere aos bens imóveis, e;*

d) *firmar quaisquer documentos, inclusive aqueles que resultem em responsabilidade ou assunção de obrigações para a Sociedade, incluindo, mas não se limitando a escrituras, notas promissórias, garantias, títulos de dívida, letras de câmbio, cheques, ordens de pagamento, contratos de câmbio com instituições financeiras, entre outros.*

Parágrafo Segundo: *Quaisquer documentos firmados em nome da sociedade somente serão válidos se forem, necessariamente, assinados:*

a) *pelo Administrador, isoladamente;*

b) *por 2 (dois) procuradores, em conjunto, constituídos nos termos do Parágrafo Quarto, com poderes específicos e nos estritos limites dos respectivos mandatos, ou;*

c) *por 1 (um) procurador, nas hipóteses previstas no Parágrafo Terceiro desta Cláusula.*

Parágrafo Terceiro: *Sem prejuízo do disposto no Parágrafo Quarto desta Cláusula, a Sociedade poderá ser representada por apenas 1 (um) procurador (i) perante instituições financeiras, incluindo, sem limitação, bancos de varejo e investimento, públicos ou privados.*

para realizar transferências de fundos, pagamentos, saques; emissão, endosso e desconto de cheques; bem como para contratação de instrumentos de financiamento ou empréstimos, linhas de crédito, conta a receber, contratos de factoring ou qualquer outro instrumento de dívida ou de obrigação financeira da Sociedade, qualquer um deles até o valor de USD 100.000,00 (cem mil dólares americanos); (ii) para celebrar contratos até o valor de USD 25.000 (vinte e cinco mil dólares americanos) firmados com profissionais da área da saúde e profissionais relacionados à saúde, ou; (iii) para celebrar contratos até o valor de USD 25.000 (vinte e cinco mil dólares americanos) para patrocínio de eventos.

Parágrafo Quarto: *Qualquer instrumento de mandato outorgado pela Sociedade deverá especificar expressamente os poderes concedidos ao mandatário e sua vigência. Caso não haja indicação do prazo de vigência, o instrumento de mandato será considerado válido pelo prazo de 1 (um) ano, exceção feita àquelas procurações outorgadas com propósito de representação em juízo, as quais poderão ser outorgadas por prazo indeterminado ao outorgado devidamente qualificado. Qualquer instrumento de mandato para ter validade perante a Sociedade deverá ser assinado pelo Administrador.*

Parágrafo Quinto: *Dependerão de autorização por escrito dos sócios ou procurador desses sócios que representem a 75% (setenta e cinco por cento) do capital social, sendo expressamente vedada, nula e inoperante a prática de quaisquer atos dos Administradores, procuradores ou funcionários que envolvam a sociedade em obrigações relativas a negócios ou operações estranhas ao objeto social, tais como fianças, avais, endossos ou quaisquer outras garantias em favor de terceiros ou dos sócios.*



Parágrafo Sexto: A prática de quaisquer dos atos abaixo especificados, pelo(s) Administrador(es) ou procurador(es) regularmente constituídos dependerá de prévia autorização por escrito dos sócios ou procuradores desses sócios que representem 75% (setenta e cinco por cento) do Capital Social:

- a) outorga, transferência, hipoteca, penhor ou a constituição de qualquer ônus ou gravames sobre o ativo imobilizado da sociedade, especialmente no que se refere aos bens imóveis;
- b) quaisquer atos ou transações que não sejam diretamente relacionadas com o objeto da sociedade;
- c) aumento do Capital Social;
- d) ajustar ou celebrar quaisquer contratos de crédito em conta corrente ou outros instrumentos de crédito, e;
- e) quaisquer decisões relativas a falência ou recuperação da Sociedade.

Parágrafo Sétimo: O Administrador poderá ter direito a remuneração mensal (pró-labore) ou outra remuneração somente se determinada pelo sócio ou sócios representando 75% (setenta e cinco por cento) do capital social.

Parágrafo Oitavo: A Sociedade manterá o Administrador indene contra quaisquer ações, demandas, multas, inquéritos e procedimentos, desde que os atos do Administrador que ensejaram tais ações, demandas, multas, inquéritos e procedimentos tenham sido praticados em estrita consonância com a lei, este Contrato Social e de acordo com as instruções e políticas estabelecidas pelos sócios da Sociedade.”



2. CONSOLIDAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL.

2.1. Por fim, em virtude das deliberações acima, decidem os sócios alterar as cláusulas contratuais e consolidar o Contrato Social, que passará a vigorar com a redação abaixo, consignando que permanecem inalteradas todas as demais disposições do Contrato Social da Sociedade que não tenham sido expressamente alteradas nos termos do presente instrumento.

CONSOLIDAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL BIOMARIN BRASIL FARMACÊUTICA LTDA.

Cláusula Primeira DENOMINAÇÃO SOCIAL

A Sociedade tem a denominação de “**BIOMARIN BRASIL FARMACÊUTICA LTDA**”.

Cláusula Segunda SEDE

A Sociedade tem sede na Cidade de São Paulo, Estado de São Paulo, na Rua James Joule, nº 92, conjuntos 41, 42, 51 e 52, bairro Cidade Monções, CEP: 04576-080.

Parágrafo Único: A Sociedade poderá abrir, transferir e/ou encerrar filiais de qualquer espécie, em qualquer parte do território nacional ou do exterior, mediante resolução dos sócios representando a maioria do capital social.

Cláusula Terceira OBJETO

A Sociedade tem por objeto a importação, distribuição e venda de produtos químicos e farmacêuticos (controlados ou não), produtos veterinários e afins, produtos de saúde,

vitaminas e outros derivados, suplementos alimentares, comida, hormônios, matéria-prima e produtos em geral. A sociedade poderá ainda funcionar como representante na distribuição e venda dos produtos relacionados com o seu objeto, e ainda poderá desempenhar qualquer atividade relacionada aos produtos acima listados, sujeitas às restrições legais. A Sociedade poderá, ainda, participar em outras sociedades.

Cláusula Quarta

PRAZO

A Sociedade iniciará suas atividades nesta data e terá prazo de duração indeterminado.

Cláusula Quinta

CAPITAL SOCIAL

O capital social é de R\$ 3.979.067,00 (três milhões, novecentos e setenta e nove mil e sessenta e sete reais), dividido em 3.979.067 (três milhões, novecentas e setenta e nove mil e sessenta e sete) quotas, no valor nominal de R\$ 1,00 (um real) cada, totalmente subscritas e integralizadas, em moeda corrente nacional, assim distribuídas entre os sócios:

<i>Sócios-quotistas</i>	<i>Nº de quotas</i>	<i>Valor em R\$</i>
BIOMARIN INTERNATIONAL HOLDINGS INC.	3.979.066	3.979.066,00
BIOMARIN GENETICS, INC.	1	1,00
	3.979.067	3.979.067,00

Parágrafo Primeiro: A responsabilidade dos sócios é restrita ao valor de suas respectivas quotas, mas todos respondem solidariamente pela integralização do capital social.

Parágrafo Segundo: Nas omissões deste Contrato e de regulamentação específica, serão aplicadas, exclusiva e supletivamente, as disposições da Lei nº 6.404, de 15.12.1976 (Lei das Sociedades Anônimas), com suas alterações posteriores.

Cláusula Sexta
REUNIÕES DE SÓCIOS

A Reunião Anual de Sócios acontecerá nos primeiros 4 (quatro) meses após o término do exercício social. Os sócios poderão se reunir em outras ocasiões, sempre que for de interesse da Sociedade. As reuniões de sócios serão convocadas pelo Administrador ou por qualquer dos sócios quotistas representando, no mínimo, 10% (dez por cento) do capital social, mediante comunicação por escrito endereçada a cada um dos sócios, através de fac-símile, e-mail ou carta registrada, com antecedência mínima de 5 (cinco) dias da data da Reunião, estabelecendo a data, hora, local e ordem do dia.

Parágrafo Primeiro: As formalidades para convocação previstas no *caput* desta Cláusula Sexta serão dispensadas, caso estejam presentes à Reunião sócios representando a totalidade do capital social; se estes se declararem, por escrito, cientes do local, data, hora e ordem do dia ou conforme previsto na Cláusula Sexta, Parágrafo Segundo, abaixo.

Parágrafo Segundo: A reunião de sócios será dispensada caso a Sociedade tenha um número de sócios não superior a 10 (dez), desde que atendidos os requisitos legais e as condições previstas neste Contrato social. A deliberação que dispensar a reunião dos sócios deverá ser autorizada por sócios que representem a parcela mínima do Capital Social estabelecida em Lei ou por este Contrato Social.

Parágrafo Terceiro: No caso de não haver dispensa da reunião de Sócios pela causa prevista no parágrafo anterior, o Administrador presente na reunião deverá lavrar, ou indicar qualquer pessoa para lavrar, ata contendo as deliberações tomadas e decisões havidas. A ata deverá ser assinada por todos os sócios presentes à reunião, ou, ao menos, por quantos bastem para assegurar a validade das deliberações, devendo ser arquivada no Registro de Comércio competente em até 20 (vinte) dias contados da data da reunião, dispensada a sua publicação em qualquer periódico.



Parágrafo Quarto: Todas as deliberações dos sócios, incluindo as alterações ao contrato social e/ou a exclusão de qualquer sócio, serão tomadas por sócio ou sócios que representem no mínimo 75% (setenta e cinco por cento) do capital social da Sociedade. Todas as atas de reunião de sócios serão válidas se assinadas por quotistas representando no mínimo 75% do Capital Social.

Parágrafo Quinto: Os sócios poderão ser representados nas reuniões por qualquer outro sócio ou por procurador, munido de instrumento de mandato específico. O instrumento de mandato deverá ser arquivado na Junta Comercial juntamente com a Ata de Reunião de Sócios.

Cláusula Sétima

ADMINISTRAÇÃO E GERÊNCIA

A Sociedade será gerida e administrada por uma ou mais pessoas naturais, sócias ou não (“Administrador”), os quais poderão ser eleitos ou destituídos conforme deliberação dos sócios, ou sócio, representando 75% (setenta e cinco por cento) do capital social.

Parágrafo Primeiro: Incumbirá ao Administrador e/ou àqueles que forem indicados como procuradores, nos termos do parágrafo terceiro da Cláusula Sétima, praticar todos os atos convenientes e necessários à administração da Sociedade, com exceção daqueles atos que de outra forma exijam autorização expressa dos sócios nos termos previstos neste Contrato Social. Para tal propósito, o Administrador terá, entre outros, poderes para:

- a) atuar em nome da sociedade;
- b) representar a sociedade ativa ou passivamente, em juízo ou fora dele, perante quaisquer terceiros, incluindo, mas não se limitando, às repartições e órgãos federais, estaduais e municipais, bem como perante autarquias, empresas de economia mista e quaisquer outras entidades;
- c) administrar, orientar e dirigir os negócios da Sociedade, podendo, para tanto, comprar, vender, trocar ou dispor, por qualquer outro meio, os ativos da

Sociedade, incluindo, mas não se limitando ao ativo imobilizado da sociedade, especialmente no que se refere aos bens imóveis; e

- d) firmar quaisquer documentos, inclusive aqueles que resultem em responsabilidade ou assunção de obrigações para a Sociedade, incluindo, mas não se limitando a escrituras, notas promissórias, garantias, títulos de dívida, letras de câmbio, cheques, ordens de pagamento, contratos de câmbio com instituições financeiras, entre outros.

Parágrafo Segundo: Quaisquer documentos firmados em nome da sociedade somente serão válidos se forem, necessariamente, assinados:

- a) pelo Administrador, isoladamente;
- b) por 2 (dois) procuradores, em conjunto, constituídos nos termos do Parágrafo Quarto, com poderes específicos e nos estritos limites dos respectivos mandatos, ou;
- c) por 1 (um) procurador, nas hipóteses previstas no Parágrafo Terceiro desta Cláusula.

Parágrafo Terceiro: Sem prejuízo do disposto no Parágrafo Quarto desta Cláusula, a Sociedade poderá ser representada por apenas 1 (um) procurador **(i)** perante instituições financeiras, incluindo, sem limitação, bancos de varejo e investimento, públicos ou privados, para realizar transferências de fundos, pagamentos, saques; emissão, endosso e desconto de cheques; bem como para contratação de instrumentos de financiamento ou empréstimos, linhas de crédito, conta a receber, contratos de factoring ou qualquer outro instrumento de dívida ou de obrigação financeira da Sociedade, qualquer um deles até o valor de USD 100.000,00 (cem mil dólares americanos); **(ii)** para celebrar contratos até o valor de USD 25.000 (vinte e cinco mil dólares americanos) firmados com profissionais da área da saúde e profissionais relacionados à saúde, ou; **(iii)** para celebrar contratos até o valor de USD 25.000 (vinte e cinco mil dólares americanos) para patrocínio de eventos.

Parágrafo Quarto: Qualquer instrumento de mandato outorgado pela Sociedade deverá especificar expressamente os poderes concedidos ao mandatário e sua vigência. Caso não haja

indicação do prazo de vigência, o instrumento de mandato será considerado válido pelo prazo de 1 (um) ano, exceção feita àquelas procurações outorgadas com propósito de representação em juízo, as quais poderão ser outorgadas por prazo indeterminado ao outorgado devidamente qualificado. Qualquer instrumento de mandato para ter validade perante a Sociedade deverá ser assinado pelo Administrador.

Parágrafo Quinto: Dependerão de autorização por escrito dos sócios ou procurador desses sócios que representem a 75% (setenta e cinco por cento) do capital social, sendo expressamente vedada, nula e inoperante a prática de quaisquer atos dos Administradores, procuradores ou funcionários que envolvam a sociedade em obrigações relativas a negócios ou operações estranhas ao objeto social, tais como fianças, avais, endossos ou quaisquer outras garantias em favor de terceiros ou dos sócios.

Parágrafo Sexto: A prática de quaisquer dos atos abaixo especificados, pelo(s) Administrador(es) ou procurador(es) regularmente constituídos dependerá de prévia autorização por escrito dos sócios ou procuradores desses sócios que representem 75% (setenta e cinco por cento) do Capital Social:

- a) outorga, transferência, hipoteca, penhor ou a constituição de qualquer ônus ou gravames sobre o ativo imobilizado da sociedade, especialmente no que se refere aos bens imóveis;
- b) quaisquer atos ou transações que não sejam diretamente relacionadas com o objeto da sociedade;
- c) aumento do Capital Social;
- d) ajustar ou celebrar quaisquer contratos de crédito em conta corrente ou outros instrumentos de crédito; e
- e) quaisquer decisões relativas a falência ou recuperação da Sociedade.

Parágrafo Sétimo: O Administrador poderá ter direito a remuneração mensal (pró-labore) ou outra remuneração somente se determinada pelo sócio ou sócios representando 75% (setenta e cinco por cento) do capital social.

Parágrafo Oitavo: A Sociedade manterá o Administrador indene contra quaisquer ações, demandas, multas, inquéritos e procedimentos, desde que os atos do Administrador que ensejaram tais ações, demandas, multas, inquéritos e procedimentos tenham sido praticados em estrita consonância com a lei, este Contrato Social e de acordo com as instruções e políticas estabelecidas pelos sócios da Sociedade.

Cláusula Oitava

EXERCÍCIO SOCIAL, BALANÇO E LUCROS

O exercício social terá início em 1º de janeiro e terminará em 31 de dezembro de cada ano. No período de 2 (dois) meses após o término do exercício social, Administrador prestará contas justificadas de sua administração, procedendo à elaboração do inventário, o balanço patrimonial e o balanço de resultado econômico, na forma da lei.

Parágrafo Primeiro: Nos quatro meses seguintes ao término do exercício social, os sócios deverão tomar as contas do administrador e deliberar sobre o balanço patrimonial e o de resultado, devendo deliberar sobre sua aprovação ou modificação.

Parágrafo Segundo: A Sociedade poderá levantar balanços intermediários, podendo ser mensais, trimestrais ou semestrais e deverão ser aprovados pelos sócios na forma deste Contrato Social.

Parágrafo Terceiro: Os sócios representando 75% (setenta e cinco por cento) do capital social decidirão sobre a destinação dos lucros, incluindo a distribuição de dividendos baseado no balanço patrimonial preparado nos termos desta Cláusula Oitava.

Cláusula Nona

CESSÃO E TRANSFERÊNCIA DE QUOTAS

A transferência de quotas a terceiros, incluindo a imposição de ônus ou gravame, ou de direito real em favor de terceiros, sobre as quotas da sociedade, bem como a sua penhora, não será

permitida sem prévia autorização escrita da unanimidade dos sócios remanescentes e a consequente alteração do Contrato Social, sob pena de ser considerada nula e inválida de pleno direito.

Cláusula Dez

LIQUIDAÇÃO E DISSOLUÇÃO

A Sociedade será liquidada nos casos previstos na legislação aplicável ou por deliberação de sócio ou sócios representando 75% (setenta e cinco por cento) do capital social, o(s) qual(is) deverá(ão) também determinar a forma de liquidação e nomear o liquidante.

Parágrafo Único: No caso de falência, liquidação, insolvência, morte ou retirada, a sociedade não se dissolve, prosseguindo com os restantes. Será levantado dentro de 30 (trinta) dias após a data do evento, um balanço geral para a apuração dos haveres do sócio em questão. Na data da aprovação do balanço geral pela a maioria dos sócios remanescentes, as quotas do sócio retirante serão canceladas e os haveres serão pagos a quem de direito em 6 (seis) parcelas mensais contadas da data de aprovação do balance levantado para tal fim.

Cláusula Onze

FORO

Fica desde já eleito o foro da Cidade de São Paulo, Estado de São Paulo, como o competente para dirimir qualquer controvérsia oriunda deste acordo, com exceção de qualquer outro, por mais privilegiado que seja.

Cláusula Doze

DISPOSIÇÕES TRANSITÓRIAS

A administração da Sociedade será exercida pelo Sr. **PATRICE YVON GRACIAN LEBRUN**, francês, portador da carteira de identidade de estrangeiro nº V163285MDIREXEX,

inscrito no CPF/MF sob o nº 213.661.768-04, residente e domiciliado na Alameda dos Aicás, 340, Apto. 191, Indianópolis, na cidade de São Paulo, Estado de São Paulo, CEP 04086-003.

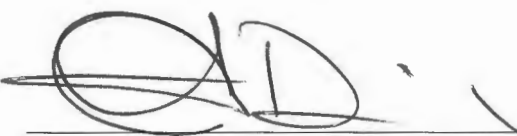
E, por estarem assim justas e contratadas, as partes assinam o presente instrumento em 3 (três) vias de iguais teor e forma, para um só efeito, perante as testemunhas abaixo.

São Paulo, 25 de outubro de 2019.

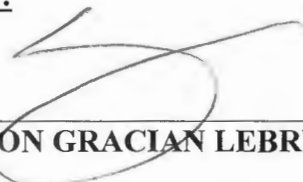


Sócios:



BIOMARIN INTERNATIONAL HOLDINGS INC
 p.p. Carlos Augusto Behrendorf Derraik



BIOMARIN GENETICS, INC
 p.p. Carlos Augusto Behrendorf Derraik

Administrador:


PATRICE YVON GRACIAN LEBRUN

Testemunhas:

1.) 
 Nome: Rogério de Souza Reis
 RG nº: CPF/MF: 205.048.428-01
 CPF/MF nº: OAB/SP nº 292.936

2.) 
 Nome: Elaine Vitor dos Santos
 RG nº: RG: 44.365.018-4
 CPF/MF nº: CPF: 413.386.368-20



FORMULÁRIO



Gestão Eletrônica de Processos de Incorporação de Tecnologias no SUS

Data: 19/05/2021

Hora: 14:53:18

Resumo Proposta de Incorporação de Tecnologias em Saúde no SUS - Medicamento

Versão: 1.7.0 (atualizada em 23/04/2020)

Os dados do formulário foram armazenados com sucesso! Anote o **código de submissão** informado abaixo para acessos posteriores

Para submeter a solicitação para a avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS (CONITEC), este formulário deverá ser **impresso, assinado e protocolizado** no Apoio da Secretária de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) do Ministério da Saúde, **juntamente com:**

- Documento Principal - impresso e cópia digitalizada;
- Textos completos dos artigos científicos referenciados - apenas em meio digital;
- Documentos contendo os artigos em língua estrangeira, exceto inglês e espanhol, com tradução juramentada para o português.

Somente após a protocolização dos documentos no Ministério da Saúde, terá início o processamento da solicitação

A situação da avaliação dessa proposta pela CONITEC poderá ser acompanhada em:

<http://conitec.gov.br/index.php/tecnologias-em-avaliacao>

Obs.: Após a submissão da solicitação para avaliação da CONITEC, favor não alterar o formulário, pois as alterações realizadas não serão consideradas para avaliação

19-05-2021

2/9

CÓDIGO DE SUBMISSÃO

YzY0ZjY3OG

I) INFORMAÇÕES SOBRE O PROPONENTE

1) PROPONENTE

Pessoa Jurídica

2) NOME DO RESPONSÁVEL PELA PROPOSTA

PATRICE Y. LEBRUN

2.1) TIPO DE INSTITUIÇÃO

Empresa

2.2) NOME DA INSTITUIÇÃO

BIOMARIN BRASIL FARMACEUTICA LTDA

2.3) NOME DO REPRESENTANTE LEGAL

BIOMARIN BRASIL FARMACEUTICA LTDA

2.4) CNPJ

08.002.360/0001-34

3) FORMAÇÃO PROFISSIONAL

ADMINISTRADOR

4) NATUREZA DO NEGÓCIO

EMPRESA PRIVADA

5) LOGRADOURO

RUA JAMES JOULE CONJUNTOS 41 E 42 92 - CIDADE MONCOES

6) CEP

45.760-80

7) ESTADO

SAO PAULO

8) MUNICÍPIO

19-05-2021

3/9

SAO PAULO

9) FONE

(11) 3555-8796

10) FAX

(11) 3555-0089

11) E-MAIL

felipe.alves@bmrn.com

II) DECLARAÇÃO DE ENTREGA DA DOCUMENTAÇÃO EXIGIDA**1) CÓPIA DO CONTRATO SOCIAL OU DA ATA DE CONSTITUIÇÃO DA EMPRESA**[download](#)**2) INSTRUMENTO JURÍDICO (DOCUMENTAÇÃO) QUE COMPROVE A REPRESENTAÇÃO LEGAL, AUTENTICADA EM CARTÓRIO**[download](#)**3) DOCUMENTO PRINCIPAL IMPRESSO E EM CÓPIA DIGITALIZADA (PEN DRIVE OU CARTÃO DE MEMÓRIA).****OBS: NÃO SERÃO ACEITOS CDS OU DVDS. O DOSSIÊ DEVERÁ SER ENTREGUE EM FORMATO PDF E WORD.**[download](#)**4) OS SEGUINTE ITENS COMPÕEM O DOCUMENTO PRINCIPAL**

- 4.1) Descrição da doença/condição de saúde relacionada à utilização da tecnologia
- 4.2) Descrição da tecnologia
- 4.3) Descrição das evidências científicas da tecnologia (eficácia, efetividade, acurácia e segurança) comparada à(s) disponibilizada(s) no SUS - Revisão Sistemática ou Parecer Técnico-Científico
- 4.4) Estudo de avaliação econômica - custo-efetividade, custo-qualidade, custo-minimização ou custo-benefício - na perspectiva do SUS
- 4.5) Análise de impacto orçamentário
- 4.6) Referências bibliográficas
- 4.7) Anexo (cópia da bula ou instrução de uso aprovada na ANVISA)

5) TEXTOS COMPLETOS DOS ESTUDOS CIENTÍFICOS REFERENCIADOS

SIM

6) DOCUMENTOS CONTENDO OS ARTIGOS EM LÍNGUA ESTRANGEIRA COM TRADUÇÃO JURAMENTADA PARA O PORTUGUÊS (EXCETO INGLÊS E ESPANHOL):

- NÃO SE APLICA

19-05-2021

5/9

III) RESUMO EXECUTIVO**1) MOTIVO DA SOLICITAÇÃO**

Incorporação

2) TIPO DE SOLICITAÇÃO

Medicamento

3) TEMA DA SAÚDE

Genética

4) TRATA-SE DE ASSOCIAÇÃO MEDICAMENTOSA?

NÃO

4.1) PRINCÍPIO ATIVO

- alfacerliponase -

5) EXISTE GENÉRICO OU SIMILAR DO MEDICAMENTO EM QUESTÃO?

NÃO

6) NATUREZA DA TECNOLOGIA

Terapia

7) PROTEÇÕES PATENTÁRIAS DA TECNOLOGIA NO BRASIL E RESPECTIVAS VALIDADES

Aplicação BR1120170238055 Validade, se concedida: 05/05/2036

8) DESCRIÇÕES DA(s) APRESENTAÇÃO(ões) E CONCENTRAÇÃO (se for o caso) APROVADA(s) NA ANVISA, QUE É(são) OBJETO DESTA SOLICITAÇÃO

Embalagem contendo 3 frascos-ampola: 2 frascos-ampola de Brineura 150 mg/5 mL (30 mg/mL) contendo 150 mg de alfacerliponase em 5 mL de solução para infusão e 1 frasco-ampola contendo 5 mL de solução de lavagem.

9) INFORMAÇÕES SANITÁRIAS DO PRODUTO (ANVISA)

9.1.1) NÚMERO DO REGISTRO

1.7333.0003.001-7

9.1.1.1) NOME DA TECNOLOGIA

alfacerliponase

9.1.2) DATA DE VALIDADE

31/07/2028

19-05-2021

6/9

9.1.3) NOME COMERCIAL DA TECNOLOGIA NO BRASIL

BRINEURA

9.1.4) CNPJ DO DETENTOR DO REGISTRO

08.002.360/0001-34

9.1.5) NOME DO DETENTOR DO REGISTRO

BIOMARIN BRASIL FARMACÊUTICA LTDA

9.1.6) DETENTOR E FABRICANTE SÃO DIFERENTES

NÃO

9.1.6.1) CNPJ DO FABRICANTE**9.1.6.2) NOME DO FABRICANTE****9.1.7) INDICAÇÕES/USOS APROVADOS PELA ANVISA**

Brineura é indicado para o tratamento da lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2 (CLN2), também conhecida como deficiência de tripeptidil-peptidase 1 (TPP1).

10) INDICAÇÃO PROPOSTA PARA O SUS

Tratamento da lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2 (CLN2)

11) FASE OU ESTÁGIO DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE EM QUE A TECNOLOGIA SERÁ UTILIZADA (subpopulação de interesse)

Diagnóstico confirmado da CLN2, entre os escores CLN2 6 e 2.

12) AS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS APRESENTADAS INCLUEM ESPECIFICAMENTE A SUBPOPULAÇÃO DE INTERESSE? JUSTIFIQUE

Sim, os principais estudos clínicos com BRINEURA avaliaram o tratamento na subpopulação proposta, ou seja, possuíam pacientes entre os escores CLN2 6 e 2.

13) MODO, TEMPO DE UTILIZAÇÃO E POSOLOGIA

BRINEURA só deve ser administrado por um profissional de saúde treinado, com conhecimento na administração intracerebroventricular. A dose recomendada é de 300 mg de alfacerliponase administrada uma vez a cada duas semanas, por via intracerebroventricular. Em pacientes com menos de 2 anos de idade, recomendam-se doses mais baixas. Vide seção de população pediátrica. O pré-tratamento dos pacientes com anti-histamínicos com ou sem antipiréticos é recomendado 30 a 60 minutos antes do início da infusão. A continuação do tratamento em longo prazo deve passar por uma avaliação clínica regular para saber se os benefícios superam os riscos potenciais para os pacientes.

14) CARACTERIZAÇÃO DA TECNOLOGIA EM RELAÇÃO À(S) ATUALMENTE UTILIZADA(S) NO SUS

Até o momento não há tecnologia disponível no SUS para a indicação proposta

14.1) ESPECIFICAÇÃO DA(S) TECNOLOGIA(S) JÁ EXISTENTE(S) NO SUS

15) INDICAÇÃO DO VALOR AGREGADO / BENEFÍCIO ESPERADO (por exemplo: maior eficácia ou menor custo ou maior adesão etc) COM O USO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

Maior eficácia, pois BRINEURA é o único tratamento que comprovou retardamento da progressão da CLN2 e, consequentemente, espera-se que possa diminuir a mortalidade e melhorar a qualidade de vida do paciente e da sua rede de apoio.

16) INFORMAÇÕES A RESPEITO DA NECESSIDADE DE USO DE OUTRAS TECNOLOGIAS DE APOIO, DE DIAGNÓSTICO OU TERAPÊUTICAS, NO CASO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIA PROPOSTA, ESPECIFICANDO-SE E INDICANDO SE FAZEM PARTE DO ELENCO DO SUS

O padrão-ouro de diagnóstico é a demonstração da atividade deficiente da enzima TPP1 em leucócitos e da identificação de variantes genéticas (mutações) em cada alelo do gene TPP1/CLN2, por meio do sequenciamento deste gene. O diagnóstico das doenças genéticas raras tem sido expandido através da Portaria nº 199 de 2014, a medida que as tecnologias são incorporadas e os respectivos PCDT são desenvolvidos e publicados. No SUS atualmente existem os procedimentos dos grupos 02.02.10 ζ exames bioquímicos e 02.02.10 ζ exames de genética.

17) DESCRIÇÃO DA NECESSIDADE DE ADEQUAÇÃO DE INFRAESTRUTURA PARA A CORRETA UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA (se houver)

BRINEURA é administrado no LCR por infusão através de um reservatório e de um cateter implantados cirurgicamente (dispositivo de acesso intracerebroventricular). O dispositivo de acesso intracerebroventricular deve ser implantado antes da primeira infusão. O dispositivo de acesso intracerebroventricular implantado deve ser apropriado para acessar os ventrículos cerebrais para administração terapêutica. Já disponível no SUS: 04.03.08.003-7 - IMPLANTE INTRAVENTRICULAR DE BOMBA DE INFUSÃO DE FARMACOS

18) COMPARADOR PRINCIPAL

Não há. Atualmente não existem opções para o tratamento da CLN2 no SUS ou fora dele. O comparador utilizado é a realização de melhores cuidados de saúde.

19) A(S) EVIDÊNCIA(S) CIENTÍFICA(S) FORAM APRESENTADA(S) NA FORMA DE:

PTC - Parecer Técnico Científico

19.1) ESTUDO(S) NO(S) QUAL(IS) A(S) EVIDÊNCIA(S) CIENTÍFICA(S) É(SÃO) BASEADA(S)

Estudo não randomizado

20) TIPO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA REALIZADA

Custo-utilidade

20.1) MODELO UTILIZADO E ANÁLISE DE SENSIBILIDADE REALIZADA

- Um modelo de Markov com duração de ciclo de duas semanas foi utilizado para acompanhar a progressão dos pacientes através de uma série de estados de saúde. Uma análise de sensibilidade determinística, onde cada

variável foi aumentada e diminuída em 15%, enquanto todas as outras variáveis foram mantidas constantes, foi realizada a fim de identificar os principais impulsionadores do modelo. Os resultados são exibidos abaixo na forma de um diagrama de tornado, onde as dez variáveis que levam à maior variação nos resultados são exibidas. Uma análise de sensibilidade probabilística, onde cada variável foi escolhida randomicamente a partir de uma distribuição para uma simulação em particular, foi conduzida para testar a robustez do modelo. Onde os intervalos de confiança foram fornecidos, eles formaram a base das distribuições, mas para a maioria das variáveis, nenhum intervalo de confiança estava disponível. Nestes casos, foi utilizada uma variação de 10%, com a distribuição selecionada dependendo da variável. Mil iterações foram executadas e um gráfico de dispersão de resultados foi criado.

20.2) UPLOAD DO ARQUIVO COM O MODELO E OS VALORES UTILIZADOS PARA O CÁLCULO DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA

[download](#)

21) RAZÃO INCREMENTAL (custo-efetividade / custo-utilidade) OU DIFERENÇA DE VALOR (custo-minimização/custo-benefício)

Razão custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 4.164.899,55/QALY

22) PREÇO PMVG (Preço Máximo de Venda ao Governo) SEGUNDO A CMED (Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos)

90.052,56

23) VALOR PROPOSTA PARA INCORPORAÇÃO (R\$)

R\$ 90.052,56

24) ESTIMATIVA ANUAL DO NÚMERO DE PACIENTES QUE PODERÃO UTILIZAR A TECNOLOGIA NOS PRIMEIROS 5 ANOS (especificar o valor a cada ano)

Ano 1: 7; Ano 2: 11; Ano 3: 15; Ano 4: 19; Anos 5: 23

25) ESTIMATIVA DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO NO SUS, NA ABORDAGEM EPIDEMIOLÓGICA, PARA OS PRIMEIROS 5 ANOS DE UTILIZAÇÃO

Ano 1: R\$ 16.552.378,88; Ano 2: R\$ 25.848.343,81; Ano 3: R\$ 34.963.796,88; Ano 4: R\$ 43.880.228,09; Anos 5: R\$ 52.593.849,38; Acumulado em 5 anos: R\$ 173.838.597,04

26) SELECIONE A OPÇÃO ESCOLHENDO QUAL MOMENTO APRESENTARÁ A PROPOSTA DE SUBMISSÃO AO PLENÁRIO DA CONITEC

2ª reunião, na apresentação das contribuições da consulta pública

19-05-2021

9/9

IV) DATA E ASSINATURA

1) LOCAL (cidade - estado)

São Paulo - SP

2) PREENCHER A DATA E ASSINAR AO LADO APÓS A IMPRESSÃO

19/05/2021

May 19, 2021

DocuSigned by:

D1GA43AEE20746F...

BIOMARIN BRASIL FARMACEUTICA LTDA /
PATRICE Y. LEBRUN

DOCUMENTO PRINCIPAL

BRINEURA[®] (alfacerliponase) para o tratamento de lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2 (CLN2): Parecer técnico científico, custo-efetividade e impacto orçamentário

Relatório versão 8.0 para: BioMarin

São Paulo, maio de 2021

Sumário

Lista de tabelas.....	5
Lista de figuras	7
Glossário de acrônimos	8
Sumário executivo	9
1. Introdução	13
1.1. Aspectos clínicos e fisiopatológicos da doença.....	13
1.2. Aspectos epidemiológicos da doença	15
1.3. Diagnóstico	16
1.4. Tratamentos recomendados	19
1.5. Acompanhamento recomendado	19
1.6. Descrição da tecnologia.....	20
1.6.1. Indicação.....	20
1.6.2. Apresentação farmacêutica	20
1.6.3. Composição	20
1.6.4. Mecanismo de ação	21
1.6.5. Contraindicação	21
1.6.6. Posologia e modo de usar	21
2. Parecer técnico científico (PTC)	24
2.1. Contexto	24
2.1.1. Objetivo	24
2.1.2. Motivação para a elaboração do Parecer Técnico Científico	24
2.2. Bases de dados consultadas	24
2.3. Seleção dos estudos	25
2.4. Caracterização dos estudos selecionados	26
2.5. Avaliação crítica dos estudos selecionados	26
2.6. Síntese dos resultados	27
Schulz et al. (2018)(1).....	34
Cherukuri et al (2018) (2)	39
2.7. Qualidade da evidência	42
2.8. Recomendação/pedido	45
2.9. Considerações finais, dados de longo prazo e Evidências de Mundo Real (RWE)	46
2.10. Parecer dos especialistas brasileiros.....	52

3.	Custo-efetividade.....	55
3.1.	Métodos.....	55
3.1.1.	População em estudo e subgrupos	55
3.1.2.	Contexto e local.....	56
3.1.3.	Perspectiva da análise	56
3.1.4.	Alternativas comparadas	56
3.1.5.	Horizonte temporal	57
3.1.6.	Taxa de desconto.....	57
3.1.7.	Desfechos de saúde utilizado para o modelo	57
3.1.8.	Método de modelagem.....	57
3.1.9.	Medidas de efetividade.....	63
3.1.10.	Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	71
3.1.11.	Estimativa de recursos despendidos e de custos	75
3.1.12.	Faixa de custo utilidade.....	86
3.1.13.	Pressupostos do modelo	87
3.1.14.	Métodos analíticos de apoio	91
3.2.	Resultados.....	92
3.2.1.	Caso base	92
3.2.2.	Análise de sensibilidade univariada.....	92
3.2.3.	Análise de sensibilidade probabilística	93
3.3.	Discussão	94
4.	Impacto orçamentário	95
4.1.	Métodos.....	95
4.1.1.	Definição da população	95
4.1.2.	Tecnologias consideradas	95
4.1.3.	Descrição do cenário atual	95
4.1.4.	Descrição do cenário proposto	96
4.1.5.	Perspectiva da análise	96
4.1.6.	Horizonte temporal da análise	96
4.1.7.	Custos.....	96
4.2.	Resultados.....	99
4.2.1.	Cenário base	99
4.3	Limitações da análise e considerações finais.....	100

5.	Avaliações de agências internacionais	101
6.	Referências	102
	Anexo 1. Escalas: Avaliação da progressão clínica na CLN2	106
	Anexo 2. Critérios de inclusão dos controles históricos.....	110
	Anexo 3. Diagnóstico diferencial.....	111
	Anexo 4. Tratamentos recomendados	112
	Anexo 5. Adicionais da bula ANVISA.....	114

Lista de tabelas

Tabela 1. Exames laboratoriais para auxílio no diagnóstico da CLN2.....	17
Tabela 2. Dose e volume de BRINEURA(25).....	23
Tabela 3. Estratégia de busca	25
Tabela 4. Avaliação da qualidade pela ferramenta Newcastle-Ottawa(26).....	27
Tabela 5. Características e resultados do estudo incluído	28
Tabela 6. Escala avaliação clínica da CLN2 (Domínios e Escores)	36
Tabela 7. Avaliação de qualidade pelo GRADE(27).....	43
Tabela 8. Distribuição da população inicial na entrada do modelo (com base na distribuição esperada de pacientes que receberão tratamento para CLN2).....	56
Tabela 9. Propriedades do modelo	58
Tabela 10. Estados de saúde	60
Tabela 11. Domínio Motora, Escala de classificação clínica de CLN2	60
Tabela 12. Domínio da fala, Escala de classificação clínica de CLN2.....	60
Tabela 13. Probabilidades de transição para estados de saúde (estados de saúde de 1 a 7) com base em dados de estudo no nível do paciente.....	67
Tabela 14. Probabilidades de transição para “estabilizadores precoces” (após 16 semanas)	68
Tabela 15. Probabilidades de transição para “estabilizadores tardios” (após 16 semanas)	69
Tabela 16. Probabilidades de transição para estados de saúde (estados de saúde de 8 a 9)	69
Tabela 17. Proporções de eventos adversos	71
Tabela 18. Média dos valores de utilidade de estado de saúde base a partir de estudo de utilidade, após o mapeamento do EQ-5D-5L para o EQ-5D-3L	72
Tabela 19. Cálculo de desutilidade de eventos adversos.....	74
Tabela 20. Informação de dosagem.....	75
Tabela 21. Custos de administração.....	76
Tabela 22. Lista de custos associados a estados de saúde (por unidade).....	77
Tabela 23. Lista de estados de saúde e custos associados no modelo de custo-efetividade, caso base	78
Tabela 24. Custo anual de convulsões	81
Tabela 25. Porcentagem de pacientes experimentando dor, distonia e mioclonia	82

Tabela 22. Custo de medicamentos antiepiléticos por ano	84
Tabela 27. Custo dos medicamentos para distonia por ano	85
Tabela 28. Custo dos medicamentos para mioclonia por ano	86
Tabela 29. Custos de necessitar de um tubo de alimentação	86
Tabela 30. Pressupostos do modelo	88
Tabela 31. Resultado caso base	92
Tabela 32. Estimativa de total de pacientes para os próximos 5 anos:	95
Tabela 33. Informação de dosagem	97
Tabela 34. Custos de administração	98
Tabela 35. Quantidade de pacientes vivos ao longo dos 5 anos avaliados	99
Tabela 34. Resultado do impacto orçamentário	99
Tabela 37. Comparação das escalas Weill Cornell e Hamburg	107
Tabela 38. Escala de classificação clínica de função motora e de linguagem para CLN2(50).	108

Lista de figuras

Figura 1. Linha do tempo da manifestação de sintomas da CLN2 clássica e perda de funções. (6) (14)(16)(17)(18)(19)	15
Figura 2. Algoritmo diagnóstico da CLN2.....	18
Figura 3. Fluxograma PRISMA	26
Figura 4. Escalonamento de dose.....	35
Figura 5. Tempo até o declínio irreversível de 2 pontos ou a pontuação 0 na pontuação do escore motor-linguagem	49
Figura 6. Pontuação no escore motor-linguagem (0–6) (alteração da linha de base comparado à História Natural)	50
Figura 7. Pontuação no escore total (0–12) (alteração da linha de base comparado à História Natural).....	51
Figura 8. Desenho da estrutura do modelo	59
Figura 9. Aplicação das probabilidades de transição entre os estados de saúde de 1 a 7 (caso base).....	66
Figura 10. Análise de sensibilidade univariada por QALY	93
Figura 11. Análise de sensibilidade probabilística	94
Figura 12. Profissionais envolvidos no atendimento de pacientes com a CLN2 e familiares.	112
Figura 13. Configuração do Sistema de infusão.....	119

Glossário de acrônimos

ADA – Anticorpos antidroga

AF – Angiografia com angiofluoresceinografia

CLN2 – Lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2

CLNs – Lipofuscinoses ceróides neuronais

CP – Cuidados paliativos

DAEs – Medicamentos antiepiléticos

EEG – Eletroencefalograma

ERG – Eletrorretinograma

FEI – Fotoestimulação intermitente

ICV – Intracerebroventricular

IgE – Imunoglobulina E específica para o fármaco

IPD – Dados individuais de pacientes

LCR – Liquor ou líquido cefalorraquidiano

LYG – *Life years gained*, ou anos de vida ganhos

ME – Microscopia eletrônica

NAb – Anticorpos neutralizantes

PTC – Parecer Técnico Científico

PV – Perda visual

PVE – Potencial visual equivocado

QALY – *Quality adjusted life years*, ou anos de vida ajustados pela qualidade

RM – Ressonância magnética

TAb – Total de anticorpos antidroga

TCO – Tomografia de coerência óptica

TPP1 – Tripeptidil-peptidase 1

Sumário executivo

Tecnologia: BRINEURA® (alfacerliponase)

Indicação: tratamento da lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2 (CLN2), também conhecida como deficiência da enzima tripeptidil-peptidase 1 (TPP1).

Caracterização da tecnologia: cada frasco-ampola de BRINEURA contém 150 mg de alfacerliponase em 5 mL de solução. Cada mL de solução para infusão contém 30 mg de alfacerliponase. A alfacerliponase é produzida em células de ovário de hamster chinês por tecnologia de DNA recombinante. Excipientes de BRINEURA e da solução de lavagem: fosfato de sódio dibásico heptaidratado, fosfato de sódio monobásico monoidratado, cloreto de sódio, cloreto de potássio, cloreto de magnésio hexaidratado, cloreto de cálcio dihidratado, água para injetáveis.

Pergunta: BRINEURA é eficaz e seguro para tratar CLN2?

Busca e análise de evidências científicas: foi realizada busca estruturada no Medline (Pubmed), EMBASE, Lilacs e Cochrane, em setembro de 2020, utilizando as palavras-chave “BRINEURA” e “cerliponase alfa / alfacerliponase”. Foram incluídos estudos randomizados ou observacionais e revisões sistemáticas com ou sem metanálise que avaliaram o BRINEURA no tratamento da CLN2. Não foram incluídas cartas, editoriais, revisões narrativas, *abstract* e/ou pôster de congresso ou estudos em animais.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Noventa e cinco referências foram obtidas utilizando a estratégia de busca descrita. Com a retirada das duplicatas, foram analisados os títulos e resumos de 85 referências e, posteriormente, o texto completo de 2 referências. Destas, 2 referências foram incluídas na análise(1)(2). Schulz e colaboradores realizaram um estudo multicêntrico aberto (fase I/II) no qual avaliaram a eficácia e segurança de BRINEURA em 24 pacientes diagnosticados com CLN2 por 48 semanas. Os principais desfechos avaliados englobaram o declínio não reversível em dois pontos na escala de avaliação clínica da CLN2 (escores motor e de linguagem combinados), declínio não reversível em dois pontos na escala de avaliação clínica da CLN2 (escore motor), declínio não reversível em dois pontos na escala de avaliação clínica da CLN2 (escore de

linguagem), mudança no escore total de CLN2 (linha de base - 48ª semana), mudança no escore total de CLN2 (linha de base - 96ª semana) e eventos adversos. Os pacientes tratados com BRINEURA foram menos propensos a ter um declínio não reversível de dois pontos no escore combinado motor e de linguagem em comparação ao controle histórico (HZ=0,08; IC 95%: 0,02 - 0,23; $p<0,001$). Este resultado se repetiu para o escore motor (HZ=0,04; IC 95%: 0,00 - 0,29; $p=0,002$) e escore de linguagem (HZ=0,15; IC 95%: 0,04 - 0,52; $p=0,003$) avaliados de forma individual. Os pacientes tratados tiveram também um aumento médio de $0,30 \pm 1,70$ pontos na escala de quatro domínios (escala clínica de avaliação da CLN2) em comparação com uma diminuição de $2,80 \pm 2,04$ pontos nos controles históricos, após 48 semanas de tratamento. Após 96 semanas, o aumento médio do escore total entre os pacientes tratados foi de $0,40 \pm 2,08$ pontos, contra uma queda de $4,30 \pm 2,26$ pontos entre os controles históricos. Todos os pacientes tiveram pelo menos um evento adverso. Os eventos adversos mais comuns incluíram convulsões (96%), febre (71%), vômitos (63%), reações de hipersensibilidade (63%), infecção do trato respiratório superior (54%) e nasofaringite ou rinite (42% cada). Todos os eventos adversos foram resolvidos espontaneamente ou com tratamento médico apropriado, o que permitiu a administração subsequente do medicamento do estudo. O perfil de imunogenicidade de BRINEURA em pacientes com CLN2 após 129 semanas de tratamento (exposição média de 96,4 semanas) sugere que o desenvolvimento de uma resposta de ADA (anticorpo antidroga) a BRINEURA não é preditivo de um perfil de evento adverso ou resultado negativo do tratamento, conforme evidenciado no estudo 190-201/202(2). Estes resultados sustentam o uso de BRINEURA para o tratamento de pacientes com CLN2.

Custo efetividade: A CLN2 é uma doença ultrarrara, neurodegenerativa, grave e fatal. As crianças com CLN2 ficam acamadas, cegas e morrem entre os oito anos de idade e o início da adolescência. A doença ainda pode ser diagnosticada tardiamente, pois apresenta sintomas clássicos de outras doenças (como crises epiléticas)(3)(4)(5)(6)(7)(8). Assim, é de extrema importância a disseminação de conhecimento médico para que os pacientes sejam diagnosticados o mais breve possível e assim serem beneficiados com terapias inovadoras como BRINEURA. Com a adição de BRINEURA para o tratamento de CLN2 no SUS estima-se que haverá aumento de QALY (*quality adjusted life years*, ou anos de vida ajustados pela qualidade) (9,25) e LYG (*life years gained*, ou anos de vida ganhos) (10,67) para os pacientes, com um aumento de custo (R\$ 38.509.606,50 por paciente), resultando em uma razão custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 4.164.899,55/QALY.

Impacto orçamentário: No Brasil, o laboratório do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (SGM/HCPA), que realiza cerca de 90-95% dos diagnósticos no país identificou 25 casos com CLN2 desde 2006, com uma média de 5 novos casos por ano.(9) Aplicando uma taxa de 28% no primeiro ano e de 80% nos anos subsequentes para a estimativa de pacientes que estão vivos e alinhados ao critério de inclusão proposto (entre os escores 6 e 2), a estimativa do impacto orçamentário do uso de BRINEURA no SUS resultou em R\$ 16.552.378,88, R\$ 25.848.343,81, R\$ 34.963.796,88, R\$ 43.880.228,09 e R\$ 52.593.849,38 para os anos 2022, 2023, 2024, 2025 e 2026, respectivamente, gerando um impacto orçamentário total de R\$ 173.838.597,04 ao longo dos 5 anos.

Recomendação/Pedido: De acordo com as orientações da diretriz metodológica para “Elaboração de Pareceres Técnico Científicos(10)”, faz-se aqui a solicitação para uma recomendação favorável à incorporação de BRINEURA para o tratamento da CLN2 no SUS, em virtude da existência de dados publicados que comprovam a eficácia e segurança, ausência de alternativa terapêutica em doença ultrarrara com desfecho fatal.

Apenas um medicamento aprovado existe para tratar a CLN2: BRINEURA. Na ausência de tratamentos direcionados para as causas da doença, o manejo atual limita-se ao alívio sintomático e aos cuidados de suporte até o óbito, quando disponíveis, que amenizam parcialmente os sintomas, mas não atingem as causas e nem interrompem ou desaceleram a progressão da doença.

BRINEURA tem sua efetividade demonstrada em longo prazo por meio de estudos com dados de 4 (quatro) anos, tempo considerado suficiente para a avaliação da tecnologia no contexto de doenças ultrarraras, e semelhante ou até mesmo superior a tecnologias já avaliadas e incorporadas pela CONITEC tanto para outras doenças de depósito lisossômico, como as MPS tipos I, II, IV-A, VI e VII, quanto em outras doenças neurodegenerativas da infância, como a AME. Dessa forma, se fazem relevantes os princípios da equidade e isonomia, a serem aplicados por esta Comissão em linha com as recentes avaliações e decisões em doenças e tecnologias comparáveis.

BRINEURA é a única alternativa terapêutica para uma doença neurodegenerativa que é ultrarrara, grave e fatal, e que atualmente não é tratada no Brasil, sequer com cuidados paliativos compatíveis com o perfil de progressão avançada da CLN2. Por isso, BRINEURA tem o potencial de transformar a história natural da doença e a vida de pacientes que hoje não encontram amparo nas tecnologias que o sistema de saúde brasileiro pode lhes oferecer.

1. Introdução

1.1. Aspectos clínicos e fisiopatológicos da doença

A lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2 (CLN2), também conhecida como deficiência de tripeptidil-peptidase 1 (TPP1), é uma doença autossômica recessiva de depósito lisossômico causada por variantes (mutações) patogênicas no gene *TPP1* (também referido como gene *CLN2*) que resultam em níveis deficientes de enzima tripeptidil peptidase 1 (TPP1). Caracteriza-se como uma doença ultrarrara¹, grave, neurodegenerativa e fatal. (3)(4)(5)(6)(7)(8)

O curso do fenótipo clássico infantil tardia/idade pré-escolar (entre 2-4 anos) da CLN2 é relativamente previsível, com um período em que os sintomas iniciais começam a surgir (estágio inicial), seguido por aproximadamente três anos de declínio neurológico (estágio de progressão rápida) e um período de vários anos de um estado gravemente comprometido até a morte (estágio avançado). (3)(4)(5)(6)(7)(8)

A CLN2 é uma doença que faz parte do grupo das lipofuscinoses ceróides neuronais (CLNs). Até o presente momento, foram identificados 13 genes diferentes associados às CLNs(6). O subtipo CLN2 geralmente se manifesta na infância tardia/idade pré-escolar com convulsões e/ou ataxia, muitas vezes com história de atraso no início da linguagem. (5)(8)(11)

A CLN2 infantil tardia/idade pré-escolar é responsável pela grande maioria (>95%) de pacientes em grandes coortes da CLN2 / deficiência de TPP1(3)(12). A CLN2 tem um curso previsível e rápido, com a perda rápida da função motora e de linguagem(5)(6), ataxia, distúrbios do movimento (mioclonia, distonia e coreia), neurodegeneração progressiva, perda de visão, incapacidade de deglutição; evoluindo, se não tratada, inexoravelmente para estado vegetativo e óbito em torno de dez anos de idade. (5)(11)(13)

O declínio inicial é mais evidente nas funções motoras e de linguagem, começando aproximadamente aos três anos de idade e progredindo por cerca de 2,5 anos, até o

¹ Segundo Classificação Europeia https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2014_536/reg_2014_536_en.pdf

desaparecimento dessas funções(11)(14). Conforme a CLN2 progride, crises epiléticas, que podem ser focais e/ou generalizadas, tônico-clônicas, mioclônicas ou de ausência, tornam-se resistentes ao tratamento com fármacos antiepiléticos. (5)(11)(15)

As crianças com CLN2 ficam acamadas e sem visão, e morrem entre os 8-10 anos de idade e o início da adolescência. (6)(14)(16)(17)(18)(19)

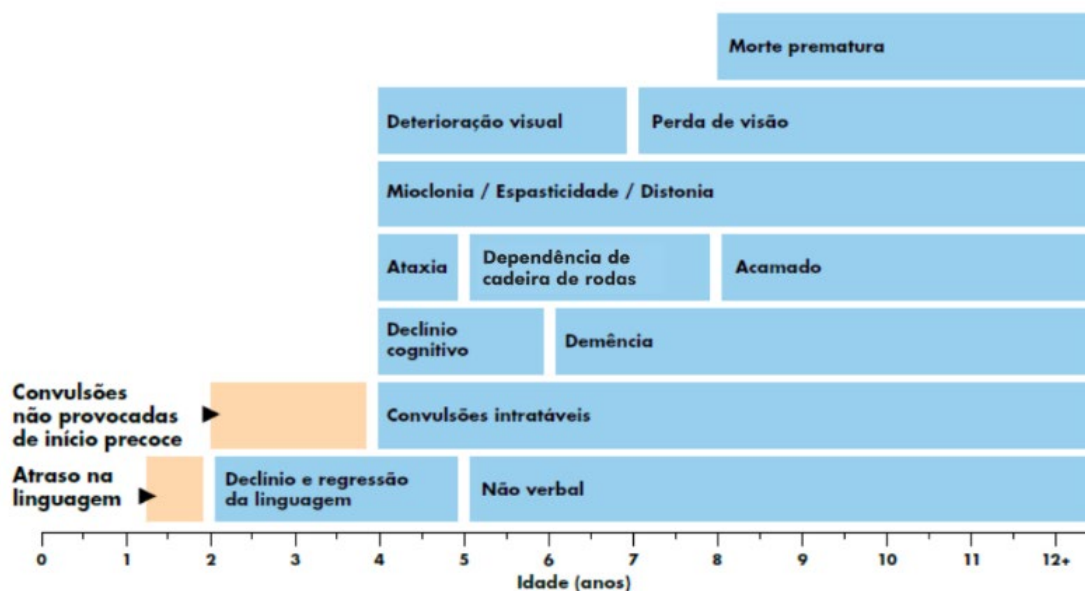
Estudos descrevem a CLN2 de forma muito consistente e previsível: (5)(6)(11)(14)

- As crises epiléticas e, em alguns casos, a ataxia ocorrem em torno de 2-4 anos e são precedidas, na maioria dos casos, por atraso de linguagem;
- Declínio paralelo rápido na função motora e de linguagem têm início ao redor dos 3 anos de idade com perda completa de função ao longo de 2,5 anos;
- A espasticidade dos membros, a hipotonia do tronco e a perda completa de mobilidade independente se estabelecem entre 4 e 6 anos de idade;
- A maioria dos pacientes não consegue sentar-se sem apoio com a idade de 6 anos;
- Além da perda da função motora e da linguagem a partir dos 4 anos de idade, os pacientes passam a ter mioclonias, distonia e espasticidade severa que causam dor e sofrimento;
- O declínio na capacidade visual costuma ocorrer a partir dos 4 anos, idade em que os distúrbios psicomotores progressivos já são evidentes, dificultando o seu reconhecimento. A cegueira ocorre cerca de 3 anos após. O declínio na visão é mais lento que o declínio na capacidade motora e linguística.

As crianças perdem a capacidade de deglutição, o que leva à necessidade de suporte nutricional através de sonda nasogástrica ou gastrostomia.

O curso típico da CLN2 está ilustrado na Figura 1.

Figura 1. Linha do tempo da manifestação de sintomas da CLN2 clássica e perda de funções. (6) (14)(16)(17)(18)(19)



A demonstração da faixa etária são médias para o fenótipo clássico infantil tardio. Os fenótipos atípicos da doença CLN2 podem variar em idade de início, taxa de progressão e manifestações da doença.

Adaptado de: Nickel et al. 2018(17)

A CLN2, como aponta a Figura 1, é uma doença neurodegenerativa da infância de difícil identificação nos primeiros anos de vida e de curso rápido, que impede o paciente de ter uma vida funcional desde muito jovem. Isso, consequentemente, tem um impacto devastador na qualidade de vida dos pais, cuidadores e familiares. (18)

Diferentes publicações têm ressaltado os aspectos temporais da progressão da doença em coortes de pacientes com CLN2 (5)(6)(7)(14)(15). Observa-se consistência entre elas sobre o momento de início dos sintomas, indicando que a CLN2 clássica tem declínio previsível e rápido, independente da etnia ou gênero.(19)

1.2. Aspectos epidemiológicos da doença

A prevalência mundial estimada de CLN2 é de 0,6 a 0,7 casos por milhão de habitantes no norte da Europa. Na Alemanha, estudos recentes baseados exclusivamente em casos geneticamente diagnosticados sugerem prevalência de 0,75 por milhão com 15-20 novos pacientes nascidos a cada ano (0,22 por 100 mil nascidos vivos). Uma vez que as

estimativas epidemiológicas são baseadas em casos identificados e o acesso a neurologistas pediátricos e a genética médica é limitado, é provável que existam casos adicionais não diagnosticados. Entretanto, mesmo que a prevalência verdadeira seja maior do que as estimativas atuais, a CLN2 ainda é uma doença ultrarrara².(20)

A Rede DLD Brasil(21), com sede no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, possui o laboratório do SGM/HCPA que realiza cerca de 90-95 % dos diagnósticos de CLN2 no país. Segundo especialistas da Rede DLD, estima-se que no Brasil devam existir cerca de 80 pacientes com CLN2. Essa estimativa decorre do fato de ser a frequência internacionalmente estimada para a CLN2 (1/400.000) como 10% da frequência estimada para a doença de Gaucher (1/40.000), da qual existem cerca de 800 casos conhecidos no Brasil. Apesar desta estimativa com base epidemiológica, o laboratório do SGM/HCPA identificou apenas 25 casos com CLN2 desde que começou a realizar o teste em 2006, sendo que nos últimos anos têm sido diagnosticados em média 5 novos casos por ano(9). Por ser uma condição ultrarrara, de neurodegeneração rápida e óbito precoce, é provável que ocorra subdiagnóstico no Brasil.

1.3. Diagnóstico

O diagnóstico precoce da CLN2 é um desafio devido à falta de conhecimento sobre a doença e a não especificidade dos sintomas iniciais que dificultam o seu reconhecimento. Na CLN2 é comum um atraso de 2 a 3 anos entre o início dos sintomas e o diagnóstico, sendo que algumas crianças são encaminhadas para terapia fonoaudiológica ou recebem tratamento para crises epiléticas antes do diagnóstico. A maioria dos pacientes é diagnosticada com aproximadamente 5 anos de idade, quando uma perda substancial de função já ocorreu.

O diagnóstico na CLN2 baseia-se na suspeita clínica e em exames laboratoriais. (22) Um grupo de especialistas internacionais afirmou que o padrão-ouro de diagnóstico é a demonstração da atividade deficiente da enzima TPP1 e da identificação de variantes genéticas (mutações) em cada alelo do gene TPP1/CLN2, por meio do sequenciamento

² Segundo Classificação Europeia https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2014_536/reg_2014_536_en.pdf

deste gene(22). As metodologias de diagnóstico enzimático e molecular para a CLN2 estão descritas na Tabela 1 e o algoritmo diagnóstico na Figura 2.

Tabela 1. Exames laboratoriais para auxílio no diagnóstico da CLN2

Teste enzimático para avaliar a atividade de TPP1(22)	
Leucócitos	Tipo de amostra recomendada Pode ser usado quando consistente com os sinais clínicos da CLN2
Amostra de sangue seco em papel filtro (DBS)	Usado como triagem inicial da atividade enzimática da TPP1. Quando alterado, deve ser seguido por análise molecular e/ou confirmação da deficiência de TPP1 nos leucócitos
Fibroblastos (biópsia cutânea)	Pode ser usado quando consistente com os sinais clínicos da CLN2
Teste molecular do gene <i>TPP1</i>(22)	
Sequenciamento do gene	Sequenciamento completo do gene <i>TPP1</i> para análise de mutação
Painel de genes	Painel de genes de acordo com sinais e sintomas (por exemplo, crises epiléticas, ataxia) ou painel de genes de grupo de doenças (por exemplo: CLN, DDL)
Sequenciamento completo do exoma	Sequenciamento e análise de exoma completo

Figura 2. Algoritmo diagnóstico da CLN2



Fonte: Adaptado de: Fietz M et al. 2016 (23)

Avaliações clínicas adicionais podem ser justificadas, como RM do cérebro, TCO/PVE/ERG/AF, e biopsia por ME.

† A atividade da enzima TPP1 pode ser medida nos tipos de amostra como amostras de sangue seco ou saliva. A atividade da enzima PPT1 (doença CLN1) é útil para ser avaliada em conjunto com a atividade da TPP1.

‡ Teste de atividade da enzima TPP1 em outros tipos de amostra também pode ser diagnóstico.

§ Inclui sequenciamento de único gene, painéis de genes, ou sequenciamento de exoma/genoma completo.

EEG, eletroencefalograma; ME, microscopia eletrônica; ERG, eletroretinograma; AF, angiografia com angiofluoresceinografia; FEI, fotoestimulação intermitente; RM, ressonância magnética; CLNs, lipofuscinoses ceroides neuronais; TCO, tomografia de coerência óptica; PVE, potencial visual evocado.

O eletroencefalograma (EEG) com fotoestimulação intermitente (FEI) de baixa frequência é uma avaliação útil para o diagnóstico precoce da CLN2(15). As respostas fotoparoxísticas

(PPR) são comuns em pacientes com CLN2 e apresentam características distinguíveis de PPRs observadas em outras crises epiléticas.(24)

FEI de baixa frequência de fotoestímulos (1-2 Hz) induz em muitos casos o surgimento de ondas agudas occipitais de alta amplitude.(6)(15) A maioria das crianças com a CLN2 apresenta resposta de FEI de baixa frequência(24), mas os achados positivos devem ser confirmados com outros exames laboratoriais, pois nem todas as crianças com a CLN2 apresentam essa resposta.

O diagnóstico diferencial da CLN2 consta no anexo 3 deste dossiê.

1.4. Tratamentos recomendados

Até o presente momento, não existe um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para tratamento da CLN2 no Brasil.

Apenas um medicamento aprovado existe para tratar a CLN2: BRINEURA. Na ausência de tratamentos direcionados para as causas da doença, o manejo atual limita-se ao alívio sintomático e aos cuidados de suporte até o óbito. No anexo 4 desse documento é apresentada uma descrição dos melhores cuidados de saúde para a doença.

1.5. Acompanhamento recomendado

Dada a falta de um guia padronizado para o acompanhamento de pacientes com CLN2 em países latino-americanos e a heterogeneidade da região, um painel de especialistas composto por 11 neurologistas pediátricos da Colômbia, Argentina, Brasil e Chile se reuniu para a criação de um documento com essa finalidade. O objetivo do painel de especialistas foi descrever uma estrutura para acompanhamento padronizado para pacientes com CLN2, com ou sem uso da terapia de reposição enzimática, que pudesse beneficiar tanto os médicos como os pacientes.

Os painelistas realizaram revisão da literatura independente sobre as manifestações clínicas da CLN2 e as ferramentas de acompanhamento utilizadas nas 9 áreas em que as principais manifestações clínicas da doença ocorrem.

Com base nesta revisão e em suas experiências, os especialistas fizeram recomendações nas seguintes áreas: convulsões, movimentos anormais e ataxia, distúrbios do sono e dor, função cognitiva, função visual, audição e fala, função cardíaca, qualidade de vida e função motora. As recomendações incluem as ferramentas mais adequadas para uso no contexto latino-americano, e fornecem orientações de acompanhamento viáveis, aplicáveis em unidades de saúde públicas e privadas. Elas levam em consideração a disponibilidade de recursos de avaliação clínica, tipos de ferramentas (escalas, questionários, testes paraclínicos) e acesso a essas ferramentas em países latino-americanos, bem como outras necessidades regionais e locais definidas pelos especialistas participantes. O guia ainda especifica o grau de recomendação (obrigatório, desejável, opcional, não recomendado), frequência, qual o profissional que deve realizar o teste, e a validação das ferramentas utilizadas.(52)

1.6. Descrição da tecnologia

As informações essenciais sobre a tecnologia estão descritas a seguir. Algumas informações adicionais da bula estão descritas no anexo 5.

1.6.1. Indicação

BRINEURA é indicado para o tratamento da lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2 (CLN2), também conhecida como deficiência de tripeptidil-peptidase 1 (TPP1).(25)

1.6.2. Apresentação farmacêutica

Embalagem contendo 3 frascos-ampola: 2 frascos-ampola de BRINEURA 150 mg/5 mL (30 mg /mL) contendo 150 mg de alfacerliponase em 5 mL de solução para infusão e 1 frasco-ampola contendo 5 mL de solução de lavagem.(25)

1.6.3. Composição

Cada frasco-ampola de BRINEURA contém 150 mg de alfacerliponase em 5 mL de solução. Cada mL de solução para infusão contém 30 mg de alfacerliponase.

Excipientes de BRINEURA e da solução de lavagem: fosfato de sódio dibásico heptaidratado, fosfato de sódio monobásico monoidratado, cloreto de sódio, cloreto de potássio, cloreto de magnésio hexaidratado, cloreto de cálcio di-hidratado, água para injetáveis.(25)

1.6.4. Mecanismo de ação

A alfacerliponase é uma forma recombinante da tripeptidil-peptidase humana 1 (rhTPP1). A alfacerliponase é uma pró-enzima proteolítica inativa (zimógeno) que é ativada no lisossomo. A alfacerliponase é absorvida por células-alvo e transportada para os lisossomos através do receptor de manose-6-fosfato cátion-independente (CI-MPR, também conhecido como receptor M6P/IGF2). O perfil de glicosilação da alfacerliponase resulta em captação celular consistente e vetorização lisossômica para ativação.

A enzima proteolítica ativada (rhTPP1) cliva os tripeptídeos do N-terminal da proteína-alvo sem especificidade conhecida para substratos. Níveis reduzidos ou nenhuma atividade da TPP1 causam a CLN2, resultando em neurodegeneração, perda de função neurológica e morte durante a infância.(25)

1.6.5. Contraindicação

Reação anafilática com ameaça à vida causada pelo princípio ativo ou por qualquer um dos excipientes, se a nova administração não for bem-sucedida.

Pacientes com CLN2 com derivações ventrículo-peritoneais.

BRINEURA não pode ser administrado quando há sinais de extravasamento agudo do dispositivo de acesso intracerebroventricular, falha do dispositivo ou infecção relacionada ao dispositivo.(25)

1.6.6. Posologia e modo de usar

BRINEURA só deve ser administrado por um profissional de saúde treinado, com conhecimento na administração intracerebroventricular.

A dose recomendada é de 300 mg de alfacerliponase administrada uma vez a cada duas semanas, por via intracerebroventricular.

Em pacientes com menos de 2 anos de idade, recomendam-se doses mais baixas. Vide seção de população pediátrica.

O pré-tratamento dos pacientes com anti-histamínicos com ou sem antipiréticos é recomendado 30 a 60 minutos antes do início da infusão.

A continuação do tratamento em longo prazo deve passar por uma avaliação clínica regular para saber se os benefícios superam os riscos potenciais para os pacientes. (25)

Ajustes de dose

Pode ser necessário ajustar a dose para pacientes que possam ser intolerantes à infusão. A dose pode ser reduzida em 50% e/ou a velocidade de infusão pode ser diminuída.

Se a infusão for interrompida devido a uma reação de hipersensibilidade, pode ser reiniciada a aproximadamente metade da velocidade de infusão inicial na qual ocorreu a reação.

A infusão deve ser interrompida e/ou a velocidade reduzida em pacientes que, a critério do médico responsável pelo tratamento, apresentam um possível aumento da pressão intracraniana durante a infusão, conforme sugerido por sintomas como dor de cabeça, náuseas, vômitos ou inconsciência. Essas precauções são particularmente importantes em pacientes com menos de 3 anos de idade. (25)

População pediátrica

A segurança e a eficácia de BRINEURA em crianças com menos de 3 anos ainda não foram estabelecidas. Estão disponíveis dados limitados em crianças de 2 anos e nenhum dado de estudo clínico está disponível para crianças menores de 2 anos de idade. A posologia proposta para crianças menores de 2 anos foi estimada com base na massa cerebral.

O tratamento com BRINEURA foi iniciado em crianças de 2 a 8 anos de idade em estudos clínicos. Há dados limitados para pacientes com mais de 8 anos de idade. O tratamento deve se basear nos benefícios e riscos para o paciente, conforme avaliado pelo médico.

A posologia selecionada para os pacientes é baseada na idade no momento do tratamento e deve ser ajustada de acordo (vide Tabela 2). Em pacientes com menos de três anos de idade, a dose recomendada está de acordo com a posologia utilizada no estudo clínico em andamento 190-203. (25)

Tabela 2. Dose e volume de BRINEURA(25)

Faixas etárias	Dose total administrada a cada duas semanas (mg)	Volume da solução de BRINEURA (mL)
Nascimento até < 6 meses	100	3,3
6 meses a < 1 ano	150	5
1 ano a < 2 anos	200 (primeiras 4 doses) 300 (doses subsequentes)	6,7 (primeiras 4 doses) 10 (doses subsequentes)
2 anos ou mais	300	10

Modo de usar

Uso intracerebroventricular. (25)

2. Parecer técnico científico (PTC)

2.1. Contexto

2.1.1. Objetivo

O objetivo deste PTC foi localizar evidências sobre a eficácia e segurança de BRINEURA para o tratamento da CLN2, segundo a pergunta de pesquisa estabelecida, baseada no acrônimo PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcome):

P = CLN2, também conhecida como deficiência da enzima TPP1.

I = BRINEURA

C = aberto³

O = segurança e eficácia

A seguinte pergunta clínica foi formulada: BRINEURA é eficaz e seguro para tratar a CLN2?

2.1.2. Motivação para a elaboração do Parecer Técnico Científico

A motivação para a elaboração deste PTC é a submissão de BRINEURA à CONITEC, para o processo de análise para o pedido de incorporação de BRINEURA no tratamento da CLN2, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2.2. Bases de dados consultadas

Uma busca estruturada no Medline (Pubmed), EMBASE, Lilacs e Cochrane, foi realizada em setembro de 2020, utilizando as palavras-chave e filtros apresentados na Tabela 3.

³ Na ausência de tratamentos direcionados para as causas da doença, o manejo atual limita-se ao alívio sintomático e aos cuidados de suporte até o óbito. Dessa forma, optou-se por manter o comparador em aberto, podendo ser nenhum tratamento, ou cuidados paliativos apenas.

Tabela 3. Estratégia de busca

Base	Estratégia	Resultado
Medline (Pubmed)	brineura OR cerliponase alfa	15
EMBASE	'brineura'/exp OR brineura OR 'cerliponase alfa'/exp OR 'cerliponase alfa' OR (cerliponase AND alfa)"	70
Lilacs	brineura OR "cerliponase alfa"	1
Cochrane Library	brineura OR cerliponase alfa	9
TOTAL		95

2.3. Seleção dos estudos

Os critérios de inclusão de estudos foram: estudos clínicos ou revisões sistemáticas, que avaliassem a BRINEURA no tratamento de doença CLN2. Não foram incluídos cartas, editoriais, revisões narrativas, estudos em animais ou abstracts de congressos.

Os desfechos clínicos priorizados para análise foram:

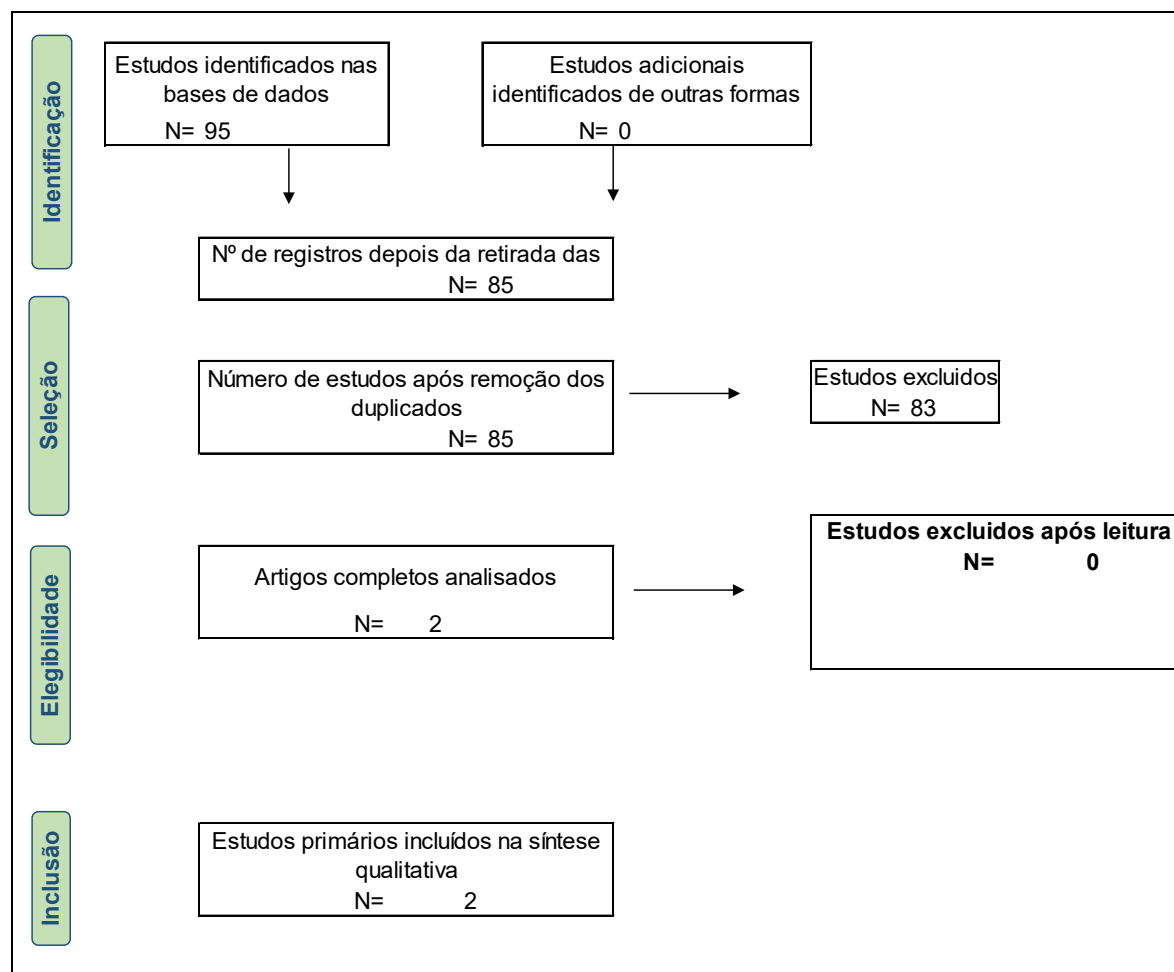
- Declínio não reversível em dois pontos na escala de avaliação clínica da CLN2 (escores motor e de linguagem combinados);
- Declínio não reversível em dois pontos na escala de avaliação clínica da CLN2 (escore motor);
- Declínio não reversível em dois pontos na escala de avaliação clínica da CLN2 (escore linguagem);
- Mudança no escore total da CLN2 (linha de base - semana 48);
- Mudança no escore total da CLN2 (linha de base - semana 96);
- Imunogenicidade
- Eventos adversos.

Foi aplicado um questionário para avaliação de qualidade metodológica para avaliar de forma padronizada as informações contidas no estudo. Utilizou-se a escala Newcastle-Ottawa(26) para a avaliação do estudo incluído. Posteriormente, ponderou-se a qualidade da evidência para cada desfecho priorizado na análise de acordo com a metodologia GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)(27).

2.4. Caracterização dos estudos selecionados

Noventa e cinco referências foram obtidas utilizando a estratégia de busca descrita. Com a retirada das duplicatas, foram analisados os títulos e resumos de 85 referências e, posteriormente, o texto completo de 2 referências. Destas, 2 referências foram incluídas na análise(1)(2) (Figura 3). As duas referências foram incluídas na análise, e serão descritas nas próximas seções.

Figura 3. Fluxograma PRISMA



2.5. Avaliação crítica dos estudos selecionados

As duas publicações incluídas foram baseadas no estudo 190–201/202, um estudo multicêntrico fase 1/2, e no estudo de coorte que foi avaliado pela ferramenta Newcastle-Ottawa e apresentou boa qualidade metodológica (Tabela 4).

Tabela 4. Avaliação da qualidade pela ferramenta Newcastle-Ottawa(26)

Newcastle-Ottawa: Escala de acesso de qualidade para estudos de coorte	Estudo 190–201/202(1)(2)
Seleção	
1. Representatividade da Coorte exposta (1 ponto)	
a) Verdadeiramente representativa da média	
b) Um pouco representativa da média, crianças, receptores de cuidados paliativos (somente uma doença por categoria, por exemplo, câncer) grupo selecionado de usuários, por exemplo, certas coberturas de seguro, idade específica.	1
c) Não há descrição de derivação da coorte	
2. Seleção da coorte não exposta (1 ponto)	
a) Selecionada da mesma comunidade que a coorte exposta	
b) Selecionada a partir de uma fonte diferente	0
c) Não há descrição de derivação da coorte não exposta	
3. Determinação da exposição (1 ponto)	
a) Registro seguro (por exemplo, registros cirúrgicos, créditos/sistema de cobrança)	1
b) Entrevistas estruturadas	
c) Autorrelato escrito	
d) Sem descrição	
4. Demonstração que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo (1 ponto)	
a) Sim	1
b) Não	
Comparabilidade	
1. Comparabilidade da coorte baseada no desenho e análise (2 pontos)	
a) Controles do estudo por sexo, exposição ao programa (sobrevivência), doença.	
b) Controle de estudos para qualquer fator (por exemplo, status socioeconômico, educação, geografia, etc.). Este critério pode ser modificado para indicar controle específico para um segundo fator importante.	1
Desfecho	
1. Determinação do desfecho (1 ponto)	
a) Avaliação cega independente	
b) Registro acoplado	1
c) Autorrelato	
d) Sem descrição	
2. O seguimento foi suficiente para a ocorrência dos desfechos (1 ponto)	
a) Sim, se a duração média do seguimento for ≥ 90 dias (escolha um adequado período de seguimento para o desfecho de interesse)	1
b) Não, se a duração média do seguimento for < 90 dias, ou não está claro.	
3. Adequação de acompanhamento das coortes (1 ponto)	
a) Seguimento completo - todos os indivíduos	
b) Perdas de seguimento com improvável introdução de viés - pequeno número perdido $\leq 20\%$ (selecione um adequado %) seguimento, ou descrição daqueles perdidos.	1
c) Taxa de seguimento $< 80\%$ (selecione um adequado%) e sem descrição das perdas.	
d) Nenhuma declaração	
NE	7

2.6. Síntese dos resultados

As características e resultados dos estudos estão descritos na tabela a seguir (Tabela 5).

Tabela 5. Características e resultados do estudo incluído

Estudo	Delineamento	População	Resultados
<p>Schulz 2018(1)</p> <p>NCT01907087 e NCT02485899</p> <p>Estudo 190-201</p> <p>Estudo multicêntrico (Alemanha, Itália, Estados Unidos e Reino Unido)</p>	<p>Estudo aberto, fase 1/2</p> <p>Seguimento: 48 semanas (fase aberta). Os pacientes que completaram as 48 semanas e tiveram um escore do <i>CLN2 Clinical Rating Scale</i> maior que zero foram alocados para uma fase de extensão de 240 semanas.</p> <p>Objetivo: avaliar segurança e eficácia do tratamento com BRINEURA em pacientes com CLN2</p> <p>Dose: escalonamento de dose iniciado com 30 mg, 100 mg ou 300 mg a cada 2 semanas.</p> <p>Desfechos: declínio não reversível em dois pontos no CLN2 <i>Clinical Rating Scale</i> (escore motor-linguagem combinado), declínio não reversível em dois pontos no CLN2 <i>Clinical Rating Scale</i> (escore motor), declínio não reversível em dois pontos no CLN2 <i>Clinical Rating Scale</i> (escore linguagem), mudança no escore total da CLN2 (linha de base - semana 48), mudança no escore total da CLN2 (linha de base - semana 96), e eventos adversos.</p>	<p>Pacientes com CLN2 com idade entre 3 e 16 anos. (N=24 pacientes) e pacientes controles escolhidos da base de dados "<i>Dementia Childhood</i>" (N= 42).</p>	<p>Declínio não reversível em 2 pontos na escala avaliação clínica da CLN2 (escore motor-linguagem combinado)</p> <p>Pacientes tratados foram menos propensos do que os controles históricos a ter um declínio não reversível de 2 pontos neste escore combinado. (HR=0,08; IC 95%: 0,02 - 0,23; p<0,001).</p> <p>Declínio não reversível em 2 pontos na escala avaliação clínica da CLN2 (escore motor)</p> <p>Pacientes tratados foram menos propensos do que os controles históricos a ter um declínio não reversível de 2 pontos no escore motor (HR=0,04; IC 95%: 0,00 - 0,29; p=0,002).</p> <p>Declínio não reversível em 2 pontos na escala avaliação clínica da CLN2 (escore linguagem)</p> <p>Pacientes tratados foram menos propensos do que os controles históricos a ter um declínio não reversível de 2 pontos no escore linguagem. (HR=0,15; IC 95%: 0,04 - 0,52; p=0,003)</p> <p>Tempo mediano até um declínio não reversível de 2 pontos na escala avaliação clínica da CLN2 (motor-linguagem)</p> <p>O tempo mediano até um declínio não reversível de 2 pontos no escore motor-linguagem não foi alcançado entre os pacientes tratados, e foi de 345 dias (49,3 semanas) entre os controles histórico. 9% dos pacientes tratados tiveram um declínio de 2 pontos em 345 dias.</p> <p>Mudança média (valor basal - semana 49) no escore motor-linguagem</p> <p><i>Grupo tratado (23 pacientes):</i> - 0,2.</p>

Estudo	Delineamento	População	Resultados
			<p><i>Grupo controle (42 pacientes): -1,9 entre os controles históricos.</i></p> <p>Mudança média (valor basal - semana 97) no escore motor-linguagem <i>Grupo tratado (23 pacientes): -0,5.</i> <i>Grupo controle (42 pacientes): -2,8.</i></p> <p>Mudança média (valor basal - semana 49) no escore de 4 domínios (motor, linguagem, visão e convulsões) <i>Grupo tratado (23 pacientes): +0,3.</i> <i>Grupo controle (42 pacientes): -2,8.</i></p> <p>Mudança média (valor basal - semana 97) no escore de 4 domínios (motor, linguagem, visão e convulsões) <i>Grupo tratado (23 pacientes): +0,4.</i> <i>Grupo controle (42 pacientes): -4,3.</i></p> <p>Taxa média não ajustada de declínio na pontuação na escala motor-linguagem (48 semanas) <i>Grupo tratado (23 pacientes): 0,27 ± 0,35 pontos.</i> <i>Grupo controle (42 pacientes): 2,12 ± 0,98</i> Diferença: 1,85 ± 0,21 pontos (IC 95%: 1,51 - 2,18; p<0,001).</p> <p>Taxa de declínio ajustada (linha de base - semana 48) para as covariáveis (idade, escore motor-linguagem e genótipo) <i>Grupo tratado (23 pacientes): 0,38 ± 0,10 pontos.</i> <i>Grupo controle (42 pacientes): 2,06 ± 0,15 pontos.</i> Diferença média: 1,68 pontos (IC 95%: 1,29 - 2,06; p<0,001).</p>

Estudo	Delineamento	População	Resultados
			<p>Diminuição média (linha de base - semana 48) para pontuação no score motor-linguagem (comparação de 17 pares combinados de crianças) <i>Grupo tratado (17 pacientes):</i> diminuição de 0,20 ± 0,67 pontos. <i>Grupo controle (17 pacientes):</i> diminuição de 1,90 ± 1,23.</p> <p>Diminuição média (linha de base - semana 96) para pontuação no score motor-linguagem (comparação de 17 pares combinados de crianças) <i>Grupo tratado (17 pacientes):</i> diminuição de 0,50 ± 0,71 pontos. <i>Grupo controle (17 pacientes):</i> diminuição de 2,80 ± 1,10.</p> <p>Mudança no score total da CLN2 (linha de base - semana 48) <i>Grupo tratado:</i> aumento médio de 0,30 ± 1,70 pontos. <i>Grupo controle:</i> diminuição de 2,80 ± 2,04.</p> <p>Mudança no score total da CLN2 (linha de base - semana 96) <i>Grupo tratado:</i> aumento médio de 0,40 ± 2,08 pontos. <i>Grupo controle:</i> diminuição de 4,30 ± 2,26.</p> <p>Alteração percentual média no volume de substância cinzenta (linha de base - semana 96) <i>Grupo tratado:</i> diminuição de 12,4 ± 9,2% (redução anualizada de 6,7% - uma redução de 10,5% no primeiro ano e 3,3% em o segundo ano). <i>Grupo controle:</i> não medido.</p>

Estudo	Delineamento	População	Resultados
			<p>Eventos adversos</p> <p>Não houve mortes. Nenhuma interrupção ocorreu por eventos adversos.</p> <p>O tratamento de infecções relacionadas ao dispositivo resultou em atrasos de tratamento em 2 pacientes (8%).</p> <p>Todos os pacientes tiveram pelo menos um evento adverso.</p> <p><i>Eventos adversos comuns</i></p> <p>Os eventos adversos mais comuns foram convulsões (96%), febre (71%), vômitos (63%), reações de hipersensibilidade (63%), infecção do trato respiratório superior (54%) e nasofaringite (42%) e rinite (42%).</p> <p>10 pacientes tiveram eventos adversos de grau 1 ou 2, 14 pacientes tiveram eventos adversos de grau 3 ou superior, e apenas um paciente teve um evento adverso grau 4 (estado de mal epilético não provocado, que ocorreu 7 dias após a última infusão e durou 45 minutos).</p> <p><i>Eventos adversos graves</i></p> <p>55 eventos adversos graves relatados em 20 pacientes. 11 eventos foram relacionados ao medicamento ou ao dispositivo intraventricular.</p> <p>Os eventos adversos graves mais comuns foram hipersensibilidade (29%), infecção do trato respiratório superior (21%), crises epiléticas (17%), faringite (17%), gastroenterite (13%), febre (8%) e afecções relacionadas ao aparelho. Infecção (8%).</p>

Estudo	Delineamento	População	Resultados
			<p>Todos os eventos adversos foram resolvidos espontaneamente ou com tratamento médico apropriado, o que permitiu a administração subsequente do medicamento do estudo.</p> <p>Doze pacientes (50%) tiveram 34 eventos adversos relacionados ao dispositivo, dos quais 5 eventos foram de grau 3 em 4 pacientes.</p>
<p>Cherukuria et al. 2018(2)</p> <p>NCT01907087 e NCT02485899</p> <p>Estudo 190-201</p> <p>Estudo multicêntrico (Alemanha, Itália, Estados Unidos e Reino Unido)</p>	<p>Estudo aberto, fase 1/2</p> <p>Seguimento: 48 semanas (fase aberta). Os pacientes que completaram as 48 semanas e tiveram um escore do <i>CLN2 Clinical Rating Scale</i> maior que zero foram alocados para uma fase de extensão de 129 semanas.</p> <p>Objetivo: avaliar o perfil de imunogenicidade de BRINEURA em pacientes com CLN2</p> <p>Dose: escalonamento de dose iniciado com 30 mg, 100 mg ou 300 mg a cada 2 semanas.</p> <p>Desfechos: Total de anticorpos antidroga (TAb) e imunoglobulina E específica para o fármaco (IgE) nos soros, TAb e anticorpos neutralizantes (NAb) no líquido cefalorraquidiano; Alteração da pontuação da escala motor-linguagem da linha de base de 300 mg (a última observação antes da primeira infusão de 300 mg) até a última observação registrada antes da data de corte dos dados; Eventos adversos.</p>	<p>Pacientes com CLN2 com idade entre 3 e 16 anos. (N=24 pacientes) e pacientes controles escolhidos da base de dados "<i>Dementia Childhood</i>" (N= 42).</p>	<p>Total de TAb: a resposta total dos anticorpos antidroga (linha de base até a semana 133) foi detectada em 6/24 (25%) pacientes. Os índices foram mantidos em dois pacientes e declinaram para indetectáveis em quatro pacientes na semana 133. Os títulos variaram de 0 a 3350 (média=35, mediana=0, pico=3350, n=6) em pacientes positivos para anticorpos antidroga no líquido cefalorraquidiano durante 133 semanas. Os índices de TAb variaram de 0 a 299.000 (média=22.490, mediana=133, pico=299.000, n=19) durante semanas 73–133 de dosagem estável em indivíduos soropositivos para ADA (anticorpo antidroga).</p> <p>NAb: índices de NAb para alfacerliponase não foram detectados no líquido cefalorraquidiano de nenhum dos 6 pacientes positivos para o TAb. Uma resposta de TAb no soro foi detectada em 19/24 (79%) pacientes (primeira resposta detectada na semana 5); os índices foram mantidos em 12 pacientes e diminuíram em sete pacientes na semana 133. Dos sete pacientes que tinham índices de TAb séricos em declínio, cinco voltaram a ser indetectáveis na semana 133 ou anterior.</p> <p>Mudança na pontuação da escala motor-linguagem: a distribuição de pacientes que ou ganharam um ponto na escala de motor-linguagem ou permaneceram estáveis no tratamento versus</p>

Estudo	Delineamento	População	Resultados
			<p>aqueles que declinaram pelo menos um ponto na escala não foi correlacionado com a presença ou ausência de positividade da ADA. Os dados indicam que não há correlação estatisticamente significativa entre o resultado do tratamento e a resposta sérica da ADA.</p> <p>Eventos adversos:</p> <p>Catorze dos 24 (58%) pacientes experimentaram um ou mais eventos adversos - a maioria foi de grau 1 (58%) ou grau 2 (28%); cinco eventos de grau 3 (14%) foram experimentados por 3 de 24 (13%) pacientes. O evento adverso mais comumente relatado foi a pirexia (17/24).</p>

Schulz et al. (2018)(1)

Schulz e colaboradores realizaram um estudo multicêntrico aberto (fase I/II) no qual avaliaram a eficácia e segurança de BRINEURA em 24 pacientes diagnosticados com CLN2 por 48 semanas. (1)

Os pacientes elegíveis tinham entre 3 e 16 anos, e receberam o diagnóstico da doença CLN2 por médicos especialistas. A pontuação na escala “CLN2 *Clinical Rating Scale*” foi utilizada como critério de inclusão para estes pacientes⁴.(1)

Todos os pacientes incluídos tiveram uma pontuação combinada de 3 a 6 nos domínios “motor” e “linguagem” da escala de avaliação clínica da CLN2. A combinação desses dois domínios varia de 0 a 6, com 0 representando nenhuma função e 3 representando a função normal. Adicionalmente, os pacientes deveriam ter pontuação de pelo menos 1 em cada um dos dois domínios.(1)

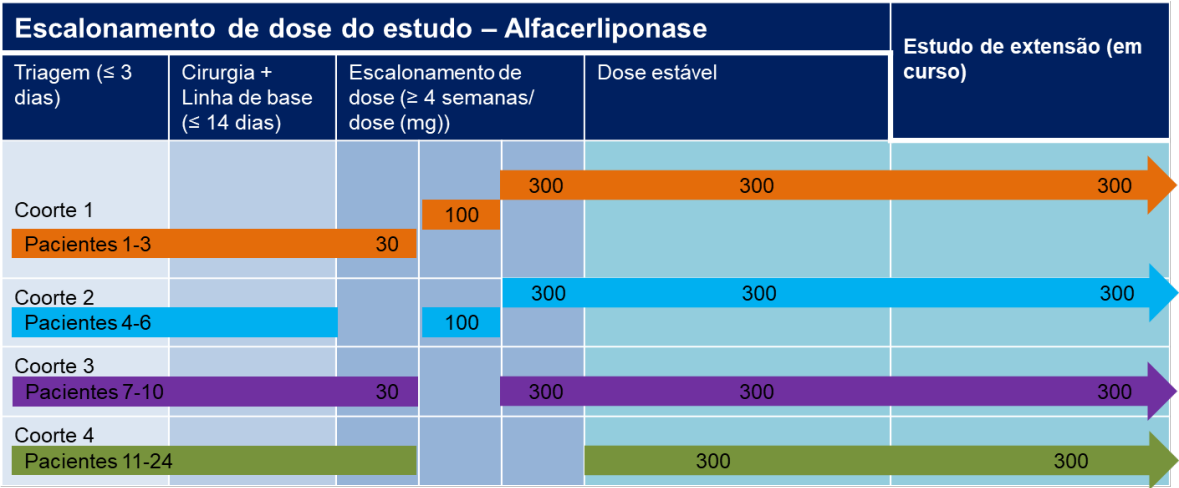
Os critérios de exclusão foram presença de outra doença ou doença neurológica hereditária que poderia ter causado declínio cognitivo; terapias anteriores com células-tronco, terapia gênica ou terapia de reposição enzimática para CLN2; contraindicações para neurocirurgia ou para ressonância magnética (RM); estado motor generalizado epilético ou infecção grave dentro de quatro semanas antes do início do tratamento; e hipersensibilidade conhecida a qualquer componente do medicamento do estudo.(1)

BRINEURA foi administrado seguindo uma fase de escalonamento de dose: os pacientes poderiam ter iniciado a dose 30 mg, 100 mg ou 300 mg a cada duas semanas, em um esquema que pretendia estabelecer um perfil de efeito colateral aceitável. Durante a fase de escalonamento da dose, os pacientes receberam pelo menos duas infusões em cada nível de dose (figura 4). Esta fase foi seguida por um período de 48 semanas em que os pacientes receberam uma dose estável de 300 mg a cada duas semanas. Até o momento em que todos os pacientes receberam a primeira dose de 300 mg, 3 pacientes haviam reduzido para pontuações de 2 ou 1, ressaltando o rápido declínio nestes pacientes. Vinte

⁴ A descrição completa desta escala, incluindo-se os instrumentos que serviram de base para sua concepção, está no Anexo 1.

dos pacientes tinham uma pontuação combinada “motor” e “linguagem” de 3 ou 4 de 6. No momento do início do regime de 300 mg de alfacerliponase as pontuações dos pacientes variaram de 1 a 6 (mediana, 3). Um paciente abandonou o estudo após receber uma dose do medicamento. Este paciente não foi incluído na análise de eficácia, mas foi incluído na análise de segurança.(1)

Figura 4. Escalonamento de dose



Fonte: Adaptado de Schulz et al., 2018. (1)

Os pacientes que completaram 48 semanas de fase aberta com um escore maior que zero (Tabela 6) foram elegíveis para uma fase de extensão com duração de 240 semanas (300 mg de BRINEURA administrado a cada duas semanas). Uma base de dados chamada DEM-CHILD (*Dementia in Childhood database*), que inclui crianças diagnosticadas com doença CLN2 em vários países do mundo, serviu como grupo de controle histórico (42 pacientes cujos critérios de seleção estão no anexo 2). (1)

Tabela 6. Escala avaliação clínica da CLN2 (Domínios e Escores)

Escore	Domínio: Motor	Domínio: Linguagem	Domínio: Visão	Domínio: Convulsões (tônico-clônica generalizada)
3	Marcha aparentemente normal. Não apresenta quedas ou ataxia proeminente.	Linguagem aparentemente normal, inteligível e adequada à idade. Nenhum declínio observado ainda.	Aparentemente normal (pega objetos desejáveis).	Sem convulsões no período de 12 semanas.
2	Marcha independente (definida pela capacidade de andar sem suporte por 10 passos). É certo que terá instabilidade e poderá ter quedas intermitentes.	A linguagem tornou-se reconhecidamente anormal: algumas palavras inteligíveis, pode formar frases curtas para transmitir conceitos, solicitações ou necessidades. Esta pontuação significa o declínio de um nível anterior de habilidade (do máximo individual alcançado pela criança).	Preensão não coordenada de objetos.	1 a 2 convulsões no período de 12 semanas.
1	Requer assistência externa para andar ou pode apenas engatinhar.	Difícilmente compreensível. Poucas palavras inteligíveis.	Reage à luz.	3 convulsões no período de 12 semanas.
0	Não pode mais andar ou engatinhar.	Nenhuma palavra ou vocalização inteligível.	Nenhuma reação a estímulos visuais.	> 3 convulsões no período de 12 semanas.

Fonte: Adaptado de Schulz et al., 2018. (1)

O desfecho primário de eficácia foi o tempo até o primeiro declínio não reversível de dois pontos na escala avaliação clínica da CLN2, medindo as habilidades motoras e de linguagem, ou até a obtenção de um escore motor-linguagem combinado de 0, em comparação com o tempo no grupo controle histórico. (1)

A mesma análise foi realizada, individualmente, para os escores de linguagem e motor. O desempenho foi avaliado durante um período de pelo menos 96 semanas, durante as quais os pacientes receberam a dose de 300 mg de BRINEURA nos estudos primário e de extensão.

Foi feita uma análise na qual os pacientes que receberam a intervenção foram pareados em uma relação 1:1, com 17 pacientes do controle histórico⁵. Totalizou-se 17 pares

⁵ Pacientes que tinham os valores mais próximos em relação ao escore basal motor-linguagem, idade (dentro de três meses) e genótipo (número igual de alelos comuns c.622C → T e c.509-1G → C).

combinados para análise da mudança na pontuação total⁶ da escala avaliação clínica da CLN2. (1)

Outros desfechos foram avaliados: volume de massa cinzenta do cérebro (uso de RM de alta resolução) e incidência de eventos adversos. (1)

A duração média (\pm desvio padrão) do tratamento com qualquer dose de BRINEURA foi de 117 ± 33 semanas (intervalo de 1 a 161). A duração média na dose de 300 mg foi de 115 ± 30 semanas (variação de 1 a 145). Os pacientes na população de eficácia receberam 99% de todas as doses planejadas. Todos os pacientes que prosseguiram no estudo receberam a dose de 300 mg por 96 semanas. (1)

Pacientes tratados foram menos propensos do que os controles históricos a ter um declínio não reversível de dois pontos no escore combinado motor-linguagem (HZ=0,08; IC 95%: 0,02 - 0,23; $p<0,001$). Este resultado se repetiu para o escore motor (HZ=0,04; IC 95%: 0,00 - 0,29; $p=0,002$) e escore de linguagem (HZ=0,15; IC 95%: 0,04 - 0,52; $p=0,003$) avaliados de forma individual. (1)

O tempo mediano até declínio de dois pontos no escore da escala motor-linguagem não foi alcançado entre os pacientes tratados, e foi de 345 dias (49,3 semanas) entre os controles históricos. Nove por cento dos pacientes tratados tiveram um declínio de dois pontos em 345 dias. (1)

A taxa média não ajustada de declínio na pontuação da escala motor-linguagem por 48 semanas foi de $0,27 \pm 0,35$ pontos entre os 23 pacientes tratados, em comparação com $2,12 \pm 0,98$ entre os 42 controles históricos, uma diferença de $1,85 \pm 0,21$ pontos (IC 95%: 1,51 - 2,18; $p<0,001$). (1)

Na comparação de 17 pares, os pacientes tratados tiveram diminuição média desde o início do escore motor-linguagem de $0,20 \pm 0,67$ pontos após 48 semanas de tratamento, em comparação com diminuição de $1,90 \pm 1,23$ pontos entre os controles históricos durante o

⁶ Quatro domínios (habilidades motoras, linguagem, visão e convulsão) que variam de zero a 12; com zero indicando nenhuma função e 3 representando função normal em cada um dos quatro domínios (tabela 7).

mesmo período. Após 96 semanas, a diminuição média do escore motor-linguagem foi de $0,50 \pm 0,71$ pontos entre os pacientes tratados e de $2,80 \pm 1,10$ pontos entre os controles históricos. (1)

Os pacientes tratados tiveram aumento médio de $0,30 \pm 1,70$ pontos na escala de quatro domínios (escala avaliação clínica da CLN2) em comparação com uma diminuição de $2,80 \pm 2,04$ pontos nos controles históricos, após 48 semanas de tratamento. Após 96 semanas, o aumento médio do escore total entre os pacientes tratados foi de $0,40 \pm 2,08$ pontos, contra uma queda de $4,30 \pm 2,26$ pontos entre os controles históricos. (1)

A alteração percentual média no volume de substância cinzenta para o grupo de pacientes tratados foi uma diminuição de $12,4\% \pm 9,2\%$ (linha de base - semana 96), o que representou redução anualizada de $6,7\%$ (redução de $10,5\%$ no primeiro ano e $3,3\%$ em no segundo ano). Este desfecho não foi avaliado no controle histórico. (1)

A análise de segurança incluiu 24 pacientes, incluindo um paciente que abandonou o tratamento, por questões familiares, depois de uma dose do medicamento. Não houve mortes e nenhuma interrupção do estudo ocorreu devido a um evento adverso. (1)

Todos os pacientes tiveram pelo menos um evento adverso. Os eventos adversos mais comuns englobaram convulsões (96%), febre (71%), vômitos (63%), reações de hipersensibilidade (63%), infecção do trato respiratório superior (54%) e nasofaringite ou rinite (42% cada). Dez pacientes (42%) tiveram um evento adverso com gravidade máxima de grau 1 ou 2; 14 pacientes (58%) tiveram pelo menos um evento adverso de grau 3 ou superior. Houve um evento adverso grave de grau 4 (estado epilético não provocado, que ocorreu 7 dias após a última infusão e durou 45 minutos). (1)

Cinquenta e cinco eventos adversos graves foram relatados em 20 pacientes (83%). Segundo os pesquisadores, apenas 11 foram relacionados ao medicamento ou ao dispositivo intraventricular. Os eventos adversos graves mais comuns foram hipersensibilidade (29%), infecção do trato respiratório superior (21%), crises epiléticas (17%), faringite (17%), gastroenterite (13%), febre (8%) e afecções relacionadas ao dispositivo de acesso intracerebroventricular (8%). Todos os eventos adversos foram

resolvidos espontaneamente ou com tratamento médico apropriado, o que permitiu a administração subsequente do medicamento do estudo. (1)

Cherukuri et al (2018) (2)

Na publicação de Cherukuri et al (2018), os mesmos 24 pacientes foram avaliados quanto à imunogenicidade a BRINEURA.

Os desfechos primários englobaram a resposta dos anticorpos antidroga (ADA) a BRINEURA medida pelo total de anticorpos antidroga (TAb) no soro e no líquido cefalorraquidiano, e anticorpos neutralizantes (NAb) no mesmo líquido. As amostras de soro e de líquido cefalorraquidiano foram coletadas antes da primeira infusão de BRINEURA obedecendo as seguintes sequências:

- De quatro em quatro semanas durante o período de aumento da dose;
- No início e a cada quatro semanas durante o período de dose estável;
- A cada 12 semanas durante o estudo de extensão através do corte preliminar de dados.

Examinaram-se as associações potenciais com eventos adversos de hipersensibilidade e/ou anafilaxia para explorar o impacto da imunogenicidade na segurança. A imunoglobulina E específica para o fármaco (IgE)⁷ também foi medida no soro. Além disso, TAb e NAb⁸ foram medidos no líquido cefalorraquidiano (local alvo da atividade enzimática) para determinar se a resposta de ADA afetava a eficácia clínica.

A eficácia clínica foi avaliada no estudo de extensão por meio da alteração na pontuação⁹ da escala motor-linguagem da linha de base de 300 mg (a última observação antes da primeira infusão de 300 mg) até a última observação registrada antes da data de corte dos dados. Eventos adversos potenciais foram nomeados usando a ampla Hipersensibilidade

⁷ O teste de IgE específico para o fármaco foi realizado em amostras de soro coletadas no início e não antes de 8 h após ou após a próxima infusão após evento adverso de grau 3 ou superior ou anafilaxia.

⁸ O teste de NAb foi realizado em amostras de linha de base de líquido cefalorraquidiano e em amostras de líquido cefalorraquidiano subsequentes que tiveram resultados positivos para TAbs.

⁹ Medida a cada 8 semanas durante a dosagem de 300 mg.

Padronizada *MedDRA Query*¹⁰ e a ampla reação algorítmica anafilática SMQ. Os eventos adversos foram classificados por gravidade usando os critérios de terminologia comum para eventos adversos.

A resposta dos anticorpos antidroga (resposta do total de anticorpos antidroga no líquido cefalorraquidiano) da linha de base até a semana 133 foi detectada em 6/24 (25%) pacientes¹¹. Os índices foram mantidos em dois pacientes e declinaram para indetectáveis em quatro pacientes na semana 133. Os índices variaram de zero a 3350 (média=35, mediana=0, pico=3350, n=6) em pacientes positivos para ADA no líquido cefalorraquidiano durante 133 semanas.

Os índices de NAb para BRINEURA não foram detectados no líquido cefalorraquidiano de nenhum dos seis pacientes positivos para o TAb. Uma resposta de TAb no soro foi detectada em 19/24 (79%) pacientes (primeira resposta detectada na semana 5); os índices foram mantidos em 12 pacientes e diminuíram em sete pacientes na 133ª semana. Dos sete pacientes que tinham índices de TAb séricos em declínio, cinco voltaram a ser indetectáveis na semana 133 ou anterior. Os índices de TAb variaram de 0 a 299.000 (média=22.490, mediana=133, pico=299.000, n=19) durante 73–133 semanas de dosagem estável em pacientes ADA-positivos.

Na fase de extensão, a mudança de 300 mg (linha de base até o último escore da escala de motor-linguagem disponível) foi avaliada nos pacientes ADA-positivos e ADA-negativos. A distribuição de pacientes que ou ganharam um ponto na escala de motor-linguagem ou permaneceram estáveis no tratamento versus aqueles que declinaram pelo menos um ponto na escala não foi correlacionada com a presença ou ausência de positividade de ADA. Os dados indicam que não há correlação estatisticamente significativa entre o resultado do tratamento e a resposta sérica de ADA.

Uma análise mais aprofundada do relacionamento com subdomínios individuais da escala de classificação da CLN2 não revelou associações entre a média do índice sérico de TAb

¹⁰ As Perguntas MedDRA Estandarizadas [SMQ - Standardised MedDRA Queries] são agrupamentos de termos da terminologia MedDRA que se relacionam com uma condição médica definida ou uma área de interesse. As SMQ destinam-se a facilitar a identificação e a recuperação de relatórios de segurança de casos individuais potencialmente relevantes(28)

¹¹ 13ª semana - primeiro momento para o início da positividade.

dos pacientes e sua mudança de linha de base até a última pontuação motora ou linguagem disponível. Os dados indicam que não há correlação estatisticamente significativa entre o resultado do tratamento e a resposta sérica de ADA.

Para determinar o impacto da imunogenicidade na segurança, os autores examinaram as relações entre a TAb e a IgE específica do fármaco e a incidência e gravidade dos eventos adversos. A incidência de eventos adversos em indivíduos ADA-negativos (cinco eventos em cinco indivíduos) e em indivíduos ADA-positivos (31 eventos em 19 pacientes) foi de 1,0 e 1,6; respectivamente, ao longo de 133 semanas.

Em pacientes ADA-positivos, os índices séricos e médios de TAb foram analisados em todas as visitas para associações com a incidência e gravidade de eventos adversos. Primeiro, o número de eventos relatados foi analisado em relação ao índice médio de TAb no soro dos pacientes durante o curso do tratamento. Esta análise foi feita para avaliar se um maior número de eventos adversos, independentemente da gravidade, estava associado a um índice médio maior de TAb no decurso do tempo de tratamento individual do paciente.

Em seguida, criou-se uma variável categórica com base no número de eventos experimentados durante o estudo (0 versus ≥ 1) - os resultados mostraram que não houve correlação estatisticamente significativa entre ter experimentado um evento adverso e a duração do tratamento ($r = -0,14$) ou o índice sérico médio de TAb, sugerindo que os pacientes com maiores índices de TAb não eram mais propensos a ter evento adverso. Catorze dos 24 (58%) pacientes experimentaram um ou mais eventos adversos - a maioria foi de grau 1 (58%) ou grau 2 (28%); cinco eventos de grau 3 (14%) foram experimentados por 3 de 24 (13%) pacientes.

Diante dos resultados apresentados, o perfil de imunogenicidade de BRINEURA em pacientes com CLN2 após 129 semanas de tratamento (exposição média de 96,4 semanas) sugere que o desenvolvimento de uma resposta de ADA a BRINEURA não é preditivo de um perfil de evento adverso ou resultado ruim do tratamento, conforme evidenciado no estudo 190-201/202. Estes resultados apoiam a utilização do tratamento com BRINEURA em pacientes com CLN2.

2.7. Qualidade da evidência

Ponderou-se a qualidade da evidência para cada desfecho priorizado na análise de acordo com a metodologia GRADE, conforme mencionado anteriormente. A Tabela 7 apresenta este resultado.

Tabela 7. Avaliação de qualidade pelo GRADE(27)

Desfecho clínico	Nº de estudos	Delineamento do estudo ¹²	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação ¹³	Nível de evidência do desfecho
Declínio não reversível em 2 pontos na escala CLN2 Clinical Rating Scale (escore motor-linguagem combinado)	1	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	altamente suspeito	⊕○○○ MUITO BAIXA
Declínio não reversível em 2 pontos na escala CLN2 Clinical Rating Scale (escore motor)	1	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	altamente suspeito	⊕○○○ MUITO BAIXA
Declínio não reversível em 2 pontos na escala CLN2 Clinical Rating Scale (escore linguagem)	1	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	altamente suspeito	⊕○○○ MUITO BAIXA
Mudança no score total de CLN2 (linha de base - 48ª semana)	1	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	altamente suspeito	⊕○○○ MUITO BAIXA
Mudança no score total de CLN2 (linha de base - 96ª semana)	1	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	altamente suspeito	⊕○○○ MUITO BAIXA
Eventos adversos	2	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	altamente suspeito	⊕○○○ MUITO BAIXA
Imunogenicidade	1	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	altamente suspeito	⊕○○○ MUITO BAIXA

O resultado da força de recomendação muito baixa pelo GRADE deve-se a 2 pontos em específico: desenho do estudo e financiamento pela indústria farmacêutica. Para interpretar este resultado, alguns aspectos da doença precisam ser levados em consideração:

¹² Estudo intervencional não randomizado. Na metodologia GRADE só há opção de escolha entre estudo randomizado ou observacional, portanto foi classificado como observacional.

¹³ Viés de publicação altamente suspeito = estudo patrocinado e analisado pela empresa fabricante do medicamento.

- A CLN2, é uma doença ultrarrara¹⁴, que tem um curso previsível e rápido, com perda rápida de função motora e de linguagem(5)(6), ataxia, distúrbios do movimento (mioclonia, distonia e coreia), neurodegeneração progressiva, perda de visão, incapacidade de deglutição; evoluindo, se não tratada, inexoravelmente para estado vegetativo e óbito em torno de dez anos de idade. (5)(11)(13)
- A prevalência mundial estimada de CLN2 é de 0,6 a 0,7 por milhão de habitantes no norte da Europa. Na Alemanha, estudos recentes baseados exclusivamente em casos geneticamente diagnosticados sugerem prevalência de 0,75 por milhão com **15-20 novos pacientes nascidos a cada ano** (0,22 por 100 mil nascidos vivos).
- **Existe apenas um medicamento aprovado para tratar a CLN2: BRINEURA.** Na ausência de tratamentos direcionados para as causas da doença, **o manejo atual limita-se ao alívio sintomático e aos cuidados de suporte até o óbito**, quando disponíveis, que amenizam parcialmente os sintomas, mas não atingem as causas e nem interrompem ou desaceleram a progressão da doença.
- A via de administração de BRINEURA, pela via intracerebroventricular, fez com que aspectos éticos considerados no desenho dos estudos clínicos não favorecessem a administração de placebo, e a consequente randomização, pois seria necessário realizar o procedimento de implantação de cateter e a realização de infusões quinzenais durante todo o andamento do estudo.

Em resumo, a CLN2 é uma doença ultrarrara com 15-20 novos pacientes nascidos a cada ano, grave, fazendo com que as crianças fiquem acamadas e sem visão, é neurodegenerativa, fatal e sem tratamento ativo atualmente disponível no SUS.

Diante dessas características e dos aspectos éticos do desenvolvimento de estudos clínicos randomizados controlados com comparador ativo em uma doença rara e a atual disponibilidade apenas de tratamento paliativo, a força de recomendação do GRADE foi afetada.

¹⁴ Segundo Classificação Europeia https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2014_536/reg_2014_536_en.pdf

No entanto, o desenho de estudo aplicado, comparando os mesmos desfechos na linha do tempo do braço da intervenção com um grupo de história natural da doença, extraído da base de dados *DEM-CHILD NCL database*, que foi devidamente qualificada pareando-se os pacientes de acordo com as características basais (idade, genótipo e pontuação nas escalas de avaliação clínica) da população no braço da intervenção, permitiu minimizar o risco de viés inerente às características expostas acima, de uma forma não reconhecida ou capturada pela metodologia de avaliação GRADE. Dessa forma, entende-se que os desenhos de estudo apresentados no programa clínico de BRINEURA estejam de acordo com a melhor qualidade de evidência possível para este cenário de doença e intervenção.

(1)

2.8. Recomendação/pedido

De acordo com as orientações da diretriz metodológica para “Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos(10)”, solicita-se a recomendação favorável à incorporação de BRINEURA no tratamento da CLN2 no Sistema Único de Saúde (SUS), devido à:

- comprovação de eficácia e perfil de segurança adequado;
- demonstração de efetividade da terapia em longo prazo por meio de estudos com dados de 4 (quatro) anos, tempo considerado suficiente para a avaliação da tecnologia no contexto de doenças ultrarraras, e semelhante ou até mesmo superior a tecnologias já avaliadas e incorporadas pela CONITEC tanto para outras doenças de depósito lisossômico, como as MPS tipos I, II, IV-A, VI e VII, quanto em outras doenças neurodegenerativas da infância, como a AME;
- princípios de equidade e isonomia da avaliação desta Comissão perante os recentes processos de tomada de decisão mencionados no item anterior;
- ausência de alternativa terapêutica para uma doença neurodegenerativa ultrarrara, grave e fatal, que atualmente não é tratada, resultando assim em uma intervenção potencialmente transformadora na sua história natural e na vida dos pacientes pediátricos acometidos por ela, bem como de suas famílias; e
- limitação do impacto orçamentário em função do número reduzido de pacientes no Brasil.

2.9. Considerações finais, dados de longo prazo e Evidências de Mundo Real (RWE)

A CLN2 é uma doença ultrarrara, neurodegenerativa grave e fatal. As crianças com CLN2 ficam acamadas e cegas, e morrem entre oito anos de idade e o início da adolescência. A doença ainda pode ser diagnosticada tardiamente, pois apresenta sintomas clássicos de outras doenças (como crises epilépticas). Tem estágios claros e previsíveis(3)(4)(5)(6)(7)(8):

- Estágio inicial (sintomas iniciais, como convulsões, dificuldades motoras e de linguagem);
- Estágio de progressão rápida (aproximadamente três anos de declínio neurológico);
- Estágio avançado (período de vários anos de um estado gravemente comprometido até a morte em torno do meio da adolescência).

Os especialistas internacionais compartilham objetivos comuns no manejo da doença CLN2, que vão além do gerenciamento médico do paciente e se estendem ao apoio da família além da vida da criança afetada. Estes objetivos podem ser resumidos em quatro pilares:

- Manejo clínico da criança;
- Qualidade de vida da criança e da família;
- Apoio da família;
- Cuidados de fim de vida (cuidados paliativos). (19)

Um estudo sobre o impacto da doença CLN2 em 19 famílias no Reino Unido e na Alemanha com base em pesquisas domiciliares e grupos de discussão demonstrou os amplos desafios de cuidar e viver com uma criança com doença CLN2, bem como o impacto grave da doença CLN2 em cuidadores, irmãos e famílias como um todo(29). Destacam-se, ainda, os seguintes pontos:

- **Impacto físico, emocional e psicológico em cuidadores e famílias:** Cuidadores relataram que cuidar de uma criança com doença CLN2 é desgastante. Foram relatadas perturbações do sono, dores nas costas, ansiedade, depressão e exaustão, bem como dificuldades em cuidar da própria saúde diante dos cuidados

de uma criança afetada pela doença(29). Os cuidadores relataram o difícil impacto emocional do cuidado. As famílias mencionaram que a jornada para estabelecer um diagnóstico correto pode demorar até dois anos, resultando em sentimento de raiva e frustração. Além dos enormes encargos emocionais para as famílias, os cuidadores primários relataram gastar 96 horas prestando cuidados em uma semana habitual e normalmente dormem apenas 5 horas por noite. (29)

- **Impacto nas relações familiares:** Algumas famílias relataram um impacto em suas relações familiares, com alguns membros da família distanciando-se desde o diagnóstico da criança, enquanto outras famílias se aproximaram. Um impacto sobre os irmãos também foi mencionado, com alguns relatos sobre as dificuldades dos irmãos não afetados entenderem o que estava errado com o irmão afetado pela doença. Cuidadores também relataram dificuldades no compartilhamento de tempo e atenção entre as crianças. Irmãos não afetados mostraram frustração e sentimentos relacionados à exclusão. (29)

O apoio recebido pelas famílias varia consideravelmente, alguns relataram isolamento, enquanto outros receberam muito apoio. Um cuidador descreveu sentir-se muito isolado, pois era pai solteiro e não possuía rede de apoio familiar. As famílias relataram também extrema dificuldade em empurrar cadeiras de rodas pela cidade, e abdicaram de passeios externos. (29)

Alguns cuidadores discutiram o impacto da compreensão do curso da doença e suas esperanças de que seu filho viva o maior tempo possível. Ao descrever os impactos positivos de cuidar de uma criança com a CLN2, um cuidador relatou ter aprendido muito com outras famílias em uma situação semelhante, e alguns cuidadores relataram mudanças em suas concepções de vida, bem como aprendizados sobre as limitações impostas pelas adversidades. (29)

Em outras medidas de saúde e bem-estar, os cuidadores (cuidadores britânicos e alemães combinados) relataram uma satisfação de vida significativamente menor, menor felicidade com seu parceiro, e uma média de 73,45 horas de atendimento por semana (1,32 horas por noite) em comparação com os pais de filhos não enfermos ou incapacitados da mesma idade. (29)

BRINEURA é uma terapia de reposição enzimática para a enzima lisossômica tripeptidil-peptidase 1 (TPP1) que é funcionalmente deficiente na CLN2 devido a variantes patogênicas/mutações no gene *TPP1*.

BRINEURA é uma terapia inovadora no manejo clínico da doença, auxiliando no fortalecimento dos pilares essenciais para a administração terapêutica e psicossocial da doença, como exposto anteriormente.

A efetividade de BRINEURA em longo prazo foi demonstrada por meio de estudos com dados de 4 (quatro) anos, tempo suficiente para a avaliação de uma tecnologia no contexto de doenças ultrarraras. Outras tecnologias para o tratamento de doenças de depósito lisossômico já foram avaliadas e incorporadas pela CONITEC com tempos de estudos semelhantes ou até mesmo inferiores aos realizados para BRINEURA, como para a mucopolissacaridose (MPS) tipo VII e a atrofia muscular espinhal (AME) 5q tipos I e II.

Os resultados clínicos de BRINEURA demonstram menor declínio das funções motoras e de linguagem do que o esperado pela história natural da doença. Além disso, o perfil de imunogenicidade de BRINEURA em pacientes com CLN2 após 129 semanas de tratamento sugere que o desenvolvimento de uma resposta de anticorpos antidroga (ADA) a BRINEURA não é preditivo de um perfil de evento adverso ou resultado ruim do tratamento, conforme evidenciado no estudo 190-201/202.

Adicionalmente, BRINEURA é a única alternativa terapêutica para uma doença neurodegenerativa que é ultrarrara, grave e fatal, e que atualmente não é tratada no Brasil, sequer com cuidados paliativos compatíveis com o perfil de progressão avançada da CLN2. Por isso, BRINEURA tem o potencial de transformar a história natural da doença e a vida de pacientes que hoje não encontram amparo nas tecnologias que o sistema de saúde brasileiro pode lhes oferecer.

Dados de longo prazo: 4 anos de seguimento dos principais estudos (30)

Os resultados de 4 anos de acompanhamento do estudo 190-201/202 que foi apresentado em formato de pôster no 16º Annual World Symposium em fevereiro de 2020, Orlando, FL, EUA, mostrou que o BRINEURA® administrado por infusão intracerebroventricular a cada 14 dias foi bem tolerada, uma vez que nenhum paciente interrompeu o tratamento devido a eventos adversos e o tempo de seguimento foi em média de 246 semanas (intervalo de 0,1 a 274 semanas). O benefício do tratamento é persistente após 4 anos de uso de BRINEURA, com uma redução superior a 8 vezes no risco de perda de 2 pontos ou pontuação 0 na escala da linguagem motora (HR= 0,12; Figura 5), atenuação na perda de função motora e da linguagem em comparação com pacientes com uma coorte histórica (Figura 6 e Figura 7). Houve menos relato de convulsão pelos pacientes ao longo do tempo. Eventos adversos, incluindo reações de hipersensibilidade e infecções relacionadas ao dispositivo intracerebroventricular, foram bem gerenciados enquanto os indivíduos eram mantidos no estudo.(30)

Figura 5. Tempo até o declínio irreversível de 2 pontos ou a pontuação 0 na pontuação do escore motor-linguagem

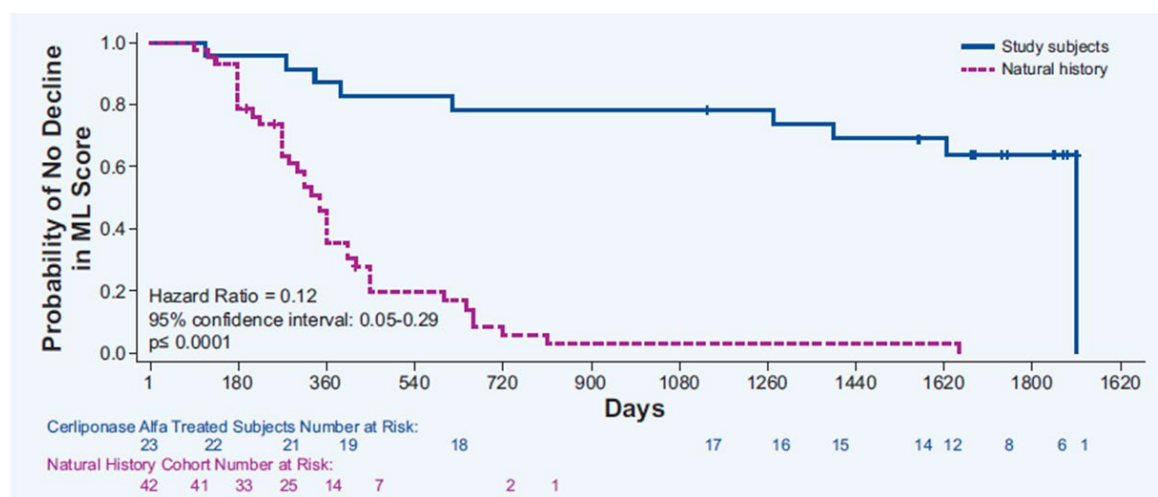
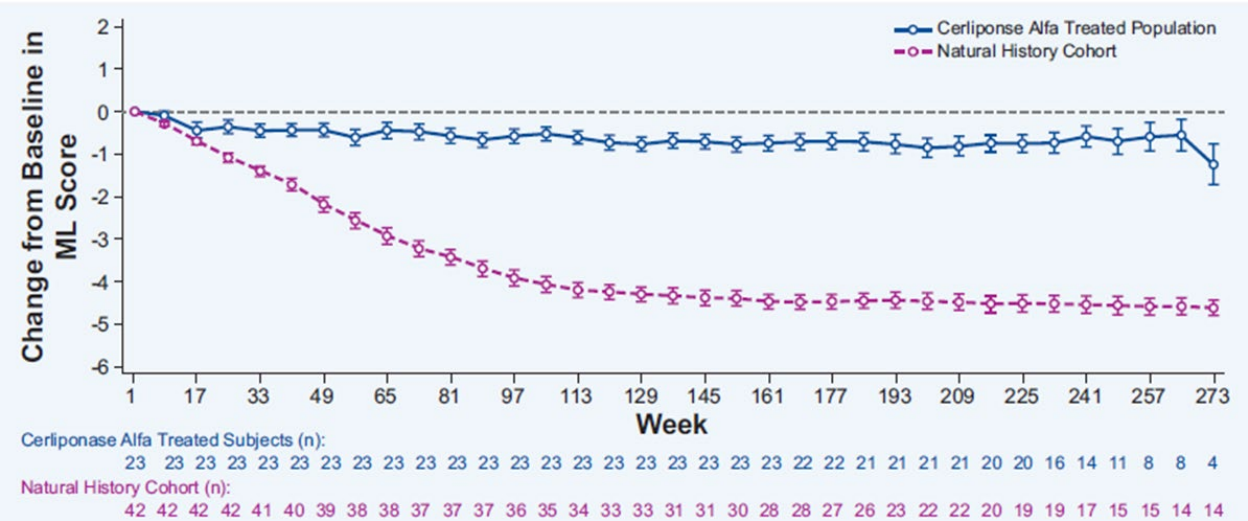


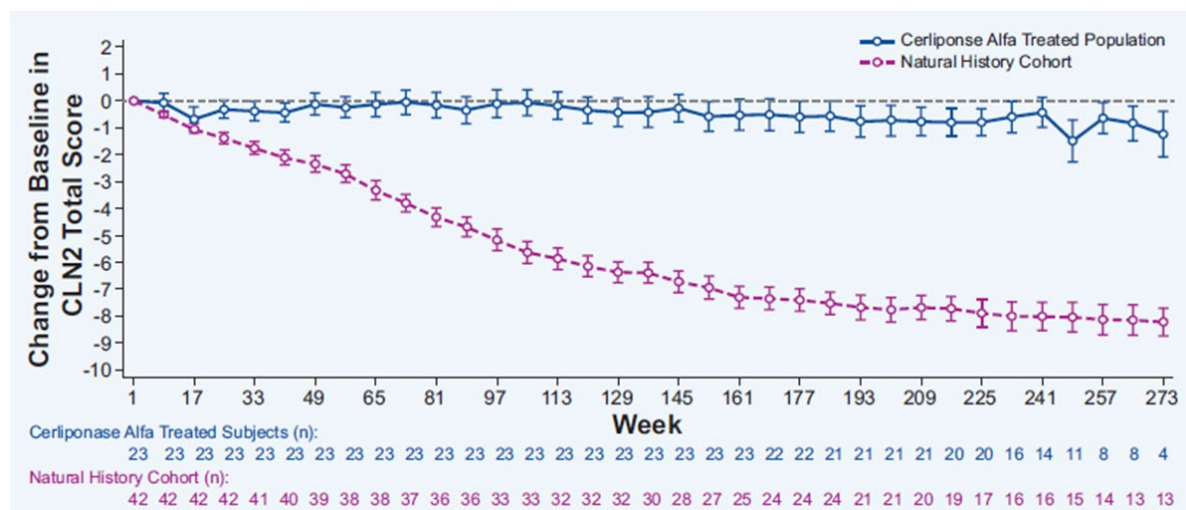
Figura 6. Pontuação no escore motor-linguagem (0–6) (alteração da linha de base comparado à História Natural)



A Figura 6 mostra a mudança média na pontuação motor-linguagem ao longo do tempo para a população tratada com BRINEURA (linha azul) e pacientes não tratados de história natural (linha vermelha). O número de pacientes na população tratada é muito pequeno na última observação registrada à semana 273, o que interfere na análise do declínio na pontuação observado neste ponto. Ademais, dados futuros devem mostrar se este declínio foi revertido ou não.

A pontuação total na escala de classificação clínica para CLN2 (entre 0-12) inclui quatro domínios (funções motora e de linguagem, visão e convulsões). O escore de convulsão depende da medicação anticonvulsivante e dos cuidados do paciente. O curso de tempo da perda de visão é atrasado em comparação com as perdas motoras e de linguagem na maioria das crianças com doença CLN2. Portanto, o escore motor-linguagem foi escolhido como o desfecho primário, com o escore total fornecendo evidências adicionais de eficácia (1). Os resultados vistos na Figura 7 demonstram efeito significativo e persistente do tratamento com BRINEURA.

Figura 7. Pontuação no escore total (0–12) (alteração da linha de base comparado à História Natural)



Portanto, espera-se que BRINEURA colabore no retardamento da progressão da CLN2 e, consequentemente, possa diminuir a mortalidade e melhorar a qualidade de vida do paciente e da sua rede de apoio.

Evidências de Mundo Real (RWE – *Real World Evidence*): Efetividade em mundo real da cerliponase alfa – uma série de casos em pacientes colombianos (53)

Espitia Segura e colaboradores acompanharam oito pacientes colombianos com diagnóstico confirmado de CLN2 que tiveram acesso ao tratamento com BRINEURA, e publicaram uma série de casos com o objetivo de descrever as características destes pacientes e relatar o impacto do tratamento. Os pacientes permaneceram em acompanhamento clínico e multidisciplinar por 24 meses antes e 24 meses depois do início do tratamento.

Dos oito pacientes, cinco apresentavam fenótipo atípico e tiveram início dos sintomas aos 48 meses de idade, e três apresentavam fenótipo clássico, com início dos sintomas aos 24 meses de idade. Dentre todos os pacientes tratados com BRINEURA, nenhum apresentou eventos adversos graves ou declínio de mais de dois pontos na escala de avaliação clínica de CLN2 durante o acompanhamento após o início do tratamento.

Os autores reforçaram a importância do diagnóstico precoce e do início ágil do tratamento, e concluíram que a terapia com BRINEURA foi viável, bem tolerada pelos pacientes e bem

aceita pelos cuidadores deste país latino-americano, gerando um impacto positivo na qualidade de vida e nos desfechos clínicos destes pacientes com CLN2.(53)

2.10. Parecer dos especialistas brasileiros

Dra. Carolina Fischinger

Especialização, CRM: Genética Médica, CRM 22250-RS

Vínculos de atuação e participação em sociedades: Presidente da Sociedade Brasileira de Genética Médica (SBGM) [2016 – 2018]

“A CLN2 é caracterizada por deterioração neurológica progressiva, epilepsia refratária, perda de visão, distúrbios motores e morte precoce de crianças afetadas. Enquanto várias estratégias terapêuticas estão atualmente sendo exploradas como opções de tratamento para distúrbios genéticos fatais, há, atualmente, apenas um medicamento clinicamente aprovado que demonstrou atenuar efetivamente a progressão e de uma forma específica a evolução clínica dessa condição neurodegenerativa. A alfacerliponase é uma forma recombinante da tripeptidil-peptidase humana 1 (rhTPP1) que age como pró-enzima proteolítica inativa (zimógeno) que é ativada no lisossomo. A alfaceroliponase é absorvida por células-alvo e transportada para os lisossomos através do receptor de manose-6-fosfato, onde é ativada pela remoção de um prosseguimento para se tornar a forma proteolítica de TPP1, que cliva os tripeptídeos das proteínas. Esta atividade proteolítica é o que reduz o acúmulo do lipopigmento depositado patologicamente no lisossomal e que está intimamente associado ao processo neurodegenerativo da doença. Ensaios clínicos de fase I / II, a administração intracerebroventricular de alfacerliponase demonstrou atenuar significativamente a progressão do declínio motor e de linguagem em crianças com doença CLN2 (NCT01907087). Considerando a gravidade da doença, rapidez de sua progressão, letalidade, resultados significativos da nova tecnologia terapêutica, em 2017, a alfaceroliponase tornou-se o primeiro tratamento aprovado mundialmente para a doença CLN2. Há nítidos benefícios da implantação dessa nova tecnologia terapêutica para os pacientes Brasileiros afetados por essa grave doença metabólica hereditária, modificando, dessa forma, a história natural da doença.”

Dra. Maria Luiza Manreza

Especialização, CRM: Neurologia, CRM 17097-SP

Vínculos de atuação e participação em sociedades: Coordenadora da Comissão Científica da Sociedade Brasileira de Neurologia Infantil (SBNi) [2020 – 2021]

“A ceroid lipofuscinose tipo 2 é uma doença hereditária degenerativa devastadora que acomete crianças normais levando-as ao óbito em um período variável de tempo. Neste período gera enorme sofrimento não apenas para a criança, mas também para toda a família. Neste período determina ainda gastos consideráveis à família e à sociedade. A evolução da medicina observada nos últimos anos possibilitou tratamento capaz de deter a evolução dos sintomas. A análise das evidências demonstra tratar-se de um tratamento exequível e efetivo. Diante dos fatos acredito que esta terapia deva ser disponibilizada para crianças com CLN2. Estaremos possibilitando a elas melhor qualidade de vida e a perspectiva de um futuro.”

Dr. Alexandre Fernandes

Especialização, CRM: Neurologia Pediátrica, CRM 588664-RJ

Vínculos de atuação e participação em sociedades: Membro da Comissão de Ensino da Sociedade Brasileira de Neurologia Infantil (SBNi) [2020 – 2021]

“A CLN2 é uma doença genética, degenerativa e inexoravelmente fatal. A letalidade clínica é precedida do óbito social e emocional da criança e de sua família, na medida em que essa doença ceifa a qualidade de vida do paciente e daqueles que dele cuidam. Até o presente momento nos restava oferecer apenas tratamentos paliativos para esses indivíduos e suas famílias, mas o desenvolvimento dessa terapia de reposição enzimática se mostrou eficaz em desacelerar a evolução dessa doença, retardando a chegada do paciente ao estágio avançado onde só lhe resta a vida vegetativa e de baixa qualidade. O diagnóstico e o início da terapia em fases intermediárias de evolução, com pontuação entre 3 e 6 nas escalas motor-linguagem, permitiu uma desaceleração da velocidade de progressão da CLN2 nos pacientes tratados em comparação com o controle histórico. Em um contexto clínico, isso significa dizer que foi permitido a esses pacientes permanecerem em um estágio intermediário de evolução da doença durante mais de um ano, gozando de uma vida ainda com qualidade e sem dor.

Considerando as limitações éticas e metodológicas da realização de ensaios clínicos com uma doença rara, de curso fatal e cujo grupo controle foi a coorte de evolução da história natural, a presente evidência é a melhor que pode ser obtida até o momento e parece não haver razão técnica para impedir ou retardar o acesso dessa tecnologia aos cidadãos brasileiros. Sem dúvida, à medida que novos pacientes puderem ser tratados e incluídos nos ensaios de fase III e IV mais informações e mais evidências virão à tona. O impacto da incorporação dessa tecnologia no SUS deve considerar a raridade de sua ocorrência. Uma vez que sua incidência é estimada e não existem dados brasileiros confiáveis da incidência de CLN2, a previsão de casos novos/ano é relativamente baixa, isso tende a causar um impacto menor no sistema independentemente do custo individual de cada tratamento."

3. Custo-efetividade

3.1. Métodos

Adaptou-se um modelo de custo-efetividade desenvolvido para o processo de incorporação de BRINEURA na Escócia. Esta adaptação consiste em reunir dados da literatura e do cenário brasileiro sobre os recursos utilizados para o tratamento da CLN2, desta forma foi realizado no dia 21 de janeiro de 2019 e no dia 08 de maio de 2020, dois painéis Delphi com especialistas brasileiros:

- Doutora Carolina Fischinger
- Doutora Maria Luiza Manreza
- Doutor Alexandre Fernandes

Os dados colhidos neste painel estão identificados como “opinião de especialistas brasileiros”. No modelo também se encontram dados provenientes da opinião de especialistas internacionais consultados durante o processo de construção do modelo econômico originalmente para uso no Reino Unido e posterior adaptação para outros países, estes dados são denominados “dados de especialistas internacionais”.

3.1.1. População em estudo e subgrupos

A população considerou pacientes com diagnóstico confirmado da CLN2 e que esteja entre os escores CLN2 6 e 2.

Na série de casos de 8 pacientes de CLN2 colombianos em uso de BRINEURA reportada por Espitia Segura e colaboradores, é demonstrada a estabilização na progressão da doença mesmo em pacientes que iniciaram a terapia com escore CLN2 de 2, confirmando o impacto positivo do tratamento sobre o curso e a progressão da doença (53).

Embora as crianças com escore CLN2 de 2 necessitem de auxílio externo para caminhar e apresentem declínio evidente da fala, com poucas palavras inteligíveis, a audição é preservada e é possível que mantenham as interações sociais. A estabilização da doença com o início do tratamento com BRINEURA pode trazer um resultado muito importante para estes pacientes e suas famílias (54).

A idade inicial de todos os pacientes no modelo é de 4,8 anos e é derivada das características iniciais de pacientes do estudo 190-201(31).

A distribuição dos pacientes entre os estados de saúde é baseada na população que é esperada receber tratamento para a CLN2 no Brasil (Tabela 8). Esse dado é de acordo com a opinião dos especialistas brasileiros que definiram que os dados utilizados na submissão do NICE poderiam ser replicados no Brasil.

Tabela 8. Distribuição da população inicial na entrada do modelo (com base na distribuição esperada de pacientes que receberão tratamento para CLN2)

Estado de saúde	BRINEURA	Melhores cuidados de saúde
Estado de saúde 1	20%	20%
Estado de saúde 2	40%	40%
Estado de saúde 3	25%	25%
Estado de saúde 4	10%	10%
Estado de saúde 5	5%	5%
Estado de saúde 6	0%	0%
Estado de saúde 7	0%	0%
Estado de saúde 8	0%	0%
Estado de saúde 9	0%	0%

3.1.2. Contexto e local

Conforme descrito no item 1.4, não há, até o presente momento, um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para tratamento da CLN2, sendo feitos apenas os melhores cuidados de saúde.

3.1.3. Perspectiva da análise

A perspectiva de análise é a do Sistema Único de Saúde (SUS).

3.1.4. Alternativas comparadas

Conforme anteriormente mencionado neste relatório, atualmente não existem opções para o tratamento da CLN2 no SUS ou fora dele. Assim, à fim de fornecer uma avaliação significativa da relação custo-efetividade de BRINEURA, o comparador utilizado é a realização de melhores cuidados de saúde.

3.1.5. Horizonte temporal

O horizonte temporal é referente ao tempo de vida (lifetime - 95 anos desde o início do modelo).

O modelo tem ciclos de 2 semanas de duração. Esta duração do ciclo está em consonância com a administração quinzenal do tratamento com BRINEURA e com a frequência de exames concomitantes de pacientes.

3.1.6. Taxa de desconto

Foi aplicada a mesma taxa de 5% de desconto para os resultados econômicos e os clínicos(32).

3.1.7. Desfechos de saúde utilizado para o modelo

A medida de desfechos primária é custo por anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs). Custo por anos de vida ganhos foram considerados.

3.1.8. Método de modelagem

Um modelo de Markov com duração de ciclo de duas semanas foi utilizado para acompanhar a progressão dos pacientes através de uma série de estados de saúde. Um panorama geral das propriedades deste modelo está descrito na Tabela 9.

Tabela 9. Propriedades do modelo

Aspecto	Detalhes	Justificação
Método Analítico	Modelo de Markov Multi-estado	Um modelo de Markov de múltiplos estados é a maneira mais apropriada de modelar uma doença crônica de longo prazo com progressão dinâmica da doença.
Software utilizado	Microsoft Excel	O Microsoft Excel inclui uma linguagem de programação transparente, que é amplamente usada.
Perspectivas do modelo	Caso base: Sistema Único de Saúde	Todas as perspectivas relevantes
Duração do ciclo	2 semanas	Esta duração do ciclo está em consonância com a administração quinzenal do tratamento com BRINEURA e com a frequência de exames concomitantes de pacientes.
Desconto	5% de custos e benefícios	Recomendado pela Diretriz
Horizonte temporal	Tempo de vida (95 anos desde o início do modelo)	O modelo pretende capturar todos os custos e benefícios do tempo de vida dos pacientes. Os pacientes começam com uma idade de 4,8 anos, com base na população do estudo, e as tabelas de vida do IBGE fornecem dados de mortalidade.
População de pacientes	Pacientes com diagnóstico confirmado de doença de CLN2 e que esteja com a pontuação nos escores CLN2 entre 6 e 2.	Em consonância com a indicação licenciada e o escopo.
Estados de saúde	10 estados de saúde com base na pontuação de avaliação clínica de CLN2 e outras características clínicas chave (descritas em mais detalhes na Tabela 28)	Os estados de saúde e suas características definidoras foram validados por especialistas clínicos internacionais.
Comparador	Melhores cuidados de saúde	Nenhum tratamento está atualmente disponível para a doença CLN2 e isso está de acordo com o escopo.

A fim de modelar com precisão a realidade clínica da progressão da doença, dez estados de saúde mutuamente exclusivos foram identificados com base em dados da história natural da doença e na opinião de especialistas clínicos internacionais⁽³³⁾ (Figura 8). Os estados de saúde 1-7 foram definidos por uma pontuação na escala de avaliação clínica da CLN2 (consistindo em dois domínios, motor e linguagem, variando de uma pontuação de 6 [menos grave] a uma pontuação de 0 [mais grave])⁽²⁹⁾. O estado de saúde 8 foi definido como 0 na escala de avaliação clínica da CLN2 mais uma perda de visão completa (ou seja, cegueira completa), além do qual especialistas clínicos internacionais sentiram que nenhuma perda adicional de visão seria esperada afetar a qualidade de vida do paciente⁽³¹⁾. O estado de saúde 9 foi o mesmo que o estado de saúde 8 mais o requisito adicional para cuidados paliativos, o estado de saúde 10 foi morte. Uma breve descrição de cada estado de saúde é apresentada na Tabela 10. Os detalhes do sistema de pontuação dos domínios são fornecidos na Tabela 11 e Tabela 12.⁽³⁴⁾

Figura 8. Desenho da estrutura do modelo

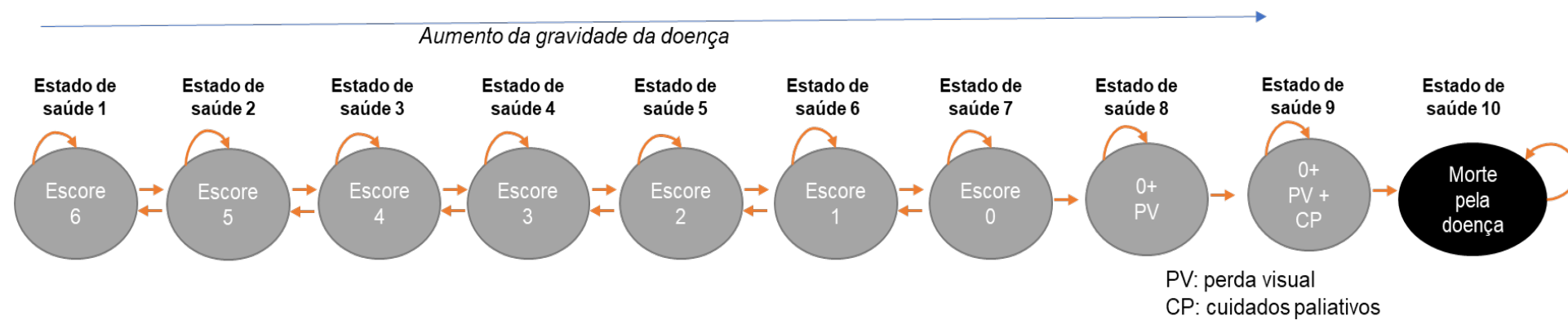


Tabela 10. Estados de saúde

Estado de Saúde	Pontuação na escala de classificação clínica de CLN2*	Características adicionais†
1	6	NA
2	5	NA
3	4	NA
4	3	NA
5	2	NA
6	1	NA
7	0	NA
8	0	Perda total da visão (PV)
9	0	Perda de visão e necessidade de cuidados paliativos (PV/CP)
10	NA	Morte

* Sempre que apropriado, as diferentes combinações de pontuações que poderiam levar a uma pontuação particular na escala de classificação clínica de CLN2 foram consideradas. A combinação mais prevalente, baseada em dados de pesquisa e história natural, foi escolhida sempre que a combinação específica era necessária.

† Além disso, sintomas progressivos foram associados a cada estado de saúde.

Tabela 11. Domínio Motora, Escala de classificação clínica de CLN2

Pontuação Motora	Descrição
3	Marcha normal. Nenhuma ataxia proeminente, sem quedas patológicas
2	Marcha independente, definida pela capacidade de andar sem suporte por 10 passos. Terá instabilidade óbvia e pode ter quedas intermitentes
1	Requer assistência externa para caminhar ou pode apenas se arrastar
0	Não pode mais andar ou se arrastar

Tabela 12. Domínio da fala, Escala de classificação clínica de CLN2

Pontuação de fala	Descrição
3	Fala aparentemente normal. Inteligível e grosseiramente adequada à idade. Nenhum declínio observado ainda.
2	A fala tornou-se reconhecidamente anormal: algumas palavras inteligíveis podem formar frases curtas para transmitir conceitos, solicitações ou necessidades. Esta pontuação significa um declínio de um nível anterior de habilidade (do máximo individual alcançado pela criança).
1	Difícilmente compreensível. Poucas palavras inteligíveis
0	Nenhuma palavra ou vocalização inteligível

A coorte hipotética no modelo transita entre esses estados de saúde ao longo do horizonte temporal do modelo, seguindo a estrutura descrita na Figura 8. Custos e benefícios são acumulados de acordo com o tempo gasto nos diferentes estados de saúde.

A duração do ciclo aplicado no modelo é de 2 semanas. A cada ciclo, os pacientes podem permanecer no mesmo estado de saúde, progredir para um estado de saúde mais grave ou melhorar e passar para um estado de saúde menos grave, com a exceção de que, uma vez que os pacientes atinjam o estado de saúde 8, não podem mais retornar a um estado de saúde anterior.

O benefício clínico do BRINEURA é retardar a progressão da doença, ou seja, a transição para estados de saúde mais graves, com evidências do ensaio pivotal sugerindo que os pacientes podem estabilizar (permanecer no mesmo estado de saúde) ou melhorar (transição para um estado de saúde menos grave)(31).

3.1.8.1. Justificativa da Estrutura do Modelo Escolhido

A CLN2 é uma doença genética rara, rapidamente progressiva, causada por uma mutação de perda de função no gene que codifica a enzima lisossômica TPP1. As crianças afetadas pela CLN2 parecem desenvolver-se normalmente nos primeiros anos de vida antes do início da progressão rápida da doença, acompanhadas por um declínio constante das capacidades mentais e outras capacidades. As características clínicas incluem crises epiléticas e deterioração da linguagem, habilidades motoras gerais, aumento da deficiência visual e deglutição. Isso eventualmente resulta na perda de mobilidade e na necessidade de suporte de alimentação e ventilação nos estágios posteriores da doença. A morte é inevitável e geralmente ocorre entre as idades de 6 e 12 anos, com o padrão de atendimento atual.(6)(7)

Um modelo de Markov multiestado foi escolhido, por ser a abordagem mais apropriada para modelar condições crônicas de longo prazo com deterioração progressiva e dinâmica em estado de saúde, e devido ao declínio previsível da doença, entre os pacientes.

Os estados de saúde basearam-se principalmente na escala de avaliação clínica da CLN2, que é um subconjunto de uma versão adaptada da medida de quatro domínios estabelecida da escala de Hamburgo.(14) A escala de avaliação clínica da CLN2 consiste em dois domínios, função motora e função de linguagem (isto é, não inclui os domínios de visão e convulsão que estão presentes na escala adaptada de Hamburgo). Os especialistas clínicos internacionais concordaram que as alterações nos domínios

motor e de linguagem capturavam com mais precisão a progressão da doença e que sua pontuação combinada (a escala de classificação clínica de CLN2) era uma ferramenta apropriada para definir os estados de saúde do modelo (em oposição aos quatro domínios completos da Escala de Hamburgo adaptada). Os domínios de convulsão e visão foram limitados em sua capacidade de medir os sintomas e não forneceram medidas significativas de progressão da doença.

Os pacientes foram pontuados na escala de classificação clínica de CLN2 tanto no ensaio com o BRINEURA (Estudo 190-201 / 202) quanto no estudo de história natural de pacientes não tratados comparáveis (Estudo 190-901). Além disso, como explicado abaixo, as alterações na escala de classificação clínica de CLN2 foram utilizadas como base para as probabilidades de transição entre estados de saúde. Além desses dois domínios, especialistas clínicos internacionais também foram questionados sobre outros elementos da experiência do paciente, como convulsões crônicas, sofrimento relacionado à doença, distonia, mioclonia, visão e uso de um tubo de alimentação, para definir melhor os estados de saúde e capturar a realidade clínica da progressão da doença, no decorrer de um painel Delphi.(35)

Uma pontuação máxima de 6 pode ser obtida ao se alcançar uma pontuação de 3 em ambos os domínios, com 0 sendo obtido por uma pontuação de 0 em ambos os domínios. No entanto, os especialistas clínicos internacionais aconselharam que, mesmo após a obtenção da pontuação 0, a progressão da doença e a deterioração da qualidade de vida podem ocorrer, portanto, mais estados de saúde após o estado de saúde 7 foram incluídos no modelo. Para o estado de saúde 8, os pacientes sofreram perda de visão completa, bem como obtiveram pontuação 0 na escala de classificação clínica de CLN2. No estado final de saúde não fatal, estado de saúde 9, os cuidados paliativos também são necessários devido à progressão da doença.

A utilização destes estados de saúde e a sua definição foram validadas por especialistas clínicos internacionais com experiência em CLN2 e com BRINEURA.

3.1.9. Medidas de efetividade

3.1.9.1. Probabilidades de Transição

Calculo das probabilidades de transição a partir de dados do paciente

Conforme mencionado anteriormente, os pacientes podem fazer a transição entre os estados de saúde após cada ciclo (os ciclos são a cada 2 semanas). As probabilidades para as transições entre os sete primeiros estados de saúde (estado de saúde 1 [pontuação da escala de avaliação clínica da CLN2 de 6] para estado de saúde 7 [pontuação da escala de avaliação clínica da CLN2 de 0]) foi baseada em dados dos paciente do estudo 190-201/202 para o braço de BRINEURA, estudo incluído no PTC desse relatório, e em dados dos pacientes em uma correspondência um para um do estudo de controle de história natural (estudo 190-901) para o braço de melhores cuidados de saúde.

A progressão da doença específica por paciente durante o Estudo 190-201/202 foi examinada em intervalos aproximados de 8 semanas e avaliada pelos investigadores através de pontuações da escala de avaliação clínica. No início do Estudo 190-201, os pacientes foram examinados com mais frequência do que a cada 8 semanas, portanto os pontos de tempo iniciais para esses pacientes foram agrupados e avaliados como um intervalo de 8 semanas, com a primeira e última pontuações determinando a mudança geral na pontuação para este intervalo, negando aumentos seguidos por diminuições, ou vice-versa, durante este tempo.

O acompanhamento subsequente de 168 semanas corrobora com a estabilização observada no período de acompanhamento de 96 semanas. As probabilidades de transição calculadas com base nos dados de 96 semanas permanecem inalteradas na projeção a longo prazo dos pacientes tratados com BRINEURA.

As avaliações dos pacientes no estudo 190-901 foram realizadas em intervalos menos frequentes. Os períodos entre as datas das avaliações foram, consequentemente, divididos em intervalos de 8 semanas para corresponder aos intervalos do estudo 190-201/202. As alterações observadas na escala de avaliação clínica da CLN2 foram ajustadas ao período de tempo inteiro entre as observações; presumiu-se que uma mudança de pontuação observada ocorreria no ponto médio dos períodos de 8 semanas, ou se houvessem mudanças múltiplas, essas mudanças seriam distribuídas

uniformemente pelos períodos de 8 semanas, com os intervalos restantes de 8 semanas antes e depois dessas mudanças sendo contados como instâncias de manutenção da respectiva pontuação(36).

As pontuações das avaliações foram comparadas e as alterações classificadas como um aumento de um ponto, uma diminuição de um ponto ou a pontuação observada permaneceu a mesma. Se, por exemplo, uma diminuição entre dois pontos foi observada para um intervalo de 8 semanas, isso foi contado como duas diminuições de um passo para cada uma das pontuações afetadas (por exemplo, uma diminuição de uma pontuação de 6 para uma pontuação de 4 foi contada como uma instância de diminuição de 6 para 5 e uma instância separada de diminuição de 5 para 4 para este intervalo). A mesma abordagem foi adotada para aumentos em dois pontos.

As ocorrências de possíveis mudanças para cada pontuação (aumentar, diminuir ou permanecer a mesma) e para cada intervalo de 8 semanas foram somadas por todo o período do estudo e em todos os pacientes e divididas pela soma de todas as alterações para esta pontuação específica para determinar a probabilidade de cada alteração específica de estado de saúde.

Agrupando Estados de Saúde

Devido ao pequeno número de pacientes com cada pontuação na escala de avaliação clínica da CLN2 (estados de saúde equivalentes de 1 a 6), essa abordagem para determinar as probabilidades de transição resultou em resultados clinicamente implausíveis em alguns casos (por exemplo, uma probabilidade de 100% de melhorar de um estado de saúde com uma pontuação de 0, com base na observação única de um paciente). Para lidar com esse problema e com um tamanho geral de amostra baixo, probabilidades foram determinadas para grupos combinados de pontuações (pontuações de 6 e 5 [estados de saúde 1 e 2], pontuações de 4 a 2 [estados de saúde 3–5] e pontuações de 1 e 0 [estados de saúde 6-7] na pontuação da escala de classificação clínica da CLN2), com esta abordagem validada por especialistas clínicos internacionais.(37) Como um resultado, por exemplo, as probabilidades de transição para o estado de saúde 1 (pontuação da escala de avaliação clínica da CLN2 de 6) e estado de saúde 2 (pontuação da escala de avaliação clínica da CLN2 de 5) foram as mesmas, embora custos e utilidades diferentes tenham sido aplicados a cada esses estados de saúde. Especialistas clínicos internacionais consideraram a similaridade nos estados de saúde suficiente para isso e impediu que surgissem resultados clinicamente

implausíveis. Como a progressão da doença varia de acordo com o estágio da doença, considerou-se inadequado agrupar todos os estados de saúde ao calcular as probabilidades de transição. O agrupamento dos estados de saúde foi feito com estados de saúde semelhantes, em estágios similares de progressão da doença.

Probabilidades de transição entre os estados de saúde 1 e 7

As probabilidades de transição de duas semanas, correspondendo a duração de ciclo implementada no modelo de Markov, foram calculadas pela conversão das probabilidades de transição de 8 semanas, presumindo uma taxa de transição constante.

A transição dos pacientes, tratados com BRINEURA ou tratamento padrão, entre os estados de saúde 1 a 7 (representando pontuações da Escala de Avaliação Clínica CLN2 de 6—0) do modelo é ilustrada na Figura 9. As seções a seguir detalham como dados individuais de pacientes (IPD) e a suposição de estabilização de doença são usados na implementação de probabilidades de transições para os estados de saúde 1 a 7 no caso base do modelo.

Figura 9. Aplicação das probabilidades de transição entre os estados de saúde de 1 a 7 (caso base)

		Patients can transition between health states after each 2-week cycle				
Time in the model		0—16 weeks*	16—24 weeks	24—48 weeks	48—96 weeks	96 weeks onwards
Transition of patients through the model (between health states 1 to 7)	Cerliponase alfa	Early stabilisers	Transition probabilities calculated from IPD (Study 190-201/202)	Remain in current health state		
		Late stabilisers		Decline at a rate of 1 health state per 80 weeks		Remain in current health state
	Standard care	---	Transition probabilities calculated from IPD (Study 190-901)			
Time periods used for the calculation of transition probabilities from IPD	Cerliponase alfa (from Study 190-201/202) [†]		0—24 weeks	24—48 weeks	48—96 weeks	96 weeks onwards
	Standard care (from Study 190-901)		0—96 weeks onwards			

* Os pacientes no braço BRINEURA são divididos em estabilizadores precoces e tardios (com base nos dados do Estudo 190-201 / 202 sobre a progressão da doença) após 16 semanas, uma vez que foi informado por especialistas clínicos que a resposta ao tratamento poderia ser determinada neste momento.

† O cálculo das probabilidades de transição derivadas de dados individuais de pacientes (IPD) para o braço BRINEURA é baseado no agrupamento de dados (de exames de pacientes realizados aproximadamente a cada 8 semanas) em período clinicamente relevante. Isso foi feito para compensar as flutuações das pontuações da Escala de Avaliação Clínica CLN2 durante os estágios iniciais do tratamento.

Abreviações: IPD, dados individuais de pacientes

Dividindo as probabilidades de transição em períodos clinicamente relevantes

Os dados do estudo 190-201/202 sugerem que as pontuações flutuaram mais nos estágios iniciais do tratamento antes de se estabilizar, o que motivou as probabilidades de transição serem divididas pelos períodos com o objetivo de melhor refletir a realidade clínica. Foi considerado mais apropriado que o cálculo das probabilidades de longo prazo (para os períodos de tempo mais tardios no modelo) não incluísse as flutuações iniciais dos estágios precoces do tratamento; como um resultado disso, as probabilidades foram agrupadas em períodos de tempo separados (ou seja, 0-24 semanas, 24-48 semanas, 48-96 semanas, 96 semanas em diante), com as probabilidades de transição que serão usadas nos estágios iniciais do modelo sendo baseadas em observações nos estágios iniciais do ensaio. Isso não foi aplicado para o braço de melhores cuidados de saúde, uma vez que não havia uma sugestão de que havia quaisquer flutuações iniciais antes da estabilização, então foi presumido que todos os pontos de tempo poderiam ser agrupados para calcular as probabilidades de transição (Tabela 13).

Tabela 13. Probabilidades de transição para estados de saúde (estados de saúde de 1 a 7) com base em dados de estudo no nível do paciente

		BRINEURA				Melhores cuidados de saúde
		0-24 semanas*	24-48 semanas	48-96 semanas	96 semanas em diante	Horizonte de tempo completo
Estados de Saúde 1 e 2	Melhora	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Mantém	0,94	1,00	0,99	0,99	0,92
	Piora	0,06	0,00	0,01	0,01	0,08
Estados de Saúde 3, 4, e 5	Melhora	0,01	0,01	0,02	0,02	0,00
	Mantém	0,92	0,96	0,96	0,96	0,88
	Piora	0,07	0,03	0,02	0,02	0,12
Estados de Saúde 6 e 7	Melhora	0,16	0,12	0,042	0,042	0,00
	Mantém	0,77	0,88	0,934	0,934	0,96
	Piora	0,07†	0,00	0,024	0,024	0,04

* Para o caso base, apenas as probabilidades de transições para o período de 0 a 24 semanas são usadas, as transições para o horizonte de tempo restante são então cobertas por probabilidades para “estabilizadores adiantados” e “estabilizadores tardios” após 16 semanas. † Para o estado de saúde 7, a probabilidade de perder a visão, com base em uma média de 52 semanas, também é aplicada, para obter a probabilidade de piora. **Abreviaturas:** N/A: não aplicável

Estabilizadores iniciais e tardios no braço BRINEURA

No caso base do modelo, os pacientes recebendo BRINEURA transitaram através do modelo usando as probabilidades de transição descritas acima (calculadas para o período de 0-24 semanas) até 16 semanas. O modelo subsequentemente presume que depois de 16 semanas, 73,9% dos pacientes no braço BRINEURA irão continuar a permanecer no estado de saúde em que eles estão (estes foram classificados como “estabilizadores precoces”, com uma probabilidade de 1 para continuar em um estado de saúde depois de 16 semanas) (Tabela 14), e 26,1% dos pacientes irão declinar há um índice de 1 ponto (1 estado de saúde) por 80 semanas (o índice foi presumido ser constante e uma função exponencial foi usada para calcular a probabilidade de transição) até o ponto de 96 semanas (esses foram classificados como “estabilizadores tardios”). Depois de 96 semanas, presume-se que essa coorte estabilizou e irá permanecer no estado de saúde em que estão pelo restante do horizonte de tempo (ou seja, a probabilidade de 1 para permanecer em um estado de saúde depois de 96 semanas) (Tabela 15). O ponto de tempo de 16 semanas foi escolhido uma vez que foi nesse ponto que os níveis de resposta foram medidos no estudo clínico. 73,9% dos pacientes no estudo (17 de 23) não experimentaram nenhuma progressão adicional da doença (em termos da pontuação na escala de classificação clínica de CLN2) depois de 16 semanas e 26,1% dos pacientes no ensaio experimentaram um declínio de 1 ponto na pontuação escala de classificação clínica de CLN2 entre 16 semanas e 96 semanas do ensaio.(38) No estudo, 8 pacientes observaram uma queda inicial nas primeira 16 semanas, 3 dos quais progrediram em obter um declínio de 1 ponto não-revertido antes de 96 semanas. Um adicional de 3 pacientes experimentaram um declínio de ponto não revertido entre as semanas 16 e 96. (37)

Os pacientes são modelados para deixar de receber tratamento quando uma pontuação de 0 é atingida na escala de avaliação clínica de CLN2, com base na opinião dos especialistas brasileiros. Este é o estado de saúde 7 no modelo e, neste ponto, os pacientes no braço de BRINEURA mudam para usar as mesmas probabilidades de transição e valores de utilidade que o braço melhores cuidados de saúde.

Tabela 14. Probabilidades de transição para “estabilizadores precoces” (após 16 semanas)

Transição	16 semanas em diante
Melhora	0,00
Mantém	1,00
Piora	0,00

Tabela 15. Probabilidades de transição para “estabilizadores tardios” (após 16 semanas)

Transição	16-96 semanas	96 semanas em diante
Melhora	0,00	0,00
Mantém	0,98	1,00
Piora	0,02	0,00

Probabilidades de transição entre os estados de saúde 8 e 9

Na ausência de dados para pacientes que progrediram além do estado de saúde 7 no Estudo 190-201/202, as probabilidades de transição para os estados de saúde 8–9 foram baseadas na opinião de especialistas brasileiros. Os especialistas afirmam que quando o paciente chega no escore 0, ele já está sem visão e em cuidados paliativos. O tempo médio estimado para a transição do estado de saúde 9 para a morte é de 260 semanas.

A Tabela 16 mostra as probabilidades de transição que são aplicadas aos pacientes, uma vez que eles atinjam os estados de saúde 8 e 9, e não podem mais melhorar sua saúde, pois atingiram o nível 0 na escala de avaliação clínica da CLN2. Essas probabilidades baseiam-se no tempo médio para a perda de visão, necessitar de cuidados paliativos e morrer, uma vez que cuidados paliativos são necessários.

Tabela 16. Probabilidades de transição para estados de saúde (estados de saúde de 8 a 9)

	BRINEURA	Melhores cuidados de saúde
	Probabilidade de Transição em 2 semanas	Probabilidade de Transição em 2 semanas
Perda de visão	1,000	1,000
Necessitar de cuidados paliativos	1,000	1,000

3.1.9.2. Descontinuação ao BRINEURA

Foi assumido que os pacientes param de receber tratamento quando uma pontuação da escala de classificação clínica CLN2 de 0 é atingida. Este é o estado de saúde 7 no modelo e, neste ponto, os pacientes no braço BRINEURA mudam para usar as mesmas

probabilidades de transição e valores de utilidade que o braço padrão de tratamento (mesmo quando classificado como um ‘estabilizador precoce’ ou ‘estabilizador tardio’, os pacientes em estado de saúde 7 poderão fazer a transição para estados de saúde 8, 9 e morte).

3.1.9.3. Mortalidade

Três tipos de mortalidade foram utilizados no modelo – mortalidade relacionada à doença, mortalidade relacionada à infecção e mortalidade relacionada à idade.

A mortalidade relacionada à doença é aplicada, com a probabilidade de transição do estado de saúde final (morte) dependendo do tempo médio gasto recebendo cuidados paliativos. O valor para o tempo médio gasto recebendo cuidados paliativos foi 0 semanas, segundo opinião de especialistas brasileiros.

Foi feita uma suposição de que a probabilidade de transitar para a morte a partir do estado de saúde 9 seria constante e uma função exponencial com uma média de 260 semanas foi ajustada (isto é, $1 - e^{-2/52}$) e usada para derivar a probabilidade de transição do estado de saúde 9 para morte. Os especialistas clínicos internacionais acreditaram que a aplicação da mortalidade relacionada à doença apenas no estado de saúde final seria uma maneira adequada de modelar isso, pois os pacientes nos estados de saúde anteriores não morrem de CLN2.(33)

A mortalidade relacionada a infecção foi suposta ser zero no modelo, uma vez que nenhuma das infecções nos ensaios tinha até então levado a morte de pacientes.

A mortalidade geral da população foi baseada na tabua de mortalidade do IBGE de 2018.

Todos os três tipos de mortalidade podem ser manualmente alterados na aba “*Mortality*”. A mortalidade relacionada a idade pode ainda ser desencadeada através do menu suspenso na aba “*Mortality*” e um fator de multiplicação crescente (aplicado a partir da idade de 20 anos, com base em uma mortalidade por todas as causas aumentada devido a CLN2) pode ser aplicado através do menu suspenso na aba “*Settings*”.

3.1.9.4. Eventos Adversos

A proporção de pacientes que sofreram de eventos adversos relacionados ao tratamento (pirexia, hipersensibilidade, dor de cabeça e vômitos) em qualquer momento do modelo baseou-se nos eventos adversos mais comuns relacionados ao medicamento relatados pelos pacientes no Estudo 190-202 (Tabela 17). Além disso, uma taxa de infecção de 0,45% para cada infusão de intracerebroventricular realizada foi baseada em dados de ensaios clínicos publicados.(39) Nenhum evento adverso relacionado ao tratamento foi aplicado à coorte de melhores cuidados de saúde.

Tabela 17. Proporções de eventos adversos

Pirexia	Hipersensibilidade	Dor de cabeça	Vômito	Fonte
46%	38%	13%	16%	Estudo 190-201/202(40)

3.1.10. Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)

3.1.10.1. Utilidade para os estados de saúde

Devido a estrutura de modelo escolhida e da definição de estados de saúde através da escala de avaliação clínica da CLN2, sintomas progressivos além daqueles afetando a linguagem e a função motora de um paciente (coberta pelos domínios respectivos da escala de avaliação clínica da CLN2) e seu impacto na qualidade de vida não são capturados pelos estados de saúde individuais. Os valores de utilidade dependentes de estado de saúde foram, portanto, obtidos através de um estudo de utilidade conduzido em julho de 2017 e usados no modelo.(41) Breves descrições dos estados de saúde foram produzidas com base nas combinações mais prevalentes das pontuações do domínio motor e de linguagem da escala de avaliação clínica da CLN2 e detalhes sobre os outros sintomas progressivos tipicamente experimentados por pacientes em cada estado de saúde. Essas descrições foram validadas por um especialista clínico internacional com experiência na doença de CLN2 e BRINEURA para garantir que eles fossem realistas e representativos da realidade da experiência de pacientes em estágios diferentes da progressão da doença.

Oito especialistas clínicos internacionais tiveram acesso a essas descrições e foi requisitado que preenchessem o questionário EQ-5D-5L como um representante da experiência dos pacientes. Nenhum desacordo foi levantado pelos especialistas clínicos internacionais em relação as descrições dos estados de saúde. Os especialistas clínicos internacionais preencheram os questionários online e os valores médios obtidos de seus questionários preenchidos, como demonstrado na Tabela 18, foram usados no modelo econômico. Os valores de EQ-5D-5L foram mapeados para valores de EQ-5D—3L para obter os valores de utilidade, em acordo com preferências do NICE.(42)(43)

Tabela 18. Média dos valores de utilidade de estado de saúde base a partir de estudo de utilidade, após o mapeamento do EQ-5D-5L para o EQ-5D-3L

Estado de Saúde	BRINEURA	Melhores cuidados de saúde
Estado de Saúde 1	0,985	1,000
Estado de Saúde 2	0,762	0,731
Estado de Saúde 3	0,629	0,553
Estado de Saúde 4	0,464	0,341
Estado de Saúde 5	0,366	0,131
Estado de Saúde 6	0,218	0,065
Estado de Saúde 7	-0,163	-0,358
Estado de Saúde 8	-0,198	-0,326
Estado de Saúde 9	-0,211	-0,389
Estado de Saúde 10 (morte)	0,000	0,000

Valores de utilidade dos dados coletados nos estudos 190-201/202 (quantidades limitadas de dados EQ-5D-5L e PedsQL) não foram usados no modelo devido ao pequeno tamanho da amostra de valores e ao fato de que os valores de utilidade não puderam ser obtidos para todos os estados de saúde do modelo. Outras suposições teriam sido necessárias se essa opção fosse escolhida, pois não havia dados de utilidade disponíveis para o braço de atendimento padrão.

A escolha dos valores de utilidade para o modelo e o efeito nos resultados foram explorados através de análises de cenários.

Diferentes conjuntos de valores de utilidade dependentes de estado de saúde podem ser escolhidos por meio do menu suspenso na planilha “*Settings*” ou, alternativamente, alterados manualmente na aba “*Utility Inputs*”. Os valores de utilidade podem ainda ser reduzidos por um fator percentual escolhido a partir da idade de 50 anos ou geralmente ajustado para a idade por meio do menu suspenso na aba “*Settings*”.

3.1.10.2. Eventos adversos

As desutilidades de eventos adversos foram coletadas a partir dos eventos adversos relacionados a BRINEURA relatados durante o estudo 190-201/202 e aplicadas para o braço de BRINEURA do modelo. A desutilidade anual devido a um evento adverso foi calculada e a taxa de ocorrência de eventos adversos foi suposta ser constante durante o horizonte temporal do modelo, em acordo com o cronograma de dosagem de BRINEURA permanecendo inalterado ao longo do horizonte temporal do modelo. A desutilidade anual total devido a eventos adversos é detalhada na Tabela 19.

Tabela 19. Cálculo de desutilidade de eventos adversos

Evento adverso	Desutilidade	Fonte	Tempo de evento adverso experimentado por (dias)	Fonte	Ocorrências anuais de eventos adversos	Fonte	Total de desutilidade anual de eventos adversos
Pirexia	-0,11	Beusterien et al, (2010)(44)	1,6	Narrativas de pacientes do estudo 190-202(31)	3,39	Narrativas de pacientes do estudo 201/202(31)	-0,0016
Hipersensibilidade	-0,03	Kauf et al, (2010)(45)	1	Suposição	0,72		-8,20E-05
Dor de cabeça	-0,12	Maniadakis et al, (2013)(46)	1		0,87		-0,00033
Vômito	-0,05	Beusterien et al, (2010)(44)	1		1,01		-0,00014
Infecção	-0,20	Song et al, (2012)(47)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

Abreviaturas: NA: não aplicável

3.1.11. Estimativa de recursos despendidos e de custos

3.1.11.1. Custos de Aquisição

A dose de BRINEURA e os frascos necessários, de acordo com o resumo de características do produto de acordo com a bula(48) são demonstrados na Tabela 20.

Tabela 20. Informação de dosagem

Idade	Dose (mg)	Frascos necessários
0-6 meses	100	0,666666667
6 meses a 1 ano	150	1
1 ano a 2 anos	200 (primeiras 4 doses) e 300 (doses subsequentes)	1,897435897
>2 anos	300	2

O preço de BRINEURA proposto para incorporação é do PMVG 0%, por embalagem de 300 mg, consistindo em 2 frascos de 150 mg.

A dose necessária foi combinada com a taxa de aderência de 100% e o custo do medicamento por embalagem, que contém 2 frascos, para obter um custo total por dose. Na atualização de 17/09/2020, o PMVG 0% é de R\$ 90.052,56 (noventa mil e cinquenta e dois reais e cinquenta e seis centavos), que é o valor considerado nos modelos econômicos, o que corresponderia ao custo por aplicação proposto. No entanto, a aprovação de preço de BRINEURA é objeto de recurso administrativo pendente de julgamento pelo Comitê Técnico-Executivo da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Portanto, o PMVG 0% em questão poderá sofrer alteração em função da conclusão do referido processo. A BioMarin declara que está disponível para se reunir com representantes do Ministério da Saúde para viabilizar a negociação da incorporação do BRINEURA.

3.1.11.2. Custos de Administração

Os custos associados à inserção do tubo de administração intracerebroventricular e os custos de substituição foram considerados. O tratamento é administrado uma vez a cada

duas semanas, de acordo com a bula. Houve um custo único associado à inserção e um custo anual de reposição (Tabela 21).

Tabela 21. Custos de administração

Elemento de custo	Custo	Fonte
Custo de inserção	R\$ 1.328,41	04.03.08.003-7 - IMPLANTE INTRAVENTRICULAR DE BOMBA DE INFUSÃO DE FARMACOS
Custo de reposição	R\$ 1.328,41	04.03.08.003-7 - IMPLANTE INTRAVENTRICULAR DE BOMBA DE INFUSÃO DE FARMACOS
Proporção de infusões que levam a uma infecção	0,45%	Cohen-Pfeffer et al. (2017)(39)
Proporção de infecções que requerem uma substituição	62%	Cohen-Pfeffer et al. (2017)(39)
Número de substituições por ano	0,07254	Combinação de proporção de infusões que levam a uma infecção e requerem uma substituição
Custo anual de substituição aplicado no modelo	R\$ 96,36	

3.1.11.3. Custos de Perfusão

O tratamento com BRINEURA está associado a um custo de perfusão devido ao tratamento ser administrado no hospital. Foi considerado o custo da perfusão sendo o custo da internação para a administração de quimioterapia R\$ 1.100,00, uma vez que não temos esse procedimento sendo realizado no SUS hoje (Código SIGTAP 03.04.08.002-0 - INTERNAÇÃO P/ QUIMIOTERAPIA DE ADMINISTRAÇÃO CONTÍNUA).

3.1.11.4. Custos de estados de saúde

Para os custos de estado de saúde, verificou-se os valores das consultas e intervenções realizadas. Os valores utilizados para consultas por ano em cada estado de saúde foram obtidos em consulta ao SIGTAP (Tabela 22). Supunha-se que o número de consultas nos estados de saúde seria o mesmo tanto para o BRINEURA como para o braço melhores cuidados de saúde.

Tabela 22. Lista de custos associados a estados de saúde (por unidade)

Itens	Custo por unidade – Primeira ocorrência	Referências
Especialista clínico	R\$ 10,00	03.01.01.007-2 - CONSULTA MÉDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Enfermeira especializada	R\$ 0,00	Não há código para esse procedimento no SIGTAP
Clínico geral	R\$ 10,00	03.01.01.007-2 - CONSULTA MÉDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Pediatra comunitário	R\$ 10,00	03.01.01.007-2 - CONSULTA MÉDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Terapeuta de fala / linguagem	R\$ 10,90	03.01.07.011-3 - TERAPIA FONOAUDIOLÓGICA INDIVIDUAL
Fisioterapeuta	R\$ 4,67	03.02.05.002-7 - ATENDIMENTO FISIOTERAPÊUTICO NAS ALTERAÇÕES MOTORAS
Suporte familiar	R\$ 0,00	03.01.08.024-0 - ATENDIMENTO DOMICILIAR PARA PACIENTES DE CENTRO DE ATENÇÃO PSICOSSOCIAL E/OU FAMILIARES
Oftalmologista	R\$ 10,00	03.01.01.007-2 - CONSULTA MÉDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Assistência social	R\$ 3,14	03.01.01.016-1 - CONSULTA/ATENDIMENTO DOMICILIAR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Terapeuta ocupacional	R\$ 6,30	03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NÍVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA (EXCETO MÉDICO)
Custos do cuidador	Não será considerado na análise	
Custos de internação	R\$ 519,28	Diária de UTI para internação por L89 - Úlcera de decúbito para o ano 2017 em menores de 15 anos
Dias de internação	R\$ 123,59	Diária de leito para internação por L89 - Úlcera de decúbito para o ano 2017 em menores de 15 anos
Cuidados paliativos	R\$ 3,14	Segundo os especialistas clínicos brasileiros, esse procedimento é referente a consulta domiciliar. 03.01.01.016-1 - CONSULTA/ATENDIMENTO DOMICILIAR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Apoio educacional	Não será considerado na análise	
Perdas de produtividade do cuidador familiar	Não será considerado na análise	

Foram consultados especialistas clínicos brasileiros para informar a frequência do uso dos recursos em saúde (Tabela 23).

Tabela 23. Lista de estados de saúde e custos associados no modelo de custo-efetividade, caso base

Estados de saúde	Itens	Unidades por ano
Estado de saúde 1	Especialista clínico	6
	Enfermeira especializada	0
	Clínico geral	0
	Pediatra comunitário	12
	Terapeuta de fala / linguagem	80
	Fisioterapeuta	0
	Suporte familiar	2
	Oftalmologista	2
	Assistência social	0
	Terapeuta ocupacional	0
	Custos do cuidador	0
	Custos de internação	0
	Dias de internação	0
	Cuidados paliativos	0
	Apoio educacional	0
	Perdas de produtividade do cuidador familiar	0
Estado de saúde 2	Especialista clínico	6
	Enfermeira especializada	0
	Clínico geral	0
	Pediatra comunitário	12
	Terapeuta de fala / linguagem	80
	Fisioterapeuta	80
	Suporte familiar	2
	Oftalmologista	2
	Assistência social	0
	Terapeuta ocupacional	40
	Custos do cuidador	0
	Custos de internação	0
	Dias de internação	0
	Cuidados paliativos	0
	Apoio educacional	0
	Perdas de produtividade do cuidador familiar	0
Estado de saúde 3	Especialista clínico	12
	Enfermeira especializada	12
	Clínico geral	0
	Pediatra comunitário	12
	Terapeuta de fala / linguagem	80
	Fisioterapeuta	120
	Suporte familiar	2
	Oftalmologista	2
	Assistência social	12
	Terapeuta ocupacional	40
	Custos do cuidador	0
	Custos de internação	0
	Dias de internação	30
	Cuidados paliativos	0
	Apoio educacional	0
	Perdas de produtividade do cuidador familiar	0
Estado de saúde 4	Especialista clínico	18
	Enfermeira especializada	18
	Clínico geral	0
	Pediatra comunitário	12

Estados de saúde	Itens	Unidades por ano
	Terapeuta de fala / linguagem	80
	Fisioterapeuta	120
	Suporte familiar	2
	Oftalmologista	1
	Assistência social	12
	Terapeuta ocupacional	20
	Custos do cuidador	0
	Custos de internação	20
	Dias de internação	30
	Cuidados paliativos	1
	Apoio educacional	0
	Perdas de produtividade do cuidador familiar	0
Estado de saúde 5	Especialista clínico	18
	Enfermeira especializada	18
	Clínico geral	0
	Pediatra comunitário	12
	Terapeuta de fala / linguagem	80
	Fisioterapeuta	120
	Suporte familiar	2
	Oftalmologista	1
	Assistência social	12
	Terapeuta ocupacional	0
	Custos do cuidador	0
	Custos de internação	30
	Dias de internação	40
	Cuidados paliativos	365
	Apoio educacional	0
	Perdas de produtividade do cuidador familiar	0
Estado de saúde 6	Especialista clínico	18
	Enfermeira especializada	18
	Clínico geral	0
	Pediatra comunitário	12
	Terapeuta de fala / linguagem	120
	Fisioterapeuta	120
	Suporte familiar	2
	Oftalmologista	1
	Assistência social	12
	Terapeuta ocupacional	0
	Custos do cuidador	0
	Custos de internação	30
	Dias de internação	40
	Cuidados paliativos	365
	Apoio educacional	0
	Perdas de produtividade do cuidador familiar	0
Estado de saúde 7	Especialista clínico	18
	Enfermeira especializada	18
	Clínico geral	0
	Pediatra comunitário	12
	Terapeuta de fala / linguagem	120
	Fisioterapeuta	120
	Suporte familiar	2
	Oftalmologista	1
	Assistência social	12
	Terapeuta ocupacional	0
	Custos do cuidador	0

Estados de saúde	Itens	Unidades por ano
	Custos de internação	30
	Dias de internação	40
	Cuidados paliativos	365
	Apoio educacional	0
	Perdas de produtividade do cuidador familiar	0
Estado de saúde 8	Especialista clínico	18
	Enfermeira especializada	18
	Clínico geral	0
	Pediatra comunitário	12
	Terapeuta de fala / linguagem	120
	Fisioterapeuta	120
	Suporte familiar	2
	Oftalmologista	1
	Assistência social	12
	Terapeuta ocupacional	0
	Custos do cuidador	0
	Custos de internação	30
	Dias de internação	40
	Cuidados paliativos	365
	Apoio educacional	0
	Perdas de produtividade do cuidador familiar	0
Estado de saúde 9	Especialista clínico	18
	Enfermeira especializada	18
	Clínico geral	0
	Pediatra comunitário	12
	Terapeuta de fala / linguagem	120
	Fisioterapeuta	120
	Suporte familiar	2
	Oftalmologista	1
	Assistência social	12
	Terapeuta ocupacional	0
	Custos do cuidador	0
	Custos de internação	30
	Dias de internação	40
	Cuidados paliativos	365
	Apoio educacional	0
	Perdas de produtividade do cuidador familiar	0

3.1.11.5. Eventos adversos

Como os eventos adversos relatados são relacionados à perfusão, os custos do tratamento dos eventos adversos serão cobertos pelos custos da internação no momento da perfusão e, portanto, não foram incluídos adicionalmente no modelo.

3.1.11.6. Custos de convulsões

Apesar de receberem medicamentos antiepiléticos, os pacientes com CLN2 ainda sofrem convulsões crônicas, segundo a opinião de especialistas clínicos

internacionais(33) e também pelos brasileiros. O custo dessas convulsões foi modelado como sendo o custo de uma internação para pacientes com CID G40 (Epilepsia) no ano de 2019 em pacientes menores de 15 anos. Sendo o custo de R\$ 695,29.

O custo ponderado por convulsão crônica foi então combinado com o número anual esperado de convulsões crônicas para produzir o custo anual das convulsões. Os números anuais esperados de convulsões crônicas foram obtidos pelos especialistas clínicos brasileiros. Os especialistas afirmam que com o uso de BRINEURA há uma redução em 60% de crises (Tabela 24).

Tabela 24. Custo anual de convulsões

Estado de saúde	Número de convulsões (anualmente)		Fonte
	BRINEURA	Melhores cuidados de saúde	
Estado de saúde 1	0	0	Opinião de especialistas brasileiros
Estado de saúde 2	21	52	
Estado de saúde 3	146	365	
Estado de saúde 4	146	365	
Estado de saúde 5	146	365	
Estado de saúde 6	64	160	
Estado de saúde 7	21	52	
Estado de saúde 8	21	52	
Estado de saúde 9	21	52	

3.1.11.7. Sintomas Progressivos

Foram modelados, juntamente aos estados de saúde do modelo, os custos e desutilidades associados a uma série de sintomas adicionais não capturados pela escala de avaliação clínica da CLN2. Estes sintomas adicionais são doravante referidos como sintomas progressivos e foram os seguintes: epilepsia, dor, distonia, mioclonia e a necessidade de um tubo de alimentação. Assim como a perda progressiva de habilidades motoras e de linguagem, como medida pela escala de avaliação clínica da CLN2, especialistas clínicos internacionais informaram que esses sintomas progressivos variam em gravidade ao longo dos diferentes estágios de progressão da doença e tipicamente afetam apenas uma proporção dos pacientes. Esses sintomas foram selecionados com base em Williams et al. 2017, e foram validados no painel

Delphi.(7)(35) Para avaliar o impacto desses sintomas na qualidade de vida, eles foram incluídos nos vignettes usados para o estudo da utilidade, para cada estado de saúde onde > 50% da população no estado de saúde foram ditos estar experimentando esse sintoma. Os custos associados a esses sintomas foram aplicados às proporções de pacientes esperados a experimentar esses sintomas.

As narrativas dos pacientes dos estudos 190-201 e 190-202 sugeriram que todos os pacientes usavam medicamentos antiepiléticos, mesmo aqueles nos estágios iniciais da progressão da doença, então a epilepsia era modelada como sendo experimentada e administrada para todos os pacientes.(31)

Para os outros sintomas progressivos, os especialistas brasileiros foram consultados para determinar a proporção de pacientes com esses sintomas. Foi feita uma suposição conservadora de que as proporções seriam as mesmas para os pacientes recebendo BRINEURA ou melhores cuidados de saúde (Tabela 25).

Tabela 25. Porcentagem de pacientes experimentando dor, distonia e mioclonia

Estado de saúde	Porcentagem de pacientes que experimentaram dor	Porcentagem de pacientes com distonia	Porcentagem de pacientes com mioclonia	Fonte
Estado de saúde 1	0%	0%	0%	Opinião de especialistas brasileiros
Estado de saúde 2	0%	0%	100%	
Estado de saúde 3	0%	20%	100%	
Estado de saúde 4	0%	50%	100%	
Estado de saúde 5	0%	50%	100%	
Estado de saúde 6	0%	50%	100%	
Estado de saúde 7	0%	50%	100%	
Estado de saúde 8	0%	30%	100%	
Estado de saúde 9	0%	30%	100%	

Os especialistas clínicos brasileiros afirmam que todos os pacientes no estado de saúde 4, escala de avaliação clínica da CLN2 somando 3 pontos, encontram-se com necessidade de alimentação via gastrostomia.

Os custos foram aplicados à proporção de pacientes em cada estado de saúde que sofrem desses sintomas progressivos.

A proporção de pacientes por estado de saúde que apresentam sintomas progressivos ou que precisam de um tubo de alimentação pode ser alterada manualmente na planilha.

3.1.11.7.1. Epilepsia

O custo dos medicamentos antiepiléticos foi usado para determinar o custo anual da epilepsia para os pacientes. Os diferentes medicamentos utilizados e frequência de uso de cada um foram retirados das narrativas dos pacientes nos estudos 190-201 e 190-202, e validados com os especialistas clínicos brasileiros. Este custo anual foi então aplicado ao peso médio dos pacientes naquele ponto do modelo. Clonazepam foi o único medicamento que não dependia do peso dos pacientes, por isso foi aplicado separadamente no modelo.

Tabela 26. Custo de medicamentos antiepiléticos por ano

Medicamentos		Custo por ano (por kg)	Custo por ano (não relacionado ao peso)	Fonte	Proporção de uso de cada medicamento	Fonte
Monoterapias	Valproato de sódio (VI)	R\$ 13,95	N/A	Banco de preço em saúde. 01 de junho de 2020	17%	Estudos 190-201/190-202, Narrativas de Pacientes(31)
	Lamotrigina (Lm)	R\$ 5,29	N/A		0%	
	Levetiracetam (Lv)	R\$ 82,85	N/A		4%	
	Topiramato (Tp)	R\$ 76,39	N/A		0%	
	Clobazam (Cb)	R\$ 12,43	N/A		0%	
	Zonisamida (Zn)		N/A		0%	
	Clonazepam (Cn)	R\$ 1,69	N/A		0%	
Terapias Combinadas	VI + Lv	R\$ 96,80	N/A		17%	
	VI + Lv + Zn	R\$ 96,80	N/A		4%	
	VI + Lv + Cn	R\$ 96,80	R\$ 1,69		9%	
	VI + Lv + Lm	R\$ 102,09	N/A		4%	
	VI + Lm + Zn	R\$ 19,24	N/A		4%	
	VI + Lm + Cb	R\$ 31,67	N/A		9%	
	VI + Lm + Tp	R\$ 95,63	N/A		4%	
	VI + Zn + Cb	R\$ 26,38	N/A		13%	
	VI + Cn + Tp	R\$ 90,34	R\$ 1,69		4%	
	Lv + Zn + Cb	R\$ 95,28	N/A		4%	
	Lv + Lm + Tp	R\$ 164,53	N/A	4%		
Custo por ano (por kg)	R\$ 66,34					
Custo por ano (não relacionado ao peso)	R\$ 0,22					

Abreviaturas: N/A: não aplicável

3.1.11.7.2. Dor

Os especialistas brasileiros mencionaram que eles não tratam a dor, pois não tem como avaliar se o paciente está sentindo dor.

3.1.11.7.3. Distonia

A lista de medicamentos para o tratamento da distonia foi retirada de Williams et al (2017).(7) Foi feita a suposição de que todos os medicamentos seriam usados em proporções iguais. Também foi suposto que os pacientes com distonia já estão recebendo medicamentos antiepiléticos, para evitar a dupla contagem dos custos com clonazepam e clobazam. A tizanidina foi o único medicamento que era dependente do peso dos pacientes, por isso foi aplicada separadamente no modelo.

Tabela 27. Custo dos medicamentos para distonia por ano

Medicamento	Custo por ano (por kg para todos, exceto a tizanidina)	Fonte	Proporção de uso de medicamentos para distonia	Fonte
Baclofeno	R\$ 5,64	Banco de preço em saúde. 01 de junho de 2020	100%	Opinião de especialistas brasileiros
Clonidina	R\$ -		0%	
Clonazepam	R\$ 1,69		60%	
Triexifenidil	R\$ -		0%	
Clobazam	R\$ 12,43		40%	
Tizanidina	R\$ -		0%	
Custo por ano de medicamentos de distonia (por kg) - excluindo a tizanidina			R\$ 11,62	
Custo de tizanidina por ano			R\$ -	

3.1.11.7.4. Mioclonia

A lista de medicamentos necessários para o tratamento da mioclonia foi retirada de Williams et al (2017)(7) e foi assumido que todos os medicamentos seriam usados em proporções iguais. Também se assumiu que pacientes com distonia já estão recebendo medicamentos antiepiléticos, para evitar a dupla contagem de custos de medicação. Isso significa que apenas o custo do fenobarbital foi aplicado no modelo como um custo adicional devido à mioclonia. Este custo anual foi então aplicado ao peso médio dos pacientes naquele ponto do modelo.

Tabela 28. Custo dos medicamentos para mioclonia por ano

Medicamento	Custo por ano (por kg)	Fonte	Proporção de uso de medicamentos para mioclonia	Fonte
Fenobarbital	R\$ -	Banco de preço em saúde	0%	Opinião de especialistas brasileiros
Clobazam	R\$ 12,26		50%	
Clonazepam	R\$ 0,62		50%	
Lamotrigina	R\$ 5,26		50%	
Levetiracetam	R\$ 82,48		50%	
Valproato	R\$ 12,22		50%	
ETOSSUXIMIDA	R\$ 31,60		14%	
Custo de medicamentos de mioclonia por ano (por kg)			R\$ 60,93	

3.1.11.7.5. Tubo de Alimentação

Os custos de necessitar de um tubo de alimentação foram divididos entre o custo de inserção (que foi um custo único) e os custos de reposição (Tabela 29).

A prática usual dos especialistas brasileiros é trocar o tubo de alimentação uma vez a cada dois anos, de modo que o custo anual de substituição no modelo foi considerado como sendo metade do custo de um caso dia.

Tabela 29. Custos de necessitar de um tubo de alimentação

Item	Custo	Fonte
Custo de inserção de tubo de alimentação	R\$ 4.448,07	Média de internações por 0407010211 GASTROSTOMIA para o ano 2019 em menores de 15 anos
Custo de reposição de tubo de alimentação (anual)	R\$ 0,00	Não há código para esse procedimento

3.1.12. Faixa de custo utilidade

O Ministério da Saúde recomenda que nos estudos econômicos apresentados se incluam as curvas de aceitabilidade com faixas amplas de análise, mas incluindo o valor de uma a três vezes o produto interno bruto per capita do país por QALY (32). Todavia essa análise é apenas uma recomendação, já que no Brasil não há uma faixa de custo-utilidade incremental oficial para a incorporação de novas tecnologias no SUS.

Para a análise foram considerados dois níveis de “valor limite”: o valor de um produto interno bruto *per capita* (R\$ 34.533,00, valor referente ao ano de 2018, disponível em <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/27006-pib-cresce-1-1-em-2019-e-fecha-o-ano-em-r-7-3-trilhoes>) e três vezes o valor do produto interno bruto *per capita* (R\$ 103.599,00).

Deste modo, um procedimento em saúde com razão de custo-utilidade incremental menor que R\$ 103.599,00 é considerado custo efetivo. No caso de a razão de custo-utilidade incremental ser menor que o valor de um PIB *per capita*, a intervenção é considerada “muito” custo efetiva, segundo os critérios da OMS, no Brasil.

Como não há um limiar formal, foram utilizados no modelo os limites numéricos citados acima para a análise de custo-utilidade, que devem ser considerados apenas como uma referência e analisados sob o contexto de uma doença genética ultrarrara. Também foi calculada a custo-efetividade em anos de vida ganhos (LYG), parâmetro para o qual não há limiar definido.

3.1.13. Pressupostos do modelo

Tabela 30. Pressupostos do modelo

Aspecto	Pressuposto do modelo	Justificação
População de pacientes	A população foi pressuposta como sendo 50% masculina e 50% feminina.	Especialistas clínicos internacionais acreditam que nenhuma diferença na prevalência em relação ao sexo é esperada.(33)
	A distribuição de pacientes em todos os estados de saúde reflete a população esperada de tratamento, considerando futuras melhorias no diagnóstico. Para mais detalhes sobre a população inicial de pacientes no modelo, consulte a Tabela 8.	O modelo assume que BRINEURA seria administrado às crianças assim que elas fossem diagnosticadas e que futuras melhorias no diagnóstico levarão os pacientes a serem diagnosticados em um estágio mais precoce da doença. Esta suposição foi validada por especialistas clínicos internacionais.(37)
	A idade inicial dos pacientes no modelo, que afeta a mortalidade relacionada à idade e a dosagem de BRINEURA, foi considerada a média da idade inicial por todo o estudo 190-201 e pelo estudo da história natural.	Como atualmente não se sabe com que idade os pacientes serão diagnosticados com CLN2 (como observado acima, espera-se que os pacientes sejam diagnosticados em uma idade menor) a idade em que os pacientes do estudo iniciaram o tratamento foi usada.
Transições entre estados de saúde	Os pacientes em tratamento com BRINEURA durante mais de 16 semanas são assumidos ser ou estabilizadores precoces ou estabilizadores tardios. Estabilizadores precoces permanecem no estado de saúde que estão em 16 semanas pelo resto do horizonte temporal do modelo, enquanto estabilizadores tardios continuam progredindo a uma taxa de 1 ponto na escala de classificação clínica de CLN2 (ou seja, 1 estado de saúde) por 80 semanas até 96 semanas, após o que eles permanecem no estado de saúde em que estão pelo restante do horizonte temporal do modelo. Estes pressupostos sobre as transições são observados apenas para pacientes que estão recebendo tratamento - se o tratamento tiver sido descontinuado, eles irão transitar de acordo com as probabilidades de transição aplicadas ao braço de cuidados paliativos.	Isso está de acordo com o que é visto no estudo, onde 6 pacientes apresentaram progresso de mais um ponto na escala de classificação clínica de CLN2 entre 16 semanas e 96 semanas, e 17 continuaram na pontuação em que estavam. Além disso, isso foi validado por especialistas clínicos internacionais.(6) Espera-se que os benefícios de BRINEURA sejam mantidos enquanto os pacientes receberem o tratamento. Os dados atuais do BRINEURA demonstram que o benefício do tratamento é persistente após 4 anos de uso de BRINEURA (30)
	O Tempo para a perda completa da visão (0 semanas) após uma pontuação de 0 na escala de classificação clínica de CLN2, ou seja, a transição entre estado de saúde 7 e estado de saúde 8, é o mesmo para ambos os braços de BRINEURA e padrão no modelo.	Os especialistas clínicos brasileiros afirmam que o paciente já está sem visão e em cuidados paliativos quando chegam no estado de saúde 8
	O tempo desde a perda completa da visão até a exigência de cuidados paliativos (0 semanas), ou seja, a transição entre o estado de saúde 8 e o estado de saúde 9, foi assumido como sendo o mesmo para os braços de BRINEURA e cuidados paliativos no modelo.	
	O tempo recebendo cuidados paliativos antes da mortalidade relacionada à	

	doença (260 semanas) foi assumido como sendo o mesmo para os braços de BRINEURA e de cuidados paliativos no modelo.	
	Ao calcular as probabilidades de transição, foram agrupados os estados de saúde 1 e 2, os estados de saúde 3, 4 e 5 e os estados de saúde 6 e 7, para ambos os braços de tratamento do modelo.	As probabilidades de transição foram agrupadas a fim de aumentar o número de transições observadas no estudo, aumentando o tamanho da amostra e impedindo que probabilidades de transição clinicamente implausíveis fossem aplicadas. Essa abordagem foi validada por especialistas clínicos internacionais.(6)
Tratamento de convulsões	Todos os pacientes recebem medicamentos antiepilépticos (DAEs).	As narrativas dos pacientes dos estudos 190-201 e 190-202 mostraram que todos os pacientes no ensaio receberam alguma forma de DAEs. A divisão entre esses medicamentos foi usada para informar os custos anuais médios dos DAEs.
Outros sintomas progressivos	A proporção de pacientes em cada estado de saúde que apresentam sintomas progressivos (epilepsia, dor, distonia, mioclonia e a necessidade de um tubo de alimentação) é a mesma no braço de BRINEURA e no braço de cuidados paliativos.	Não estavam disponíveis dados sobre a proporção de pacientes com sintomas progressivos recebendo BRINEURA ou cuidados paliativos. Assim, na ausência de dados, uma suposição conservadora foi feita de que essas proporções seriam as mesmas.
	Para os custos de estado de saúde para o estado de saúde 9, foi assumido que o número de cada tipo de consulta seria o mesmo do estado de saúde 8, com exceção das consultas associadas aos cuidados paliativos (número de consultas de enfermeiros especializados, atendimentos paliativos e consultas de apoio educacional), que foram informados por uma opinião especializada separada. A lista completa pode ser encontrada abaixo.	Os dados sobre os diferentes tipos de consulta recebidos pelos pacientes no estado de saúde 8 foram obtidos da opinião dos especialistas clínicos brasileiros. No entanto, não foram coletados dados equivalentes para o estado de saúde 9. Devido às semelhanças entre esses estados de saúde, assumiu-se que os números das consultas seriam as mesmas em ambos os estados de saúde 8 e 9, com exceção das consultas associadas aos cuidados paliativos. A opinião de especialistas foi coletada separadamente para informar as estimativas referentes às consultas de cuidados paliativos.
	Assumiu-se que todos os pacientes com pontuação igual ou inferior a 3 no domínio da linguagem da escala de classificação clínica de CLN2 precisavam de um tubo de alimentação.	Opinião de especialistas brasileiros
	Foi suposto que tubos de alimentação necessitam ser substituídos a cada dois anos.	Opinião de especialistas brasileiros.
	A taxa de aderência utilizada no modelo foi de 100%	Ação conservadora
Administração de BRINEURA	A dose de medicamento BRINEURA foi considerada a dose regular (300mg) a cada 2 semanas, após os pacientes atingirem uma idade de 2 anos. Se os pacientes no modelo tiverem mais de 2 anos de idade, eles receberão a dose regular, mas se os pacientes começarem com uma idade menor que essa, uma dose menor foi fornecida - mais detalhes são fornecidos abaixo.	Isto está de acordo com as informações sobre dosagem de medicamentos fornecidas pela ANVISA
	Os pacientes deixam de receber tratamento com BRINEURA quando	Essa regra de parada foi proposta por especialistas clínicos brasileiros que

	atingem o estado de saúde 4 (pontuação de 3 na escala de classificação clínica de CLN2). Ao descontinuar BRINEURA, os pacientes mudam para as probabilidades de transição e valores de utilidade observados no braço de cuidados paliativos.	sentiram que esse era o ponto esperado no qual o tratamento com BRINEURA normalmente não seria mais recomendado com base nas discussões em andamento sobre o acordo de acesso gerenciado.
	A taxa de eventos adversos relacionados a BRINEURA foi assumida como constante ao longo do horizonte temporal do modelo.	Não havia dados disponíveis sobre como a taxa de eventos adversos relacionados com a BRINEURA muda ao longo do tempo para além do ensaio, então as taxas de eventos adversos observados durante o ensaio foram assumidas serem as mesmas, em acordo com o cronograma de dosagem de BRINEURA mantendo-se inalterado ao longo do horizonte temporal do modelo.
	A mortalidade adicional associada a infecções do tratamento ICV foi assumida como zero.	Nenhum dado estava disponível na literatura, e nenhuma morte devido a infecções ocorreu no estudo 190-201/190-202, então isso foi considerado uma suposição aceitável a ser feita na ausência de mais informações.
	Supõe-se que as substituições do dispositivo de entrega de ICV sejam necessárias apenas se ocorrer uma infecção.	Não há dados disponíveis sobre a regularidade da substituição do dispositivo de entrega de ICV em pacientes de CLN2, mas a literatura sobre dispositivos de entrega de ICV em todos os tratamentos sugeriu que, na maioria dos casos, a remoção de um dispositivo de ICV era necessária para tratar infecções e a taxa média de infecções foi retirada da mesma literatura ⁽³⁹⁾
Outros eventos adversos	Presumiu-se que a hipersensibilidade, dores de cabeça e vômitos durassem um dia, ao calcular a desutilidade devido a eventos adversos.	Não há dados disponíveis sobre por quanto tempo os pacientes experimentaram esses eventos adversos nos estudos 190-201 e 190-202, portanto, foi assumido que cada evento duraria por um dia com base na gravidade esperada desses eventos adversos.
	Nenhum evento adverso relacionado ao tratamento foi aplicado ao braço de cuidados paliativos do modelo.	No braço de padrão de tratamento do modelo, os pacientes não recebem o tratamento (BRINEURA) e, portanto, nenhum evento adverso relacionado ao tratamento é aplicado a esses pacientes.
	A mortalidade adicional por eventos adversos não foi considerada.	Nenhuma morte devido a eventos adversos ocorreu no estudo 190-201/190-202, portanto, esta foi considerada uma suposição aceitável a ser feita na ausência de mais informações.

3.1.14. Métodos analíticos de apoio

3.1.14.1. Análises de Sensibilidade

Uma análise de sensibilidade determinística, onde cada variável foi aumentada e diminuída em 15%, enquanto todas as outras variáveis foram mantidas constantes, foi realizada a fim de identificar os principais impulsionadores do modelo. Os resultados são exibidos abaixo na forma de um diagrama de tornado, onde as dez variáveis que levam à maior variação nos resultados são exibidas.

Uma análise de sensibilidade probabilística, onde cada variável foi escolhida randomicamente a partir de uma distribuição para uma simulação em particular, foi conduzida para testar a robustez do modelo. Onde os intervalos de confiança foram fornecidos, eles formaram a base das distribuições, mas para a maioria das variáveis, nenhum intervalo de confiança estava disponível. Nestes casos, foi utilizada uma variação de 15%, com a distribuição selecionada dependendo da variável. Mil iterações foram executadas e um gráfico de dispersão de resultados foi criado.

3.2. Resultados

3.2.1. Caso base

De acordo com o modelo adaptado, o uso de BRINEURA em pacientes com CLN2 resultou em 8,47 QALYs e 16,54 LYGs com um custo de R\$ 39.141.032,91. Os melhores cuidados de saúde resultaram em -0,77 QALYs e 5,87 LYGs com um custo de R\$ 631.426,41 (Tabela 31).

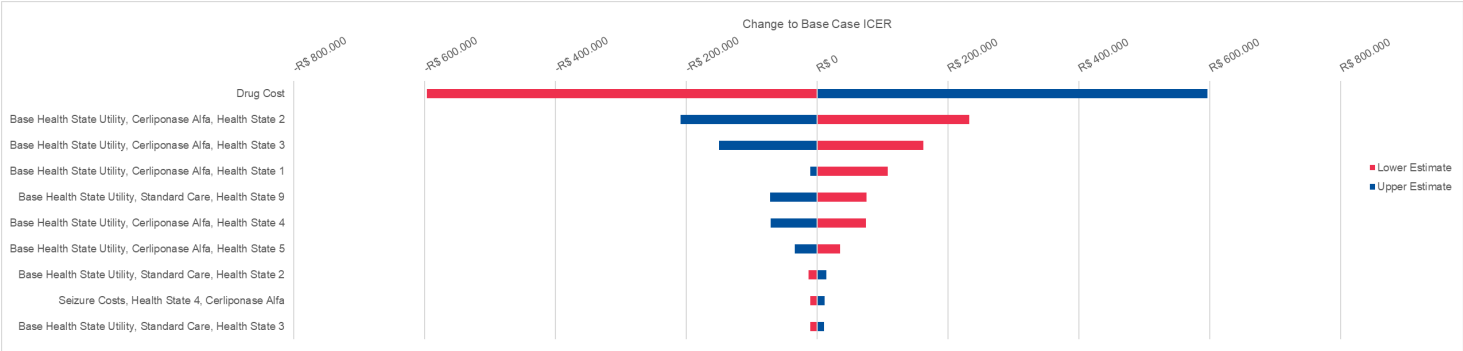
Tabela 31. Resultado caso base

	BRINEURA	Melhores cuidados de saúde	Incremental
QALY	8,47	-0,77	9,25
LYG	16,54	5,87	10,67
Custo total	R\$ 39.141.032,91	R\$ 631.426,41	R\$ 38.509.606,50
ICER por QALY			R\$ 4.164.899,55
ICER por LYG			R\$ 3.608.393,92

3.2.2. Análise de sensibilidade univariada

Com base na análise de sensibilidade univariada, o parâmetro que mais afeta o modelo é o custo de BRINEURA (Figura 10).

Figura 10. Análise de sensibilidade univariada por QALY

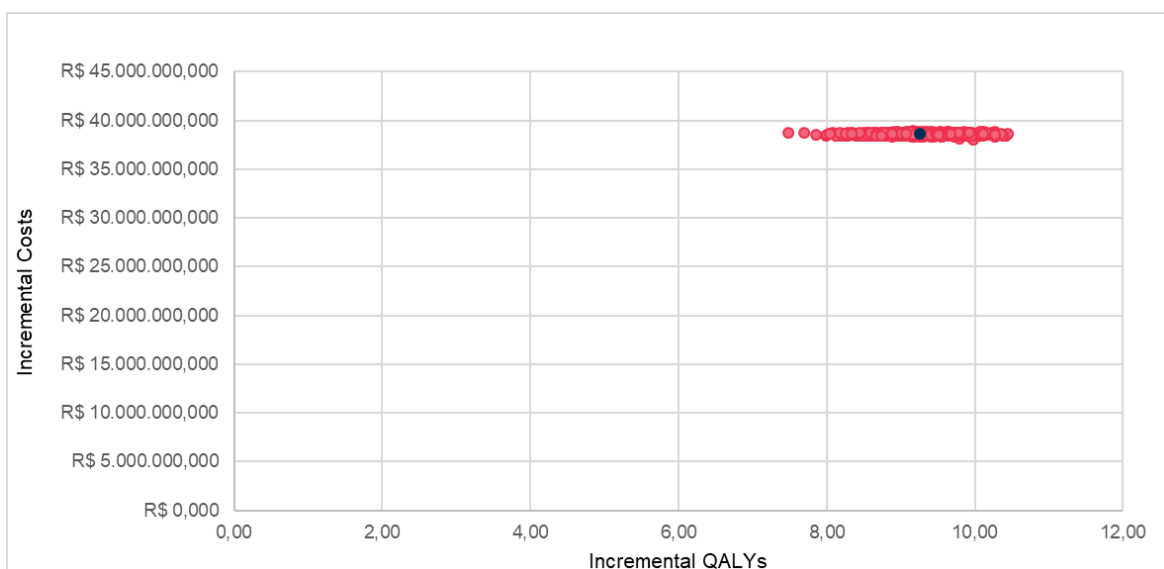


3.2.3. Análise de sensibilidade probabilística

Ao realizar a análise de sensibilidade probabilística vemos que em 100% das iterações encontram-se no primeiro quadrante, e estão acima de 3 PIB per *capita*, que foi utilizado como marcação (Figura 11).

Estes resultados devem ser avaliados sob a perspectiva de uma doença ultrarrara, e mostram que o modelo é robusto e altamente sensível ao custo do medicamento.

Figura 11. Análise de sensibilidade probabilística



3.3. Discussão

Com a adição de BRINEURA para o tratamento de CLN2 no SUS estima-se que haverá aumento de QALY (9,25) e LYG (10,67) para os pacientes, e com um aumento de custo (R\$ 38.509.606,50).

Como dito anteriormente, a CLN2 é uma doença ultrarrara, neurodegenerativa grave e fatal. As crianças com CLN2 ficam acamadas e cegas, e morrem entre os oito anos de idade e o início da adolescência. A doença ainda pode ser diagnosticada tardiamente, pois apresenta sintomas clássicos de outras doenças (como crises epiléticas)(3)(4)(5)(6)(7)(8). Por isso é de extrema importância a disseminação de conhecimento médico para que os pacientes sejam diagnosticados o mais breve possível e assim serem beneficiados com terapias inovadoras como BRINEURA.

4. Impacto orçamentário

4.1. Métodos

4.1.1. Definição da população

A população definida são os pacientes portadores da doença CLN2 com qualquer idade e que esteja entre os escores CLN2 6 e 2.

Com base na prevalência de 0,7 casos por milhão de habitantes, apresentado no item 1.2 desse relatório, haveria 148 casos de CLN2 no país hoje. Porém, segundo laboratório do SGM/HCPA, que realiza cerca de 90-95 % dos diagnósticos no país, foram identificados 25 casos com CLN2 desde que começou a realizar o teste em 2006, sendo que nos últimos anos têm sido diagnosticados em média 5 novos casos por ano.(9) Por isso, o cálculo de potencial pacientes foi baseado na demanda aferida. Para estimar a quantidade desses pacientes que estão vivos e entre os escores 6 e 2, foi aplicada a mesma proporção de pacientes elegíveis que a utilizada na submissão no NICE. Essa estimativa está de acordo com dados atuais de uma base de dados interna da BIOMARIN de casos diagnosticados e contabilizados por clínicas parceiras e associações de pacientes.

Tabela 32. Estimativa de total de pacientes para os próximos 5 anos:

Epidemiologia	2.021	2.022	2.023	2.024	2.025
Demanda aferida	25	5	5	5	5
Subgrupo de pacientes que são elegíveis ao tratamento	28%	80%	80%	80%	80%
Estimativa de pacientes	7	4	4	4	4

4.1.2. Tecnologias consideradas

As tecnologias consideradas nesta análise são com BRINEURA mais melhores cuidados de saúde versus melhores cuidados de saúde.

4.1.3. Descrição do cenário atual

Os melhores cuidados de saúde, que são o acompanhamento médico e manejo dos sintomas.

Foi aplicada a taxa de mortalidade proveniente do modelo de custo-efetividade.

4.1.4. Descrição do cenário proposto

Para o cenário proposto foi considerado o uso de BRINEURA. Foi considerada nesse modelo uma regra de parada, na qual quando o paciente chegar ao escore 0 é interrompido o tratamento com BRINEURA. Para isso foi aplicada a taxa de população elegível ao tratamento de acordo com dados do modelo de custo-efetividade. Também, foi aplicada a taxa de mortalidade de acordo com dados do modelo de custo-efetividade.

4.1.5. Perspectiva da análise

A perspectiva primária do estudo é a do sistema de saúde público do Brasil (SUS – Sistema Único de Saúde).

4.1.6. Horizonte temporal da análise

O período avaliado foi de cinco anos (2022-2026), conforme recomendado pela Diretriz Brasileira de Avaliação de Impacto Orçamentário(49).

4.1.7. Custos

4.1.7.1. Melhores cuidados de saúde

Para não trazer complexidade ao modelo, no cenário atual não será mensurado custo de tratamento. Uma vez que os custos dos melhores cuidados de saúde são dependentes do estado de saúde do paciente.

4.1.7.2. BRINEURA

A dose do medicamento e os frascos necessários, de acordo com o resumo de características do produto de acordo com a bula(48) são demonstrados na Tabela 33.

Tabela 33. Informação de dosagem

Idade	Dose (mg)	Frascos necessários
0-6 meses	100	0,666666667
6 meses a 1 ano	150	1
1 ano a 2 anos	200 (primeiras 4 doses) e 300 (doses subsequentes)	1,897435897
>2 anos	300	2

O preço de BRINEURA proposto para incorporação é do PMVG 0%, por embalagem de 300 mg, consistindo em 2 frascos de 150 mg. A dose necessária foi combinada com a taxa de aderência de 100% e o custo do medicamento por embalagem, que contém 2 frascos, para obter um custo total por dose. Na atualização de 15/04/2021, o PMVG 0% é de R\$ 90.052,56 (noventa mil e cinquenta e dois reais e cinquenta e seis centavos), que é o valor considerado nos modelos econômicos, o que corresponderia ao custo por aplicação proposto. No entanto, a aprovação de preço de BRINEURA é objeto de recurso administrativo pendente de julgamento pelo Comitê Técnico-Executivo da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Portanto, o PMVG 0% em questão poderá sofrer alteração em função da conclusão do referido processo. A BioMarin declara que está disponível para se reunir com representantes do Ministério da Saúde para viabilizar a negociação da incorporação do BRINEURA.

O tratamento com BRINEURA está associado a um custo de perfusão devido ao tratamento ser administrado no hospital. Foi considerado o custo da perfusão sendo o custo da internação para a administração de quimioterapia R\$ 1.100,00, uma vez que não temos esse procedimento sendo realizado no SUS hoje (Código SIGTAP 03.04.08.002-0 - INTERNAÇÃO P/ QUIMIOTERAPIA DE ADMINISTRAÇÃO CONTÍNUA).

Os custos associados à inserção do tubo de administração intracerebroventricular e os custos de substituição foram incluídos. O tratamento é administrado uma vez a cada duas semanas, de acordo com a bula. Houve um custo único associado à inserção e um custo anual de reposição (Tabela 34).

Tabela 34. Custos de administração

Elemento de custo	Custo	Fonte
Custo de inserção	R\$ 1.328,41	04.03.08.003-7 - IMPLANTE INTRAVENTRICULAR DE BOMBA DE INFUSÃO DE FARMACOS
Custo de reposição	R\$ 1.328,41	04.03.08.003-7 - IMPLANTE INTRAVENTRICULAR DE BOMBA DE INFUSÃO DE FARMACOS
Proporção de infusões que levam a uma infecção	0,45%	Cohen-Pfeffer et al. (2017)(39)
Proporção de infecções que requerem uma substituição	62%	Cohen-Pfeffer et al. (2017)(39)
Número de substituições por ano	0,07254	Combinação de proporção de infusões que levam a uma infecção e requerem uma substituição
Custo anual de substituição aplicado no modelo	R\$ 96,36	

4.2. Resultados

4.2.1. Cenário base

Tabela 35. Quantidade de pacientes vivos ao longo dos 5 anos avaliados

	2.022	2.023	2.024	2.025	2.026
Cenário atual: Melhores cuidados de saúde	7	11	14	17	19
Cenário proposto: BRINEURA	7	11	15	19	23

Tabela 36. Resultado do impacto orçamentário

	2.022	2.023	2.024	2.025	2.026	Em 5 anos
Custo atual-melhores cuidados de saúde	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
Custo proposto-BRINEURA	R\$ 16.552.378,88	R\$ 25.848.343,81	R\$ 34.963.796,88	R\$ 43.880.228,09	R\$ 52.593.849,38	R\$ 173.838.597,04
Impacto orçamentário ano-a-ano	R\$ 16.552.378,88	R\$ 25.848.343,81	R\$ 34.963.796,88	R\$ 43.880.228,09	R\$ 52.593.849,38	R\$ 173.838.597,04

4.3 Limitações da análise e considerações finais

As doenças raras estão presentes em todos os países, fazendo com o que o conhecimento médico para cada uma dessas doenças seja na verdade um recurso escasso, pois está fragmentado ao redor do mundo, tornando essas doenças de difícil e, muitas vezes, de tardio diagnóstico.

No Brasil, o laboratório do SGM/HCPA que realiza cerca de 90-95 % dos diagnósticos no país identificou 25 casos com CLN2 desde 2006, com uma média de 5 novos casos por ano.(9) Aplicando uma taxa de 28% no primeiro ano e de 80% nos anos subsequentes para a estimativa de pacientes que estão vivos e entre os escores 6 e 2, o impacto orçamentário estimado do uso de BRINEURA no SUS é de R\$ 16.552.378,88, R\$ 25.848.343,81, R\$ 34.963.796,88, R\$ 43.880.228,09 e R\$ 52.593.849,38 para os anos 2022, 2023, 2024, 2025 e 2026, respectivamente, gerando um impacto de R\$ 173.838.597,04 ao longo dos 5 anos.

Para cuidar de uma criança com CLN2 os familiares precisam, conforme dados coletados nos EUA e Canadá com famílias de pacientes, desistir do trabalho, diminuir seu tempo livre, aumentar despesas adicionais, e aguardar financiamento do tratamento.(29) Os cuidadores de pacientes com CLN2 relataram um impacto semelhante aos cuidadores de pacientes com câncer. O impacto financeiro da CLN2 nas famílias foi grave e principalmente impulsionado pela perda ou redução de renda relacionada ao emprego, bem como a necessidade de autofinanciar as necessidades de saúde do filho, incluindo equipamentos de cuidados e adaptações para a casa e o carro.(29)

O processo de educação é importante, particularmente como um exercício social e estimulante para crianças afetadas pela doença CLN2. Praticamente todas as crianças afetadas que participam da pesquisa/discussão em grupo com familiares e cuidadores foram ou estiveram em fase de alfabetização. A maioria delas frequentava escolas para crianças com necessidades especiais, onde recebiam apoio individual ao longo do dia.(29) No entanto, muitos cuidadores vivenciavam dificuldades e frustrações consideráveis em relação ao apoio que a criança precisava para frequentar a escola durante o período em que não tinham um diagnóstico claro.(29)

5. Avaliações de agências internacionais

A seguir estão descritas as recomendações das principais agências de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) internacionais em suas avaliações de BRINEURA (alfacerliponase) para tratamento da CLN2:

País	Status de reembolso
Europa	
Inglaterra NICE - <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>	Reembolsado
Alemanha GBA	Reembolsado
Irlanda NCPE – <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>	Reembolsado
Itália AIFA - <i>Agenzia Italiana del Farmaco</i>	Reembolsado
França HAS - <i>Haute Autorité de santé</i>	Reembolsado (programa de acesso antecipado)
Escócia SMC - <i>Scottish Medicines Consortium</i>	Reembolsado (acesso condicional)
Asia-Pacífico	
Austrália PBAC - <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>	Reembolsado
Japão	Reembolsado
Américas	
EUA	Reembolsado em Medicaid e mercado privado
Colômbia	Reembolsado, mas ainda não disponível
México	Em processo de reembolso - recente aprovação de ATS

6. Referências

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*. 2018;378(20):1898–907.
2. Cherukuri A, Cahan H, de Hart G, Van Tuyl A, Slasor P, Bray L, et al. Immunogenicity to cerliponase alfa intracerebroventricular enzyme replacement therapy for CLN2 disease: Results from a Phase 1/2 study. *Clin Immunol*. 2018;197:68–76.
3. Kohlschütter A, Schulz A. CLN2 Disease (Classic Late Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis). Vol. 13, *Pediatric endocrinology reviews*: PER. 2016. p. 682–8.
4. Mole SE, Williams RE. Neuronal ceroid-lipofuscinoses. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al, eds. *GeneReviews®* [internet].
5. Nickel M, Jacoby D, Lezius S. Natural History of CLN2 Disease: Quantitative Assessment of Disease Characteristics and Rate of Progression [poster]. Presented at the 12th Annual WORLD Symposium. February 29-March 4, 2016; San Diego, CA. 2016;
6. Chang M, Cooper JD, Davidson BL, et al. CLN2. In: Mole S, Williams R, and Goebel H, eds. *The neuronal ceroid lipofuscinoses (Batten Disease)*. 2nd ed. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press; 2011:80-109.
7. Williams R, Adams H. Management Strategies for CLN2 Disease. *Pediatr Neurol*. 2017;69:102–12.
8. Williams RE, Aberg L, Autti T, Goebel HH, Kohlschütter A, Lonnqvist T. Diagnosis of the neuronal ceroid lipofuscinoses: an update. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1762(10):865–72.
9. Rede DLD Brasil. Carta à BioMarin Brasil Farmacêutica.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IEstratégicosD de C e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. 4ª Edição. Ministério da Saúde. Brasília - DF; 2014. 1–80 p.
11. Perez-Poyato MS, Marfa MP, Abizanda IF. Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: mutations in the CLN2 gene and clinical course in Spanish patients. *J Child Neurol*. 2013;28(4):470–8.
12. Schulz A, Kohlschütter A. NCL Disorders: Frequent causes of childhood dementia. *Iran J Child Neurol*. 2013;7(1):1–8.
13. Sleat DE, Gin RM, Sohar I. 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.
14. Steinfeld R, Heim P, von Gregory H. Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: quantitative description of the clinical course in patients with CLN2 mutations. *Am J Med Genet*. 2002;112(4):347–54.
15. NINDS. National Institute of Neurological Disorders and Stroke Batten Disease Fact Sheet. 2016. p. http://www.ninds.nih.gov/disorders/batten/detail_b.

16. Pérez-Poyato MS, Marfa MP, Abizanda IF, Rodriguez-Revenga L, Sánchez VC, González MJM, et al. Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: Mutations in the CLN2 gene and clinical course in Spanish patients. *J Child Neurol*. 2013;28(4):470–8.
17. 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. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2(18):12–5.
18. Schulz A, Ajayi T, Specchio N. Intraventricular Cerliponase alfa Attenuates Neurologic Decline in CLN2 Disease . Manuscript on File. 2017;
19. Worgall S, Kekatpure M V, Heier L. Neurological deterioration in late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Neurology*. 2007;69(6):521–35.
20. European medicine agency. EMA/31226/2017. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Brineura (International non-proprietary name: cerliponase alfa). Procedure No. EMEA/H/C/004065/0000.21 April 2017.
21. Serviço de Genética. Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Rede DLD Brasil.
22. Fietz M, AlSayed M, Burke D. Diagnosis of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2 disease): Expert recommendations for early detection and laboratory diagnosis. *Mol Genet Metab*. 2016;119:160–7.
23. Fietz M, Giugliani R, Al-Sayed M, Burke D, Cohen-Pfeffer J, Cooper JD, et al. Expert recommendations for the laboratory diagnosis of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2 disease): Diagnostic algorithm and best practice guidelines for a timely diagnosis. *Mol Genet Metab*. 2016;117(2):S61.
24. Albert D, Yin H, De Los Reyes E, Vidaurre J. Unique characteristics of the photoparoxysmal response in patients with neuronal ceroid lipofuscinosis type 2: can EEG be a biomarker? Poster session presented at: The 14th International Child Neurology Congress (ICNC); May 2016; Amsterdam, The Netherlands.
25. Brineura [Bula do Produto]. São Paulo, Brasil; BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda.
26. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M TP. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. The Ottawa Hospital. [citado 15 de fevereiro de 2018]. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
27. Synnot A, Glenton C, Cole S CM. How to GRADE the quality of the evidence. *Cochrane Consum Commun*. 2016;1–24.
28. MedDRA. Guia Introdutório para as Perguntas MedDRA Estandarizadas (SMQ). Int Fed Pharm Manuf Assoc IFPMA. 2014;(Versão 17.0).
29. ICON. Challenges of living with and caring for a child affected by CLN2 disease, a type of Batten disease - Focus Groups and Home Surveys - Final Report. Data on File. 2016;

30. Schulz A., Specchio N., Gissen P., de los Reyes E., Slasor P. JD. Persistent treatment effect of cerliponase alfa in children with CLN2 disease: A > 4 year update from an ongoing multicenter extension study. *Mol Genet Metab.* 2020;129(2):S145.
31. BioMarin. Study 201/202 Integrated Subject Narratives. Data on File, 2017.
32. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed.-. 2014. 132 p.
33. BioMarin. Cerliponase Alfa Economic Model Workshop Report. Data on File. 2016.
34. BioMarin. The 0-6 Hamburg Scale in Patients with Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Type 2 (CLN2). 2016.
35. BioMarin. Delphi Workshop Report - UK Treatment Practices for the Management of CLN2 Disease. Data on File. 2017.
36. BioMarin. Studies 190-201/202 and 190-901 Matched IPD Analysis. 2017.
37. BioMarin. CLN2 Disease Model Finalisation Meeting - Minutes. Data on File. 2017.
38. European Medicines Agency. Brineura- European Public Assessment Report. 2017.
39. Cohen-Pfeffer JL, Gururangan S, Lester T, Lim DA, Shaywitz AJ, Westphal M, et al. Intracerebroventricular Delivery as a Safe, Long-Term Route of Drug Administration. *Pediatric Neurology.* 2017.
40. ClinicalTrials.gov. A Phase 1/2 Open-Label Dose-Escalation Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Intracerebroventricular BMN 190 in Patients With Late-Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis (CLN2) Disease. (2013). NCT01907087 [Internet]. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/>
41. BioMarin. CLN2 Disease Utility Study Report. Data on File, 2017.
42. Van Hout B, Janssen MF, Feng YS, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: Mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Health.* 2012;15(5):708–15.
43. NICE. Position statement on use of the EQ-5D-5L valuation set. 2017.
44. Beusterien KM, Davies J, Leach M, Meiklejohn D, Grinspan JL, O'Toole A, et al. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: A cross-sectional utility study. *Health Qual Life Outcomes.* 2010;8.
45. Kauf TL, Farkouh RA, Earnshaw SR, Watson ME, Maroudas P, Chambers MG. Economic efficiency of genetic screening to inform the use of abacavir sulfate in the treatment of HIV. *PharmacoEconomics.* 2010;28(11):1025–39.
46. Maniadas N, Kourlaba G, Mougias T, Chatzimanolis I, Jonsson L. Economic evaluation of agomelatine relative to other antidepressants for treatment of major depressive disorders in Greece. *BMC Health Serv Res.* 2013;13:173.

47. Song Y, Tai JHY, Bartsch SM, Zimmerman RK, Muder RR, Lee BY. The potential economic value of a *Staphylococcus aureus* vaccine among hemodialysis patients. *Vaccine*. 2012;30(24):3675–82.
48. Brineura [Bula do Produto]. São Paulo, Brasil; BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda.
49. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o sistema de saúde do Brasil. 2012. 1–76 p.
50. BioMarin International Limited. Data on File, BioMarin. Brineura DM. April 2017. 2017.
51. Orlin A, Sondhi D, Witmer MT. Spectrum of ocular manifestations in CLN2-associated Batten (Jansky-Bielschowsky) disease correlate with advancing age and deteriorating neurological function. *PLoS One*. 2013;
52. Guelbert N, Atanacio N, Denzler I, Embiruçu EK, Mancilla N et al. Position of Experts Regarding Follow-Up of Patients with Neuronal Ceroid Lipofuscinosis-2 Disease in Latin America. *J. inborn errors metab. screen.*, 2020, vol.8. ISSN 2326-4594
53. Espitia Segura OM, Hernández Z, Mancilla NI, Naranjo RA, Tavera L, Real world effectiveness of cerliponase alfa in classical and atypical patients. A case series. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 2021, Volume 27, , 100718, ISSN 2214-4269
54. Mole SE, Schulz A, Badoe E, Berkovic SF, de Los Reyes EC, et al. Guidelines on the diagnosis, clinical assessments, treatment and management for CLN2 disease patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2021 Apr 21;16(1):185

Anexo 1. Escalas: Avaliação da progressão clínica na CLN2

Escala de Hamburgo e Weill Cornell

Dois instrumentos bem estabelecidos e validados foram utilizados em centros especializados durante vários anos para avaliar a gravidade e quantificar a progressão da CLN2: a escala de Hamburgo e a escala de Weill Cornell.

- **A Escala de Hamburgo** foi desenvolvida para permitir uma descrição quantitativa do curso da doença CLN2 de início infantil tardio ao longo de um número de anos. (14)
- **A Escala de Weill Cornell** foi desenvolvida com o objetivo de usar na avaliação de uma nova estratégia terapêutica que está sendo desenvolvida no momento. (19)

A Tabela 37 mostra, lado a lado, essas escalas de classificação. As escalas foram concebidas para serem usadas por profissionais de saúde familiarizados com crianças com CLN2.

Cada uma dessas escalas mede, originalmente, quatro domínios de um único item. As duas escalas avaliam “caminhada e fala”, que representam duas áreas-chave de funções impactadas durante a fase de declínio rápido na CLN2. Há uma semelhança notável entre os domínios motor/marcha e linguagem das escalas de Hamburgo e Weill Cornell.

No entanto, nas duas escalas, os outros dois domínios medem diferentes aspectos da doença. Embora a escala de Hamburgo avalie a função motora (capacidade de caminhada), linguagem, função visual e convulsões (do tipo “grande-mal”), a escala de Weill Cornell avalia a marcha (capacidade de andar), linguagem, mioclonia (anormalidades da função motora) e alimentação/deglutição.

Dentro de cada domínio de ambas as escalas, a função normal recebe uma pontuação de 3, uma anormalidade notável é dada uma pontuação de 2, uma anormalidade grave recebe uma pontuação de 1, e uma perda completa de função recebe uma pontuação de 0. A pontuação total para cada escala, portanto, varia de 0-12 (Tabela 38).

A função motora e a função da linguagem são os dois domínios que melhor representam a progressão precoce e rápida da CLN2(7) e os domínios mais relevantes a serem considerados na avaliação da progressão clínica inicial da CLN2.

Tabela 37. Comparação das escalas Weill Cornell e Hamburg

Hamburg		
Função Motora	3	Caminha normalmente
	2	Quedas frequentes e andar cambaleante
	1	Sem capacidade de caminhar, apenas se arrasta ou engatinha.
	0	Imóvel, principalmente acamado.
Linguagem	3	Normal
	2	Percebe-se anormalidades
	1	Difícil de compreensão
	0	Ininteligível ou sem linguagem
Visual	3	Reconhece o objeto desejável e o agarra-o
	2	Agarrar objetos de forma descordenada
	1	Reage à luz
	0	Sem reação a estímulos visuais
Convulsões	3	Sem convulsões em 3 meses
	2	1-2 Convulsões em 3 meses
	1	1 Convulsão por mês
	0	1 Convulsão por mês

Weill Cornell		
Marcha	3	Normal
	2	Anormal* mas apto a andar independentemente
	1	Anormal* necessitando assistência
	0	Não ambulatorial
Linguagem	3	Normal
	2	Discurso anormal, problemas na articulação da linguagem ou diminuição do vocabulário.
	1	Pouco compreensível com disartria grave ou muito poucas palavras significativas
	0	Palavras Ininteligíveis ou sem discurso
Mioclonia	3	Sem mioclonia, coreia / tremor / atetoses e dedos salientes
	2	Com mioclonias, coreia / tremor / atetoses e dedos salientes
	1	Duas condições entre mioclonia / coreia / tremor / atetoses e dedos salientes.
	0	Com mioclonia, coreia / tremor / atetoses e dedos salientes
Alimentação	3	Sem disfunção ao engolir
	2	Leve disfunção ao engolir
	1	Moderada disfunção ao engolir
	0	Dependente da alimentação enteral

*(espástica ou bradicinetica ou atáxica)

Tabela 38. Escala de classificação clínica de função motora e de linguagem para CLN2(50).

Domínio	Pontuação	Classificação
Função Motora	3	Marcha amplamente normal. Sem ataxia proeminente, nenhuma queda patológica.
	2	Marcha independente, conforme definido pela habilidade de andar sem suporte por 10 passos. Tem instabilidade óbvia e pode ter quedas intermitentes.
	1	Necessita de ajuda externa para caminhar, ou pode engatinhar apenas.
	0	Já não pode caminhar ou engatinhar.
Linguagem	3	Linguagem aparentemente normal. Inteligível e amplamente apropriada à idade. Sem declínio observado ainda.
	2	Linguagem torna-se reconhecidamente anormal: algumas palavras inteligíveis, podem formar frases curtas para transmitir conceitos, solicitações ou necessidades. Este resultado significa um declínio de um nível anterior de capacidade (do individual máximo alcançado pela criança).
	1	Difícilmente compreensível. Poucas palavras inteligíveis.
	0	Sem palavras inteligíveis ou vocalizações.

Escala de classificação clínica da CLN2 da função motora e de linguagem

A semelhança das escalas de Hamburgo e Weill Cornell, em termos de domínios da função motora bruta (domínio motor de Hamburgo e domínio da marcha de Weill Cornell) e função de linguagem, são avaliadas usando um sistema de pontuação similar. Os dados são coletados usando a escala Hamburgo ou Weill Cornell combinadas para quantificar a progressão clínica para função motora e de linguagem, avaliadas em uma escala de 0-3, dando um escore combinado total entre 0-6.

Esta escala de classificação clínica da CLN2 (adaptada das escalas de Hamburgo e Weill Cornell) tem sido utilizada no estudo da história natural da CLN2. Além das avaliações prospectivas feitas pelo médico, a escala também permitiu uma avaliação retrospectiva, não apenas em registros clínicos, mas em dados confiáveis e observações feitas pela família do paciente. As etapas da escala, portanto, correspondem a eventos de marco clínico que podem ser lembrados de forma muito específica e datados com precisão pelos pais / responsáveis com referência a diários, vídeos, notas, fotos de família, aniversários, feriados etc.

A menor alteração possível no resultado é de 1 ponto, sendo clinicamente significativa, uma vez que as escalas de classificação representam mudanças nas atividades de marco nas crianças, as quais os clínicos familiarizados com o tratamento de crianças com CLN2 são treinados para avaliar e que os pais e/ou cuidadores reconhecem.

Por exemplo, uma queda de 1 ponto no domínio motor entre uma classificação de 3 e 2 é a diferença entre uma criança que pode andar normalmente e uma que cai frequentemente. Outra queda de 1 ponto seria uma criança que não poderia mais caminhar pelo menos 10 metros, mas ainda pode se mover por algum processo próprio (por exemplo, rastejamento). Da mesma forma, níveis clínicos significativos estão presentes nas classificações dos domínios de linguagem, em que uma queda de 1 ponto no item de linguagem entre 3 e 2 é a diferença entre uma criança cujo discurso é normal para sua idade e um cujo discurso é claramente anormal. Outra queda de 1 ponto seria uma criança que mal pode ser compreendida. Pontuações de 0 em qualquer item indicam a perda completa da função.

Anexo 2. Critérios de inclusão dos controles históricos

BASE UTILIZADA: *Dementia in Childhood database*

Critérios

1. Pacientes com diagnóstico da CLN2 que foram avaliados pelo menos duas vezes em uma escala clínica de função motora e de linguagem (com uma classificação motor-linguagem realizada com mais do que seis meses após a primeira avaliação motor-linguagem);
2. Idade ≥ 36 meses;
3. Progressão similar da doença (em comparação à amostra tratada).

Anexo 3. Diagnóstico diferencial

Apresentação	Diagnósticos diferenciais
Uma criança com convulsões de início precoce/crises epiléticas(6)(22)	Síndromes epiléticas
	CLNs (por exemplo, CLN2, CLN5, CLN6, CLN7, CLN8, CLN10)
Uma criança com neurodegeneração progressiva(22)	Doenças da substância cinzenta (associadas com demência e crises epiléticas)
	Doenças da substância branca (associadas com a função motora e anormalidade significativa na IRM)

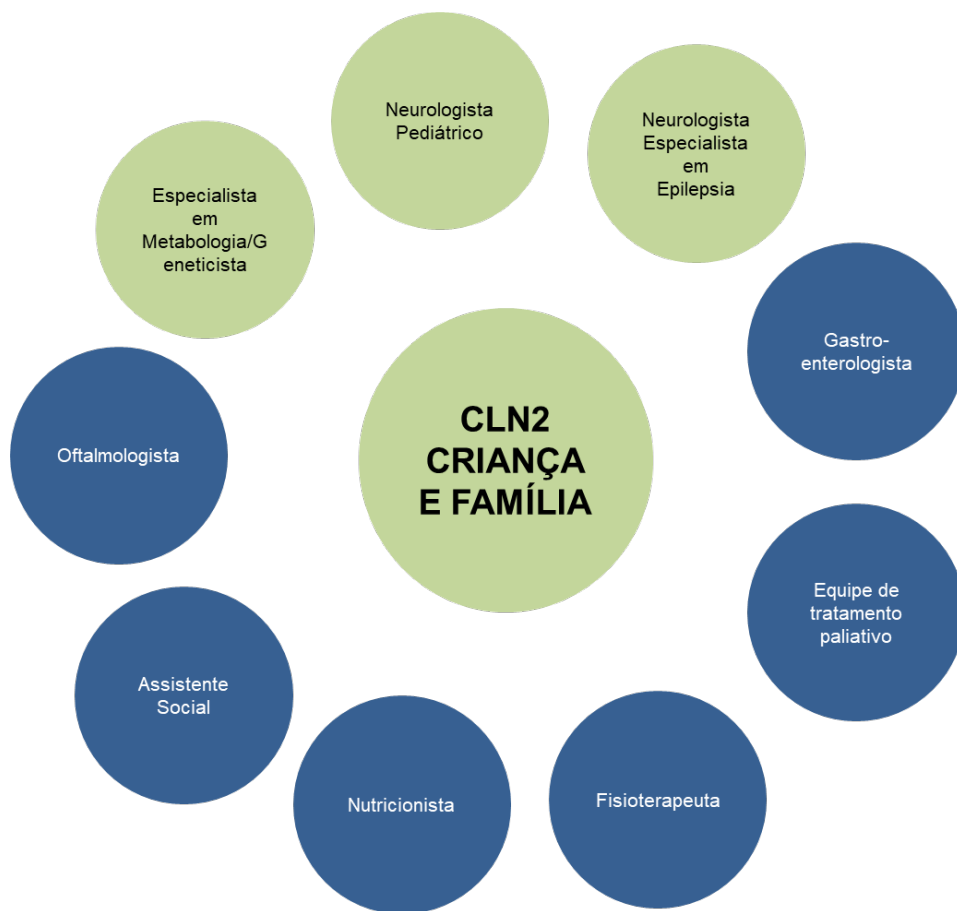
Exames adicionais que podem informar diagnósticos diferenciais:

- Imagem por ressonância magnética (IRM) do cérebro - mostra atrofia progressiva cerebelar e cerebral com hiperintensidades periventriculares da substância branca(6)(15);
- Potencial visual evocado (PVE) - intensificado em estágio inicial da doença, mas reduzido no estágio final da doença(6)(15);
- Eletroretinografia (ERG) - pode ser reduzido antes da deterioração visual ser clinicamente detectada(6)(15);
- Tomografia de coerência óptica (TCO) - avalia a progressão através de degeneração da retina e acúmulo de material hiper-refletivo(19)(51);Microscopia eletrônica (ME) - detecta corpos curvilíneos lisossômicos distintos associados a CLN2, encontrados em biópsias cutâneas(14)

Anexo 4. Tratamentos recomendados

Devido à natureza progressiva da CLN2, os objetivos do cuidado evoluem ao longo do tempo, conforme ilustrado na Figura 3(7). Nos estágios iniciais da doença, o objetivo principal é manter a função e o envolvimento nas atividades convencionais o maior tempo possível. À medida que a doença progride, os sintomas tornam-se mais difíceis de controlar, e os pacientes correm maior risco de novas complicações, como escaras de decúbito e risco de aspiração de alimentos devido às dificuldades de deglutição. O objetivo terapêutico evolui para manter a qualidade de vida, apesar da perda de funções (sobretudo a função motora e de linguagem). Nos estágios posteriores da doença, é necessário apoio multidisciplinar para o paciente, pais e familiares, com diálogos sobre os cuidados de fim de vida para o planejamento e tomada de decisões. (7)

Figura 12. Profissionais envolvidos no atendimento de pacientes com a CLN2 e familiares.



Fonte: Adaptado de Worgall S et al. 2007 (19)

Intervenções farmacológicas paliativas

Uma ampla gama de fármacos é usada no tratamento dos sintomas da CLN2 e dos melhores cuidados de saúde. Nenhuma desses tratamentos atua na causa subjacente da doença, ou seja, a deficiência enzimática. Na maioria dos pacientes, são utilizados múltiplos fármacos antiepilépticos e relaxantes musculares para o tratamento de crises epiléticas e dos distúrbios do movimento. É igualmente comum usar ampla gama de medicação analgésica para dor de diferentes origens e drogas antimuscarínicas inalatórias para reduzir as secreções. (29)

Em uma pesquisa no Reino Unido e na Alemanha, os cuidadores relataram que as crianças receberam uma grande quantidade de medicamentos para administrar seus sintomas, incluindo convulsões, secreções, distúrbios / distonia, mudanças de humor, dificuldade em dormir e problemas associados à falta de mobilidade, visão e comunicação. (29)

Os objetivos do tratamento para a CLN2 devem evoluir conforme a progressão da doença(7):

- No início, o objetivo é manter a funções da criança (especialmente motora e linguagem) o máximo possível.
- Conforme as funções são perdidas e a doença progride, os objetivos evoluem em direção à manutenção da qualidade de vida.

A mioclonia, distonia e espasticidade são os três sintomas relacionados ao movimento mais proeminentes observados na CLN2. Estes podem causar dor, e a fisioterapia facilita atividade motora, o descanso motor e a regulação do tônus muscular em crianças que apresentam esses sintomas.

O controle nutricional e gastrointestinal é importante no manejo da doença(7):

- O controle nutricional na CLN2 consiste em uma dieta equilibrada, além de evitar, e, quando necessário, tratar as dificuldades de deglutição, aspiração, constipação e refluxo;

É necessário um controle frequente da alimentação e deglutição, tanto quando a criança ainda se alimenta por via oral quanto após o início de métodos enterogástricos.

Anexo 5. Adicionais da bula ANVISA

Complicações relacionadas ao dispositivo

BRINEURA deve ser administrado utilizando-se técnicas assépticas para reduzir o risco de infecção. Infecções relacionadas ao dispositivo de acesso intracerebroventricular, incluindo infecções subclínicas e meningite, foram observadas em pacientes tratados com BRINEURA. Meningite pode estar presente com os seguintes sintomas: febre, dor de cabeça, rigidez do pescoço, sensibilidade à luz, náusea, vômito e alteração do estado mental. Nos estudos clínicos, foram administrados antibióticos, o dispositivo de acesso intracerebroventricular foi substituído e o tratamento com BRINEURA foi continuado. Os profissionais de saúde devem inspecionar o couro cabeludo para verificar a integridade da pele antes de cada infusão, para garantir que a infusão intracerebroventricular não seja comprometida. Sinais comuns de extravasamento e falha do dispositivo incluem inchaço, eritema do couro cabeludo, extravasamento de fluido ou abaulamento do couro cabeludo ao redor ou acima do dispositivo de acesso intracerebroventricular. A inspeção do local da infusão e uma verificação de permeabilidade devem ser realizadas para detectar extravasamento e/ou falha do dispositivo de acesso intracerebroventricular antes do início da infusão de BRINEURA. Os sinais e sintomas de infecções relacionadas ao dispositivo podem não ser aparentes; portanto, amostras do LCR devem ser enviadas rotineiramente para análise a fim de detectar infecções subclínicas relacionadas ao dispositivo. A solicitação de avaliação por um neurocirurgião pode ser necessária para confirmar a integridade do dispositivo. O tratamento com BRINEURA deve ser interrompido nos casos de falha do dispositivo e pode haver a necessidade de substituição do dispositivo de acesso antes das infusões subsequentes.

Em caso de complicações relacionadas ao dispositivo de acesso intracerebroventricular, consulte as informações fornecidas pelo fabricante para obter mais instruções.

A degradação do material do reservatório do dispositivo de acesso intracerebroventricular ocorre após longos períodos de uso, como confirmado em testes laboratoriais e observado em estudos clínicos em aproximadamente 4 anos de uso. A substituição do dispositivo de acesso deve ser considerada antes de 4 anos de administrações regulares de BRINEURA.

Monitoramento clínico e laboratorial

Os sinais vitais devem ser monitorados antes do início da infusão; periodicamente durante a infusão e após a infusão, em ambiente hospitalar. Após a conclusão da infusão, o paciente deve ser avaliado clinicamente, e pode ser necessário observá-lo por períodos mais longos se clinicamente indicado, particularmente em pacientes com menos de 3 anos.

O monitoramento por eletrocardiograma (ECG) durante a infusão deve ser realizado em pacientes com histórico de bradicardia, distúrbio de condução, ou doença cardíaca estrutural, pois alguns pacientes com a CLN2 podem desenvolver tais distúrbios. Em pacientes com condição cardíaca normal, as avaliações regulares de ECG de 12 derivações devem ser realizadas a cada 6 meses.

As amostras do LCR devem ser rotineiramente enviadas para análise para detectar infecções subclínicas do dispositivo.

Reações agudas de hipersensibilidade sistêmica

Não houve relato de anafilaxia com o uso de BRINEURA durante os estudos clínicos; no entanto, o risco de anafilaxia não pode ser descartado. Os profissionais de saúde devem estar cientes dos possíveis sintomas da anafilaxia, como: urticária generalizada, prurido ou rubor, lábios, língua e/ou úvula inchados, dispneia, broncoespasmo, estridor, hipoxemia, hipotonia, síncope ou incontinência. Como medida de precaução, suporte médico adequado deve estar prontamente disponível quando BRINEURA for administrado. Se ocorrer anafilaxia, deve haver cautela durante a administração subsequente.

Teor de sódio

Este medicamento contém 17,42 mg de sódio por frasco de BRINEURA e de solução de lavagem. Isso deve ser levado em consideração em pacientes com dieta com restrição de sódio.

Fertilidade, gravidez e amamentação**Fertilidade**

Não foram realizados estudos de fertilidade com alfacerliponase em animais ou seres humanos.

Gravidez

Não há dados sobre o uso de BRINEURA em gestantes. Estudos de reprodução animal não foram realizados com o uso de BRINEURA. Não se sabe se BRINEURA pode causar dano fetal quando administrado em uma gestante ou se pode afetar a capacidade reprodutiva. BRINEURA deve ser administrado em gestantes somente se for claramente necessário.

Categoria C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Amamentação

Não há dados sobre a presença de alfacerliponase no leite humano, sobre os efeitos da alfacerliponase na lactente, ou sobre os efeitos da alfacerliponase na produção de leite. A amamentação deve ser interrompida durante o tratamento com BRINEURA.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre o efeito de BRINEURA sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

População pediátrica

BRINEURA foi estudado em crianças entre 3 e 8 anos de idade no início do tratamento no estudo pivotal. É importante iniciar o tratamento em crianças o mais cedo possível, embora pacientes com menos de 3 anos de idade não tenham sido incluídos no estudo pivotal.

O estudo 190-203 é um estudo clínico aberto, em andamento, que avalia a segurança e a eficácia em pacientes a partir do nascimento até os 18 anos de idade. A posologia baseou-se na análise das diferenças dos valores de massa cerebral para crianças com menos de 3 anos de idade.

Precauções a serem tomadas antes de manusear ou administrar o medicamento

A técnica asséptica deve ser rigorosamente observada durante a preparação e a administração.

BRINEURA e a solução de lavagem só devem ser administrados pela via intracerebroventricular. Cada frasco de BRINEURA e de solução de lavagem são de uso único.

BRINEURA é administrado no LCR por infusão através de um reservatório e de um cateter implantados cirurgicamente (dispositivo de acesso intracerebroventricular). O dispositivo de acesso intracerebroventricular deve ser implantado antes da primeira infusão. O dispositivo de acesso intracerebroventricular implantado deve ser apropriado para acessar os ventrículos cerebrais para administração terapêutica.

Após a infusão de BRINEURA, uma quantidade calculada de solução de lavagem deve ser utilizada para lavar os componentes da infusão, incluindo o dispositivo de acesso intracerebroventricular, a fim de administrar completamente BRINEURA e manter a permeabilidade do dispositivo de acesso intracerebroventricular. Os frascos de BRINEURA e da solução de lavagem devem ser descongelados antes da administração. A velocidade de infusão para BRINEURA e para a solução de lavagem é de 2,5 mL/hora. A duração completa da infusão, incluindo BRINEURA e a solução de lavagem necessária, é de aproximadamente 2 a 4,5 horas, dependendo da dose e do volume administrados.

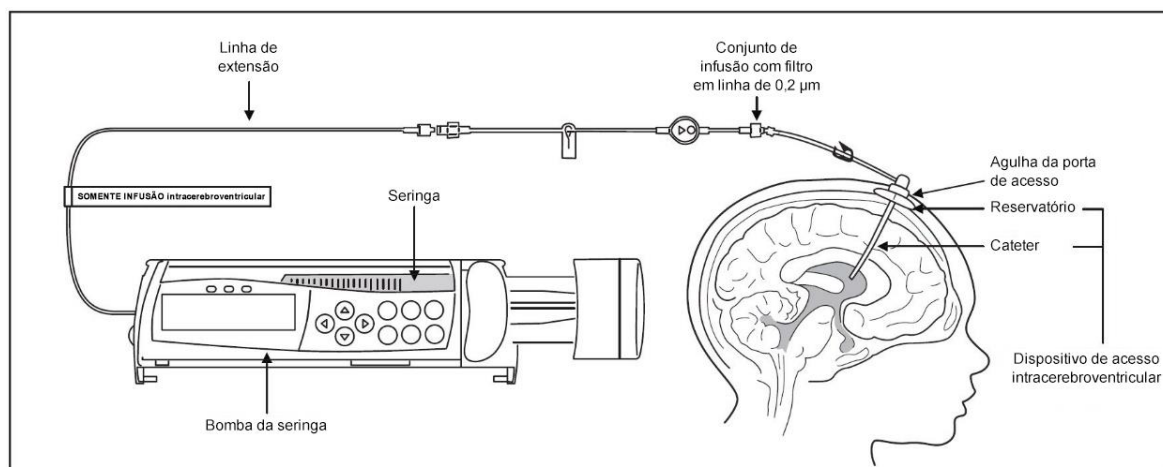
Infusão intracerebroventricular de BRINEURA

Administre BRINEURA antes da solução de lavagem.

1. Identifique a linha de infusão como "Somente infusão intracerebroventricular".
2. Conecte a seringa contendo BRINEURA à linha de extensão, se for usada, ou conecte a seringa ao sistema de infusão. O sistema de infusão deve estar equipado com um filtro de linha de 0,2 µm. Vide Figura 5.
3. Preencha os componentes da infusão de BRINEURA.
4. Inspeção o couro cabeludo para verificar sinais de extravasamento ou falha do dispositivo de acesso intracerebroventricular e para possíveis infecções (inchaço, eritema do couro cabeludo, extravasamento de fluido, abaulamento do couro cabeludo em torno ou acima do dispositivo de acesso intracerebroventricular). Não administre BRINEURA se houver sinais e sintomas de extravasamento agudo do dispositivo de acesso intracerebroventricular, falha do dispositivo ou infecção relacionada ao dispositivo.

5. Prepare o couro cabeludo para a infusão intracerebroventricular usando técnica asséptica, de acordo com o protocolo da instituição.
6. Insira a agulha da porta de acesso no dispositivo de acesso intracerebroventricular.
7. Conecte uma seringa estéril vazia separada (de até 3 mL) à agulha da porta de acesso. Retire uma quantidade de LCR para verificar a permeabilidade do dispositivo de acesso intracerebroventricular e para análise laboratorial.
 - Não retorne o LCR ao dispositivo de acesso intracerebroventricular. As amostras de LCR devem ser rotineiramente enviadas para monitoramento de infecção. Consulte o protocolo da instituição para saber a quantidade de LCR a ser retirada para fins de análise.
8. Conecte o sistema de infusão à agulha da porta de acesso (vide Figura 5).
 - Guarde os componentes de acordo com o protocolo da instituição.
9. Coloque a seringa contendo BRINEURA na bomba de seringa e programe a bomba para infundir a uma velocidade de infusão de 2,5 mL por hora.
 - Programe os alarmes da bomba para soarem nas configurações mais sensíveis para os limites de pressão, velocidade e volume. Consulte o manual de operação do fabricante da bomba de seringa para obter detalhes.
 - Não administre em bolus ou manualmente.
10. Inicie a infusão de BRINEURA a uma velocidade de 2,5 mL por hora.
11. Inspeccione periodicamente o sistema durante a infusão para verificar sinais de extravasamento ou falha na liberação do fluxo.
12. Verifique se a seringa identificada como “BRINEURA” na bomba de seringa está vazia após a conclusão da infusão. Desconecte e retire a seringa vazia da bomba e desconecte do sistema de infusão. Descarte a seringa vazia de acordo com o protocolo da instituição.

Figura 13. Configuração do Sistema de infusão



Infusão intracerebroventricular da solução de lavagem

Administre a solução de lavagem fornecida após a conclusão da infusão de BRINEURA.

1. Conecte a seringa contendo o volume calculado de solução de lavagem ao sistema de infusão.
2. Coloque a seringa contendo a solução de lavagem na bomba de seringa e programe a bomba para infundir a uma velocidade de infusão de 2,5 mL por hora.
 - Programe os alarmes da bomba para soarem nas configurações mais sensíveis para os limites de pressão, velocidade e volume. Consulte o manual de operação do fabricante da bomba de seringa para obter detalhes.
 - Não administre em bolus ou manualmente.
3. Inicie a infusão da solução de lavagem a uma velocidade de 2,5 mL por hora.
4. Inspeccione periodicamente os componentes de infusão durante a infusão para verificar sinais de extravasamento ou falha na liberação do fluxo.
5. Verifique se a seringa da solução de lavagem na bomba de seringa está vazia após a conclusão da infusão. Desconecte e retire a seringa vazia da bomba e desconecte da linha de infusão.
6. Remova a agulha da porta de acesso. Aplique uma pressão suave e coloque um curativo no local da infusão de acordo com o protocolo da instituição.
7. Descarte os componentes da infusão, as agulhas, as soluções não utilizadas e outros materiais residuais de acordo com o protocolo da instituição.

Precauções especiais para descarte e outros manuseios

BRINEURA deve ser administrado com componentes de infusão que sejam quimicamente e fisicamente compatíveis com BRINEURA e com a solução de lavagem.

BRINEURA é compatível com componentes de infusão descartáveis feitos de PVC, polietileno de PVC (não-DEHP), polietersulfona (PES), polipropileno (PP) e politetrafluoretileno (PTFE). Os seguintes componentes de infusão descartáveis foram utilizados nos estudos clínicos de BRINEURA:

- Seringa estéril: Braun e BD Luer-Lok;
- Conjunto de extensão: linha Fresenius Injectomat®, conjunto de extensão Alaris CC, tubo de extensão Vygon Lectro-Cath;
- Conjunto de extensão com filtro de 0,2 µm: Impromediform GmbH;
- Agulha de porta de acesso: agulhas Deltec Gripper.

BRINEURA é compatível com dispositivos de acesso feitos de silicone, aço inoxidável, nylon, polipropileno, poliéster e silicone impregnado de bário. Os dispositivos compatíveis com BRINEURA e utilizados nos estudos clínicos incluem os reservatórios Codman Holter Rickham e Holter Salmon-Rickham, o cateter ventricular Codman e o reservatório LCR-ventricular Medtronic (com cateter), pois os mesmos foram avaliados como compatíveis para o acesso intracerebroventricular com BRINEURA.

Preparação para administração de BRINEURA e da solução de lavagem

Os seguintes componentes (não fornecidos com o medicamento) são necessários para a administração adequada de BRINEURA e da solução de lavagem (vide Figura 5). Todos os componentes da infusão devem ser estéreis. BRINEURA e a solução de lavagem são fornecidos e armazenados congelados.

- Uma bomba de seringa programável com variação adequada de fluxo, precisão da velocidade de infusão e alarmes para velocidade incorreta ou oclusão. A bomba

deve ser programada para infundir o medicamento a uma velocidade constante de 2,5 mL/h.

- Duas seringas estéreis de uso único compatíveis com o equipamento da bomba. Recomenda-se um volume de seringa de 10 a 20 mL.
- Duas agulhas estéreis de seringa hipodérmica de uso único, (21 G, 25,4 mm).
- Um sistema de infusão de uso único. Uma linha de extensão pode ser adicionada, se necessário. Recomenda-se um comprimento de 150 a 206 cm (não superior a 400 cm) e um diâmetro interno de 0,1 cm.
- É necessário um filtro de linha de 0,2 µm. O filtro de linha pode ser parte integrante do sistema de infusão. O filtro de linha deve ser colocado o mais próximo possível da agulha da porta de acesso.
- Uma agulha da porta de acesso com um calibre de 22 ou menor e um comprimento sugerido de 16 mm. Consulte a recomendação do fabricante do dispositivo de acesso intracerebroventricular para a agulha da porta de acesso.
- Uma seringa de uso único estéril (para coleta do LCR para verificar a permeabilidade).

Descongele BRINEURA e a solução de lavagem

Descongele os frascos de BRINEURA e da solução de lavagem em temperatura ambiente por aproximadamente 60 minutos. Não descongele ou aqueça os frascos de outra maneira. Não agite os frascos. A condensação ocorrerá durante o período de descongelamento. É recomendável descongelar os frascos fora da embalagem.

É preciso descongelar completamente BRINEURA e a solução de lavagem e usá-los imediatamente.

Não congele novamente os frascos ou congele as seringas contendo BRINEURA ou a solução de lavagem.

Inspecione os frascos de BRINEURA e da solução de lavagem descongelados

Inspecione os frascos para garantir que estejam totalmente descongelados. As soluções de BRINEURA e da solução de lavagem devem ser de claras a ligeiramente opalescentes, de

incolores a amarelo-pálidas. Os frascos de BRINEURA podem ocasionalmente conter fibras finas translúcidas ou partículas opacas. Essas partículas que ocorrem naturalmente são alfacerliponase. Essas partículas são removidas através do filtro de linha de 0,2 µm sem ter um efeito detectável sobre a pureza ou concentração de BRINEURA.

A solução de lavagem pode conter partículas que se dissolvem quando o frasco é totalmente descongelado.

Não utilize as soluções se estiverem descoloridas ou se houver outras partículas estranhas.

Retire BRINEURA

Identifique uma seringa estéril descartável com uma etiqueta em que se lê "BRINEURA" e conecte uma agulha. Remova as tampas verdes dos dois frascos de BRINEURA. Usando técnica asséptica, retire o volume da solução de BRINEURA por dose necessária (vide Tabela 3) para a seringa estéril com a etiqueta "BRINEURA". Não dilua BRINEURA. Não misture BRINEURA com nenhum outro medicamento. Descarte a agulha e esvazie os frascos de acordo com o protocolo da instituição.

Retire a solução de lavagem

Determine o volume de solução de lavagem necessário para garantir administração completa de BRINEURA para os ventrículos cerebrais. Calcule o volume de fluxo adicionando o volume de enchimento de todos os componentes da infusão, inclusive o dispositivo de acesso intracerebroventricular.

Identifique uma seringa estéril descartável com uma etiqueta em que se lê "solução de lavagem" e conecte a agulha. Remova a tampa amarela do frasco de solução de lavagem. Usando técnica asséptica, remova a quantidade adequada de solução de lavagem do frasco para a nova seringa estéril rotulada como "solução de lavagem". Descarte a agulha e o frasco com a solução restante de acordo com o protocolo da instituição.

Qualquer medicamento não utilizado ou material residual deve ser descartado de acordo com o protocolo da instituição.

CÓPIA DA BULA

Brineura[®]

alfacerliponase

APRESENTAÇÃO

Embalagem contendo 3 frascos-ampola: 2 frascos-ampola de **Brineura** 150 mg/5 mL (30 mg/mL) contendo 150 mg de alfacerliponase em 5 mL de solução para infusão e 1 frasco-ampola contendo 5 mL de solução de lavagem.

USO INTRACEREBROVENTRICULAR**USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola de **Brineura** contém 150 mg de alfacerliponase em 5 mL de solução. Cada mL de solução para infusão contém 30 mg de alfacerliponase.

Excipientes de **Brineura** e da solução de lavagem: fosfato de sódio dibásico heptaidratado, fosfato de sódio monobásico monoidratado, cloreto de sódio, cloreto de potássio, cloreto de magnésio hexaidratado, cloreto de cálcio di-hidratado, água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Brineura é indicado para o tratamento da lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2 (CLN2), também conhecida como deficiência de tripeptidil-peptidase 1 (TPP1).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A segurança e a eficácia de **Brineura** foram avaliadas em um estudo clínico aberto, com escalonamento de dose (190-201) e um estudo de longo prazo em andamento (190-202) em pacientes com a doença CLN2 em comparação aos pacientes com CLN2 não tratados de um banco de dados de história natural (grupo controle de história natural). Esses

estudos utilizaram as funções motora e de linguagem de uma escala de avaliação clínica específica da doença (vide Tabela 1) para avaliar a sua evolução. Cada função engloba pontuações de 3 (aparentemente normal) a 0 (profundamente prejudicado), para uma pontuação total possível de 6, com decréscimos unitários que representam eventos importantes na perda das funções de marcha e fala previamente alcançadas.

Tabela 1: Escala de avaliação clínica da CLN2

Função	Pontuação	Avaliação
Motora	3	Marcha aparentemente normal. Nenhuma ataxia proeminente, nenhuma queda patológica.
	2	Marcha independente, conforme definido pela capacidade de caminhar sem apoio por 10 passos. Apresenta instabilidade visível e pode ter quedas intermitentes.
	1	Necessita de assistência externa para andar, ou só consegue engatinhar.
	0	Não consegue mais caminhar ou engatinhar.
Linguagem	3	Linguagem aparentemente normal. Inteligível e claramente adequada à idade. Sem declínio observado até o momento.
	2	A linguagem tornou-se reconhecidamente anormal: algumas palavras inteligíveis, consegue formar frases curtas para transmitir conceitos, pedidos ou necessidades. Esta pontuação significa um declínio de um nível anterior de habilidade (do máximo individual alcançado pela criança).
	1	Difícilmente compreensível. Poucas palavras inteligíveis.
	0	Sem palavras ou vocalizações inteligíveis.

Um total de 24 pacientes, com idades entre 3 e 8 anos, foram tratados com 300 mg de **Brineura** a cada duas semanas. No estudo 190-201, 23 pacientes foram tratados por 48 semanas (1 paciente se retirou após a semana 1 devido à incapacidade de continuar com os procedimentos do estudo). A pontuação média da escala de avaliação clínica da CLN2 no início do estudo foi de 3,5 (desvio padrão (DP) 1,20), com uma variação de 1 a 6; não foram estudados pacientes com progressão avançada da doença (critérios de inclusão:

progressão leve a moderada da doença CLN2). Todos os 23 pacientes concluíram o estudo 190-201 e continuaram no estudo de extensão 190-202 em andamento, sendo tratados com 300 mg de **Brineura** a cada duas semanas até um máximo de 124 semanas.

Os achados dos estudos 190-201 e 190-202 foram comparados com um grupo controle de história natural que incluiu pacientes que atenderam aos critérios de inclusão para os estudos 190-201 e 190-202. Os resultados do grupo controle de história natural demonstram que a CLN2 é uma doença neurodegenerativa de progressão rápida com declínio previsível da função motora e de linguagem, com uma taxa média estimada de declínio na pontuação da CLN2 de 2 pontos em 48 semanas.

O efeito do tratamento em pacientes que receberam **Brineura** foi avaliado utilizando-se a escala de avaliação clínica da CLN2, e os resultados foram comparados com o declínio previsto de 2 pontos em 48 semanas no grupo controle de história natural. No estudo 190-201, 20 dos 23 (87%) pacientes que receberam **Brineura** durante 48 semanas não apresentaram declínio irreversível de 2 pontos comparado ao declínio esperado na população de pacientes não tratados ($p = 0,0002$; teste binomial presumindo $p_0 = 0,50$). Um total de 15 dos 23 (65%) pacientes não apresentaram declínio geral da pontuação da CLN2, independentemente da pontuação no início do estudo, e 2 desses 15 pacientes aumentaram sua pontuação em um ponto durante o período de tratamento. Cinco pacientes tiveram uma diminuição de um único ponto, e 3 pacientes sofreram uma diminuição de 2 pontos. A proporção de pacientes com uma diminuição menor que 2 pontos (87%) permaneceu inalterada entre o estudo inicial 190-201 de 48 semanas e o estudo de extensão 190-202 de 96 semanas e demonstrou a durabilidade do efeito do tratamento (vide Figura 1).

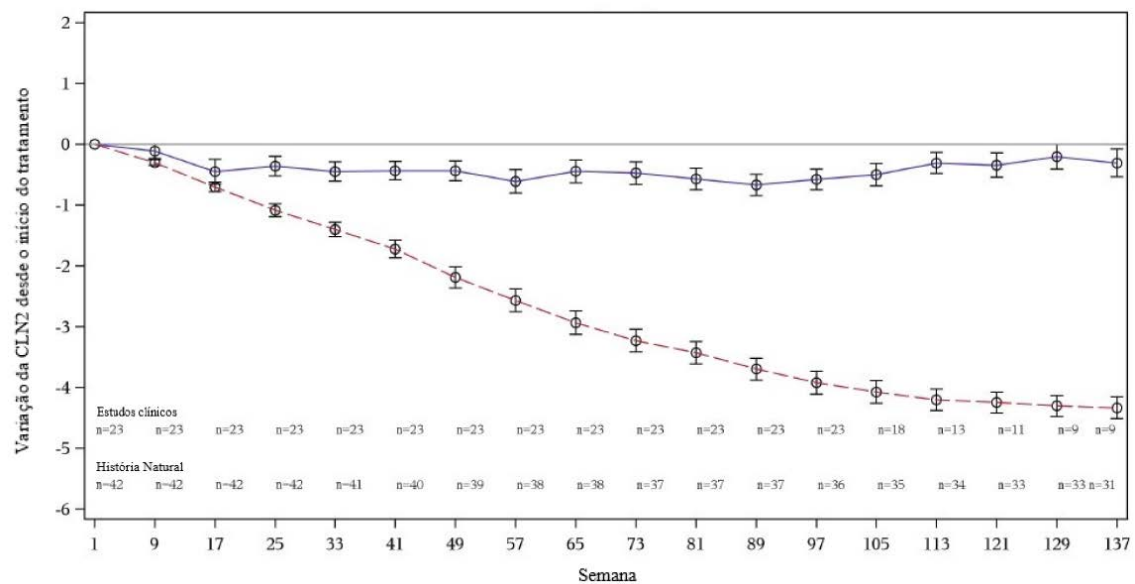
No estudo 190-201, a taxa média de declínio nos pacientes tratados com 300 mg de **Brineura** a cada duas semanas foi de 0,40 pontos em 48 semanas. Em comparação com a taxa de declínio esperada com base na história natural, os resultados do estudo são estatisticamente significativos ($p < 0,0001$) (vide Tabela 2). O efeito observado do tratamento foi considerado clinicamente significativo com base na história natural da CLN2 não tratada.

Tabela 2: Escala de classificação clínica da CLN2 para as funções motora e de linguagem de 0 a 6 pontos: Taxa de declínio em 48 semanas (população com intenção de tratar -ITT)

Taxa de declínio (pontos/48 semanas) ^a	Total (n = 23)	Valor de p ^b
Média (DP)	0,40 (0,809) ^c	<0,0001
Mediana	0,00	
Mín, Máx	-0,88; 2,02	
Limites de IC ^d de 95%	0,05; 0,75	

^a: Taxa de declínio do paciente em 48 semanas: (pontuação da CLN2 no início do estudo - última pontuação da CLN2) / (tempo decorrido em unidades de 48 semanas)
^b: Valor de p com base no teste T de 1 amostra que compara a taxa de declínio com o valor 2
^c: As estimativas positivas indicam declínio clínico; as estimativas negativas indicam melhora clínica
^d: Intervalo de confiança

Figura 1: Variação média da pontuação de CLN2 a partir do início do tratamento (grupo controle de história natural vs. pacientes tratados com 300 mg de **Brineura** a cada duas semanas)



As barras verticais representam o erro padrão da média
Linha tracejada: Grupo controle de história natural
Linha sólida: estudos clínicos 190-201 e 190-202

As pontuações de visão e convulsão combinadas com a pontuação da CLN2 (função motora e de linguagem) permanecem estáveis. As medidas de volumetria da ressonância magnética mostram uma taxa de perda atenuada.

População pediátrica

Brineura foi estudado em crianças entre 3 e 8 anos de idade no início do tratamento no estudo pivotal. É importante iniciar o tratamento em crianças o mais cedo possível, embora pacientes com menos de 3 anos de idade não tenham sido incluídos no estudo pivotal.

O estudo 190-203 é um estudo clínico aberto, em andamento, que avalia a segurança e a eficácia em pacientes a partir do nascimento até os 18 anos de idade. A posologia baseou-se na análise das diferenças dos valores de massa cerebral para crianças com menos de 3 anos de idade.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: outros produtos do trato digestivo e do metabolismo, enzimas, classificação ATC: A16AB17.

Mecanismo de ação

A alfacerliponase é uma forma recombinante da tripeptidil-peptidase humana 1 (rhTPP1). A alfacerliponase é uma pró-enzima proteolítica inativa (zimógeno) que é ativada no lisossomo. A alfacerliponase é absorvida por células-alvo e transportada para os lisossomos através do receptor de manose-6-fosfato cátion-independente (CI-MPR, também conhecido como receptor M6P/IGF2). O perfil de glicosilação da alfacerliponase resulta em captação celular consistente e vetorização lisossômica para ativação.

A enzima proteolítica ativada (rhTPP1) cliva os tripeptídeos da porção N-terminal da proteína-alvo sem especificidade conhecida para substratos. Níveis reduzidos ou nenhuma atividade da TPP1 causam a CLN2, resultando em neurodegeneração, perda de função neurológica e morte durante a infância.

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da alfacerliponase foi avaliada em pacientes com CLN2 que receberam infusões por via intracerebroventricular de 300 mg por aproximadamente 4,5 horas, uma vez a cada duas semanas.

Todos os parâmetros farmacocinéticos foram semelhantes após a infusão inicial no Dia 1 e após as infusões na Semana 5 e na Semana 13, indicando que não existe acúmulo aparente ou farmacocinética dependente de tempo de alfacerliponase no líquido cefalorraquidiano (LCR) ou no plasma, quando administrada na dose de 300 mg, uma vez a cada duas semanas. Os parâmetros farmacocinéticos no LCR foram avaliados em 17 pacientes e estão resumidos na Tabela 3 a seguir. A farmacocinética plasmática de alfacerliponase foi avaliada em 13 pacientes, e um $T_{\text{máx}}$ mediano de 12,0 horas (desde o início da infusão), uma $C_{\text{máx}}$ média de 1,39 µg/mL e uma AUC_{0-t} média de 24,1 µg-hora/mL foram caracterizadas. Não houve efeito aparente de anticorpos anti-fármaco (ADA) do soro ou do LCR na farmacocinética do plasma ou do LCR, respectivamente.

Tabela 3: Propriedades farmacocinéticas após a primeira infusão intracerebroventricular (aproximadamente 4 horas de duração) de 300 mg de alfacerliponase no LCR

Parâmetro	LCR (n = 17) Média (DP)
$T_{\text{máx}}^*$, h	4,50 [4,25; 5,75]
$C_{\text{máx}}$, µg/mL	1490 (942)
AUC_{0-t} , µgh/mL	9510 (4130)
V_z , mL	435 (412)
CL, mL/h	38,7 (19,8)
$t_{1/2}$, h	7,35 (2,90)

* $T_{\text{máx}}$ expresso como tempo desde o início da infusão de ~4 horas e apresentado como mediana [mín, máx], e ocorrido no primeiro ponto de tempo da amostragem pós-infusão

Distribuição

O volume estimado de distribuição de alfacerliponase após a infusão intracerebroventricular de 300 mg ($V_z = 435$ mL) excede o volume típico de LCR (100 mL), sugerindo distribuição nos tecidos fora do LCR. O índice de LCR no plasma considerando $C_{\text{máx}}$ e AUC_{0-t} (aproximadamente 1000 e 400, respectivamente) sugerem que a maior parte da alfacerliponase administrada permanece localizada dentro do Sistema Nervoso Central (SNC). Não se espera que a administração intracerebroventricular de alfacerliponase resulte em concentrações terapêuticas

oculares, devido ao acesso limitado do LCR às células afetadas da retina e à presença da barreira hemato-retiniana.

Eliminação

A alfacerliponase é uma proteína, e espera-se que seja metabolicamente degradada por hidrólise peptídica. Consequentemente, não se espera que a função hepática comprometida afete a farmacocinética da alfacerliponase.

Excreção

A eliminação renal da alfacerliponase é considerada uma rota menos importante para a depuração.

Dados pré-clínicos de segurança

Os dados pré-clínicos limitados de segurança de alfacerliponase foram gerados a partir de estudos de toxicidade de dose única em macacos e estudos de doses repetidas em um modelo de cão da raça dachshund com lipofuscinose ceróide neuronal infantil tardia clássica tipo 2. Este modelo de doença serviu principalmente para investigar as propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas de alfacerliponase, mas também visava avaliar a toxicidade da substância. Contudo, os resultados desses estudos em cães da raça dachshund não podem prever de forma confiável a segurança humana, pois o regime de infusões de alfacerliponase foi diferente e altamente variável, inclusive no mesmo estudo, devido a dificuldades com o sistema de cateter e reações de hipersensibilidade proeminentes. Além disso, essas investigações incluíram números muito pequenos de animais, testaram principalmente grupos de dose única e não contaram com controles apropriados. Assim, o desenvolvimento pré-clínico é inconclusivo em relação à segurança clínica de alfacerliponase. Não foram realizadas investigações de genotoxicidade, carcinogenicidade e toxicidade reprodutiva.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Reação anafilática com ameaça à vida causada pelo princípio ativo ou por qualquer um dos excipientes, se a nova administração não for bem-sucedida (vide item “Advertências e Precauções”).

Pacientes com CLN2 com derivações ventrículo-peritoneais.

Brineura não pode ser administrado quando há sinais de extravasamento agudo do dispositivo de acesso intracerebroventricular, falha do dispositivo ou infecção relacionada ao dispositivo (vide itens “Posologia e Modo de Usar” e “Advertências e Precauções”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Complicações relacionadas ao dispositivo

Brineura deve ser administrado utilizando-se técnicas assépticas para reduzir o risco de infecção. Infecções relacionadas ao dispositivo de acesso intracerebroventricular, incluindo infecções subclínicas e meningite, foram observadas em pacientes tratados com **Brineura**. Meningite pode estar presente com os seguintes sintomas: febre, dor de cabeça, rigidez do pescoço, sensibilidade à luz, náusea, vômito e alteração do estado mental. Nos estudos clínicos, foram administrados antibióticos, o dispositivo de acesso intracerebroventricular foi substituído e o tratamento com **Brineura** foi continuado.

Os profissionais de saúde devem inspecionar o couro cabeludo para verificar a integridade da pele antes de cada infusão, para garantir que a infusão intracerebroventricular não seja comprometida. Sinais comuns de extravasamento e falha do dispositivo incluem inchaço, eritema do couro cabeludo, extravasamento de fluido ou abaulamento do couro cabeludo ao redor ou acima do dispositivo de acesso intracerebroventricular. A inspeção do local da infusão e uma verificação de permeabilidade devem ser realizadas para detectar extravasamento e/ou falha do dispositivo de acesso intracerebroventricular antes do início da infusão de **Brineura** (vide itens “Posologia e Modo de Usar” e “Contraindicações”). Os sinais e sintomas de infecções relacionadas ao dispositivo podem não ser aparentes; portanto, amostras do LCR devem ser enviadas rotineiramente para análise a fim de detectar infecções subclínicas relacionadas ao dispositivo. A solicitação de avaliação por um neurocirurgião pode ser necessária para confirmar a integridade do dispositivo. O tratamento com **Brineura** deve ser interrompido nos casos de falha do dispositivo e pode haver a necessidade de substituição do dispositivo de acesso antes das infusões subsequentes.

Em caso de complicações relacionadas ao dispositivo de acesso intracerebroventricular, consulte as informações fornecidas pelo fabricante para obter mais instruções.

A degradação do material do reservatório do dispositivo de acesso intracerebroventricular ocorre após longos períodos de uso, como confirmado em testes laboratoriais e observado em estudos clínicos em aproximadamente 4 anos de uso. A substituição do dispositivo de acesso deve ser considerada antes de 4 anos de administrações regulares de **Brineura**.

Monitoramento clínico e laboratorial

Os sinais vitais devem ser monitorados antes do início da infusão; periodicamente durante a infusão e após a infusão, em ambiente hospitalar. Após a conclusão da infusão, o paciente deve ser avaliado clinicamente, e pode ser necessário observá-lo por períodos mais longos se clinicamente indicado, particularmente em pacientes com menos de 3 anos.

O monitoramento por eletrocardiograma (ECG) durante a infusão deve ser realizado em pacientes com histórico de bradicardia, distúrbio de condução, ou doença cardíaca estrutural, pois alguns pacientes com a doença CLN2 podem desenvolver tais distúrbios. Em pacientes com condição cardíaca normal, as avaliações regulares de ECG de 12 derivações devem ser realizadas a cada 6 meses.

As amostras do LCR devem ser rotineiramente enviadas para análise para detectar infecções subclínicas do dispositivo (vide item “Posologia e Modo de Usar”).

Reações agudas de hipersensibilidade sistêmica

Foram relatadas reações anafiláticas com o uso de **Brineura** durante os estudos clínicos e durante o uso pós-comercialização. Os profissionais de saúde devem estar cientes dos possíveis sintomas da anafilaxia, como: urticária generalizada, prurido ou rubor, lábios, língua e/ou úvula inchados, dispneia, broncoespasmo, estridor, hipoxemia, hipotonia, síncope, diarreia ou incontinência. Se ocorrerem reações anafiláticas, descontinue imediatamente a infusão e inicie tratamento médico adequado. Observe os pacientes de perto durante e após a infusão.

Como medida de precaução, suporte médico adequado deve estar prontamente disponível quando **Brineura** for administrado. Se ocorrer uma reação anafilática, deve haver cautela durante a administração subsequente.

Teor de sódio

Este medicamento contém 17,42 mg de sódio por frasco de **Brineura** e de solução de lavagem. Isso deve ser levado em consideração em pacientes com dieta com restrição de sódio.

Fertilidade, gravidez e amamentação

Fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade com alfacerliponase em animais ou seres humanos.

Gravidez

Não há dados sobre o uso de **Brineura** em gestantes. Estudos de reprodução animal não foram realizados com o uso de **Brineura**. Não se sabe se **Brineura** pode causar dano fetal quando administrado em uma gestante ou se pode afetar a capacidade reprodutiva. **Brineura** deve ser administrado em gestantes somente se for claramente necessário.

Categoria C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Amamentação

Não há dados sobre a presença de alfacerliponase no leite humano, sobre os efeitos da alfacerliponase na lactente, ou sobre os efeitos da alfacerliponase na produção de leite. A amamentação deve ser interrompida durante o tratamento com **Brineura**.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre o efeito de **Brineura** sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

População pediátrica

Nenhum paciente com progressão avançada da doença no início do tratamento foi incluído nos estudos clínicos e nenhum dado clínico está disponível em crianças < 2 anos. Pacientes com CLN2 avançada e recém-nascidos podem ter integridade reduzida da barreira hematoencefálica. Os efeitos da exposição potencialmente aumentada ao medicamento na periferia são desconhecidos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa. A alfacerliponase é uma proteína humana recombinante e a exposição sistêmica é limitada devido à administração intracerebroventricular, portanto, as interações entre alfacerliponase e medicamentos metabolizados pelas enzimas do citocromo P450 são improváveis.

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser administrado juntamente com outros medicamentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O prazo de validade de **Brineura** é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Armazenar os frascos de **Brineura** e da solução de lavagem em posição vertical em um congelador (entre -25°C e -15°C).

Armazenar os frascos de **Brineura** e da solução de lavagem na embalagem original para proteger da luz.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Brineura e a solução de lavagem descongelados devem ser usados imediatamente. O produto só deve ser retirado dos frascos fechados imediatamente antes do uso. Se o uso imediato não for possível, os frascos fechados de **Brineura** ou da solução de lavagem devem ser armazenados entre 2 e 8 °C e utilizados dentro de 24 horas.

A estabilidade química e física em uso foi demonstrada por até 12 horas em temperatura ambiente (entre 19 e 25 °C). Do ponto de vista microbiológico, o produto mantido nos frascos abertos ou em seringas deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de armazenamento em uso antes da utilização são de responsabilidade do usuário.

Após aberto, Brineura deve ser utilizado imediatamente.

Brineura e a solução de lavagem são soluções para infusão. A solução de **Brineura** é clara a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-pálida. A solução de **Brineura** pode ocasionalmente conter fibras finas translúcidas ou partículas opacas. A solução de lavagem é clara e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Brineura só deve ser administrado por um profissional de saúde treinado, com conhecimento na administração intracerebroventricular.

Posologia

A dose recomendada é de 300 mg de alfacerliponase administrada uma vez a cada duas semanas, por via intracerebroventricular.

Em pacientes com menos de 2 anos de idade, recomendam-se doses mais baixas. Vide seção de população pediátrica.

O pré-tratamento dos pacientes com anti-histamínicos com ou sem antipiréticos é recomendado 30 a 60 minutos antes do início da infusão.

A continuação do tratamento em longo prazo deve passar por uma avaliação clínica regular para saber se os benefícios superam os riscos potenciais para os pacientes.

Ajustes de dose

Pode ser necessário ajustar a dose para pacientes que possam ser intolerantes à infusão. A velocidade de infusão pode ser diminuída e/ou a dose pode ser reduzida em 50%.

Se a infusão for interrompida devido a uma reação de hipersensibilidade, pode ser reiniciada a aproximadamente metade da velocidade de infusão inicial na qual ocorreu a reação.

A infusão deve ser interrompida e/ou a velocidade reduzida em pacientes que, a critério

do médico responsável pelo tratamento, apresentam um possível aumento da pressão intracraniana durante a infusão, conforme sugerido por sintomas como dor de cabeça, náuseas, vômitos ou inconsciência. Essas precauções são particularmente importantes em pacientes com menos de 3 anos de idade.

População pediátrica

A segurança e a eficácia de **Brineura** em crianças com menos de 3 anos ainda não foram estabelecidas. Estão disponíveis dados limitados em crianças de 2 anos e nenhum dado de estudo clínico está disponível para crianças menores de 2 anos de idade (vide item “Resultados de Eficácia”). A posologia proposta para crianças menores de 2 anos foi estimada com base na massa cerebral.

O tratamento com **Brineura** foi iniciado em crianças de 2 a 8 anos de idade em estudos clínicos. Há dados limitados para pacientes com mais de 8 anos de idade. O tratamento deve se basear nos benefícios e riscos para o paciente, conforme avaliado pelo médico.

A posologia selecionada para os pacientes é baseada na idade no momento do tratamento e deve ser ajustada de acordo (vide Tabela 4). Em pacientes com menos de 3 anos de idade, a dose recomendada está de acordo com a posologia utilizada no estudo clínico em andamento 190-203 (vide item “Resultados de Eficácia”).

Tabela 4: Dose e volume de **Brineura**

Faixas etárias	Dose total administrada a cada duas semanas (mg)	Volume da solução de Brineura (mL)
Nascimento até < 6 meses	100	3,3
6 meses a < 1 ano	150	5
1 ano a < 2 anos	200 (primeiras 4 doses) 300 (doses subsequentes)	6,7 (primeiras 4 doses) 10 (doses subsequentes)
2 anos ou mais	300	10

Modo de usar

Uso intracerebroventricular.

Precauções a serem tomadas antes de manusear ou administrar o medicamento

A técnica asséptica deve ser rigorosamente observada durante a preparação e a administração.

Brineura e a solução de lavagem só devem ser administrados pela via intracerebroventricular. Cada frasco de **Brineura** e de solução de lavagem são de uso único.

Brineura é administrado no LCR por infusão através de um reservatório e de um cateter implantados cirurgicamente (dispositivo de acesso intracerebroventricular). O dispositivo de acesso intracerebroventricular deve ser implantado antes da primeira infusão. O dispositivo de acesso intracerebroventricular implantado deve ser apropriado para acessar os ventrículos cerebrais para administração terapêutica.

Após a infusão de **Brineura**, uma quantidade calculada de solução de lavagem deve ser utilizada para lavar os componentes da infusão, incluindo o dispositivo de acesso intracerebroventricular, a fim de administrar completamente **Brineura** e manter a permeabilidade do dispositivo de acesso intracerebroventricular (vide seção “Precauções especiais para descarte e outros manuseios”). Os frascos de **Brineura** e da solução de lavagem devem ser descongelados antes da administração. A velocidade de infusão para **Brineura** e para a solução de lavagem é de 2,5 mL/hora. A duração completa da infusão, incluindo **Brineura** e a solução de lavagem necessária, é de aproximadamente 2 a 4,5 horas, dependendo da dose e do volume administrados.

Infusão intracerebroventricular de Brineura

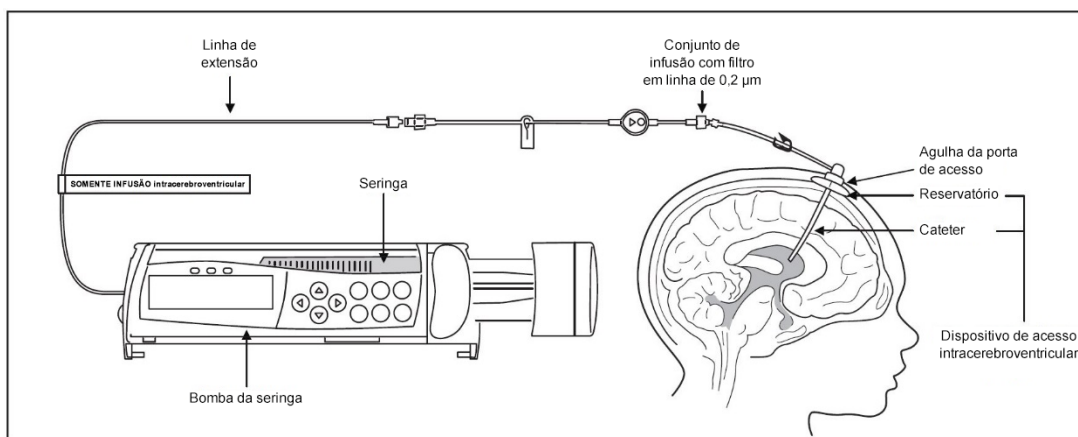
Administre **Brineura** antes da solução de lavagem.

1. Identifique a linha de infusão como "Somente infusão intracerebroventricular".
2. Conecte a seringa contendo **Brineura** à linha de extensão, se for usada, ou conecte a seringa ao sistema de infusão. O sistema de infusão deve estar equipado com um filtro de linha de 0,2 µm. Vide Figura 2.
3. Preencha os componentes da infusão de **Brineura**.
4. Inspeção o couro cabeludo para verificar sinais de extravasamento ou falha do dispositivo de acesso intracerebroventricular e para possíveis infecções (inchaço, eritema do couro cabeludo, extravasamento de fluido, abaulamento do couro cabeludo em torno ou acima do dispositivo de acesso intracerebroventricular). Não administre **Brineura** se houver sinais e sintomas de extravasamento agudo

do dispositivo de acesso intracerebroventricular, falha do dispositivo ou infecção relacionada ao dispositivo (vide itens “Contraindicações” e “Advertências e Precauções”).

5. Prepare o couro cabeludo para a infusão intracerebroventricular usando técnica asséptica, de acordo com o protocolo da instituição.
6. Insira a agulha da porta de acesso no dispositivo de acesso intracerebroventricular.
7. Conecte uma seringa estéril vazia separada (de até 3 mL) à agulha da porta de acesso. Retire uma quantidade de LCR para verificar a permeabilidade do dispositivo de acesso intracerebroventricular e para análise laboratorial.
 - **Não retorne o LCR ao dispositivo de acesso intracerebroventricular.** As amostras de LCR devem ser rotineiramente enviadas para monitoramento de infecção (vide item “Advertências e Precauções”). Consulte o protocolo da instituição para saber a quantidade de LCR a ser retirada para fins de análise.
8. Conecte o sistema de infusão à agulha da porta de acesso (vide Figura 2).
 - Guarde os componentes de acordo com o protocolo da instituição.
9. Coloque a seringa contendo **Brineura** na bomba de seringa e programe a bomba para infundir a uma velocidade de infusão de 2,5 mL por hora.
 - Programe os alarmes da bomba para soarem nas configurações mais sensíveis para os limites de pressão, velocidade e volume. Consulte o manual de operação do fabricante da bomba de seringa para obter detalhes.
 - **Não administre em bolus ou manualmente.**
10. Inicie a infusão de **Brineura** a uma velocidade de 2,5 mL por hora.
11. Inspecione periodicamente o sistema durante a infusão para verificar sinais de extravasamento ou falha na liberação do fluxo.
12. Verifique se a seringa identificada como “Brineura” na bomba de seringa está vazia após a conclusão da infusão. Desconecte e retire a seringa vazia da bomba e desconecte do sistema de infusão. Descarte a seringa vazia de acordo com o protocolo da instituição.

Figura 2: Configuração do Sistema de infusão



Infusão intracerebroventricular da solução de lavagem

Administre a solução de lavagem fornecida após a conclusão da infusão de **Brineura**.

1. Conecte a seringa contendo o volume calculado de solução de lavagem ao sistema de infusão (vide seção “Precauções especiais para descarte e outros manuseios”).
2. Coloque a seringa contendo a solução de lavagem na bomba de seringa e programe a bomba para infundir a uma velocidade de infusão de 2,5 mL por hora.
 - Programe os alarmes da bomba para soarem nas configurações mais sensíveis para os limites de pressão, velocidade e volume. Consulte o manual de operação do fabricante da bomba de seringa para obter detalhes.
 - **Não administre em bolus ou manualmente.**
3. Inicie a infusão da solução de lavagem a uma velocidade de 2,5 mL por hora.
4. Inspeção periodicamente os componentes de infusão durante a infusão para verificar sinais de extravasamento ou falha na liberação do fluxo.
5. Verifique se a seringa da solução de lavagem na bomba de seringa está vazia após a conclusão da infusão. Desconecte e retire a seringa vazia da bomba e desconecte da linha de infusão.
6. Remova a agulha da porta de acesso. Aplique uma pressão suave e coloque um curativo no local da infusão de acordo com o protocolo da instituição.
7. Descarte os componentes da infusão, as agulhas, as soluções não utilizadas e outros materiais residuais de acordo com o protocolo da instituição.

Para obter instruções sobre a preparação de **Brineura** e da solução de lavagem antes da administração, veja a seção “Precauções especiais para descarte e outros manuseios”.

Precauções especiais para descarte e outros manuseios

Brineura deve ser administrado com componentes de infusão que sejam quimicamente e fisicamente compatíveis com **Brineura** e com a solução de lavagem.

Brineura é compatível com componentes de infusão descartáveis feitos de PVC, polietileno de PVC (não-DEHP), polietersulfona (PES), polipropileno (PP) e politetrafluoretileno (PTFE). Os seguintes componentes de infusão descartáveis foram utilizados nos estudos clínicos de **Brineura**:

- Seringa estéril: Braun e BD Luer-Lok;
- Conjunto de extensão: linha Fresenius Injectomat[®], conjunto de extensão Alaris CC, tubo de extensão Vygon Lectro-Cath;
- Conjunto de extensão com filtro de 0,2 µm: Impromediform GmbH;
- Agulha de porta de acesso: agulhas Deltec Gripper.

Brineura é compatível com dispositivos de acesso feitos de silicone, aço inoxidável, nylon, polipropileno, poliéster e silicone impregnado de bário. Os dispositivos compatíveis com **Brineura** e utilizados nos estudos clínicos incluem os reservatórios Codman Holter Rickham e Holter Salmon-Rickham, o cateter ventricular Codman e o reservatório LCR-ventricular Medtronic (com cateter), pois os mesmos foram avaliados como compatíveis para o acesso intracerebroventricular com **Brineura**.

Preparação para administração de Brineura e da solução de lavagem

Os seguintes componentes (não fornecidos com o medicamento) são necessários para a administração adequada de **Brineura** e da solução de lavagem (vide Figura 2). Todos os componentes da infusão devem ser estéreis. **Brineura** e a solução de lavagem são fornecidos e armazenados congelados (vide item “Cuidados de Armazenamento do Medicamento”).

- Uma bomba de seringa programável com variação adequada de fluxo, precisão da velocidade de infusão e alarmes para velocidade incorreta ou oclusão. A bomba deve ser programada para infundir o medicamento a uma velocidade constante de 2,5 mL/h.
- Duas seringas estéreis de uso único compatíveis com o equipamento da bomba.

Recomenda-se uma seringa de volume de 10 a 20 mL.

- Duas agulhas estéreis de seringa hipodérmica de uso único, (21 G, 25,4 mm).
- Um sistema de infusão de uso único. Uma linha de extensão pode ser adicionada, se necessário. Recomenda-se um comprimento de 150 a 206 cm (não superior a 400 cm) e um diâmetro interno de 0,1 cm.
- É necessário um filtro de linha de 0,2 µm. O filtro de linha pode ser parte integrante do sistema de infusão. O filtro de linha deve ser colocado o mais próximo possível da agulha da porta de acesso.
- Uma agulha da porta de acesso com um calibre de 22 ou menor e um comprimento sugerido de 16 mm. Consulte a recomendação do fabricante do dispositivo de acesso intracerebroventricular para a agulha da porta de acesso.
- Uma seringa de uso único estéril (para coleta do LCR para verificar a permeabilidade).

Descongele Brineura e a solução de lavagem

Descongele os frascos de **Brineura** e da solução de lavagem em temperatura ambiente por aproximadamente 60 minutos. Não descongele ou aqueça os frascos de outra maneira. Não agite os frascos. A condensação ocorrerá durante o período de descongelamento. É recomendável descongelar os frascos fora da embalagem.

É preciso descongelar completamente **Brineura** e a solução de lavagem e usá-los imediatamente (vide item “Cuidados de Armazenamento do Medicamento”).

Não congele novamente os frascos ou congele as seringas contendo **Brineura** ou a solução de lavagem.

Inspecione os frascos de Brineura e da solução de lavagem descongelados

Inspecione os frascos para garantir que estejam totalmente descongelados. A solução de **Brineura** deve ser de clara a ligeiramente opalescente, de incolor a amarelo-pálida. Os frascos de **Brineura** podem ocasionalmente conter fibras finas translúcidas ou partículas opacas. Essas partículas que ocorrem naturalmente são alfaceryliponase. Essas partículas são removidas através do filtro de linha de 0,2 µm sem ter um efeito detectável sobre a pureza ou concentração de **Brineura**.

A solução de lavagem deve ser clara e incolor. A solução de lavagem pode conter

partículas que se dissolvem quando o frasco é totalmente descongelado.

Não utilize as soluções se estiverem descoloridas ou se houver outras partículas estranhas.

Retire Brineura

Identifique uma seringa estéril descartável com uma etiqueta em que se lê "Brineura" e conecte uma agulha. Remova as tampas verdes dos dois frascos de **Brineura**. Usando técnica asséptica, retire o volume da solução de **Brineura** por dose necessária (vide Tabela 4) para a seringa estéril com a etiqueta "Brineura". Não dilua **Brineura**. Não misture **Brineura** com nenhum outro medicamento. Descarte a agulha e esvazie os frascos de acordo com o protocolo da instituição.

Retire a solução de lavagem

Determine o volume de solução de lavagem necessário para garantir administração completa de **Brineura** para os ventrículos cerebrais. Calcule o volume de fluxo adicionando o volume de enchimento de todos os componentes da infusão, inclusive o dispositivo de acesso intracerebroventricular.

Identifique uma seringa estéril descartável com uma etiqueta em que se lê "solução de lavagem" e conecte a agulha. Remova a tampa amarela do frasco de solução de lavagem. Usando técnica asséptica, remova a quantidade adequada de solução de lavagem do frasco para a nova seringa estéril rotulada como "solução de lavagem". Descarte a agulha e o frasco com a solução restante de acordo com o protocolo da instituição.

Qualquer medicamento não utilizado ou material residual deve ser descartado de acordo com o protocolo da instituição.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas descritas neste item foram avaliadas em 24 pacientes com CLN2 que receberam pelo menos uma dose de **Brineura** em estudos clínicos de até 141 semanas e estudos pós-comercialização. As reações adversas mais frequentes (> 20%) observadas durante os estudos clínicos com **Brineura** incluem: pirexia, baixas proteínas do LCR, anormalidades no ECG, vômitos, infecções do trato respiratório superior e hipersensibilidade. Nenhum paciente teve que interromper o tratamento devido a eventos

adversos.

As reações adversas observadas estão listadas a seguir, por classe de sistema e órgão e frequência, de acordo com a convenção de frequência definida como: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$), desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 5: Frequência de reações adversas com **Brineura**

MedDRA Classe de sistema e órgão	MedDRA Termo preferido	Frequência
Infecções e infestações	Infecção do trato respiratório superior	Muito comum
	Conjuntivite	Comum
	Infecção relacionada ao dispositivo ^a	Comum
Distúrbios do sistema imunológico	Hipersensibilidade	Muito comum
	Reação anafilática	Comum
Distúrbios psiquiátricos	Irritabilidade	Muito comum
Distúrbios cardíacos	Bradicardia	Comum
Distúrbios vasculares	Hematoma	Muito comum
	Hipotensão	Muito comum
Distúrbios do sistema nervoso	Convulsão ^b	Muito comum
	Dor de cabeça	Muito comum
	Pleocitose no LCR	Muito comum
	Síndrome da cabeça caída	Comum
Distúrbios gastrointestinais	Vômito	Muito comum
	Dor abdominal	Comum
	Aftas na mucosa oral	Comum
	Aftas na língua	Comum

MedDRA Classe de sistema e órgão	MedDRA Termo preferido	Frequência
	Distúrbio gastrointestinal	Comum
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Erupção cutânea	Comum
	Urticária	Comum
	Dor	Comum
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Pirexia ^c	Muito comum
	Sentir-se nervoso	Comum
Investigações	Proteína aumentada no LCR	Muito comum
Problemas relacionados ao produto	Extravasamento do dispositivo	Comum
	Problema da agulha ^d	Muito comum

^a: Infecções relacionadas ao dispositivo incluíram *Propionibacterium acnes*, *staphylococcus epidermis*.

^b: Atônica, tônico-clônica generalizada, focal e ausência.

^c: A pirexia inclui os termos combinados preferidos "Pirexia" e "Aumento da temperatura corporal".

^d: Desacoplamento de agulha de infusão

Descrição das reações adversas selecionadas

Convulsões

As convulsões são uma manifestação comum da CLN2 e espera-se que ocorram nesta população. No geral, 5% de todos os eventos de convulsão foram considerados relacionados à alfacerliponase e variaram de leve a grave, CTCAE (Critérios Comuns de Terminologia para Eventos Adversos) grau 1-4. As convulsões foram controladas com terapias anticonvulsivantes e não resultaram na descontinuação do tratamento com **Brineura**.

Hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade graves (Critérios Comuns de Terminologia para Eventos Adversos - CTCAE) grau 3 ocorreram em três pacientes e nenhum paciente interrompeu o tratamento. As manifestações mais comuns incluíram pirexia com vômitos, pleocitose ou irritabilidade, que são inconsistentes com hipersensibilidade clássica imunomediada. Essas reações adversas foram observadas durante ou 24 horas após a conclusão da infusão

de **Brineura** e não interferiram no tratamento. Os sintomas foram resolvidos com o passar do tempo ou com administração de antipiréticos, anti-histamínicos e/ou glicocorticoides.

Imunogenicidade

Os anticorpos anti-fármaco (ADAs) foram detectados no soro e no LCR em 79% e 33%, respectivamente, dos pacientes tratados com alfacerliponase por até 107 semanas. Os anticorpos neutralizantes (NAb) com especificidade para o fármaco capazes de inibir a captação celular de alfacerliponase mediada pelo receptor não foram detectados no LCR. Não foi encontrada associação entre os títulos de ADA no soro ou no LCR e a incidência ou gravidade da hipersensibilidade. Os pacientes que apresentaram eventos adversos de hipersensibilidade moderada foram testados para IgE específica e o resultado foi negativo. Não foram encontradas correlações entre títulos maiores de ADA e reduções na eficácia do medicamento. Não houve efeito aparente de ADA do soro ou do LCR na farmacocinética do plasma ou do LCR, respectivamente.

População pediátrica

Um estudo em andamento fornece experiência com dois pacientes de 2 anos tratados com 300 mg de **Brineura** a cada duas semanas (vide item “Resultados de Eficácia”). Até o momento, os resultados de eficácia em pacientes mais jovens parecem consistentes com o perfil de segurança observado em crianças mais velhas. A experiência é limitada em estudos clínicos com **Brineura** em crianças menores de 2 anos de idade.

Experiência pós-comercialização

Meningite, como infecção relacionada ao dispositivo, e reações anafiláticas, foram relatadas durante o uso de **Brineura** após aprovação.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos.

Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não há informações disponíveis.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS – 1.7333.0003.001-7

Farmacêutica responsável:

Helena Satie Komatsu

CRF-SP nº 19714

Registrado e importado por:

BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda.

Rua James Joule, nº 92

São Paulo/SP

CEP: 04576-080

CNPJ: 08.002.360/0001-34

Fabricado por:

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG

Langenargen, Alemanha

Embalado por:

AndersonBrecon (UK) Ltd.

Hereford, Herefordshire

Reino Unido

SAC: 0800-722-0350

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

PROIBIDA VENDA AO COMÉRCIO

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 25/11/2020.

