

Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Outubro de 2021

Alfacerliponase para tratamento da lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2 (CLN2)

Brasília – DF
2021

2021 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/DGITIS/SCTIE/MS



MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro 1. Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos de acordo com a ferramenta Newcastle-Ottawa.....	52
Tabela 2. Cenários alternativos para a análise de custo-efetividade.....	66
Tabela 3. Resultados de todos os cenários da avaliação de impacto orçamentário.....	70

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.....	2
Quadro 2. Escala de Hamburgo.....	29
Quadro 3. Escala Weill Cornell.....	30
Quadro 4. Escala CLN2 motor-linguagem (ML).....	31
Quadro 5. Escala CLN2 motor-linguagem ampliada (domínios sobre função visual e crises epiléticas).....	31
Quadro 6. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	33
Quadro 7. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.....	35
Quadro 8. Acrônimo PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborado pelo demandante.....	36
Quadro 9. Acrônimo PICOS (paciente, intervenção, comparação, "outcomes" [desfecho] e "study design" [desenho de estudo]) elaborado pelo DGITIS.....	38
Quadro 10. Estudos incluídos na revisão sistemática em busca refeita pelo DGITIS.....	40
Quadro 11. Avaliação do DGITIS sobre os estudos apresentados pelo demandante.....	40
Quadro 12. Variação nos escores de escalas clínicas no estudo de Espitia Segura e col. (2021).....	50
Quadro 13. Perfil de evidências sobre a eficácia e segurança do tratamento com alfacerliponase em pacientes com CLN2.....	53
Quadro 14. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante e comentários da Secretaria Executiva da Conitec.....	56
Quadro 15. Distribuição inicial dos pacientes de acordo com dados do estudo 190-201.....	65
Quadro 16. Percentuais de pacientes elegíveis ao tratamento com alfacerliponase de acordo com dados do demandante.....	68
Quadro 17. Pacientes elegíveis ao tratamento com alfacerliponase de acordo com dados do demandante.....	69

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante.	37
Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo DGITIS.	39
Figura 3. Delineamento do ensaio clínico de 190-201/202.	41
Figura 4. Tempo até o primeiro declínio de 2 pontos na escala CLN2 ML.	44
Figura 5. Tempo até o primeiro declínio de 2 pontos na escala CLN2 ML (resultados em longo prazo publicados como resumo de congresso).....	45
Figura 6. Variação na pontuação da escala CLN2 ML.	46
Figura 7. Variação na pontuação da escala CLN2 ML (resultados em longo prazo publicados como resumo de congresso).	46
Figura 8. Variação na pontuação da escala CLN2 ampliada.	47
Figura 9. Variação na pontuação da escala CLN2 ampliada (resultados em longo prazo publicados como resumo de congresso).....	47
Figura 10. Variação na pontuação da escala CLN2 ML, análise pareada.....	48
Figura 11. Variação na pontuação da escala CLN2 ampliada, análise pareada.....	48
Figura 12. Pontuação na escala CLN2 ML de pacientes franceses tratados com alfacerliponase sobrepostos ao resultado de uma coorte histórica.....	49
Figura 13. Estrutura do modelo utilizado na análise econômica representando a história natural da CLN2.	58
Figura 14. Distribuição dos pacientes ao ingressarem no modelo econômico.	59
Figura 15. Valores de utilidade para cada estado de saúde empregados na avaliação econômica.....	61
Figura 16. Número de episódios convulsivos por ano em cada coorte avaliada na análise econômica.	63
Figura 17. Porcentagem de pacientes experimentando dor, distonia e mioclonia.....	64
Figura 18. Resultado da análise de custo-efetividade conduzida pelo proponente.	65
Figura 19. Estimativa de pacientes para iniciando o tratamento nos próximos 5 anos.....	68
Figura 20. Impacto orçamentário incremental com a incorporação de alfacerliponase para tratamento da CLN2.	70

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	24
2. CONFLITOS DE INTERESSE	24
3. RESUMO EXECUTIVO	25
4. INTRODUÇÃO	28
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos.....	28
4.2 Escalas clínicas.....	29
4.3 Diagnóstico.....	31
4.4 Tratamento.....	32
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	33
5.1 Preço proposto para incorporação.....	35
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	36
6.1 Busca e seleção de estudos realizada pelo demandante.....	36
6.2 Busca e seleção de estudos realizada pelo DGITIS.....	37
6.3 Detalhamento sobre os estudos incluídos pela revisão sistemática.....	40
6.4 Efeitos desejáveis da tecnologia.....	43
6.5 Efeitos indesejáveis da tecnologia.....	51
6.6 Risco de viés dos estudos.....	52
6.7 Certeza geral das evidências (GRADE).....	52
6.8 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	53
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	56
7.1 Avaliação econômica.....	56
7.1.1 Principais características da avaliação econômica.....	56
7.1.2 Estrutura do modelo e parâmetros clínicos.....	58
7.1.3 Custos.....	62
7.1.4 Análises de sensibilidade.....	64
7.1.5 Resultados da avaliação econômica.....	65
7.1.6 Resultados das análises de sensibilidade da avaliação econômica.....	66
7.1.7 Principais limitações da análise econômica.....	66
7.2 Impacto orçamentário.....	67
7.2.1 População.....	67
7.2.2 Custos.....	69
7.2.3 Análises de sensibilidade.....	69
7.2.4 Resultados da análise de impacto orçamentário.....	70
7.2.5 Análise de sensibilidade da análise de impacto orçamentário.....	70
7.2.6 Principais limitações da análise de impacto orçamentário.....	70
8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	71
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	72
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	73
11. PERSPECTIVA DO PACIENTE	74
12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	75
13. REFERÊNCIAS	43
ANEXOS	46



1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 19/05/2021 pela BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário de alfacerliponase para tratamento da lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2 (CLN2), visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não possuir conflitos de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Alfacerliponase (Brineura®).

Indicação: Lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2 (CLN2).

Demandante: BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda.

Introdução: A CLN2 é uma doença ultrarrara de extrema gravidade e que leva à mortalidade precoce. Na sua forma clássica, afeta crianças entre 2 e 4 anos de idade, com evolução degenerativa irreversível que resulta em morte entre os 10 anos e início da adolescência. É causada por mutações genéticas que resultam na deficiência da enzima tripeptidil-peptidase 1 (TPP1). Os principais sintomas são neurológicos: o paciente apresenta inicialmente crises epiléticas e atraso na fala e, com evolução da doença, surgem deficiências motoras, piora das crises epiléticas, perda da visão e da capacidade de comunicação, até evolução para óbito. De acordo com o Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que realiza cerca de 90-95% dos diagnósticos de CLN2 no país, foram diagnosticados desde 2006 25 casos de CLN2, com uma média atual de 5 novos casos por ano. Contudo, parte dos afetados ainda não é identificada devido à raridade da CLN2. Atualmente não há tratamento específico para CLN2 no SUS, sendo o cuidado de suporte em saúde ofertado em caráter paliativo. Em 2018, alfacerliponase (Brineura®) teve registro aprovado pela Anvisa, sendo atualmente o único tratamento disponível para CLN2 no mundo. Considerando o exposto, o presente relatório tem por objetivo avaliar o pedido de incorporação de alfacerliponase como tratamento para CLN2 no SUS.

Pergunta: Alfacerliponase é eficaz, segura, custo-efetiva e viável economicamente no tratamento de CLN2 na perspectiva do SUS?

Evidências clínicas: Através de revisão sistemática da literatura, cinco publicações foram incluídas e tiveram seus dados extraídos, sendo um artigo referente ao ensaio clínico de fase 1 e 2 (190-201/202), um resumo de congresso sobre dados em aproximadamente 4 anos deste mesmo estudo e três artigos que descrevem estudos observacionais. A avaliação da qualidade metodológica foi realizada com a ferramenta Newcastle-Ottawa e a qualidade da evidência foi avaliada pelo sistema GRADE. A principal evidência (estudo 190-201/202) incluiu 24 pacientes tratados com alfacerliponase e comparou estes resultados com os de uma coorte controle histórica (n=42). Os resultados deste estudo científico mostraram redução no tempo até declínio irreversível de 2 pontos na escala CLN2 motor-linguagem (ML) em comparação com os controles: HR 0,08, IC 95% 0,02 a 0,23, p<0,001 no seguimento médio de 115±30 semanas (qualidade baixa). Além disso, a taxa de declínio na escala CLN2 ML por 48 semanas foi de 0,27±0,35 no grupo tratado e 2,06±0,15 no grupo controle histórico, sendo a diferença entre grupos estatisticamente significativa: 1,68 pontos (IC 95%, 1,29 a 2,06, p<0,001, qualidade baixa). Os resultados em longo prazo, publicados apenas na forma de resumo de congresso e com seguimento mediano de 246 semanas (162-274) sugerem que os resultados se mantiveram durante o período acompanhado. Apesar de os eventos adversos serem frequentes, estes foram manejáveis e não resultaram na descontinuação do tratamento. Desta forma, considerando a gravidade e intensidade dos sintomas da doença, o perfil de segurança é aceitável. Os estudos observacionais, sem grupo comparador, avaliaram menos pacientes e por um tempo menor, sendo os resultados

variáveis, com alguns pacientes estabilizando a doença, outros deteriorando e alguns apresentando melhora. Apesar de benefícios em relação às funções motora e de linguagem, o impacto de alfacerliponase nas crises epiléticas e função visual continuam incertos, bem como outras manifestações fora do sistema nervoso central.

Avaliação econômica: foi apresentado um modelo de transição de estados de Markov composto por 10 estados de saúde baseado nos domínios clínico e motor da escala CLN2, comparando alfacerliponase versus melhores cuidados em saúde em pacientes com CLN2, sob perspectiva do SUS. A análise do demandante, a qual considerou PMVG 0%, resultou em 10,67 anos de vida incrementais e 9,25 anos de vida ajustados pela qualidade incrementais com o uso de alfacerliponase, a um custo incremental de R\$ 38,5 milhões de reais por paciente. Desta forma, as razões de custo-efetividade incremental (RCEI) estimadas para alfacerliponase versus melhores cuidados em saúde foram de R\$ 3.608.394 por ano de vida e R\$ 4.164.899 por ano de vida ajustado pela qualidade. As RCEI oriundas do cenário alternativo conduzido pelo DGITIS, utilizando PMVG 18%, foram de R\$ 4.480.466 por ano de vida e R\$ 5.171.467 por ano de vida ajustado pela qualidade. As RCEI oriundas do cenário alternativo considerando a distribuição inicial dos pacientes entre os estados de saúde conforme ensaio clínico, e não de acordo com opinião de especialistas, além de PMVG 18%, foram estimadas em R\$ 4.503.244 por ano de vida e R\$ 6.280.237 por ano de vida ajustado pela qualidade. A avaliação econômica apresenta limitações importantes, como o pressuposto de estabilização da doença após 96 semanas de tratamento e incertezas sobre o estado de saúde ao início do tratamento e sobre o impacto do tratamento nas crises epiléticas e na função visual, bem como a manifestação da doença em outros órgãos, como coração, fígado, pâncreas e intestino, advindos da potencial maior sobrevida dos pacientes.

Análise de impacto orçamentário (AIO): A análise de impacto orçamentário foi baseada em dados do laboratório do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre sobre o número de pacientes diagnosticados com CLN2 desde 2006 e pressupostos sobre a proporção destes pacientes que seriam elegíveis ao tratamento com alfacerliponase. Considerando o valor de aquisição adotado pelo proponente em suas análises (PMVG 0%), o impacto acumulado ao longo de 5 anos seria de R\$ 173.838.597. Aplicando-se o PMVG 18%, o impacto acumulado em 5 anos seria de R\$ 217.299.234. É possível que a população tenha sido subestimada. Em análise alternativa considerando a opinião de especialistas brasileiros sobre a população elegível, o impacto seria de R\$ 275.286.179. Além disso, levando-se em conta a perspectiva do demandante de aprimoramento do diagnóstico da CLN2 e dados de prevalência, é possível que o número de pacientes seja maior do que o estimado. A análise de impacto orçamentário também apresenta limitações importantes, sendo a principal a incerteza sobre o número de pacientes elegíveis ao tratamento.

Experiências internacionais: NICE (Inglaterra), SMC (Escócia), CADTH (Canadá) e PBS (Austrália) recomendaram alfacerliponase para tratamento de CLN2. Em todos os casos a incerteza dos dados clínicos foi ressaltada, e acordos envolvendo a coleta de dados ou redução de preço foram firmados para viabilizar a incorporação. Em alguns casos, a disponibilização do medicamento será revista após a aquisição dos dados adicionais sobre efetividade.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT): Não foram identificados medicamentos potenciais para a CLN2. Entretanto, foram detectadas as tecnologias AAVrh.10CUCLN2 e AT-GTX-501, que estão sendo investigadas em estudos clínicos de fases 1/2, respectivamente NCT01414985 e NCT02725580.

Considerações finais: Em suma, as evidências clínicas apontam para eficácia do tratamento de CLN2 com alfacerliponase em retardar a progressão da doença. Ainda há incertezas em relação a sintomas não neurológicos e ganhos de sobrevida com alfacerliponase. Através do estudo de custo-efetividade (PMVG 18%), foram estimadas as RCEI de R\$ 4.480.466 por ano de vida e R\$ 5.171.467 por ano de vida ajustado pela qualidade e impacto orçamentário acumulado em 5 anos de R\$ 217.299.234. Contudo, estes resultados são imprecisos devido às incertezas das evidências clínicas, que incluem, além do já mencionado, pressupostos sobre a estabilização da doença e estimativa de pacientes elegíveis ao tratamento no Brasil.

Perspectiva do paciente: A chamada pública de número 40/2021 para participar da Perspectiva do Paciente ficou aberta no período de 23/06/2021 a 07/07/2021 e contou com a inscrição de cinco pessoas. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de indicação consensual por parte do grupo de inscritos. A participante relatou a experiência de sua filha, que faz uso de alfacerliponase há três anos. Descreveu melhorias na acuidade visual, na função motora e, principalmente, nos episódios convulsivos. Além disso, contou que não houve efeitos adversos com a utilização do medicamento.

Recomendação preliminar da Conitec: Diante do exposto, os membros da Conitec, em sua 102ª reunião ordinária, realizada no dia 06 de outubro de 2021, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de alfacerliponase para tratamento da lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2 (CLN2). Considerou-se após apreciação inicial que há incertezas nas evidências e que o custo da tecnologia é substancialmente elevado.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2 (CLN2), também conhecida como deficiência de tripeptidil-peptidase 1 (TPP1), é uma doença ultrarrara autossômica recessiva de depósito lisossômico causada por mutação patogênica no gene CLN2/TPP1. As possíveis mutações levam à atividade comprometida da enzima TPP1. TPP1 é uma serina protease lisossomal que remove tripeptídeos da porção N-terminal de pequenos polipeptídeos. A deficiência desta enzima leva ao comprometimento especialmente do sistema nervoso central. A CLN2 é uma doença grave, neurodegenerativa e fatal (1).

Na forma clássica da CLN2, de início infantil tardio, os pacientes geralmente apresentam como primeiros sintomas atraso na linguagem e crises epiléticas não provocadas por volta dos 2 a 4 anos de idade. Antes disso, as crianças são aparentemente saudáveis. Com a progressão da doença, é observado declínio das funções motoras, da linguagem e das funções cognitivas. Além disso, com cerca de 5 a 6 anos de idade estão presentes ataxia, mioclonia, espasticidade e distonia, bem como epilepsia de difícil controle ou intratável. Nesta mesma época se inicia a degeneração retinal, que invariavelmente progride para perda de visão. Ao fim da vida, com cerca de 10 anos de idade ou início da adolescência, o paciente estará acamado e evoluirá para óbito (1,2).

Em cerca de 13% dos pacientes o início dos sintomas é mais tardio (entre 4 e 10 anos de idade), sendo nestes casos a doença mais branda, podendo haver ausência de epilepsia, preservação da visão e uma maior expectativa de vida. Geralmente, nestes casos a enzima TPP1 está reduzida em vez de ausente. Contudo, em alguns casos a doença atípica também pode apresentar rápida deterioração como observado na forma clássica (1,3).

A CLN2 pode ser considerada uma doença ultrarrara, definida pela União Europeia como aquela que afeta até 1 pessoa a cada 50 mil (4). A incidência internacional estimada de CLN2 é de 0,15 casos por 100.000 nascidos vivos em Portugal, 0,46 por 100.000 nascidos vivos na Alemanha e 0,78 casos por 100.000 nascidos vivos no Reino Unido. Valores mais elevados foram reportados na província canadense de Terra Nova e Labrador, chegando a 9 afetados por 100.000 nascidos vivos. Na Escandinávia, a prevalência foi estimada em 0,6 a 0,7 casos por milhão de pessoas (5).

De acordo com dados da Rede DLD Brasil, que disponibiliza informações, testes diagnósticos, orientação e treinamento aos profissionais de saúde que lidam com casos em que há suspeita/diagnóstico de doença lisossômica, através de carta enviada à BioMarin Brasil Farmacêutica, o Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (o qual realiza cerca de 90 a 95% dos diagnósticos de CLN2 no país), identificou 25 casos de CLN2 desde 2006, sendo que nos últimos anos têm sido diagnosticados em média 5 novos casos anualmente. Contudo, estima-se que o número real possa ser de cerca de 80 pacientes, com base em dados internacionais que sugerem que a frequência de CLN2 seja 10% a da Doença de Gaucher, a qual possui 800 casos conhecidos no país (6).

4.2 Escalas clínicas

Para capturar a progressão da doença e avanço dos sintomas, escalas clínicas foram desenvolvidas para CLN2. As escalas são apresentadas a seguir.

Escala de Hamburgo

A escala de Hamburgo avalia quatro domínios impactados pela CLN2: motor, linguagem, visão e crises epiléticas. A pontuação varia de 0 a 3 em cada domínio, sendo que, quando avaliados em conjunto, a pontuação total pode variar de 0 a 12. Pontuações mais altas significam uma melhor condição de saúde (7). Detalhes são apresentados no **Quadro 2**.

Quadro 2. Escala de Hamburgo.

Score	Função motora	Linguagem	Função visual	Crises epiléticas (apenas grande mal)
3	Caminha normalmente	Normal (máximo para o indivíduo)	Reconhece o objeto desejável e o agarra	Sem crises em 3 meses
2	Quedas frequentes e andar cambaleante	Reconhecidamente anormal	Agarra objetos de forma descoordenada	1-2 crises em 3 meses
1	Sem capacidade de caminhar, apenas se arrasta ou engatinha.	Difícil compreensão	Reage à luz	1 crise por mês
0	Imóvel, principalmente acamado.	Ininteligível ou sem linguagem	Sem reação a estímulos visuais	>1 crise por mês

Fonte: adaptado do dossiê do demandante (página 107) e de Steinfeld *et al.* (2002).

Escala Weill Cornell

Esta escala é uma versão adaptada da escala de Hamburgo. Avalia deambulação, linguagem, mioclonia e alimentação/deglutição. Assim como a escala de Hamburgo, a escala de Weill Cornell pontua cada domínio com escores de 0 a 3, sendo que a soma total englobando os quatro domínios é de no máximo 12 (8). A escala em detalhes é mostrada no **Quadro 3**.

Quadro 3. Escala Weill Cornell.

Score	Alimentação	Deambulação	Motor	Linguagem
3	Sem disfunção de deglutição	Normal	Ausência de mioclonia, coreia/ tremor/ atetose e dedos para cima	Fala normal
2	Disfunção de deglutição leve	Anormal (espástica ou bradicinética ou atáxica), mas capaz de deambular independentemente	Um entre mioclonia, coreia/ tremor/ atetose e dedos para cima	Fala anormal com articulação anormal ou vocabulário reduzido
1	Disfunção de deglutição moderada	Anormal (espástica ou bradicinética ou atáxica) que requer assistência	Dois entre mioclonia, coreia/ tremor/ atetose e dedos para cima	Fala pouco compreensível com disartria grave ou muito poucas palavras significativas
0	Dependente de tubo de gastrostomia	Incapaz de andar	Mioclonia, coreia/ tremor/ atetose e dedos para cima	Palavras ininteligíveis ou sem fala

Fonte: traduzido de Worgall *et al.* (2007).

Escala CLN2 motor-linguagem (ML)

A escala CLN2 foi desenvolvida com base na escala de Hamburgo com o objetivo de ser utilizada em ensaios clínicos, podendo ser comparada com coortes históricas de pacientes sem tratamento. Esta escala é composta por dois domínios, que avaliam a função motora e a linguagem (ML), sendo aqui referenciada como escala CLN2 ML. A pontuação em cada domínio varia de 0 a 3, sendo que, quando os domínios são combinados, a pontuação pode variar de 0 a 6. Pontuações mais altas significam uma melhor condição de saúde (9). De acordo com Schulz e col. (2008), os domínios motor e linguístico seriam os principais para se avaliar a eficácia terapêutica, uma vez que os episódios epiléticos dependem também do tratamento anticonvulsivante simultâneo e porque os efeitos visuais aparecem mais tardiamente na história natural da doença, com um declínio mais inconsistente em comparação com outras funções (10). Detalhes sobre a escala são apresentados no **Quadro 4**.

Quadro 4. Escala CLN2 motor-linguagem (ML).

Escore	Domínio motor	Domínio linguagem
3	Marcha amplamente normal. Sem ataxia proeminente, nenhuma queda patológica	Linguagem aparentemente normal. Inteligível e amplamente apropriada à idade. Sem declínio observado ainda
2	Marcha independente, conforme definido pela habilidade de andar sem suporte por 10 passos. Tem instabilidade óbvia e pode ter quedas intermitentes	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	Necessita de ajuda externa para caminhar, ou pode engatinhar apenas	Difícilmente compreensível. Poucas palavras inteligíveis
0	Já não pode caminhar ou engatinhar	Sem palavras inteligíveis ou vocalizações

Fonte: adaptado do dossiê do demandante (página 108) e de Schulz *et al.*, 2018.

Existe ainda uma versão ampliada da escala CLN2, a qual avalia quatro domínios: função motora, linguagem, visão e crises epiléticas (grande mal). Esta escala foi utilizada adicionalmente à escala CLN2-ML no principal ensaio clínico sobre alfacerliponase (10). Os domínios sobre visão e crises epiléticas são detalhados no **Quadro 5**.

Quadro 5. Escala CLN2 motor-linguagem ampliada (domínios sobre função visual e crises epiléticas).

Escore	Visão	Crises epiléticas (apenas grande mal)
3	Aparentemente normal, agarra objetos	Sem crises em um período de 12 semanas
2	Agarra objetos de forma descoordenada	1 a 2 crises em um período de 12 semanas
1	Reage à luz	3 crises em um período de 12 semanas
0	Sem reação a estímulo visual	>3 crises em um período de 12 semanas

Fonte: traduzido de Schulz *et al.*, 2018.

4.3 Diagnóstico

Por ser uma doença ultrarrara, o diagnóstico da CLN2 muitas vezes é realizado com atraso, quando a doença já causou degenerações irreversíveis. Como muitas vezes os sintomas iniciais são crises epiléticas e atraso na fala, os pacientes são tratados com antiepiléticos isoladamente e encaminhados a fonoaudiólogo antes de se suspeitar de CLN2. O diagnóstico precoce é importante não só para o planejamento do cuidado em saúde do paciente como também para planejamento familiar, uma vez que se trata de uma doença genética (5,11).

A avaliação da atividade enzimática de TPP1, preferencialmente em leucócitos, pode ser utilizada para o diagnóstico da CLN2. Outras amostras que podem ser consideradas incluem fibroblastos, sangue seco e saliva. O teste molecular permite a confirmação da mutação patogênica. O gene TPP1/CLN2 está localizado no cromossomo 11p15, contém 13 éxons e 6,7 kb de comprimento. Mais de uma centena de mutações patogênicas já foram identificadas, sendo as mais comuns mundialmente c.509-1GNC e c.622CNT (p.Arg208Ter). Porém, cada país ou região pode ter um perfil diferente de mutações mais prevalentes; desta forma, recomenda-se que o sequenciamento do gene TPP1/CLN2 avalie toda a região codificadora e junções de *splice* íntron-éxon associadas. Caso o sequenciamento de DNA falhar em identificar

mutações, podem ser considerados análise de RNAm, hibridização genômica comparativa em matriz, análises de deleção/duplicação e sequenciamento do genoma/exoma completo (3,5,11).

O diagnóstico de lipofuscinose ceróide neuronal (CID-10 E75.4), que inclui a CLN2, está previsto nas Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde (Portaria GM/MS nº 199 de 30/01/2014), através do procedimento 03.01.01.021-8 - Avaliação clínica para diagnóstico de doenças raras - Eixo I: 3 - Erros Inatos do Metabolismo (12).

4.4 Tratamento

Até o momento, não há tratamento específico para a CLN2 no Sistema Único de Saúde (SUS) nem Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) sobre a doença. Desta forma, o cuidado em saúde oferecido é orientado para a minimização dos sintomas e apoio às necessidades do paciente, visando o aumento da sua qualidade de vida e de seus familiares. O cuidado aos pacientes com CLN2 deve ser multidisciplinar, incluindo médicos, enfermeiros, fisioterapeutas, nutricionistas, fonoaudiólogos, psicólogos, entre outros profissionais da saúde. Para se atingir os melhores resultados possíveis, independente da modalidade terapêutica adotada, é essencial que um diagnóstico precoce seja realizado, devido ao caráter progressivo da doença e suas consequências permanentes (3,5).

No cuidado em saúde dispensado aos pacientes com CLN2, incluem-se: tratamento anticonvulsivo para as crises epilêpticas (e.g. valproato, benzodiazepínicos, levetiracetam, lamotrigina), dieta cetogênica (no caso de epilepsia resistente a medicamentos), tratamento medicamentoso para os sintomas neurológicos, os quais incluem mioclonia, espasticidade e distonia (e.g. benzodiazepínicos, baclofeno, fenobarbital), terapia física e órteses para sintomas motores e perda de visão, terapia da fala para desenvolvimento da linguagem, tratamento farmacológico, fisioterapêutico e tubo de alimentação para manejo de secreções e suporte à alimentação, dentre outras estratégias conforme necessidade do paciente (5).

Alfacerliponase é uma proenzima recombinante humana de TPP1. Foi desenvolvida pela BioMarin Pharmaceutical Inc., aprovada globalmente em 2017 e registrada na Anvisa em 2018 para uso em CLN2, sendo comercializada pelo nome de Brineura®. Este medicamento é administrado por via intracerebroventricular a cada duas semanas. Após infusão, alfacerliponase entra nas células neuronais através de endocitose mediada pelo receptor de manose 6-fosfato e é direcionada para os lisossomos. Em seguida, a proenzima é ativada pela remoção de um prosegmento e se torna a forma proteolítica de TPP1, a qual é capaz de clivar os tripeptídeos de proteínas. Esta atividade proteolítica reduz o acúmulo lisossomal de substâncias indesejáveis relacionadas à doença neurodegenerativa. Até o momento, alfacerliponase é o único tratamento específico para CLN2 (3,13).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Alfacerliponase (Brineura®) é indicada para o tratamento de CLN2. Alfacerliponase é uma terapia de reposição enzimática, sendo uma forma recombinante da TPP1 (14).

Quadro 6. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Alfacerliponase
Nome comercial	Brineura®
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
Detentor do registro	BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda
Fabricante	Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento da lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2 (CLN2)
Indicação proposta	Tratamento da lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2 (CLN2) Subpopulação de interesse: diagnóstico confirmado da CLN2, entre os escores CLN2 6 e 2
Posologia e Forma de Administração	A dose recomendada é de 300 mg de alfacerliponase administrada uma vez a cada duas semanas, por via intracerebroventricular. 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.

Fonte: Bula Brineura - BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda.

Contraindicações (14):

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.

Cuidados e Precauções (14):

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

A administração deve contar com técnicas assépticas para reduzir o risco de infecção relacionadas ao dispositivo intracerebroventricular. O couro cabeludo deve ser inspecionado para verificar a integridade da pele antes de cada infusão, para garantir que a infusão intracerebroventricular não seja comprometida. 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. O tratamento deve ser interrompido nos casos de falha do dispositivo e pode haver a necessidade de substituição do dispositivo de acesso antes das infusões subsequentes. A substituição do dispositivo de acesso deve ser considerada antes de 4 anos de administrações regulares.

Os sinais vitais devem ser monitorados antes do início da infusão; periodicamente durante a infusão e após a infusão, em ambiente hospitalar. 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.

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.

Eventos adversos (14):

Muito comuns: convulsão, dor de cabeça, hipersensibilidade, hipotensão, hematoma, infecção do trato respiratório superior, irritabilidade, piroxia, pleocitose no LCR, problema da agulha, proteína aumentada no LCR, vômito.

Comuns: aftas na língua, aftas na mucosa oral, bradicardia, conjuntivite, distúrbio gastrointestinal, dor, dor abdominal, erupção cutânea, extravasamento do dispositivo, infecção do trato respiratório superior, reação anafilática, sentir-se nervoso, síndrome da cabeça caída, urticária.

População pediátrica (14):

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.

Ajuste de dose (14):

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.

As seguintes doses devem ser adotadas para pacientes com <2 anos (com base no estudo 190-203, em andamento):

- Nascimento até <6 meses: 100 mg/3,3 mL a cada 2 semanas.
- 6 meses a <1 ano: 150 mg/5 mL a cada duas semanas.
- 1 ano a <2 anos: 200 mg/6,7 mL nas primeiras 4 doses e posteriormente 300 mg/10 mL.

5.1 Preço proposto para incorporação

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas pelo Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), via Banco de Preços em Saúde (BPS), e na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Também é informado o preço sugerido pelo demandante para incorporação.

Quadro 7. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Apresentação	Preço proposto pelo demandante ¹	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% ²	Preço praticado em compras públicas (SIASG) ³
2 frascos-ampola de alfacerliponase (Brineura) 150 mg/5 mL e 1 frasco-ampola contendo 5 mL de solução de lavagem	3 frascos: R\$ 90.052,56 1 frasco: R\$ 30.017,52	3 frascos: R\$ 112.845,85 1 frasco: R\$ 37.615,28	1 frasco: R\$ 37.285,05 ⁴

¹ Preço proposto pelo demandante (PMVG 0% lista CMED).

² Lista de preços de medicamentos (PMVG 18%, lista CMED publicada em 06/08/2021 e atualizada em 17/08/2021).

³ Foram identificadas duas compras via dispensa de licitação pelo Departamento de Logística do SUS (SIASG) no período de 18 meses (02/03/2020 a 02/09/2021). O valor informado corresponde à média ponderada.

⁴ Nas compras públicas, a descrição CATMAT indica o preço de apenas um frasco de 5 mL.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Nesta seção são analisadas as evidências clínicas apresentadas pela BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda sobre eficácia/efetividade e segurança de alfacerliponase para tratamento de CLN2.

6.1 Busca e seleção de estudos realizada pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa PICO (paciente, intervenção, comparação e *outcomes* [desfecho]) para a seleção das evidências sobre alfacerliponase (**Quadro 8**): alfacerliponase é eficaz e seguro para tratar a CLN2?

Quadro 8. Acrônimo PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborado pelo demandante.

População	CLN2, também conhecida como deficiência da enzima TPP1
Intervenção (tecnologia)	Alfacerliponase (Brineura)
Comparador	Aberto (nenhum tratamento ou cuidados paliativos)
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	Segurança e eficácia

Contudo, no tópico “Seleção dos estudos”, o demandante informa critérios adicionais em relação aos apresentados no acrônimo PICO. Neste tópico, é informado que seriam incluídos somente estudos clínicos ou revisões sistemáticas. Além disso, somente neste momento os desfechos de interesse são detalhados:

- 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.

Os estudos foram buscados nas bases de dados Medline (via Pubmed), EMBASE, Cochrane e Lilacs em setembro de 2020. As estratégias de busca são mostradas no **Anexo 1**. A **Figura 1** mostra o fluxograma de inclusão de artigos apresentado pelo demandante. Ao final do processo de revisão sistemática, dois artigos foram incluídos para análise de dados.

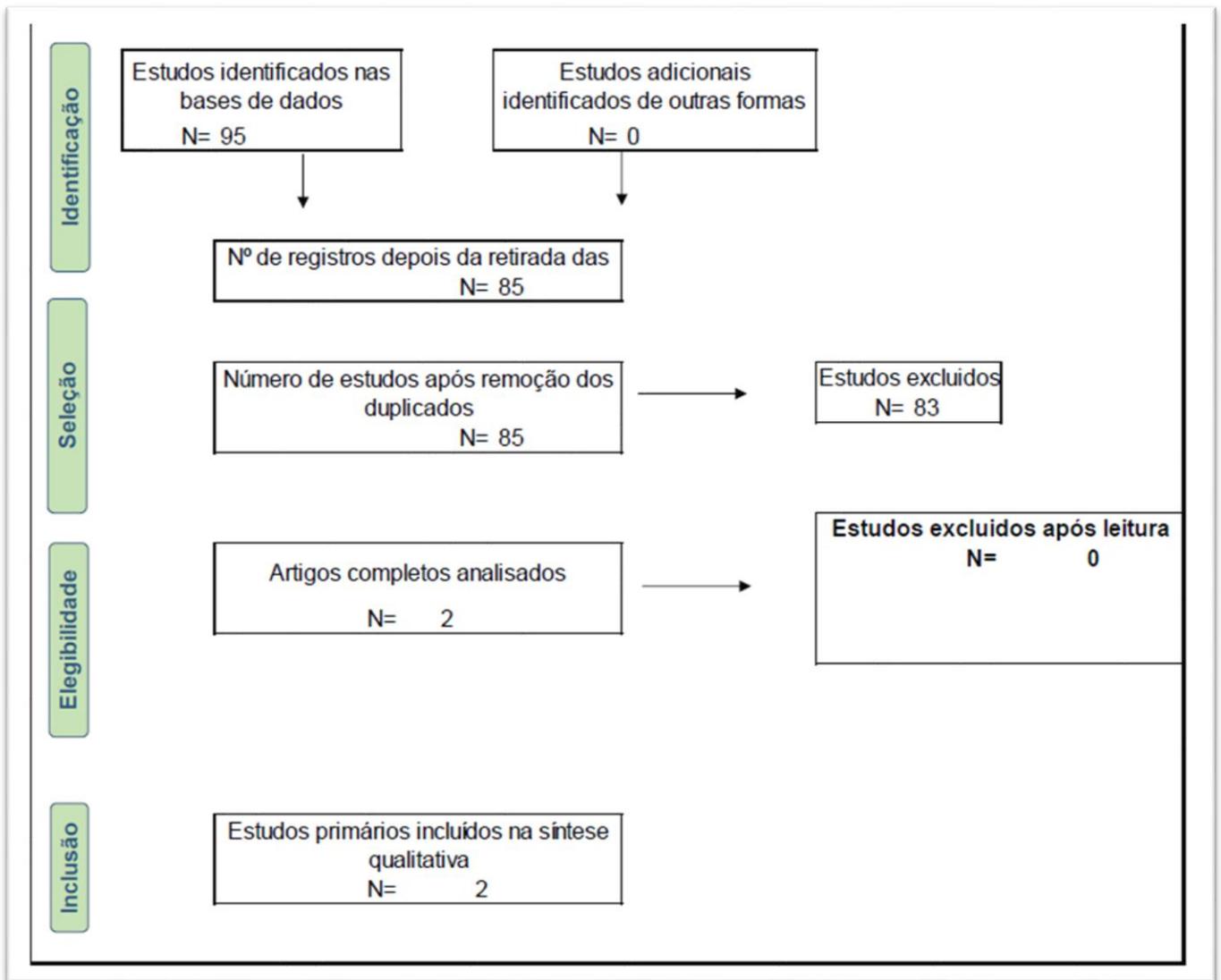


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante.
 Fonte: dossiê do demandante (página 26).

6.2 Busca e seleção de estudos realizada pelo DGITIS

Novo acrônimo PICOS foi elaborado pelo DGITIS detalhando os desenhos e tipos de publicação a serem considerados para inclusão na revisão sistemática, bem como definição dos desfechos *a priori* no acrônimo PICOS, junto com seu grau de importância. Os registros foram buscados nas mesmas bases utilizadas pelo demandante. A seguinte **pergunta de pesquisa** foi elaborada: “alfacerliponase é eficaz, efetiva e segura no tratamento de pacientes com CLN2?” O **Quadro 9** mostra o acrônimo PICOS utilizado pelo DGITIS para definição da pergunta científica.

Quadro 9. Acrônimo PICOS (paciente, intervenção, comparação, "outcomes" [desfecho] e "study design" [desenho de estudo]) elaborado pelo DGITIS.

População	Pacientes com CLN2
Intervenção (tecnologia)	Alfacerliponase
Comparador	Placebo, ausência de tratamento (melhor cuidado de suporte) ou sem comparador
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	<p><i>Primários (críticos):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida • Progressão da doença com base em escalas clínicas para CLN2 • Eventos adversos graves <p><i>Secundários (importantes):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressão da doença com base em escalas clínicas para CLN2 (análise por domínios individuais) • Qualidade de vida • Eventos adversos
Tipo de estudo (<i>study design</i>)	Ensaio clínico intervencional e observacional longitudinal, com grupo comparador ou não. Estudos publicados na forma de resumo de congresso serão incluídos apenas como evidência adicional caso reportem evidência de eficácia em longo prazo sobre estudos já publicados na forma de artigo científico revisado por pares.

Apesar de qualidade de vida ser um desfecho de extrema importância, dada a característica da CLN2, que afeta crianças e causa grande impacto neurológico, entendeu-se que a avaliação deste desfecho diretamente com os pacientes seria inviável. Caso avaliada, teria de ser por procuração. Desta forma, acredita-se que a evolução da doença seja suficiente como desfecho primário para capturar o impacto do tratamento na vida dos pacientes.

A estratégia de busca utilizada pelo DGITIS é apresentada no **Anexo 2**. Não houve restrição por data e foram considerados artigos nos idiomas inglês, português, espanhol, francês e italiano.

Na sequência, são mostrados os critérios de elegibilidade para seleção de estudos considerados pelo DGITIS (critérios de inclusão e de exclusão).

Critérios de inclusão:

- Pacientes com CLN2;
- Tratamento com alfacerliponase em pelo menos um grupo;
- Desenho de estudo: estudos intervencionais e observacionais longitudinais, com grupo comparador ou não;
- No caso de grupo controle, os pacientes poderiam receber placebo ou ausência de tratamento (melhor cuidado de suporte);

- Abordar pelo menos um dos seguintes desfechos: sobrevida, progressão da doença com base em escalas clínicas para CLN2, qualidade de vida e eventos adversos (gerais ou graves).
- Estudos publicados na forma de resumo de congresso serão incluídos apenas como evidência adicional caso reportem evidência de eficácia em longo prazo sobre estudos já publicados na forma de artigo científico revisado por pares.

Critérios de exclusão:

- Pacientes sem diagnóstico de CLN2;
- Outros desenhos de estudos não mencionados no PICOS;
- Estudos em idiomas que não inglês, português, espanhol, francês e italiano;
- Resumos de congresso/conferências que não descrevam resultados de eficácia em longo prazo de estudo previamente publicado em revista científica.

Os processos de leitura de títulos e resumos das publicações recuperadas das bases, leitura na íntegra e extração dos dados foi realizado por um único técnico. A seguir, é mostrado o fluxograma resumindo este processo (**Figura 2**).

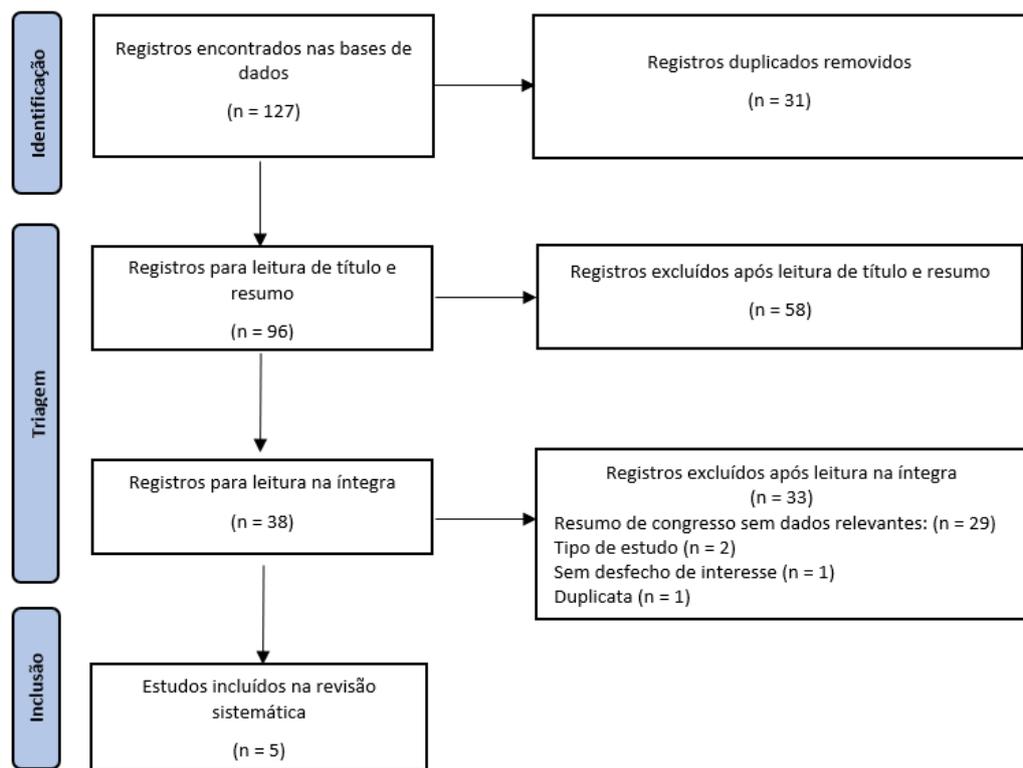


Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo DGITIS.

Cinco registros (quatro artigos e um resumo de congresso) atenderam aos critérios de elegibilidade e foram incluídos pelo DGITIS (10,15–18). Um artigo e o resumo de congresso são referentes a um estudo clínico de fase 1 e 2 e sua extensão. Os outros estudos são observacionais. As principais características dos estudos incluídos são mostradas no **Quadro 10**.

Quadro 10. Estudos incluídos na revisão sistemática em busca refeita pelo DGITIS.

Autor, ano	Desenho	Intervenção	Controle
Schulz, 2018 (10)	Estudo de fase 1 e 2 e extensão Acompanhamento: média de 2,2 ±0,57 anos ¹	Alfacerliponase N=24	Coorte histórica não tratada N=42
Schulz, 2019 ² (15)	Extensão do estudo de fase 1 e 2 Acompanhamento: mediana de 4,7 anos (3,1 a 5,3) ¹	Alfacerliponase N=23	Coorte histórica não tratada N=42
Estublier, 2020 (16)	Observacional retrospectivo Acompanhamento: média de 2,2 anos ³	Alfacerliponase N=7	Ausente
Espitia Segura, 2021 (17)	Observacional prospectivo Acompanhamento: mediana de 9 meses	Alfacerliponase N=8	Ausente
Wibbeler, 2021 (18)	Observacional retrospectivo Acompanhamento: média de 1,5 ano (0,9 a 4,8 anos) ³	Alfacerliponase N=14	Ausente

¹ Considerando que 1 ano possui 52 semanas.

² Resumo de congresso.

³ Considerando que um ano possui 12 meses.

No **Quadro 11** são mostrados os artigos incluídos pelo demandante e o posicionamento do DGITIS em relação à sua inclusão ou exclusão para avaliação da evidência clínica. Esta análise foi baseada nos critérios de elegibilidade elaborados pelo DGITIS.

Quadro 11. Avaliação do DGITIS sobre os estudos apresentados pelo demandante.

Estudos incluídos pelo demandante	Avaliação DGITIS	
	Incluídos	Excluídos - Motivos
Schulz, 2018 (10)	X	
Cherukuria, 2018 (19)		Sem desfechos de interesse

6.3 Detalhamento sobre os estudos incluídos pela revisão sistemática

As evidências clínicas apresentadas têm por base as publicações incluídas pela revisão sistemática conduzida pelo DGITIS. É importante ressaltar que toda a evidência apresentada pelo demandante foi lida e ponderada; contudo, para fim de validação dos resultados, o DGITIS adicionalmente conferiu e extraiu todos os dados a partir dos estudos primários. A extração de dados foi realizada por um único técnico.

Ensaio clínico de fases 1 e 2

O artigo de Schulz e col. (2018) relata um ensaio clínico aberto de fases 1 e 2 (190-201, NCT01907087), cujos resultados foram comparados com os de uma coorte histórica de pacientes não tratados. Neste mesmo artigo, também são descritos resultados parciais do estudo de extensão (190-202, NCT02485899) (10).

O estudo incluiu crianças com diagnóstico confirmado de CLN2 e idades entre 3 e 16 anos. Além disso, os pacientes deveriam ter escore entre 3 e 6 na escala CLN2 ML e escore de pelo menos 1 em cada um dos dois domínios desta escala

no momento do *screening* para participação no estudo. De acordo com protocolo publicado no site clinicaltrials.gov, os pacientes deveriam ter episódios epilépticos controlados e apresentar doença clássica (infantil tardia) (10,20).

O estudo 190-201 teve duração de 48 semanas. Aqueles que completassem este período com um escore acima de 0 na escala CLN2 ML poderiam prosseguir para o estudo de extensão 190-202, com duração de 240 semanas. Vinte-e-quatro pacientes atenderem aos critérios de elegibilidade e iniciaram o tratamento. Um paciente se retirou do estudo após a primeira dose por decisão familiar. Este paciente foi incluído na análise de segurança, mas não na de eficácia. Os 23 pacientes restantes completaram o estudo clínico e ingressaram no estudo de extensão (10).

Os pacientes apresentaram idade mediana ao início do estudo de 58 meses (40 a 108 meses). O escore médio na escala CLN2 ML foi de $3,7 \pm 1,0$ pontos, com mediana 3 (3 a 6). Contudo, ao início do tratamento alguns pacientes já haviam regredido, com escore mediano de 3 (1 a 6), sendo que dois pacientes apresentaram escore de 2 pontos e um paciente escore de 1 ponto (10).

Inicialmente, os pacientes foram divididos em três grupos com doses iniciais de 30 mg, 100 mg, ou 300 mg de alfacerliponase a cada duas semanas, a fim de se determinar o perfil de segurança do tratamento. Após esta etapa inicial, todos os pacientes passaram a receber a dose de 300 mg a cada 2 semanas. O desenho do estudo é mostrado na **Figura 3**. Os dados apresentados no artigo de Schulz e col. (2018) se referem a um tempo médio de tratamento de 115 ± 30 semanas a partir da estabilização da dose padrão como 300 mg. Todos os pacientes da população avaliada para desfechos de eficácia ($n=23$) foram seguidos por pelo menos 96 semanas. Os resultados dos pacientes tratados com alfacerliponase foram comparados com os de uma coorte histórica não tratada de 42 crianças com CLN2 (*Dementia in Childhood database*). Não foram informados dados basais para os pacientes da coorte histórica. Apenas foi relatado que estes eram semelhantes aos pacientes incluídos no estudo (10).

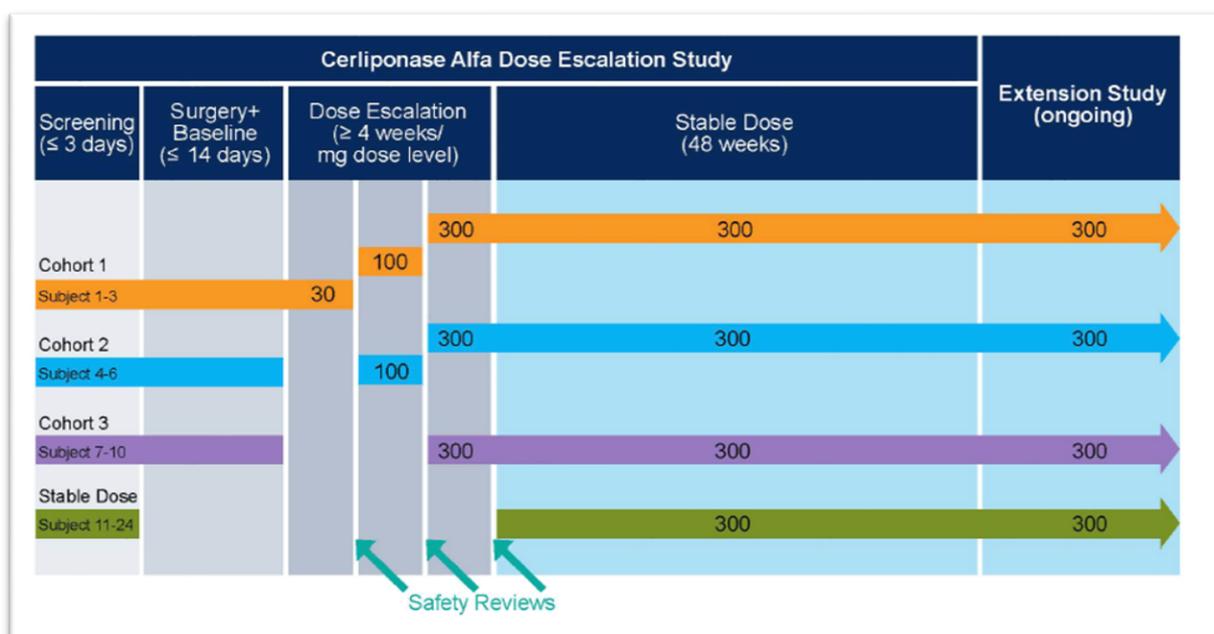


Figura 3. Delineamento do ensaio clínico de 190-201/202.

Fonte: Schulz *et al.*, 2018.

O desfecho primário do estudo foi o tempo até declínio irreversível de 2 pontos na escala CLN2 ML ou até a obtenção de escore 0. Estes resultados foram comparados com os da coorte histórica. As mesmas análises foram conduzidas para cada um dos dois domínios da escala separadamente (motor e linguagem). Como desfecho adicional, a escala CLN2 ampliada foi utilizada. Além disso, os escores absolutos nas escalas foram comparados com os de controles históricos de forma pareada. Dados sobre eventos adversos foram coletados em todas as visitas (10).

Resultados em longo prazo (cerca de 4 anos de seguimento) foram apresentados até o momento apenas em congressos, não tendo sido publicados ainda em revista científica (15).

Estudos observacionais

O estudo retrospectivo de Estublier e col. (2020) teve por objetivo avaliar a efetividade de alfacerliponase na progressão de CLN2. O estudo foi conduzido na França e incluiu sete pacientes, seis com a doença clássica (infantil tardio) e um com doença atípica (início juvenil). Os escores da escala CLN2 ML foram coletados no momento do diagnóstico, ao início do tratamento com alfacerliponase e o último valor disponível para cada paciente. Eventos adversos também foram coletados. Em três pacientes, quando o escore CLN2 ML não estava disponível, este foi baseado na descrição clínica à época. A idade média ao diagnóstico foi de 50 ± 10 meses, com um escore CLN2 ML médio de 3,6 (1,5 a 5). A idade ao início do tratamento foi de 56 ± 13 meses, com escore CLN2 ML médio de 3,1 (1 a 5). A última avaliação aconteceu em uma média de idade de 82 ± 20 meses, ou seja, cerca de 26 meses após o início do tratamento (16).

O estudo prospectivo de Espitia Segura e col. (2021) teve por objetivo avaliar a efetividade de alfacerliponase na progressão de CLN2. O estudo foi conduzido na Colômbia e descreve três pacientes com doença clássica e cinco com doença atípica, com escore CLN2 ML variando de 3 a 6 e idade de 3 a 15 anos. A idade mediana ao início do tratamento foi de 72 meses (intervalo interquartil, IIQ 48 a 192). Para os pacientes com doença clássica ($n=3$), a mediana foi de 52 meses (IIQ 48 a 62) e para os com doença atípica ($n=5$), a mediana foi de 139 meses (IIQ 72 a 192). O tempo mediano de tratamento com alfacerliponase foi de 9 meses (17).

O estudo retrospectivo de Wibbeler e col. (2021) teve por objetivo avaliar a efetividade de alfacerliponase na progressão de CLN2. O estudo incluiu pacientes de cinco países (Alemanha, Reino Unido, Itália, Estados Unidos e Argentina) e descreve 14 pacientes com doença atípica. A idade mediana ao diagnóstico foi de 10,8 anos (IIQ 8,6 a 12,4) e ao início do tratamento, de 11,7 anos (IIQ 10,1 a 13,7). O escore CLN2 ML ao início do tratamento apresentou mediana de 4 (2 a 6). Os pacientes foram tratados por uma média de 1,5 ano (11 a 58 meses) (18).

6.4 Efeitos desejáveis da tecnologia

Sobrevida

Não houve mortes durante o estudo de Schulz e col. (2018), o qual teve seguimento médio 115 ± 30 semanas. Não são descritas mortes para a coorte controle histórica. Desta forma, a partir dos dados do estudo de Schulz e col. (2018), não é possível inferir sobre ganho de sobrevida. Os estudos observacionais não abordam mortes (10,16–18).

Redução na progressão dos sintomas

Ensaio clínico de fase 1 e 2

De acordo com dados do estudo clínico de Schulz e col. (2018), houve diferença estatística entre o grupo que recebeu alfacerliponase e o grupo controle histórico em relação ao tempo até declínio irreversível de dois pontos na escala CLN2 ML quando os domínios motor e linguagem foram avaliados de forma combinada: HR 0,08, IC 95% 0,02 a 0,23, $p < 0,001$. Diferença estatística também foi observada quando os domínios foram avaliados separadamente: HR 0,04, IC 95% 0,00 a 0,29, $p = 0,002$ para o domínio motor e HR 0,15, IC 95% 0,04 a 0,52, $p = 0,003$ para o domínio linguagem. Estes resultados podem ser visualizados graficamente na **Figura 4** (10).

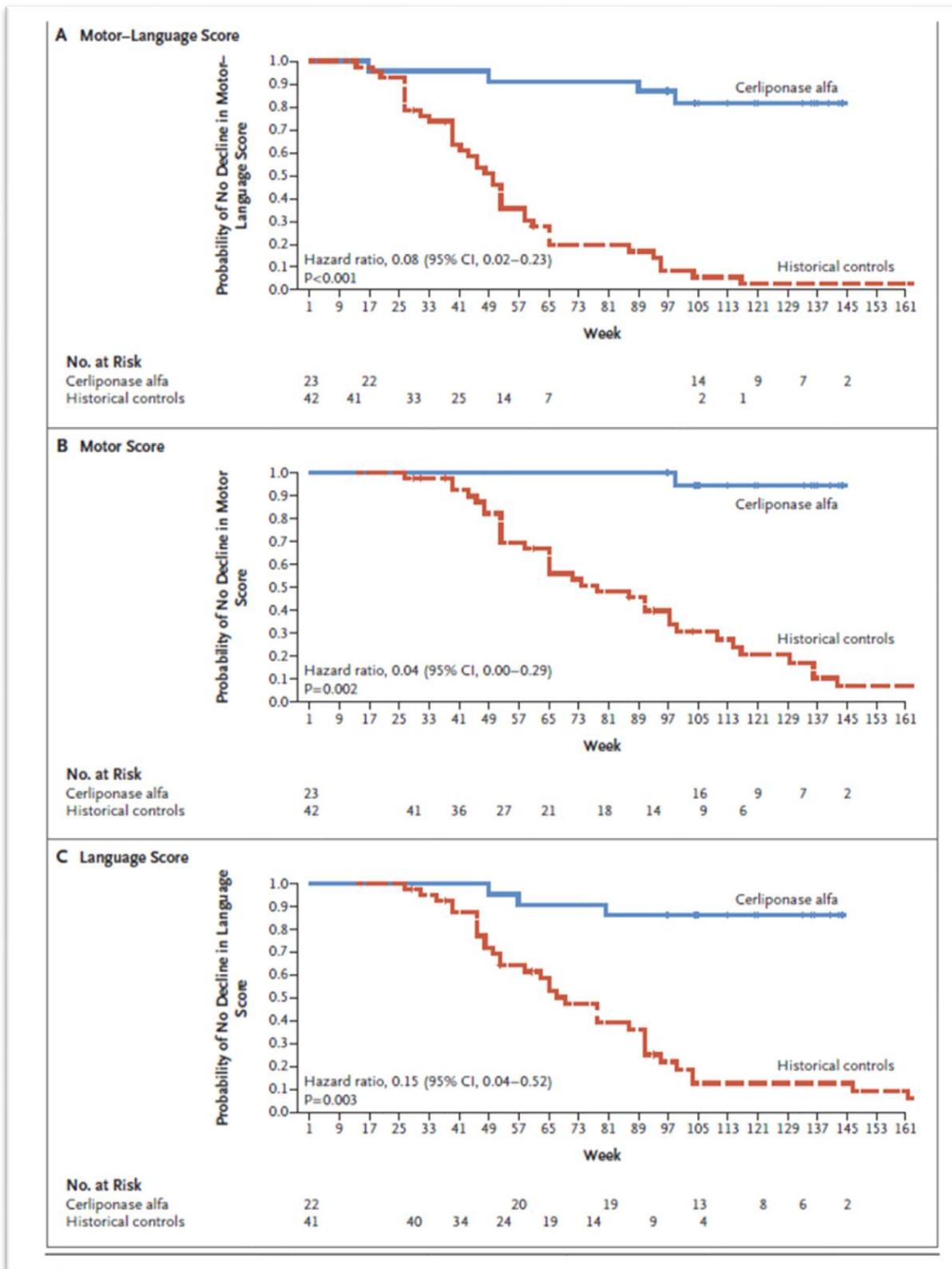


Figura 4. Tempo até o primeiro declínio de 2 pontos na escala CLN2 ML.

Pacientes que receberam alfacerliponase são mostrados em azul e pacientes da coorte histórica são mostrados em vermelho. A) Domínios motor e linguagem combinados, B) domínio motor, C) domínio linguagem.

Fonte: Schulz *et al.*, 2018.

O tempo mediano até o declínio irreversível de 2 pontos na escala CLN2 ML não foi atingido no grupo que recebeu alfacerliponase, e foi de 49,3 semanas no grupo controle histórico. Em contrapartida, neste mesmo tempo, 2 (9%) pacientes do grupo alfacerliponase atingiram o declínio (10).

De acordo com resultados apresentados em forma de resumo e figura enviada pelo proponente referente ao pôster do congresso (15), o tempo até declínio irreversível de 2 pontos no grupo tratado em comparação com a coorte histórica controle foi estatisticamente diferente em um seguimento mais prolongado (mediana de 246 semanas e intervalo de 162 a 274 semanas), com HR 0,12, IC 95% 0,05 a 0,29, $p < 0,0001$). Estes resultados são mostrados na **Figura 5**.

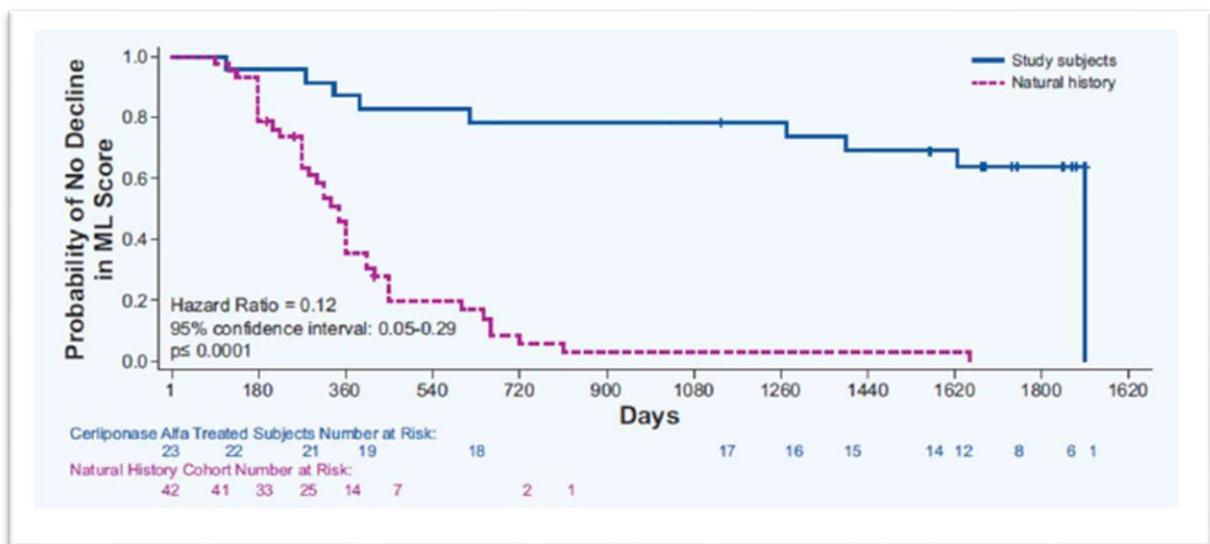


Figura 5. Tempo até o primeiro declínio de 2 pontos na escala CLN2 ML (resultados em longo prazo publicados como resumo de congresso).

Fonte: dossiê do proponente (página 49).

A taxa de declínio não-ajustada no escore motor-linguístico por um período de 48 semanas foi de $0,27 \pm 0,35$ pontos no grupo alfacerliponase versus $2,12 \pm 0,98$ no grupo controle: diferença absoluta entre grupos de $1,85 \pm 0,21$ pontos (IC 95% 1,51 a 2,18, $p < 0,001$). Após ajuste por covariáveis (idade, escore motor-linguagem e genótipo), as taxas de declínio foram de $0,38 \pm 0,10$ no grupo intervenção e de $2,06 \pm 0,15$ no grupo controle histórico, ainda mostrando superioridade para o grupo que recebeu alfacerliponase: diferença absoluta entre grupos de 1,68 pontos (IC 95%, 1,29 a 2,06, $p < 0,001$). Na **Figura 6**, é possível observar que a diferença na pontuação entre os dois grupos se acentuou com o passar do tempo (10).

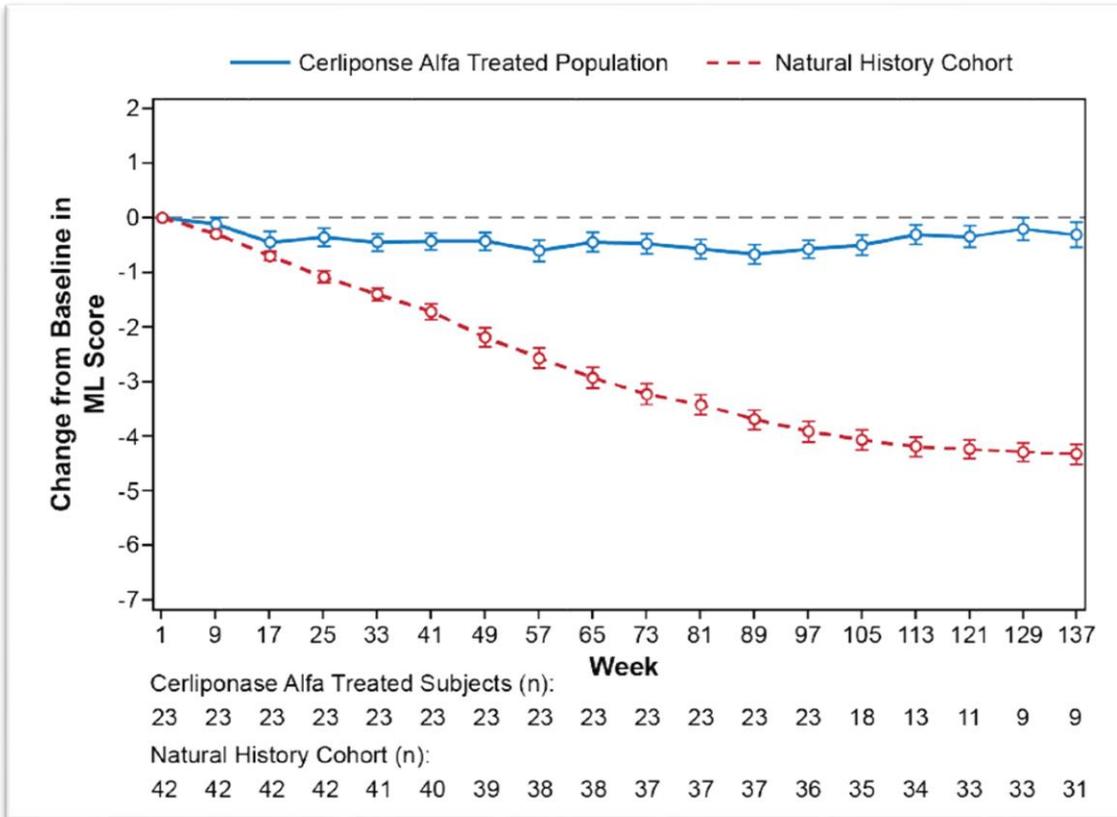


Figura 6. Variação na pontuação da escala CLN2 ML.
 Fonte: Schulz *et al.*, 2018.

De acordo com dados apresentados em forma de pôster, referente ao trabalho de congresso de Schulz e col. (2020), a taxa de declínio por período de 48 semanas reduziu com o tempo, atingindo o valor de 0,24 (IC 95% 0,16 a 0,32) no seguimento mediano de 246 semanas. Ainda de acordo com esta publicação, os resultados de variação na pontuação da escala CLN2 ML se mantiveram estáveis durante seguimento em longo prazo (**Figura 7**). Dados numéricos não foram fornecidos (15).

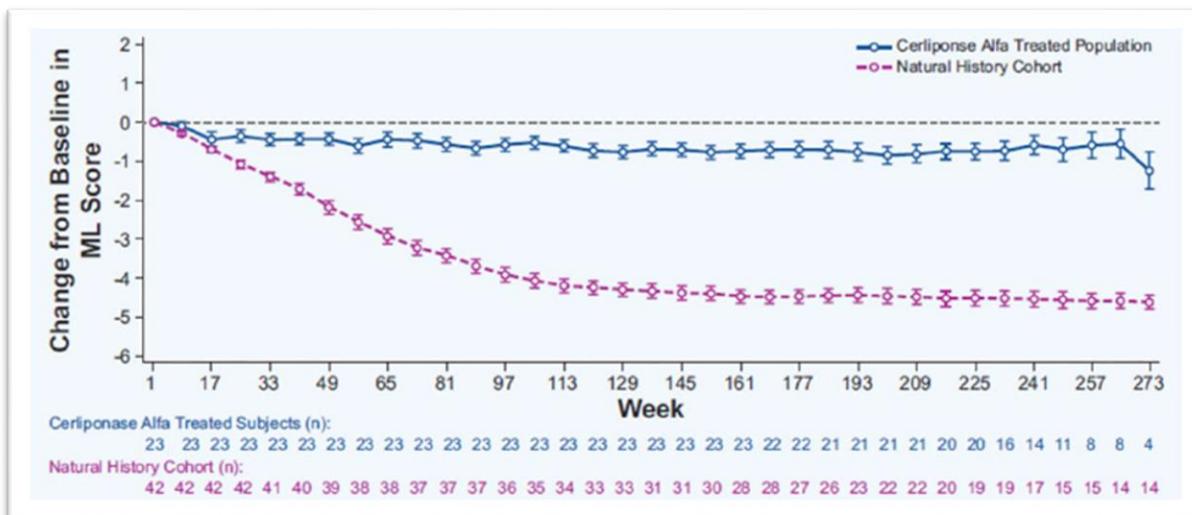


Figura 7. Variação na pontuação da escala CLN2 ML (resultados em longo prazo publicados como resumo de congresso).
 Fonte: dossiê do proponente (página 50).

Resultados gráficos foram apresentados para a escala CLN2 ampliada composta por quatro domínios (motor, linguagem, visual e epilético), mostrados na **Figura 8** (10). Além disso, os resultados apresentados na forma de pôster (Schulz *et al.* 2020) com um maior seguimento são apresentados na **Figura 9** (15). Dados numéricos não foram fornecidos.

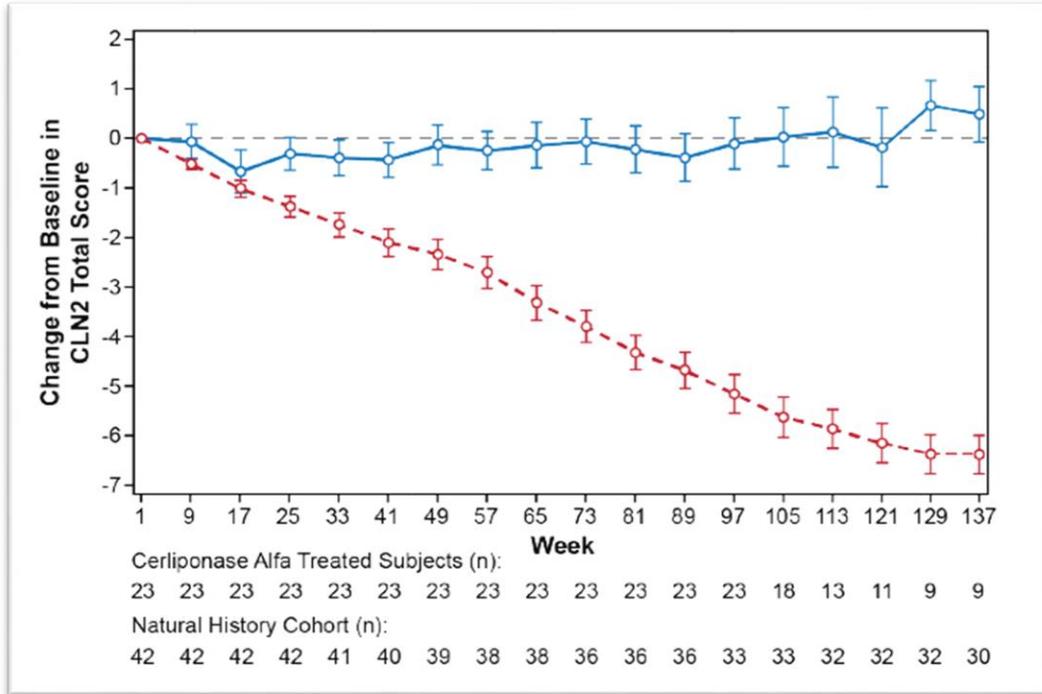


Figura 8. Variação na pontuação da escala CLN2 ampliada.
Fonte: Schulz *et al.*, 2018.

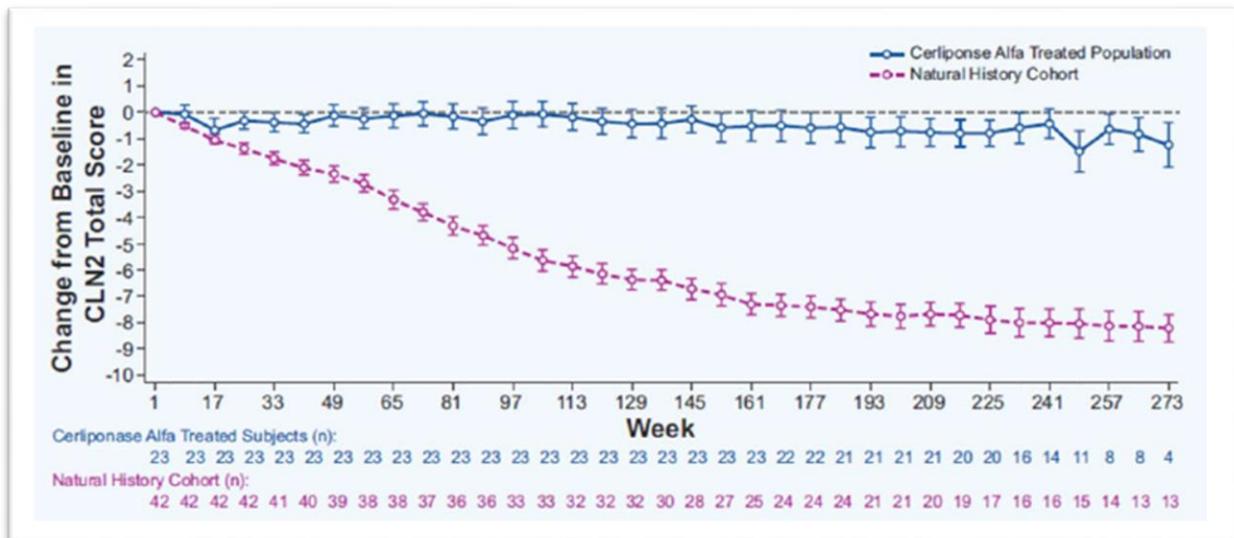


Figura 9. Variação na pontuação da escala CLN2 ampliada (resultados em longo prazo publicados como resumo de congresso).

Fonte: dossiê do proponente (página 51).

Ademais, no estudo 190-201/202 foi realizada análise pareada com 17 crianças do grupo alfacerliponase e 17 do grupo controle histórico. A taxa de declínio foi de $0,20 \pm 0,67$ após 48 semanas para o grupo alfacerliponase e de $1,90 \pm 1,23$ para o grupo controle (comparação estatística não informada). Em 96 semanas, o declínio médio foi de $0,50 \pm 0,71$ no grupo de pacientes tratados e de $2,80 \pm 1,10$ no grupo não tratado (comparação estatística não informada) (10). Os resultados são mostrados graficamente na **Figura 10**.

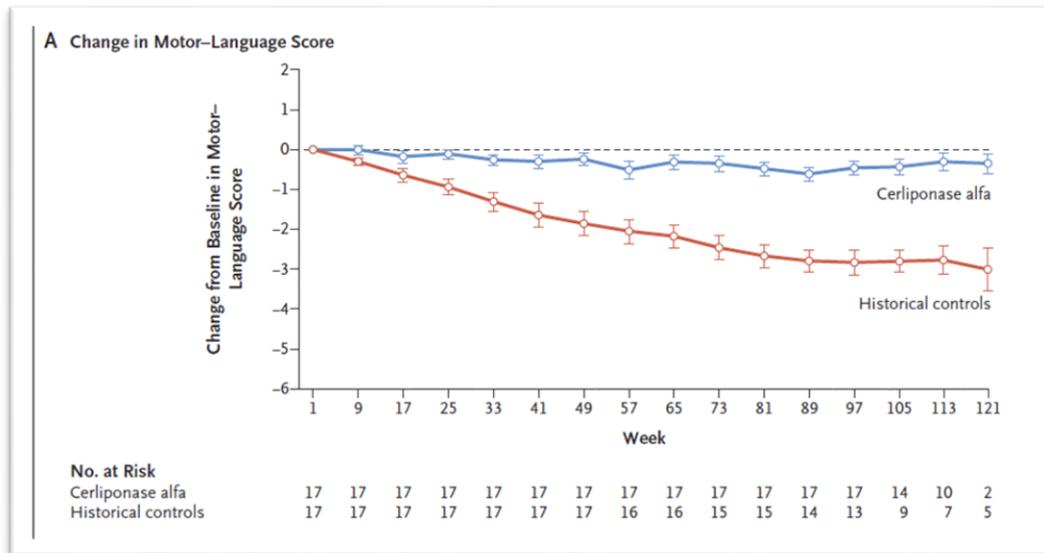


Figura 10. Variação na pontuação da escala CLN2 ML, análise pareada.
Fonte: Schulz *et al.*, 2018.

Quando utilizada a escala CLN2 ampliada na população pareada, os pacientes tratados apresentaram um aumento de $0,30 \pm 1,70$ pontos comparado com um declínio de $2,80 \pm 2,04$ pontos nos pacientes sem tratamento após 48 semanas (comparação estatística não informada). Em 96 semanas, houve aumento de $0,40 \pm 2,08$ pontos no grupo tratado e declínio de $4,30 \pm 2,26$ pontos no grupo não tratado (comparação estatística não informada) (10). Estes resultados são mostrados graficamente na **Figura 11**.

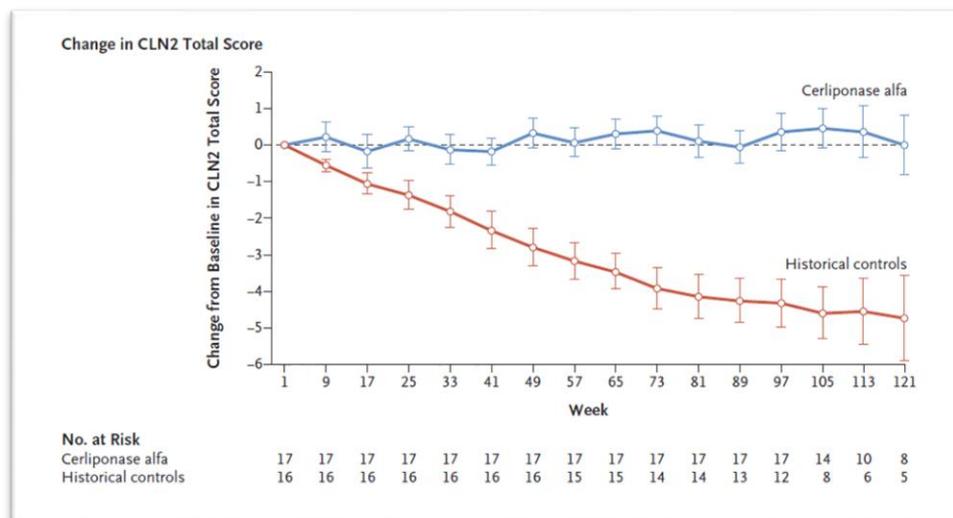


Figura 11. Variação na pontuação da escala CLN2 ampliada, análise pareada.
Fonte: Schulz *et al.*, 2018.

Estudos observacionais

De acordo com dados do estudo observacional de Estublier e col. (2020), que descreve sete pacientes franceses com CLN2, houve redução de 0,3 ponto na escala CLN2 ML após cerca de 26 meses de tratamento com alfacerliponase (pontuação inicial média de 3,1, variando de 1,5 a 5 e pontuação final de 2,8, variando de 1 a 5). Estes dados foram comparados pelos autores, sem análise formal, com os de uma coorte histórica seguida por período equivalente e com idade e escore CNL2 ML similares (21). Na coorte histórica, a redução no mesmo período foi de 2,5 pontos.

Os autores do estudo francês ressaltam que foram observadas diferenças na evolução de dois grupos de pacientes: os pacientes que iniciaram mais tardiamente o tratamento com alfacerliponase e com escore CLN2 ML menor do que 3 continuaram a deteriorar, enquanto os pacientes com escores maiores do que 3 estabilizaram a doença (um paciente) ou tiveram melhoras na linguagem (2 pacientes). Essa diferença de comportamento pode ser visualizada na **Figura 12**, onde também são apresentados os resultados de progressão da doença da coorte histórica não tratada. Contudo, análises estatísticas não foram realizadas para avaliar a diferença entre pacientes com escore menor ou maior que 3 na escala CLN2 ML. Os autores destacam que o paciente com doença atípica, cujo início é mais tardio, continuou a apresentar deterioração apesar de tratamento e de escore ao início da terapia maior do que 3 (16).

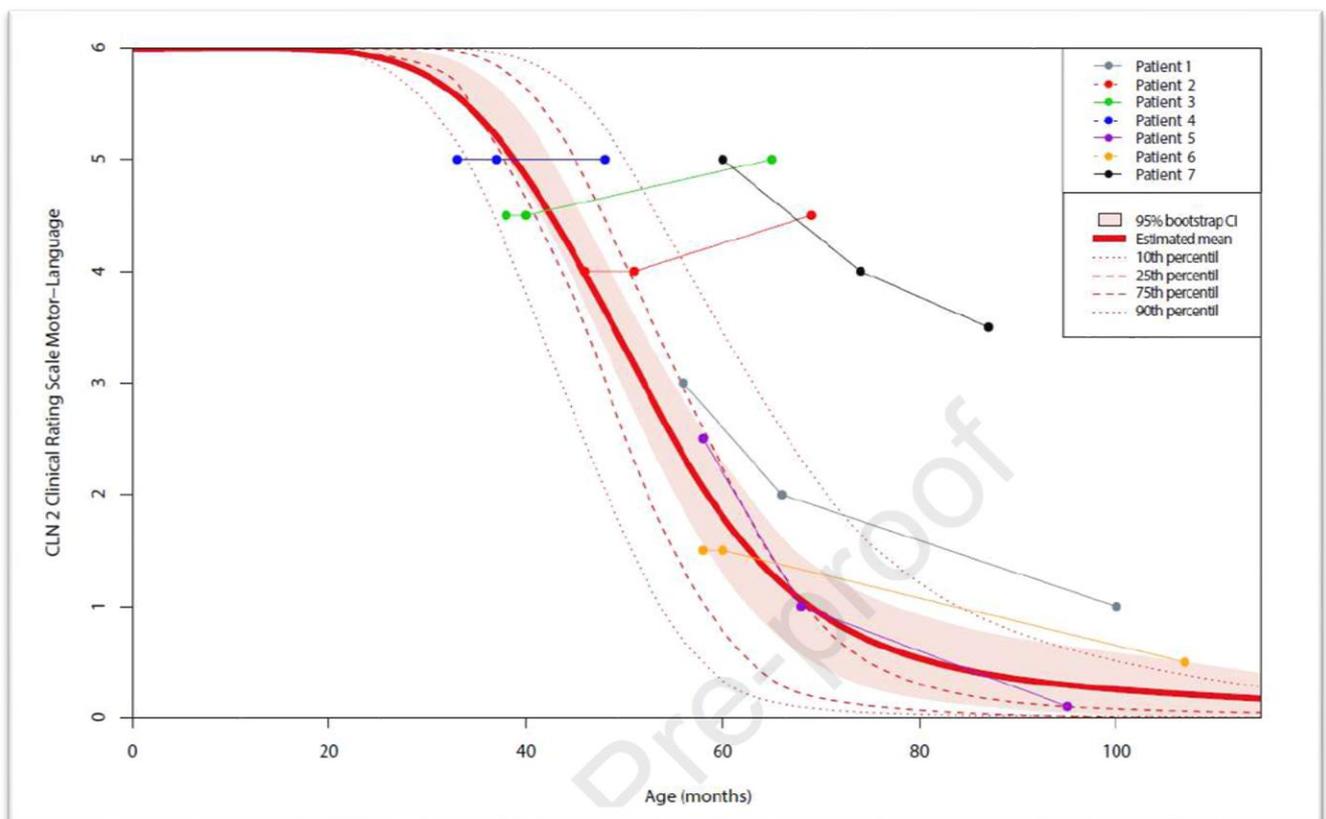


Figura 12. Pontuação na escala CLN2 ML de pacientes franceses tratados com alfacerliponase sobrepostos ao resultado de uma coorte histórica.

A coorte histórica é mostrada em vermelho. Os três pontos dos pacientes que receberam alfacerliponase representam: 1º) Escore CLN2 ML ao diagnóstico, 2º) escore CLN2 ML ao início do tratamento com alfacerliponase, 3º) escore alfacerliponase na última avaliação registrada.

Fonte: Estublier *et al.* (2020).

Segundo os autores do estudo de Espitia Segura e col. (2021), que descreve três pacientes colombianos com CLN2 clássica e cinco com doença atípica, não houve diferença entre os valores pré e pós-tratamento (mediana de 9 meses). Contudo, o valor de p foi apresentado como “>0,005”. Desta forma, com base neste valor, não é possível afirmar se houve diferença entre os grupos ou não (17). Os escores antes e após tratamento são mostrados na **Quadro 12**.

De acordo com dados do artigo colombiano, não houve progressão da doença (redução de 2 pontos da escala CLN2 ML) durante o seguimento: 7 pacientes não reduziram o escore e um paciente decaiu um ponto na escala (17). Contudo, é importante destacar que existem algumas incongruências nos dados reportados (**Quadro 12**): para a escala CLN2 ML, o escore da população total é informado variar de 3 a 4; todavia, a coluna sobre pacientes com doença clássica mostra que para este subgrupo os valores variam de 2 a 3, e de acordo com a coluna de pacientes com doença atípica, os valores variam de 4 a 5. Outras discrepâncias podem ser observadas para as demais escalas. Estas desconformidades enfraquecem a confiança no estudo.

Quadro 12. Variação nos escores de escalas clínicas no estudo de Espitia Segura e col. (2021).

Escola	Tempo ¹	População total (n=8) Mediana (intervalo)	Doença clássica (n=3) Mediana (intervalo)	Doença atípica (n=5) Mediana (intervalo)
CLN2 ML	Antes	4 (3-4)	2 (2-3)	4 (4-5)
	Após	4 (2-4)	2 (2)	4 (4-5)
Weill-Cornell	Antes	8 (6-10)	6 (6-7)	8 (5-10)
	Após	7 (5-10)	5 (5)	8 (5-10)
Hamburgo	Antes	9 (7-10)	6 (5-7)	10 (9-11)
	Após	9 (7-10)	10 (9-11)	7 (6-7)
Hamburgo ML	Antes	4 (3-4)	3 (3-4)	4 (4-5)
	Após	4 (3-4)	3 (3-4)	4 (4-5)

¹ Em relação ao tratamento com alfacerliponase.

ML: motor-linguagem.

Fonte: adaptado de Espita Segural e col. (2021).

No estudo internacional de Wibbeler e col. (2021) (n=14), o qual incluiu apenas pacientes com doença atípica, o escore CLN2 ML permaneceu estável em 11 pacientes (tratamento por 11 a 43 meses), aumentou em 1 ponto em um paciente (13 meses de tratamento) e teve declínio de 1 ponto em dois pacientes (tratamento por 15 e 58 meses). Análises estatísticas não foram apresentadas (18). Diferente do descrito no estudo de Estublier e col. (2020), não foi observado um padrão de melhora e piora nos pacientes com escore acima ou abaixo de 3 no início do tratamento: os dois pacientes que tiveram redução de 1 ponto na escala apresentaram escore inicial de 4, enquanto o paciente que teve aumento na pontuação apresentou escore inicial de 2.

Qualidade de vida

Qualidade de vida não foi avaliada pelos estudos incluídos na revisão sistemática.

6.5 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Eventos adversos

Ensaio clínico de fases 1 e 2

Durante o seguimento médio de 115 ± 30 semanas do estudo 190-201/202, todos os pacientes apresentaram pelo menos um evento adverso. Os eventos mais comuns foram crise epilética (23/24, 96%), pirexia (17/24, 71%), vômitos (15/24, 63%), hipersensibilidade (15/24, 63%), infecção do trato respiratório superior (13/24, 54%), nasofaringite (10/24, 42%) e rinite (10/24, 42%). Quatorze pacientes (58%) tiveram pelo menos um evento grau 3 ou superior (10).

Doze pacientes (50%) tiveram 34 eventos relacionado ao dispositivo de intracerebroventricular. Destes, três eventos foram infecções de grau 3 em dois pacientes, todas tratadas e resolvidas. Dois outros pacientes apresentaram eventos grau 3: um vazamento de dispositivo devido à ruptura da cúpula de silicone e um aumento na contagem de leucócitos no líquido cefalorraquidiano. Os outros eventos foram grau 1 (10).

Todos os eventos adversos foram resolvidos e nenhum participante descontinuou do estudo, com exceção do paciente que se retirou após a primeira aplicação, pelo fato de a família não querer continuar com as visitas (10).

Estudos observacionais

No estudo retrospectivo de Estublier e col. (2020) (n=7, média de 26 meses), febre e crise epilética foram os eventos adversos mais frequentes. Quatro pacientes precisaram ter o dispositivo de infusão intracerebroventricular removido devido à disfunção do cateter relacionada à infecção ou suspeita de infecção. Todos os casos foram resolvidos, com pequeno atraso no esquema de tratamento (16).

No estudo prospectivo de Espitia Segura e col. (2021) (n=8, mediana de 9 meses), foram reportados um caso de hiperpirexia, dois casos de pleocitose e um caso de crise epilética (17).

No estudo retrospectivo de Wibbeler e col. (2021) (n=14, mediana de 1,5 ano), os eventos adversos relacionados ao tratamento mais comuns foram colonização (7 casos) e infecção (13 casos) no dispositivo de infusão intracerebroventricular. Houve dois casos de oclusão e oito casos de necessidade de reposição da entrada do dispositivo. Além disso, houve dois casos de deslocamento da agulha e um caso de hemorragia após recolocação do cateter. Foram observados 10 casos de hipersensibilidade (18).

Eventos adversos graves

Cinquenta-e-cinco eventos adversos graves ocorreram em 20 pacientes (83%) no estudo 190-201/202, em uma média de seguimento de 115 ± 30 semanas. Os principais foram hipersensibilidade (7/24, 29%), infecção do trato respiratório superior (5/24, 21%), crise epilética (4/24, 17%), faringite (4/24, 17%), gastroenterite (3/24, 13%), pirexia (2/24, 8%) e infecção relacionado ao dispositivo para administração do medicamento (2/24, 8%). Dos 55 eventos graves,

11 foram considerados relacionados ao tratamento (medicamento ou dispositivo de infusão). Todos os eventos foram resolvidos e não levaram à descontinuação do tratamento (10).

No estudo observacional prospectivo de Espitia Segura e col. (2021) (n=8), não foram reportados eventos adversos graves (17).

6.6 Risco de viés dos estudos

Os estudos incluídos se trataram de ensaio clínico de fase 1 e 2 (10), comparado com coorte histórica de controle, e estudos observacionais longitudinais sem grupo controle (16–18). As ferramentas recomendadas para avaliação de risco de viés pelas diretrizes do Ministério da Saúde não são específicas para estes desenhos de estudo (22). Desta forma, considerou-se adequado, dado o cenário mencionado, a aplicação do questionário Newcastle-Ottawa utilizado pelo demandante. Adicionalmente ao estudo 190-201/202 avaliado pelo demandante, o DGITIS também avaliou os três estudos observacionais (**Tabela 1**).

Tabela 1. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos de acordo com a ferramenta Newcastle-Ottawa.

Estudo	Seleção	Comparabilidade	Desfecho	Qualidade
Schulz, 2018 (10)	3	1 / 0 ¹	3	Alta / baixa
Estublier, 2020 (16)	3	0	3	Baixa
Espitia Segura, 2021 (17)	3	0	3	Baixa
Wibbeler, 2021 (18)	3	0	3	Baixa

¹1 para análises ajustadas ou pareadas e 0 para análises não ajustadas.

Para o estudo 190-201/202 (10), a avaliação realizada pelo DGITIS e pelo demandante resultaram na mesma avaliação (alta qualidade), quando consideradas análises ajustadas por covariáveis. Contudo, para as análises não ajustadas, a qualidade foi considerada baixa. Para os estudos observacionais, por não serem comparativos, todos foram considerados como tendo qualidade baixa.

6.7 Certeza geral das evidências (GRADE)

A qualidade das evidências foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (22). O estudo considerado para a avaliação foi o ensaio clínico 190-201/202 (10), único que apresentou dados comparativos (versus coorte histórica) e cuja qualidade metodológica foi julgada mais elevada. A duração deste estudo foi de, em média, 115±30 semanas. Foram consideradas as análises ajustadas para covariáveis. Para os desfechos de segurança não houve comparação com pacientes não tratados. O demandante apresentou um quadro GRADE, porém sem valores numéricos. Desta forma, após conferência dos dados, o DGITIS elaborou um novo quadro.

Quadro 13. Perfil de evidências sobre a eficácia e segurança do tratamento com alfacerliponase em pacientes com CLN2.

Avaliação da qualidade da evidência							Número de pacientes		Efeito observado	Qualidade da evidência	Importância
N de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Intervenção	Controle			
Sobrevida: não avaliado (acompanhamento ainda curto para se avaliar tal desfecho)											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO
Redução na progressão da doença: tempo para o declínio irreversível de 2 pontos na escala CLN2 ML											
1	Estudo de fase 1/2 comparado com coorte histórica	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	-	23	42	HR 0,08 IC 95% 0,02 a 0,23 p<0,001	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
Redução na progressão da doença: tempo para o declínio irreversível de 2 pontos no domínio motor da escala CLN2 ML											
1	Estudo de fase 1/2 comparado com coorte histórica	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	-	23	42	HR 0,04 IC 95% 0,00 a 0,29 p=0,002	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
Redução na progressão da doença: tempo para o declínio irreversível de 2 pontos no domínio linguagem da escala CLN2 ML											
1	Estudo de fase 1/2 comparado com coorte histórica	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	-	23	42	HR 0,15 IC 95% 0,04 a 0,52 p=0,003	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
Redução na progressão da doença: taxa de declínio no escore da escala CLN2 ML por período de 48 semanas											
1	Estudo de fase 1/2 comparado com coorte histórica	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	-	23	42	DM 1,68 IC 95% 1,29 a 2,06 p<0,001	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
Qualidade de vida: não avaliado											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANTE
Eventos adversos											
1	Estudo de fase 1/2	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	-	24	-	100%	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Eventos adversos graves											
1	Estudo de fase 1/2	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	-	24	-	83%	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO

^a Sem grupo comparador.

DM: diferença nas médias, HR: *hazard ratio*.

6.8 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

O principal estudo a avaliar alfacerliponase como tratamento para CLN2 foi o estudo clínico 190-201/202 (10), de braço único (n=24). Este estudo não incluiu grupo controle, o que é compreensível considerando-se a raridade e a gravidade da doença, e o fato de não haver outro tratamento disponível. Desta forma, os dados dos pacientes tratados foram comparados com os de uma coorte histórica de crianças com CLN2 não tratadas (n=42). Os resultados apresentados em artigo científico mostraram redução no tempo até declínio irreversível de 2 pontos na escala CLN2 ML em comparação com os controles: HR 0,08, IC 95% 0,02 a 0,23, p<0,001 no seguimento médio de 115±30 semanas (aproximadamente 2,2 anos, considerando que um ano tem 52 semanas). Resultados semelhantes foram observados quando os domínios motor e linguagem foram avaliados de forma separada. Além disso, a taxa de declínio na escala CLN2 ML por 48 semanas foi de 0,27±0,35 no grupo tratado e 2,06±0,15 no grupo controle histórico, sendo a diferença entre grupos estatisticamente significativa: 1,68 pontos (IC 95%, 1,29 a 2,06, p<0,001). Em análise pareada entre os pacientes do estudo e do controle histórico (17 em cada grupo), a taxa de declínio no mesmo período foram de 0,20±0,67 para o grupo tratado e 1,90±1,23

para o grupo controle. É possível observar que, após o paramento, o escore médio do grupo controle foi mais baixo, o que pode sugerir potenciais disparidades entre as características iniciais da coorte controle histórica (n=42) em relação aos pacientes incluídos no estudo clínico. Contudo, dados basais sobre a coorte histórica não foram informados em detalhes para uma comparação mais minuciosa. De qualquer maneira, superioridade de alfacerliponase ainda é evidenciada. Os resultados em longo prazo, publicados na forma de resumo de congresso e com seguimento mediano de 246 semanas (162-274) - o que equivale a aproximadamente 4,7 anos - indicam que os resultados reportados no artigo se mantiveram durante o período acompanhado (15). Apesar de os eventos adversos serem frequentes, estes foram manejáveis e não resultaram na descontinuação do tratamento. Desta forma, considerando a gravidade e intensidade dos sintomas da doença, o perfil de segurança é aceitável.

É importante mencionar que o impacto do tratamento com alfacerliponase nas crises epiléticas e função visual continuam incertos. O desfecho primário do estudo 190-201/202 foi baseado na escala CLN2 ML, a qual avalia as funções motoras e linguagem. Apesar de resultados adicionais terem sido fornecidos com a escala ampliada de quatro domínios (motor, linguagem, visão e crises epiléticas), dados especificamente para os domínios visual e epilético não foram fornecidos. Um resumo de congresso (Dulz e col., 2019) sugere que a degeneração da retina continua a ocorrer apesar de tratamento com alfacerliponase (23). Desta forma, outras manifestações fora do sistema nervoso central devem ser investigadas, uma vez que a administração de alfacerliponase é intracerebroventricular. Apesar de os principais sintomas serem neurológicos, a enzima TTP1 pode ser encontrada em outras regiões do corpo humano (2). Com a diminuição da progressão dos sintomas neurológicos da doença, é possível que a manifestação em outros órgãos, como coração, fígado, pâncreas e intestino, surja com a potencial maior sobrevida. Estes efeitos ainda são incertos, bem como sua gravidade e risco à vida.

A generalização dos resultados deve ser ponderada. O estudo 190-201/202 incluiu pacientes com escore CLN2 ML variando entre 3 a 6 e idade a partir de 3 anos. Contudo, dada a rápida progressão da doença, no momento da primeira dose de alfacerliponase três pacientes apresentavam escore 2 ou 1. Além disso, o estudo incluiu pacientes com doença clássica (infantil tardia) e que estivessem com os episódios epiléticos controlados. Porém, na prática clínica é possível que os pacientes não apresentem necessariamente estas características. Considerando os sintomas gravíssimos e irreversíveis da doença e sua rápida progressão, é essencial que o tratamento seja iniciado com a maior celeridade possível após o diagnóstico e enquanto os escores clínicos ainda estiverem altos. Todavia, ainda se aguarda a publicação de dados de estudos clínicos em uma população ampliada.

Três estudos observacionais avaliaram a efetividade de alfacerliponase na evolução da CLN2 (16–18). Entretanto, estes estudos incluíram menos pacientes do que o estudo 190-201/202 (n=7 a 14) e tiveram, até o momento, acompanhamento mais curto (9 meses a 2,2 anos). Em contrapartida, incluíram um perfil mais amplo de pacientes, como crianças com doença atípica e escores CLN2 ML mais baixos. Possivelmente devido ao pequeno número amostral, análises estatísticas não foram conduzidas. Tanto piora, melhora quanto estabilização da doença foram observadas nos pacientes. Foi proposto por um dos estudos (Estublier *et al.*, 2020) que a progressão da doença ocorreria geralmente em pacientes

com escore inicial abaixo de 3, porém este comportamento não foi repetido no estudo de Wibbeler e col. (2021). É provável que os dados ainda sejam muito preliminares e o tamanho amostral diminuto para identificação de algum padrão de resposta.

Em suma, as evidências clínicas apontam para eficácia do tratamento de CLN2 com alfacerliponase em retardar a progressão da doença. Contudo, ainda há incertezas em relação a sintomas não neurológicos e sobrevida.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

A avaliação econômica submetida pelo demandante comparou o tratamento com alfacerliponase versus a ausência de tratamento com alfacerliponase, referido como “cuidado de suporte” ou “melhores cuidados em saúde”, em pacientes diagnosticados com CLN2. O cuidado de suporte é oferecido a todos os pacientes, independente de receberem alfacerliponase ou não, e é baseado nos sintomas evolutivos da doença, que incluem, por exemplo, tratamento para epilepsia, tubo de alimentação, e cuidados paliativos caso a doença esteja em estágio terminal.

7.1.1 Principais características da avaliação econômica

O **Quadro 14** apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação da Secretaria Executiva da Conitec, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde (24).

Quadro 14. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante e comentários da Secretaria Executiva da Conitec.

Parâmetro	Especificação	Comentários da Secretaria Executiva da Conitec
Tipo de estudo	Custo-utilidade	Adequado.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Alfacerliponase versus cuidado de suporte.	Adequado. Não há tratamento específico para CLN2 no SUS. Os cuidados recebidos variam de acordo com o estado de saúde em que o paciente se encontra e independem de receber alfacerliponase ou não.
População em estudo e subgrupos	Pacientes com diagnóstico de CLN2 e escores CLN2 entre 2 e 6.	Adequado com ressalvas. É importante deixar claro qual escala está sendo utilizada para a definição da população. Acredita-se que se trata da escala CLN2 motor-linguagem (ML), pois esta foi usada para a progressão entre os estados do modelo.
Desfecho(s) de saúde utilizados	Anos de vida salvos e anos de vida ajustados pela qualidade.	Adequado. A escolha dos desfechos é correta, porém é importante destacar que há incerteza considerável atrelada à expectativa de vida dos pacientes em tratamento com alfacerliponase e, principalmente, em relação aos dados de qualidade de vida de pacientes com CLN2.
Horizonte temporal, duração do tratamento e duração do efeito	95 anos a partir do início do tratamento. Ciclos com duração de 2 semanas.	Adequado com ressalvas. Suficiente para capturar a vida completa dos pacientes. Contudo, os dados do IBGE utilizados estimam a mortalidade até 79 anos, o que causa uma mortalidade abrupta da população do modelo a partir desta idade. Apesar de o comportamento resultante ser clinicamente implausível, como ocorre em idades avançadas interfere pouco na análise. Adequado. Este é o intervalo entre as administrações do medicamento.
Taxa de desconto	5%	Adequado. De acordo com as Diretrizes do Ministério da Saúde.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado.

Parâmetro	Especificação	Comentários da Secretaria Executiva da Conitec
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Valores de utilidade oriundos de estudo conduzido pelo fabricante da tecnologia. Vinhetas com descrições dos estados de saúde foram valoradas de acordo com a percepção de clínicos europeus. Valores de utilidade são do Reino Unido.	Parcialmente adequado. Os valores de qualidade de vida não foram obtidos de pacientes (o que é compreensível, devido à idade dos pacientes e acometimentos debilitantes da doença). Os valores de utilidade não refletem as preferências da população brasileira. A descrição dos estados de saúde não é clinicamente igual para os dois grupos (alfacerliponase e cuidado de suporte).
Medidas da efetividade	Dados de progressão da doença oriundos do estudo 190-201/202 (pivotal e extensão). Foi assumido que os pacientes atingem estabilidade a partir da 96ª semana.	Inadequado. Os pacientes foram divididos em dois grupos, “estabilizadores precoces” e “estabilizadores tardios”. Para o primeiro, não há mais deterioração do estado de saúde após 16 semanas. Para o segundo, a estabilização ocorre em 96 semanas. Contudo, os dados clínicos mais recentes de acompanhamento por mais de 4 anos mostraram que parte dos pacientes apresentou o primeiro declínio irreversível de 2 pontos na escala CLN2 ML após 168 semanas. Idealmente, estes dados atualizados deveriam ser empregados na análise.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos diretos médicos. Preço do medicamento proposto pelo demandante como o da lista CMED (PMVG 0%). Custos de procedimentos oriundos da Tabela SIGTAP. Custos de medicamentos oriundos do BPS.	Parcialmente adequado. Foram adicionados resultados com PMVG 18% em complementação à análise do demandante, uma vez que alfacerliponase não é desonerado. Alguns custos não ficam claros como foram obtidos, como, por exemplo, custo de internação. É importante ressaltar que a frequência do consumo de recursos em saúde foi baseada na opinião de especialistas, o que pode resultar em importante incerteza nas estimativas.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Reais (R\$).	Adequado.
Método de modelagem	Transição de estados de Markov.	Adequado considerando a característica crônica e progressiva da doença.
Pressupostos do modelo	Informados pelo proponente.	Os principais pressupostos do modelo são abordados ao longo do texto do presente relatório. Além disso, os pressupostos que podem levar à limitação importante são destacados em tópico específico.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade determinística e probabilística.	As análises de sensibilidade apresentadas pelo proponente contribuem pouco para a discussão dos resultados. Desta forma, análises adicionais foram conduzidas pelo DGITIS.

BPS: banco de preços em saúde, CLN2: lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2, DGITIS: Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde, IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, PMVG: preço máximo de venda ao governo, SIGTAP: sistema de gerenciamento da tabela de procedimentos medicamentos e órteses, próteses e medicamentos do Sistema Único de Saúde, SUS: Sistema Único de Saúde.

7.1.2 Estrutura do modelo e parâmetros clínicos

A estrutura do modelo de transição de estados de Markov empregado pelo proponente é mostrada na **Figura 13**. Os estados de 1 a 7 são baseados na escala clínica CLN2 ML. O estado 1 é o menos grave (escore CLN2 ML 6) e o estado 7 é o mais grave (escore CLN2 ML 0) de acordo com esta escala. O estado 8 foi definido com o estado mais grave da escala aliado à cegueira, e o estado 9 representa o estado mais grave da escala aliado à cegueira e à necessidade de cuidados paliativos. O último estado, 10, representa a morte. É possível observar na figura, através dos sentidos das flechas, que os pacientes até o estado 7 podem voltar para o estado anterior, além de progredir para o estado seguinte ou permanecer no mesmo estado. A partir do estado 8, os pacientes não podem mais retornar ao estado anterior.

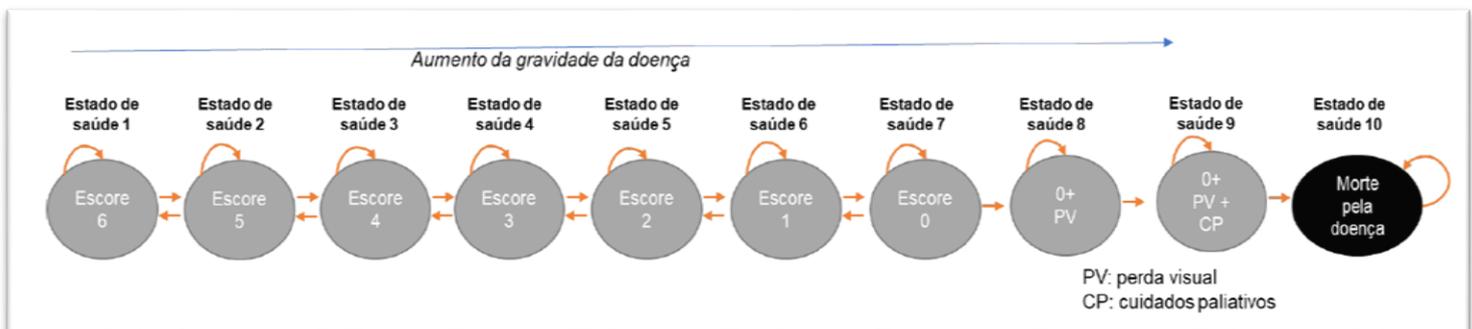


Figura 13. Estrutura do modelo utilizado na análise econômica representando a história natural da CLN2.

Fonte: dossiê do proponente, página 59.

A estrutura do modelo está em consonância com os desfechos avaliados pelos estudos clínicos. Sendo assim, as mesmas limitações pertinentes a estes estudos se aplicam ao presente modelo: há incerteza em relação ao impacto do tratamento com alfacerliponase nas crises epilépticas e função visual, bem como a manifestação da doença em outros órgãos, como coração, fígado, pâncreas e intestino, com a potencial maior sobrevida dos pacientes.

No esquema do modelo (**Figura 13**), não fica claro se os pacientes podem morrer de outras causas que não a doença em questão, pois não há flechas representando esta possibilidade de transição, o que poderia acontecer uma vez que o horizonte temporal considerado na análise é de vida inteira. Contudo, ao longo do dossiê é informado que três tipos de mortalidade foram considerados: relacionada à doença, relacionada à infecção e relacionada à idade. Porém, apesar de mencionar mortalidade relacionada à infecção, na prática este tipo de óbito não foi considerado no modelo pelo proponente pois nenhum paciente morreu por esta causa nos estudos clínicos. A mortalidade relacionada à doença foi aplicada assim que os pacientes atingissem o estado 9. Do estado 9 para o 10 (morte), foram consideradas 260 semanas (opinião de especialistas brasileiros). Para mortalidade por outras causas foram utilizados valores da população geral, com base em dados do IBGE. Entretanto, é possível que a mortalidade de pessoas com CLN2, mesmo sem estar no estágio final da doença, não seja igual à média da população, pois se trata de uma doença bastante debilitante. De acordo com o proponente, a mortalidade aumentada em pacientes com CLN2 pode ser experimentada no modelo em Excel, aplicada a partir dos 20 anos de idade. Todavia, no dossiê não é descrito de quanto seria este aumento e qual o racional utilizado para se chegar a tal valor. Consultando o modelo em Excel, é possível visualizar que este valor seria de 3,5, mas não é

explicado como foi obtido. Apesar de esta correção ser importante e desejável na análise, a falta de referencial teórico que sustente o valor apresentado impede sua utilização.

Os pacientes ingressaram no modelo em diferentes estados, e esta distribuição é mostrada na **Figura 14**. De acordo com o proponente, estes dados são os mesmos que os utilizados durante o pedido de incorporação ao Reino Unido, tendo sido validados por especialistas brasileiros. Ainda de acordo com o proponente “*A distribuição de pacientes em todos os estados de saúde reflete a população esperada de tratamento, considerando futuras melhorias no diagnóstico*” e “*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*”. Com base nestas informações, entende-se que a distribuição entre os estados de saúde ao início do tratamento utilizadas pelo proponente não reflete o cenário imediato após a incorporação, e sim considera um cenário esperado com melhorias no diagnóstico. Desta forma, é importante que haja um programa de diagnóstico que viabilize o diagnóstico precoce da doença.

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%

Figura 14. Distribuição dos pacientes ao ingressarem no modelo econômico.

Fonte: material do proponente, página 56.

A idade inicial para início do tratamento (idade com a qual os pacientes ingressaram no modelo) foi baseada em ensaios clínicos, sendo esta de 4,8 anos. Como previamente mencionado, com o diagnóstico mais precoce, é possível que a idade de início do tratamento diminua ao longo dos anos.

Para transicionar entre os estados, foram utilizados dados individuais dos pacientes do estudo 190-201/202 para a coorte que recebeu alfacerliponase, e dados do estudo de história natural da doença (190-901) para a coorte que recebeu cuidado de suporte. O proponente dividiu os pacientes em dois grupos: “estabilizadores precoces” e “estabilizadores tardios”. Para ambos os grupos, até a 16ª as transições entre os estados foram baseadas em dados individuais dos pacientes. Após 16 semanas, para o primeiro grupo, assumiu-se que não haveria mais deterioração do estado de saúde. Para o segundo grupo, assumiu-se que a progressão ocorreria na taxa de 1 estados de saúde por 80 semanas e que, após 96 semanas, a doença estaria estabilizada. De acordo com trecho retirado do dossiê do proponente “*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*”. Contudo, preocupa esta

afirmação pois, como mostrado nos dados mais recentes de acompanhamento dos pacientes, apresentados em congresso e mostrados na **Figura 5**, parte dos pacientes apresentou o primeiro declínio irreversível de 2 pontos na escala CLN2 ML após 168 semanas. Desta forma, não parece adequado considerar a estabilização da doença em 96 semanas. Ademais, os dados de transição entre os estados foram baseados em dados individuais dos pacientes, os quais não foram apresentados em detalhes no relatório. Sendo assim, não é possível saber se algum dos pacientes classificado no grupo de estabilizadores precoce na verdade deteriorou após 168 semanas, considerando os dados em longo prazo. Desta forma, seria desejável que o demandante considerasse os dados mais recentes para a transição entre os estados de saúde do modelo e, preferencialmente, enviasse em detalhes como os dados individuais foram utilizados para cálculos das transições, para uma validação mais apropriada das informações.

Ademais, o modelo considera que a perda da visão só ocorre no estado de saúde 8, após o paciente ter atingido pontuação 0 na escala clínica CLN2 ML. Contudo, não é possível afirmar que alfacerliponase retarde o aparecimento dos sintomas visuais e, da forma como está representado pelo modelo, estes sintomas só apareceriam após a progressão dos sintomas motor e de linguagem a níveis mínimos. Esta dependência pode estar equivocada.

O demandante utilizou opinião de especialistas brasileiros para estimar as probabilidades de progressão além do estado 7, estados que incluem cegueira (estado 8), cuidados paliativos (estado 9) e morte (estado 10). De acordo com texto do dossiê, em ambas as coortes (intervenção e controle) a transição para os estados 8 e 9 seria de 100% em duas semanas. De acordo com trecho retirado do relatório do proponente *“Os especialistas afirmam que quando o paciente chega no score 0, ele já está sem visão e em cuidados paliativos”*. Ou seja, na prática, os estados de saúde do modelo chamados de 8 e 9 não precisariam existir, uma vez que os sinais e sintomas relativos a estes estados já apareceriam quando o paciente atinge o estado 7, tornando contraditório o racional inicialmente apresentado pelo demandante para inclusão destes estados no modelo.

A informação sobre em qual estado de saúde os pacientes parariam de receber alfacerliponase é conflitante ao longo do dossiê. Na página 69, é informado que os pacientes interromperiam o tratamento se atingissem o estado de saúde 7 (score CLN2 ML 0). Nas páginas 89 e 90, consta que a interrupção ocorreria no estado 4 (score CLN2 ML 3). Verificando o modelo em Excel, o estado considerado para descontinuação da alfacerliponase é o 7. É importante que, em caso de incorporação da tecnologia, os critérios tanto para início quanto término do tratamento sejam definidos de forma clara e inequívoca.

Com relação a eventos adversos, foram considerados dados do estudo 190-202 para os eventos mais frequentes. Os valores utilizados foram: 46% para pirexia, 38% para hipersensibilidade, 13% para dor de cabeça e 16% para vômito. Também foi considerada uma taxa de infecção de 0,45% para cada infusão intracerebroventricular. EAs não foram aplicados ao grupo comparador.

Os valores de qualidade de vida (valores de utilidade) não foram obtidos diretamente dos pacientes, e sim de profissionais da saúde que atendem crianças com CLN2. Apesar de a CLN2 impactar expressivamente a qualidade de vida

dos pacientes, é compreensível que estes não sejam capazes de responder questionários sobre a própria saúde, devido à sua idade (crianças) e devido aos acometimentos debilitantes da doença. Os dados apresentados pelo proponente foram derivados de oito especialistas clínicos internacionais que tiveram acesso às descrições dos estados de saúde em vinhetas (incluindo domínio motor e de linguagem da escala de avaliação clínica da CLN2 e adicionalmente detalhes sobre os outros sintomas progressivos tipicamente experimentados por pacientes em cada estado de saúde). Os profissionais preencheram o questionário EQ-5D-5L como procuradores da experiência dos pacientes. Os valores de EQ-5D-5L foram mapeados para valores de EQ-5D-3L e as tarifas do Reino Unido foram utilizadas para obtenção dos valores de utilidade. Dos oito especialistas consultados, apenas dois eram do Reino Unido, sendo os outros da Itália e Alemanha (25). Seria interessante que, para a presente avaliação, a tarifa brasileira fosse utilizada adicionalmente como cenário alternativo. Os valores considerados pelo proponente para cada estado são apresentados na **Figura 15**.

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

Figura 15. Valores de utilidade para cada estado de saúde empregados na avaliação econômica.

Fonte: dossiê do proponente, página 72.

É importante ressaltar que as vinhetas com as descrições dos estados não eram as mesmas para ambos os grupos. Essas diferenças englobam o recebimento da infusão intracerebroventricular a cada 2 semanas e benefícios clínicos com alfacerliponase em alguns sintomas que não estão claros nos estudos clínicos. Um exemplo de diferença entre as vinhetas é mostrado abaixo, para o estado de saúde 4 (escore CLN2 M2 3) (25):

- Descrição coorte Alfacerliponase: *“...They have epilepsy, which is managed using anti-epileptic medications, but experience **one generalised tonic-clonic seizure per year**. They don’t experience dystonia, but do experience **minimal myoclonus and minimal spasticity**, which cause **minimal disease-related pain/distress...**”.*
- Descrição coorte cuidado de suporte: *“...They have epilepsy, which is managed using anti-epileptic medications, but experience **six generalised tonic-clonic seizures per year**. They don’t experience dystonia, but do experience **myoclonus and spasticity**, which **cause disease-related pain/distress...**”*

Idealmente, os estados de saúde deveriam ser descritos da mesma forma independentemente da intervenção, e o impacto da infusão quinzenal do medicamento ser adicionada como valor de desutilidade. Além disso, é possível

visualizar na **Figura 15** que há diferenças nos valores de utilidade de estados de saúde mais avançados, quando o paciente não faria mais uso de alfacerliponase, o que parece inverossímil.

Por último, foram aplicadas desutilidades relacionadas aos eventos adversos do tratamento. Porém, estes valores são mínimos em comparação dos as utilidades derivadas dos estados de saúde e tem pouco impacto nos resultados.

7.1.3 Custos

O custo de aquisição do alfacerliponase utilizado na análise do demandante foi equivalente ao PMVG 0%, com valor de R\$ 90.052,56 para a apresentação, que contém 3 frascos-ampola (2 frascos-ampola de Brineura 150 mg/5 mL e 1 frasco-ampola contendo 5 mL de solução de lavagem). Contudo, é importante destacar que alfacerliponase não está isento de impostos. Desta forma, a aplicação de ICMS deve ser considerada. Aplicando o PMVG 18%, o valor aumenta para R\$ 112.845,85. De acordo com o demandante, a taxa de aderência ao tratamento utilizada no modelo foi de 100%, o que pode ser considerado conservador uma vez que se trata de um medicamento aplicado a cada 2 semanas sob internação e que perdura pela vida toda do paciente. Contudo, no modelo em Excel a taxa informada é 99,74%, com referência não rastreável. De qualquer forma, este valor também é bastante conservador e muito próximo ao valor original.

Além do custo de aquisição do medicamento, também foram considerados custos de inserção do tubo para administração por via intracerebroventricular e custos para sua substituição, quando necessária. O custo de inserção foi oriundo da Tabela SIGTAP (04.03.08.003-7 – IMPLANTE INTRAVENTRICULAR DE BOMBA DE INFUSÃO DE FARMACOS) e, para valores de substituição, este mesmo código foi ajustado pela proporção de infecções (0,45%) e de infecções que requerem substituição do tubo (62%) (26), resultando num custo médio de R\$96,36 por ano. Além disso, para a aplicação do medicamento foi considerado o custo da internação hospitalar, com valor de R\$ 1.100, considerando o código SIGTAP 03.04.08.002-0 - INTERNAÇÃO P/ QUIMIOTERAPIA DE ADMINISTRAÇÃO CONTÍNUA.

Os recursos em saúde consumidos em cada estado de saúde (e.g. consultas, fisioterapia, atendimento domiciliar, entre outros), bem como a frequência de utilização, foram estimados com base na opinião de especialistas brasileiros, sendo os custos retirados do SIGTAP. Os procedimentos em detalhes, bem como os custos tabelados, podem ser vistos em detalhes no dossiê do proponente. A forma como estes valores foram ajustados para os ciclos de 2 semanas e o valor por ciclo ou anual não é mencionado no dossiê. Consultando o modelo em Excel, entendeu-se que os valores anuais foram ajustados para quinzenais por regra de três simples. É esperada uma grande incerteza em relação a estes valores, pois são oriundos de opinião de especialista para uma doença rara, ou seja, mesmo os médicos que tratam a doença têm contato a um número limitado de pacientes.

Os custos advindos de manejo de eventos adversos foram considerados cobertos pelo código de internação do paciente para administração do medicamento.

O custo de episódios epiléticos também foi considerado na análise. O valor utilizado foi de R\$ 695,29, descrito pelo proponente como “custo de uma internação para pacientes com CID G40 (Epilepsia) no ano de 2019 em pacientes menores de 15 anos”. Entretanto, não é mencionado como este valor foi estimado. O número de convulsões anuais para os pacientes na coorte alfacerliponase e na coorte melhores cuidados em saúde não são iguais. Com base na opinião de especialistas, foi considerado que alfacerliponase resultaria numa redução de 60% nos episódios. É importante ressaltar que este dado deveria preferencialmente ser derivado de estudos clínicos, e carrega elevada incerteza por se basear em opiniões. O número de convulsões considerado nas análises é mostrado na **Figura 16**.

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	

Figura 16. Número de episódios convulsivos por ano em cada coorte avaliada na análise econômica.
 Fonte: dossiê do proponente, página 81.

Além dos custos associados com os estados de saúde baseados nos domínios motor e linguagem, outros sintomas progressivos foram considerados: epilepsia, dor, distonia, mioclonia e a necessidade de tubo de alimentação. Considerou-se que todos os pacientes fazem uso de tratamento antiepilético, com custo de medicamentos por peso estimado em R\$ 66,34 por kg ao ano e independente do peso como R\$ 0,22 ao ano (detalhes podem ser consultados no dossiê do proponente). A proporção de pacientes em cada estado com os sintomas progressivos, de acordo com especialistas brasileiros, é mostrada na **Figura 17**. Os preços dos medicamentos foram retirados pelo demandante do Banco de Preços em Saúde (BPS).

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%	

Figura 17. Porcentagem de pacientes experimentando dor, distonia e mioclonia

Fonte: dossiê do proponente, página 82.

Além disso, foi considerado que a partir do estado 4 todos os pacientes se alimentam via gastrostomia. De acordo com o proponente, os especialistas brasileiros afirmam não tratar a dor por não saber identificar se o paciente a sente. O custo anual estimado para distonia foi de R\$ 11,62 ao ano e para mioclonia de R\$ 60,93 ao ano, com base em tratamento descrito por especialistas brasileiros (detalhes podem ser consultados no dossiê do proponente). O custo para inserção do tubo de alimentação foi de R\$ 4.448,07, sendo citado como fonte “*Média de internações por 0407010211 GASTROSTOMIA para o ano 2019 em menores de 15 anos*”. Contudo, mais detalhes sobre como este dado foi obtido não foram fornecidos. O custo de substituição do tubo, que de acordo com especialistas brasileiros ocorre a cada 2 anos, foi descrito pelo proponente como “*metade do custo de um caso dia*”, o que não está claro, e não é informado o valor.

7.1.4 Análises de sensibilidade

Foram realizadas pelo proponente análises de sensibilidade determinísticas e probabilísticas. Na análise determinística, os parâmetros foram variados em $\pm 15\%$ e apresentados como diagrama de tornado. Contudo, teria sido interessante o emprego de valores limites reais para refletir a incerteza dos parâmetros, que poderiam ter sido explorados em cenários alternativos. O valor de 15% é arbitrário e não reflete a incerteza real dos dados.

Na análise de sensibilidade probabilística (1000 iterações), o demandante informou que variou de acordo com intervalos de confiança, mas não informa quais são e nem as referências para tais. Ainda de acordo com o demandante, quando os dados de incerteza eram inexistentes, foi considerado um valor teórico de variação de 15% (porém o valor constante em Excel é 10%). Além disso, os resultados não foram informados com os respectivos intervalos de confiança.

Como as análises de sensibilidade apresentadas pelo proponente contribuem pouco para a discussão dos resultados, análises adicionais foram conduzidas pelo DGITIS:

1. Valor de aquisição do medicamento como PMVG 18% (R\$ 112.845,85).
2. Descontinuação do tratamento quando o paciente atinge o estado de saúde 4 (escore CLN2 ML 3), conforme sugerido pelo proponente ao longo do dossiê, com PMVG 0% e PMVG 18%.
3. Distribuição entre os estados de saúde ao início do tratamento de acordo com as características basais dos pacientes do estudo clínico 190-201 (**Quadro 15**), com PMVG 0% e PMVG 18%.

Quadro 15. Distribuição inicial dos pacientes de acordo com dados do estudo 190-201.

Estado de saúde	Alfacerliponase	Cuidado de suporte
1	8,3%	8,3%
2	8,3%	8,3%
3	29,2%	29,2%
4	54,2%	54,2%
5	0%	0%
6	0%	0%
7	0%	0%
8	0%	0%
9	0%	0%
10	0%	0%

Fonte: dados clínicos de Schulz *et al.*, 2018.

7.1.5 Resultados da avaliação econômica

O resultado da análise de custo-efetividade realizada pelo proponente é apresentado na **Figura 18**. Considerando o PMVG 0%, o tratamento com alfacerliponase resulta em 10,67 anos de vida incrementais e 9,25 anos de vida ajustados pela qualidade incrementais em comparação com a ausência de tratamento com alfacerliponase (cuidados de suporte), a um custo incremental de R\$ 38,5 milhões de reais por paciente. Desta forma, as razões de custo-efetividade incremental (RCEI) estimadas para alfacerliponase versus cuidados de suporte são R\$ 3.608.394 por ano de vida e R\$ 4.164.899 por ano de vida ajustado pela qualidade.

	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

Figura 18. Resultado da análise de custo-efetividade conduzida pelo proponente.

Fonte: dossiê do proponente, página 92.

7.1.6 Resultados das análises de sensibilidade da avaliação econômica

Os resultados dos cenários alternativos aliados ao cenário base mostram que quando utilizado PMVG 0%, os valores de RCEI por ano de vida variam entre R\$ 3.506.607 e R\$ 3.649.746 e os valores de RCEI por ano de vida ajustado pela qualidade variam entre R\$ 3.560.197 e R\$ 5.089.945. Quando utilizado PMVG 18%, os valores de RCEI por ano de vida variam entre R\$ 4.376.469 e R\$ 4.503.244 e os valores de RCEI por ano de vida ajustado pela qualidade variam entre R\$ R\$ 4.443.353 e R\$ 6.280.237.

Tabela 2. Cenários alternativos para a análise de custo-efetividade.

	Alfacerliponase	Cuidado de suporte	Incremental	RCEI
Cenário 1: PMVG 18%				
Custo	R\$ 48.447.986	R\$ 631.426	+R\$ 47.816.560	
Anos de vida	16,54	5,87	+10,67	R\$ 4.480.466
QALY	8,47	-0,77	+9,25	R\$ 5.171.467
Cenário 2: Descontinuação de alfacerliponase no estado de saúde 4 e PMVG 0%				
Custo	R\$ 26.577.027	R\$ 631.426	R\$ 25.945.601	
Anos de vida	13,26	5,87	+7,40	R\$ 3.506.607
QALY	6,52	-0,77	+7,29	R\$ 3.560.197
Cenário 3: Descontinuação de alfacerliponase no estado de saúde 4 e PMVG 18%				
Custo	R\$ 33.013.193	R\$ 631.426	+R\$ 32.381.767	
Anos de vida	13,26	5,87	+7,40	R\$ 4.376.469
QALY	6,52	-0,77	+7,29	R\$ 4.443.353
Cenário 4: Distribuição inicial dos pacientes conforme estudo clínico e PMVG 0%				
Custo	R\$ 39.720.681	R\$ 604.721	+R\$ 39.115.960	
Anos de vida	16,32	5,61	+10,72	R\$ 3.649.746
QALY	6,64	-1,05	+7,68	R\$ 5.089.945
Cenário 5: Distribuição inicial dos pacientes conforme estudo clínico e PMVG 18%				
Custo	R\$ 48.868.006	R\$ 604.721	R\$ 48.263.284	
Anos de vida	16,32	5,61	+10,72	R\$ 4.503.244
QALY	6,64	-1,05	+7,68	R\$ 6.280.237

QALY: ano de vida ajustados pela qualidade (do inglês, *quality-adjusted life year*).

PMVG: preço máximo de venda ao governo.

PMVG 0%: R\$ 90.052,56.

PMVG 18%: R\$ 112.845,85.

7.1.7 Principais limitações da análise econômica

A seguir, as principais limitações da análise econômica são listadas de forma resumida:

- Os estados de saúde do modelo são baseados nos domínios motor e linguagem da escala CLN2 e não capturam a incerteza em relação ao impacto do tratamento com alfacerliponase nas crises epiléticas e função visual, bem como a manifestação da doença em outros órgãos, como coração, fígado, pâncreas e intestino, com a potencial maior sobrevida dos pacientes;
- Os pacientes foram divididos em dois grupos, “estabilizadores precoces” e “estabilizadores tardios”. Para o primeiro, não há mais deterioração do estado de saúde após 16 semanas, para o segundo, a estabilização ocorre em 96 semanas. Contudo, os dados clínicos mais recentes de acompanhamento por mais de 4 anos mostraram

que parte dos pacientes apresentou o primeiro declínio irreversível de 2 pontos na escala CLN2 ML após 168 semanas. Idealmente, estes dados atualizados deveriam ser empregados na análise.

- A mortalidade em pacientes com CLN2 que não estão no estado pré-óbito (estado 9) foi considerada a mesma da população geral, apesar das sérias complicações decorrentes da doença em todos os estados;
- A distribuição dos pacientes nos estados de saúde iniciais considera futuras melhorias no diagnóstico da doença, não tendo sido utilizados os dados do ensaio clínico 190-201;
- Os valores de qualidade de vida não foram obtidos de pacientes (o que é compreensível, devido à idade dos pacientes e acometimentos debilitantes da doença), mas sim de clínicos especialistas na doença. Os valores de utilidade não refletem as preferências da população brasileira e a descrição dos estados de saúde não é clinicamente igual para os dois grupos (alfacerliponase e cuidado de suporte).
- O preço de aquisição do alfacerliponase foi considerado com desoneração de impostos (PMVG 0%).
- O modelo enviado pelo demandante foi baseado em submissão realizada a outro sistema de saúde (Escócia). O Excel contém diversas abas e células não pertinentes ao SUS, o que dificulta o entendimento e a transparência da análise. Idealmente, o modelo deve ser elaborado ou customizado especificamente para o país ao qual a submissão é endereçada.

7.2 Impacto orçamentário

O demandante apresentou análise de impacto orçamentário (AIO) para alfacerliponase com o intuito de verificar a viabilidade financeira da incorporação deste medicamento no tratamento de CLN2 no SUS, frente ao cenário atual composto por melhores cuidados de saúde, que se limita a acompanhamento médico e manejo dos sintomas. Neste modelo, os pacientes que atingem os critérios para início do tratamento com alfacerliponase (diagnóstico confirmado de CLN2 e escores CLN2 ML 6 a 2) receberiam o tratamento até atingir escore CLN2 ML 0.

7.2.1 População

No dossiê do demandante, a população elegível é definida como pacientes portadores da doença CLN2, com qualquer idade e que estejam entre os escores CLN2 ML 6 a 2. Os dados para estimativa da população são baseados em relatório do laboratório do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – SGM/HCPA, que realiza cerca de 90-95% dos exames de CLN2 no país. De acordo com o SGM/HCPA, foram diagnosticados 25 casos de CLN2 desde que o teste começou a ser realizado, em 2006, e são diagnosticados, em média, 5 novos casos por ano. O número de pacientes a serem tratados por ano, de acordo com o demandante, é mostrado na **Figura 19**.

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

Figura 19. Estimativa de pacientes para iniciando o tratamento nos próximos 5 anos.

Fonte: dossiê do proponente, página 95.

Em relação aos dados apresentados na **Figura 19**, primeiramente, cabe ressaltar que os pacientes apresentados entre 2022 são 2025 correspondem apenas aos novos pacientes diagnosticados a cada ano (incidência), porém, além destes, outros pacientes diagnosticados em anos anteriores ainda estarão em tratamento. Já o ano de 2021 inclui os 25 pacientes diagnosticados desde 2006. Como ressaltado pelo proponente, é esperado que nem todos os pacientes estejam vivos ou que atendam aos critérios necessários para tratamento com alfacerliponase. Desta forma, taxas foram aplicadas para correção da população, mostradas na segunda linha da **Figura 19** (subgrupo de pacientes que são elegíveis ao tratamento). Como justificativa para estas taxas, apenas é informado pelo demandante que “...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”. Contudo, o racional para se chegar a estes valores não foi apresentado, o que seria de extrema importância para a validação dos resultados.

Ademais, em consonância com dados de opiniões de especialistas brasileiros, apresentados no modelo em Excel, estes percentuais podem ser maiores para o Brasil (**Quadro 16**). Considerando o baixo número de casos diagnosticados no país, acredita-se que teria sido apropriado um levantamento sobre quantos pacientes com CLN2 atualmente atendem os critérios de inclusão para receberem alfacerliponase, e assim aumentar a precisão dos resultados. Não foi informado se o racional adotado pelos especialistas foi baseado nesta estimativa.

Quadro 16. Percentuais de pacientes elegíveis ao tratamento com alfacerliponase de acordo com dados do demandante.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Dados submetidos à agência de avaliação de tecnologias em saúde do Reino Unido	28%	80%	80%	80%	80%
Especialistas brasileiros	42%	80%	85%	90%	95%

Fonte: modelo em Excel enviado pelo proponente.

Além disso, o proponente informa que, com base na prevalência da CLN2 de 0,7 casos por milhão de habitantes, seriam estimados 148 casos atualmente no Brasil. Desta forma, como o demandante prevê melhoras no processo

diagnóstico da doença, é possível que haja um aumento no número de casos diagnosticados com o passar dos anos, chegando a valores mais próximos ao estimado por dados epidemiológicos.

Dados de mortalidade foram incluídos no modelo de impacto orçamentário, contudo não foram fornecidos detalhes suficientes sobre os cálculos para validação adequada, nem fonte rastreável dos valores utilizados.

De acordo com dados apresentados no modelo em Excel, o número de pacientes a receber o tratamento em cada ano é mostrado no **Quadro 17**. Neste mesmo quadro é mostrado o número de pacientes elegíveis caso as taxas derivadas de opinião de especialistas fossem empregadas em vez dos dados da base interna do proponente/enviados à agência de ATS do Reino Unido (vide **Quadro 18**).

Quadro 17. Pacientes elegíveis ao tratamento com alfacerliponase de acordo com dados do demandante.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Dados submetidos à agência de avaliação de tecnologias em saúde do Reino Unido	7	11	15	19	23
Especialistas brasileiros	11	15	19	23	28

Fonte: modelo em Excel enviado pelo proponente.

7.2.2 Custos

Foram considerados apenas os custos de aquisição e aplicação do medicamento, sendo estes os mesmos que os utilizados na análise de custo-efetividade. Não foram mensurados os custos do cenário atual (melhores cuidados em saúde), o que foi considerado plausível dado que a aquisição do medicamento corresponde a maior parte dos gastos.

O preço utilizado pelo demandante para compra do medicamento foi o PMVG 0% (R\$ 90.052,56). Como previamente mencionado na seção sobre a análise econômica, o alfacerliponase não está isento de impostos. Desta forma, o valor PMVG 18% (112.845,85) seria mais apropriado. Além disso, foram incluídos custos de infusão do medicamento, inserção da bomba de infusão e potenciais substituições, sendo estes iguais aos mencionados na análise econômica.

7.2.3 Análises de sensibilidade

O proponente não apresentou análise de sensibilidade para a AIO. O DGITIS realizou análises de cenários alternativos considerando PMVG 18% e proporção de pacientes elegíveis ao tratamento de acordo com especialistas brasileiros (**Quadros 16 e 17**).

7.2.4 Resultados da análise de impacto orçamentário

Os resultados obtidos no relatório de submissão, utilizando os dados e informações descritas pelo demandante, a saber: preço proposto de R\$ 90.052,56 (PMVG 0%), população baseada na demanda aferida do SGM/HCPA e percentual submetido à agência de ATS do Reino Unido para estimar pacientes elegíveis ao tratamento são apresentados na **Figura 20**. O impacto acumulado ao longo de 5 anos seria de R\$ 173.838.597 com a incorporação de alfacerliponase para tratamento de CLN2.

	2.022	2.023	2.024	2.025	2.026	Em 5 anos
Custo atual-melhores cuidados de saúde	R\$ -					
Custo proposto-BRINEURA	R\$ 16.552.378,88	R\$ 25.848.343,81	R\$ 34.983.798,88	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\$ 34.983.798,88	R\$ 43.880.228,09	R\$ 52.593.849,38	R\$ 173.838.597,04

Figura 20. Impacto orçamentário incremental com a incorporação de alfacerliponase para tratamento da CLN2.

Fonte: dossiê do proponente, página 99.

7.2.5 Análise de sensibilidade da análise de impacto orçamentário

Abaixo são apresentados os cenários alternativos para a AIO conduzidos pelo DGITIS a partir da atualização do modelo em Excel enviado pelo proponente.

Tabela 3. Resultados de todos os cenários da avaliação de impacto orçamentário.

Cenário	Impacto orçamentário acumulado em 5 anos
Cenário caso base	+R\$ 173.838.597
Cenário 1: PMVG 18%	+R\$ 217.299.234
Cenário 2: população elegível de acordo com especialistas brasileiros*	+R\$ 220.227.668
Cenário 3: população elegível de acordo com especialistas brasileiros* e PMVG 18%	+ R\$ 275.286.179

Na descrição dos cenários, são reportadas as diferenças em relação ao cenário enviado pelo proponente (caso base). PMVG 18%: R\$ 112.845,85.

*Vide Quadros 17 e 18.

7.2.6 Principais limitações da análise de impacto orçamentário

A seguir, as principais limitações da análise de impacto orçamentário são apresentadas de forma resumida:

- Falta de clareza em relação aos dados utilizados para corrigir a população diagnosticada no Brasil que seria elegível ao tratamento;
- Falta de clareza em relação à inserção dos dados de mortalidade na análise.
- O preço de aquisição do alfacerliponase foi considerado com desoneração de impostos (PMVG 0%).

8 RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – Inglaterra

Alfacerliponase é recomendado como tratamento para CLN2 desde que as condições descritas no *managed access agreement* sejam seguidas (duração de 5 anos). Este acordo prevê a coleta de dados adicionais para minimizar as incertezas identificadas pelo NICE em sua avaliação, que incluem estabilização da doença em longo prazo e escore CLN2 ML dos pacientes ao início do tratamento. Estes dois pontos foram considerados altamente incertos e com grande potencial de afetar as estimativas de custo-efetividade. Outros tópicos de incerteza listados para coleta de dados são: escore CLN2 ao longo do tempo, frequência e gravidade das crises tônico-clônicas, controle de mioclonia e distonia, acuidade visual, sintomas extra-neurológicos, causas de mortalidade e, se possível, qualidade de vida. O documento de recomendação é datado de 27 de novembro de 2019 (27).

Scottish Medicines Consortium (SMC) - Escócia

A SMC publicou em 12 de outubro de 2020 a avaliação inicial sobre o pedido de incorporação de alfacerliponase como tratamento para CLN2. Foi requisitado à indústria farmacêutica demandante um plano para coleta de dados para minimizar as incertezas das evidências clínicas. Após, alfacerliponase ficaria disponível no sistema de saúde por três anos enquanto os dados adicionais são levantados. Finalizada esta etapa, SMC elaborará uma decisão final (28).

Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED) - Portugal

Nenhum documento localizado a respeito de alfacerliponase.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) - Canadá

Alfacerliponase é recomendado como tratamento para CLN2 desde que as seguintes condições sejam seguidas, em documento datado de 27 maio de 2019 (29):

Critérios para início do tratamento:

1. Diagnóstico confirmado de CLN2 com base na atividade da enzima TPP1 e análise de genótipo.
2. Paciente deve atender a todos os seguintes critérios:
 - a) Pontuação mínima ≥ 1 em cada um dos domínios motor e de linguagem da escala CLN2;
 - b) Soma das pontuações dos domínios motor e linguagem na escala CLN2 ≥ 3 .

Critérios para descontinuação do tratamento:

1. Os pacientes devem ser avaliados a cada 24 semanas para verificação de mudanças na função motora e linguagem pela escala CLN2;
2. O tratamento deve ser descontinuado se:



- a) Houver redução de ≥ 2 pontos na soma dos escores dos domínios motor e linguagem da escala CLN2 persistente por duas avaliações consecutivas; ou
- b) A soma dos escores dos domínios motor e linguagem da escala CLN2 atingir o valor de zero em duas avaliações consecutivas.

Critério econômico

1. Redução de preço.

The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) - Austrália

Alfacerliponase foi avaliado pelo *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*, que rejeitou sua incorporação devido ao perfil de custo-efetividade desfavorável. Dessa forma, alfacerliponase se tornou elegível ao *Life Saving Drugs Program (LSDP)*, que fornece acesso a medicamentos de alto custo para pacientes com doenças raras e potencialmente fatais. Por tal programa, a incorporação de alfacerliponase para CLN2 foi recomendada desde que os critérios definidos pelo LSDP sejam cumpridos, como redução de preço, seguimento de diretrizes de tratamento e coleta de dados para redução de incertezas clínicas. Esta publicação é datada de 26 de outubro de 2020 (30).

9 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento da lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2 (CLN2).

Utilizaram-se os termos “*neuronal ceroid lipofuscinosis*”, “*cln*”, “*cln2*” no ClinicalTrials e a seguinte estratégia de busca no Cortellis™: *Current Development Status (Indication (Neuronal ceroid lipofuscinosis) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical) Link to highest status)*.

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 e 4 inscritos no ClinicalTrials.gov, que testaram os medicamentos resultantes das buscas supramencionadas.

Os dados de situação regulatória foram consultados nos sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency (EMA)* e *U.S. Food and Drug Administration (FDA)*.

Não foram identificados medicamentos potenciais para a CLN2, de acordo com os critérios aplicados. Entretanto, foram detectadas as tecnologias AAVrh.10CUCLN2 e AT-GTX-501, que estão sendo investigadas em estudos clínicos de fases 1/2, respectivamente NCT01414985 e NCT02725580 (31,32).

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O principal estudo a avaliar alfacerliponase como tratamento para CLN2 (190-201/202 de braço único comparado com coorte controle histórica) mostrou que esta terapia enzimática é capaz de reduzir o tempo até declínio irreversível de 2 pontos na escala CLN2 motor-linguagem (ML) em comparação com ausência de tratamento em um seguimento, além de reduzir a taxa de declínio na escala CLN2 ML. Eventos adversos ocorreram com frequência, porém, dada a seriedade da doença, o perfil de segurança é considerado aceitável. Devido à limitação do desenho do estudo, as evidências clínicas foram consideradas como de baixa ou muito baixa qualidade. Por outro lado, é preciso ter em mente que CLN2 se trata de uma doença ultrarrara, de extrema gravidade e sem outro tratamento disponível. Sendo assim, outros desenhos de estudos podem ser inviáveis e até eticamente questionáveis.

Apesar de benefícios em relação às funções motora e de linguagem, o impacto de alfacerliponase nas crises epiléticas e função visual continuam incertos. Além disso, manifestações fora do sistema nervoso central devem ser investigadas, uma vez que a administração de alfacerliponase é intracerebroventricular. Com a diminuição da progressão dos sintomas neurológicos da doença através da terapia enzimática, é possível que a manifestação em outros órgãos, como coração, fígado, pâncreas e intestino, surja com a potencial maior sobrevida. Estes efeitos ainda são incertos, bem como sua gravidade e risco à vida.

Em suma, as evidências clínicas apontam para eficácia do tratamento de CLN2 com alfacerliponase em retardar a progressão da doença. Contudo, ainda há incertezas em relação a sintomas não neurológicos e sobrevida.

O estudo de custo-efetividade apresentado pelo demandante comparando tratamento com alfacerliponase versus melhores cuidados em saúde (ou seja, manejo clínico dos sinais e sintomas sem medicamento específico para CLN2), com valor do preço do medicamento atualizado para PMVG 18%, resultou em R\$ 4.480.466 por ano de vida e R\$ 5.171.467 por ano de vida ajustado pela qualidade. Esta análise conta com limitações importantes, as quais podem ter resultado na subestimação dos valores, que envolvem principalmente o pressuposto de estabilização da doença após 96 semanas de tratamento, o que parece não ser sustentado pelos dados clínicos, e incertezas sobre o estados de saúde dos pacientes ao início do tratamento, sobre o impacto do tratamento nas crises epiléticas e na função visual e sobre a manifestação da doença em outros órgãos (coração, fígado, pâncreas e intestino) com a potencial maior sobrevida dos pacientes.

Através da análise de impacto orçamentário, considerando PMVG 18%, foi estimado um impacto acumulado em 5 anos de R\$ 217.299.234. É possível que a população tenha sido subestimada pelo proponente. Em análise considerando cenário alternativo considerando a opinião de especialistas brasileiros sobre a população elegível, o impacto seria de R\$ 275.286.179. Considerando a perspectiva do demandante de aprimoramento do diagnóstico da CLN2 e dados de prevalência, é possível que o número de pacientes seja maior do que o apresentado. A análise de impacto orçamentário também apresenta limitações importantes, sendo a principal a incerteza sobre o número de pacientes elegíveis ao tratamento.

11 PERSPECTIVA DO PACIENTE

A chamada pública para participar da Perspectiva do Paciente ficou aberta no período de 23/06/2021 a 07/07/2021 e contou com a inscrição de cinco pessoas. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de indicação consensual por parte do grupo de inscritos.

A representante titular é mãe de uma menina com CLN2 e contou sobre a trajetória da doença até conseguir o tratamento com alfacerliponase. Os sintomas apresentados pela filha eram convulsões incontroláveis. Havia um acompanhamento com uma neuropediatra que receitava medicamentos, aumentava a dosagem, mas nada conseguia combater as crises convulsivas. Levou em torno de um ano até que recebessem o diagnóstico exato depois de exames mais específicos, mais custosos e com resultados mais demorados. A filha tinha 4 anos e 5 meses. Até conseguir obter o medicamento (alfacerliponase) por meio de judicialização, a filha tinha 5 anos e 3 meses. A participante relatou que por ser uma doença muito agressiva, o tempo de espera até o diagnóstico e até a realização da primeira dose do medicamento, a doença não esperou e foi levando muito de sua filha.

Com relação ao uso do medicamento, contou que desde o implante do cateter até o pós-operatório foi tudo muito tranquilo, sem nenhuma intercorrência. Depois do implante do cateter, ela esperou aproximadamente mais um mês, por questões de entrega do medicamento, para a realização da primeira dose. Relatou que como a filha dela foi a primeira criança no Brasil a utilizar o medicamento, ela foi bem assistida, que no início era necessário fazer a internação um dia antes, com a realização de jejum e acesso venoso, caso houvesse alguma intercorrência. Mas atualmente a filha é internada somente no dia da infusão, já que está adaptada ao procedimento. Antes de cada sessão, são também aplicados outros dois medicamentos para prevenção de dor e de manifestação alérgica. Além disso, também é colhido o líquido em toda a aplicação e estudos são realizados. A filha já usa há três anos o medicamento e não apresenta intercorrência alguma.

Sobre os benefícios da alfacerliponase, contou que no primeiro momento já foi perceptível a diminuição das convulsões. Estas pararam após as primeiras doses do medicamento. Relatou que esse foi um grande conforto, pois por ser uma doença tão agressiva, a cada convulsão a filha ia perdendo funções cognitivas, motoras e neurológicas.

Além do medicamento, realiza um trabalho de reabilitação com a filha, tendo equipado sua casa para que ela pudesse praticar os exercícios com constância diariamente. Percebeu que, com a reabilitação em conjunto com o medicamento, houve uma melhora na fala e nas funções motoras, bem como redução na produção de saliva em excesso, que atualmente se mostra quase imperceptível.

Outra melhoria foi na alimentação, a filha pode se alimentar de todas as texturas, por via oral, não tendo problema com engasgo. Relatou que é uma criança que está voltando a viver normalmente, que hoje ela tem uma vida social, sai de casa, vai à praça e interage com os demais. A participante sente que a vida de sua filha foi devolvida.

Após questionamentos do plenário sobre os sintomas visuais e motores com a progressão da doença, e se foi percebida alguma melhora, a participante contou que percebe que a filha enxerga, apesar da baixa acuidade visual, mas que consegue acompanhar o movimento à sua volta. Em relação às funções motoras, reforçou que após o uso do

medicamento a filha conseguiu uma sustentação dos membros inferiores com a tentativa de dar alguns passos. O plenário também questionou sobre o tempo que levou para serem percebidos os primeiros sintomas de melhora após o início da medicação. A participante relatou que já na primeira aplicação houve grande melhora em relação às convulsões.

12 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, os membros da Conitec, em sua 102ª reunião ordinária, realizada no dia 06 de outubro de 2021, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de alfacerliponase para tratamento da lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2 (CLN2). Considerou-se após apreciação inicial que há incertezas nas evidências e que o custo da tecnologia é substancialmente elevado.

13 REFERÊNCIAS

1. Kohlschütter A, Schulz A. CLN2 Disease (Classic Late Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis). *Pediatr Endocrinol Rev.* 2016;13:682–8.
2. Guelbert N, Atanacio N, Denzler I, Embiruçu EK, Mancilla N, Naranjo R, 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;8.
3. Mole SE, Schulz A, Badoe E, Berkovic SF, de Los Reyes EC, Dulz S, et al. Guidelines on the diagnosis, clinical assessments, treatment and management for CLN2 disease patients. *Orphanet J Rare Dis [Internet].* 2021;16(1):1–19. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01813-5>
4. EU. REGULATION (EU) No 536/2014 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. 2014.
5. Williams RE, Adams HR, Blohm M, Cohen-Pfeffer JL, de los Reyes E, Denecke J, et al. Management Strategies for CLN2 Disease. *Pediatr Neurol.* 2017;69:102–12.
6. Giugliani R. Carta Rede DLD Brasil à BioMarin Brasil Farmacêutica. 2019.
7. Steinfeld R, Heim P, Gregory H Von, Meyer K, Ullrich K, Goebel HH, et al. Late Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis : Quantitative Description of the Clinical Course in Patients With CLN2 Mutations. *Am J od Med Genet.* 2002;354(August 2001):347–54.
8. Worgall S, Kekatpure M V., Heier L, Ballon D, Dyke JP, Shungu D, et al. Neurological deterioration in late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Neurology.* 2007;69(6):521–35.
9. Wyrwich KW, Schulz A, Nickel M, Slasor P, Ajayi T. An Adapted Clinical Measurement Tool for the Key Symptoms of CLN2 Disease. 2018;6:1–7.
10. Schulz A, Ajayi T, Specchio N, Reyes E de L, Gissen P, Ballon D, et al. Study of Intraventricular Cerliponase Alfa for CLN2 Disease. *N Engl J Med.* 2018;378(20):1898–907.
11. Fietz M, AlSayed M, Burke D, Cohen-Pfeffer J, Cooper JD, Dvořáková L, et al. Diagnosis of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2 disease): Expert recommendations for early detection and laboratory diagnosis. *Mol Genet Metab.* 2016;119(1–2):160–7.
12. Brasil. Portaria n 199 de 30 de janeiro de 2014. 2014.
13. Kohlschütter A, Schulz A, Bartsch U, Storch S. Current and Emerging Treatment Strategies for Neuronal Ceroid Lipofuscinoses. *CNS Drugs [Internet].* 2019;33(4):315–25. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00620-8>

14. BioMarin. Bula Brineura. 2020.
15. Schulz A, Specchio N, Gissen P, Reyes EDL, Slasor P, Jacoby D. Persistent treatment effect of cerliponase alfa in children with CLN2 disease: A > 4 year update from an ongoing multicenter extension study. 2019;129:2019.
16. Estublier B, Cano A, Hoebeke C, Pichard S, Scavarda D, Desguerre I, et al. Cerliponase alfa changes the natural history of children with neuronal ceroid lipofuscinosis type 2: The first French cohort. *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. 2021;30:17–21. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2020.12.002>
17. 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. *Mol Genet Metab Reports*. 2021;27(100718).
18. Wibbeler E, Wang R, Reyes EDL, Specchio N, Gissen P, Guelbert N, et al. Cerliponase Alfa for the Treatment of Atypical Phenotypes of CLN2 Disease : A Retrospective Case Series. 2021;36(6):468–74.
19. 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* [Internet]. 2018;197(March):68–76. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2018.09.003>
20. BioMarin. 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.
21. 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 Heal*. 2018;2(8):582–90.
22. MS. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. 2021.
23. Dulz S, Schering C, Wibbeler E, Nickel M, Spitzer M, Schulz A, et al. Retinal degeneration in patients with CLN2 disease. *ARVO Annu Meet Abstr*. 2019;
24. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas : estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2nd ed. Brasília, DF; 2014. 132 p.
25. BioMarin. CLN2 Disease Utility Study Report. 2017.
26. 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. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2017;67:23–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2016.10.022>
27. NICE. Cerliponase alfa for treating neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 - HST12 [Internet]. 2019. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst12>



28. SMC. Cerliponase alfa (Brineura) [Internet]. 2020. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cerliponase-alfa-brineura-ultra-orphan-pathway-smc2286/>
29. CADTH. Cerliponase alfa [Internet]. 2019. Available from: <https://www.cadth.ca/cerliponase-alfa>
30. PBS. Life Saving Drugs Program – Cerliponase alfa (Brineura®) outcome statement [Internet]. 2020. Available from: <https://www.health.gov.au/resources/publications/lspd-cerliponase-alfa-outcome-statement>
31. Weill Medical College of Cornell University. Direct CNS Administration of a Replication Deficient Adeno-associated Virus Gene Transfer Vector Serotype rh.10 Expressing the Human CLN2 cDNA to Children With LINCL With Uncommon Genotypes and/or Moderate to Severe Impairment [Internet]. [clinicaltrials.g.](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02725580) 2021.
32. Amicus Therapeutics. Phase I/IIa Gene Transfer Clinical Trial for Variant Late Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis, Delivering the CLN6 Gene by Self-Complementary AAV9 [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02725580); 2021 abr [citado 5 de julho de 2021]. Report No.: NCT02725580. Disponív. 2021.

ANEXOS

Anexo 1: Estratégias de busca para cada base de dados utilizada pelo demandante.

Base de dados	Estratégia de busca	Número de estudos
Pubmed (Medline)	brineura OR cerliponase alfa	15
Cochrane library	brineura OR cerliponase alfa	9
LILACS	brineura OR "cerliponase alfa"	1
EMBASE	'brineura'/exp OR brineura OR 'cerliponase alfa'/exp OR 'cerliponase alfa' OR (cerliponase AND alfa)"	70

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Anexo 2: Estratégias de busca para cada base de dados utilizada na análise crítica.

Base de dados	Estratégia de busca	Número de estudos
Pubmed (Medline)	Brineura [TIAB] OR cerliponase [TIAB]	26
Cochrane library	brineura OR cerliponase	9
LILACS	brineura OR cerliponase	1
EMBASE	'brineura'/exp OR 'brineura':ab,ti OR 'cerliponase' OR 'cerliposane':ab,ti	91

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

