

Cerliponase alfa

Indicação: Lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2 (LCN2)

NATS-SPDM

São Paulo, agosto de 2019

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Título: Cerliponase alfa para lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2 (LCN2)

Local e data: São Paulo, agosto de 2019

Nome do NATS elaborador do PTC: NATS-SPDM (Sociedade Paulista para o Desenvolvimento da Medicina).

Potenciais conflitos de interesse: Os autores não recebem qualquer financiamento por parte da indústria e não participam de qualquer entidade de pacientes que possa indicar conflito de interesse.

RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: A cerliponase alfa é eficaz e segura para o tratamento da lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2 (LCN2)?

Contextualização sobre a doença: A LCN2 é uma doença de padrão autossômico recessivo e ocorre devido a mutações no gene que codifica a enzima lisossômica tripeptidil peptidase 1 (TPP1), resultando no acúmulo de materiais de depósito lisossômico no sistema nervoso central e na retina. Acomete crianças entre dois e quatro anos e é caracterizada por declínio no desenvolvimento psicomotor, visual e de linguagem, e pode levar à morte prematura. As estimativas de incidência mundial variam entre 0,15 e 9 por 100.000 nascidos vivos e é considerada uma doença rara.

Caracterização da tecnologia: A cerliponase alfa é um medicamento utilizado na terapia de reposição enzimática, indicado para retardar a perda da capacidade de andar ou engatinhar (deambulação) em pacientes pediátricos sintomáticos com três anos de idade ou mais. No Brasil, o registro na Anvisa ocorreu em 16 julho de 2018.

Comparadores: Não há nenhum tratamento comparável à reposição enzimática com cerliponase alfa, fazendo com que a mesma receba a designação de medicamento-órfão. O manejo atual da LCN2 inclui cuidados gerais e intervenções sintomáticas (farmacológicas e não-farmacológicas), administradas na maioria dos casos de forma associada.

Avaliações prévias da tecnologia: Na página da Conitec não foram identificados documentos avaliando os efeitos do da cerliponase alfa para fins de incorporação. Neste Parecer Técnico-Científico, são apresentadas informações quanto ao uso da cerliponase alfa especificamente em caso de lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2, devendo-se alertar que a avaliação da cerliponase alfa para outras indicações extrapola o escopo e a busca de evidências deste parecer.

Busca e análise de evidências científicas: Foram realizadas buscas eletrônicas nas seguintes bases de dados: *Cochrane Database of*

Systematic Reviews (CDSR), *Cochrane Controlled Register of Trials* (CENTRAL), *Centre for Reviews Dissemination* (CRD-DARE), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), Embase, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Índice Bibliográfico Espanhol de Ciências da Saúde (IBECS), Epistemonikos, Clinical trials.gov, WHO-ICRTP (WHO International Clinical Trials Registry Platform) e OpenGrey. Buscas manuais também foram realizadas em listas de referências e em *websites* relevantes. A avaliação do risco de viés foi realizada pela tabela de risco de viés da Cochrane.

Estudos incluídos: Foram recuperadas 96 referencias, e após o processo de seleção foram identificados três estudos clínicos de fase 2 (coorte único experimental sem grupo controle): um estudo finalizado e dois estudos em andamento. Uma das publicações referente ao estudo de fase 2 finalizado comparou os resultados deste estudo com um coorte histórico e alguns desfechos clínicos de efetividade e segurança foram relatados. Os participantes (n=24) que receberam a cerliponase alfa apresentaram menor progressão da doença pela avaliação da função (motora/linguagem) pela escala clínica CLN-2 do que os participantes do coorte histórico: redução de 2 pontos nos domínios motor/linguagem da EC-CLN2 (hazard ratio 0,08; intervalo de confiança de 95% [IC95] 0,02 a 0,08; $p < 0,001$). Também houve redução menos acentuada na escala clínica CLN-2 no grupo cerliponase alfa quando comparado ao grupo do coorte histórico (Diferença de Médias 1,68; IC95% 1,29 a 2,06; $p < 0,001$). Quanto à segurança, nenhuma morte foi relatada no grupo cerliponase alfa, mas 83% dos participantes tiveram pelo menos um evento adverso grave.

Breve justificativa para a recomendação: Considerando a limitação relacionada ao desenho do único estudo finalizado até o momento (estudo de coorte único experimental sem grupo comprador direto – estudo clinico fase 2), e ao alto risco de viés associado a este desenho, há grande incerteza sobre os efeitos da cerliponase alfa para o tratamento de pacientes com LCN2.

Conclusão: A evidência disponível até o momento sobre a eficácia e segurança da cerliponase para a LCN2 é insuficiente para embasar qualquer conclusão sólida. Deste modo, a recomendação é:

favorável () incerta (x) contra (), sendo que futuros estudos podem mudar drasticamente qualquer conclusão dos estudos atuais.

Observação: A equipe técnica do Projeto fará o monitoramento de novas tecnologias para a mesma situação analisada neste PTC, que será atualizado caso haja evidências científicas que o justifiquem.

Sumário

RESUMO EXECUTIVO	3
Lista de Abreviaturas e Siglas.....	7
Contexto (objetivo e motivação)	8
Pergunta estruturada	9
INTRODUÇÃO	10
Descrição da condição	10
<i>Aspectos epidemiológicos (prevalência, incidência, fatores de risco)</i>	10
<i>Critérios e métodos diagnósticos</i>	11
<i>Diretrizes de tratamento</i>	13
Descrição da tecnologia.....	14
<i>Aspectos regulatórios</i>	15
<i>Informações econômicas</i>	15
<i>Disponibilidade no SUS</i>	15
<i>Disponibilidade na Saúde Suplementar</i>	15
Descrição de tecnologias alternativas (comparadores).....	16
METODOLOGIA PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS	16
Critérios de inclusão de estudos	16
Busca por estudos.....	17
Seleção dos estudos	18
Avaliação crítica dos estudos incluídos.	18
Apresentação dos resultados.....	19
Avaliação da certeza do corpo das evidências obtidas	19
RESULTADOS	19
Resultados da busca.....	19
Caracterização e resultados dos estudos incluídos	20
Avaliação da qualidade metodológica dos estudos encontrados	24
Avaliação da certeza do corpo das evidências obtidas	25
RECOMENDAÇÕES.....	25
Recomendações sobre a eficácia	25
Recomendações sobre a segurança	26
Situação da Tecnologia no Brasil e no mundo	26
CONCLUSÕES	27
REFERÊNCIAS.....	27
ANEXOS	33

Lista de Abreviaturas e Siglas

Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPS	Banco de Preços em Saúde
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CADTH	<i>Ceroid lipofuscinosis, neuronal 2</i>
CLN-2	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CMED	Departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério da
DECIT	Saúde Desvio-Padrão
DP	Diferença de Médias
DM	
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
EC-CLN2	Escala Clínica CLN-2
EQ-5D-5L	<i>EuroQol five-dimensional five-level</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
IC 95%	Intervalo de Confiança de 95%
HR	<i>Hazard ratio</i>
LCN	Lipofuscinose Ceroide Neuronal
LCN 2	Lipofuscinose Ceroide Neuronal tipo 2
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PedsQL	<i>Pediatric Quality of Life</i>
PTC	Parecer Técnico-Científico
rhTPP1	Enzima recombinante tripeptidil peptidase humana 1
RoB	<i>Risk of Bias</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TTP1	Enzima lisossômica tripeptidil peptidase 1
WHO-ICRTP	<i>World Health Organization - International Clinical Trials Registry Platform</i>).

Contexto (objetivo e motivação)

O Parecer Técnico-Científico (PTC) é o documento inicial do processo de avaliação da incorporação de tecnologias em um sistema de saúde. Este documento responde, de modo preliminar, às questões clínicas sobre os potenciais efeitos de uma intervenção. Pode assim resultar em (a) conclusões suficientes para indicar e embasar cientificamente a tomada de decisão ou, de modo contrário, (b) apenas identificar que as evidências disponíveis são insuficientes (em termos de quantidade e/ou qualidade) e sugerir que estudos apropriados sejam planejados e desenvolvidos.

Os efeitos de uma tecnologia podem ser avaliados em relação aos aspectos de eficácia, efetividade, eficiência e segurança. Eficácia refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições ideais. Efetividade refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições próximas ou similares ao mundo real¹. Eficiência refere-se à melhor forma de alocação dos recursos disponíveis (financeiros, equipamentos, humanos) para a maximização dos resultados em saúde². Na avaliação da segurança, possíveis malefícios causados por uma tecnologia, tais como eventos adversos de medicamentos e complicações pós-operatórias, são mensurados.

O objetivo do presente PTC foi identificar, avaliar e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a efetividade e a segurança da cerliponase alfa para lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2 (LCN2). Para tal, buscas sistematizadas da literatura foram realizadas para localizar evidências científicas sobre os efeitos (benefícios e riscos) da cerliponase alfa quando comparado a nenhuma intervenção, placebo, comparador ativo ou medicamentos sintomáticos. Neste PTC, são apresentadas informações relacionadas à eficácia, efetividade e segurança da cerliponase alfa especificamente para lipofuscinose ceróide neuronal tipo

2, devendo considerar-se que a avaliação da cerliponase alfa para outras doenças extrapola o escopo (pergunta PICO) deste parecer.

Este PTC foi desenvolvido de acordo com as recomendações contidas nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-científicos, do Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) do Ministério da Saúde³.

Pergunta estruturada

A cerliponase alfa é eficaz e segura para o tratamento da lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2 (LCN2)?

Tal pergunta pode ser mais bem compreendida quando estruturada no formato PICO (acrônimo para População ou Problema, Intervenção, Controle e “Outcomes” ou desfechos), de acordo com o exposto abaixo:

P – lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2 (LCN2) (deficiência de tripeptidil peptidase-1).

I – cerliponase alfa

C – nenhuma intervenção/placebo, comparador ativo, medicamentos sintomáticos.

O – qualidade de vida, eventos adversos, função (neurológica/psicomotora/ linguagem), redução da mortalidade, melhora na acuidade visual, diminuição de crises convulsivas.

INTRODUÇÃO

Descrição da condição

Aspectos epidemiológicos (prevalência, incidência, fatores de risco)

A lipofuscinose ceróide neuronal (LCN), também referida como doença de Batten, constitui um grupo heterogêneo de doenças neurodegenerativas hereditárias, que acometem principalmente crianças e adolescentes. Caracterizam-se pelo armazenamento anormal de uma substância autofluorescente de lipopigmentos, conhecido como lipofuscina ceróide, no interior dos lisossomos neuronais e de outros tipos de células⁴⁻⁶. Os lisossomos são estruturas celulares responsáveis por degradar e eliminar detritos celulares por meio da atividade enzimática. A inatividade ou disfunção de uma enzima leva ao acúmulo dessas substâncias, resultando em alterações patológicas nos tecidos e órgãos.^{7,8} Até o momento, 13 genes contendo mais de 430 mutações inerentes à LCNs humanas foram identificados. As LCNs são classificadas em quatro formas de acordo com a relação genótipo-fenótipo, a idade de início dos sintomas e a progressão. São elas: infantil, infantil tardia, juvenil e adulta.⁹

A lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2 (LCN2) é o tipo mais comum de LCN infantil tardia. É uma doença de padrão autossômico recessivo e ocorre devido a mutações no gene que codifica a enzima lisossômica tripeptidil peptidase 1 (TPP1), resultando no acúmulo de materiais de depósito lisossômico no sistema nervoso central e na retina.¹⁰⁻¹² Os sintomas manifestam-se inicialmente na infância (entre dois e quatro anos) e caracterizam-se por crises epiléticas, atraso no desenvolvimento da linguagem, declínio psicomotor progressivo, perda da acuidade visual progressiva e morte prematura. O raro acometimento em adultos é caracterizado principalmente pela demência.^{10,12-14}

A LCN2 é uma doença rara com estimativas de incidência que variam entre 0,15 nascidos vivos por 100.000 em Portugal¹⁵, 0,46 por 100.000 na Alemanha¹⁶, 0,78 por 100.000 no Reino Unido¹⁰ e 9 por 100.000 na província canadense de Terra Nova¹⁷. Na Escandinávia a prevalência da LCN2 foi estimada em 0,6 a 0,7 por milhão de habitantes¹⁸. Não foram encontrados dados epidemiológicos de incidência e prevalência da doença no Brasil.

Crítérios e métodos diagnósticos

O diagnóstico precoce é fundamental para o manejo adequado da doença, entretanto, representa um desafio principalmente devido à falta de conhecimento da doença, de especificidade dos sintomas iniciais e de acesso a alguns testes de diagnóstico em algumas regiões.^{10,18}

Sintomas como o atraso no desenvolvimento motor e de linguagem e o agravamento das crises convulsivas, apesar de serem sintomas clássicos, podem não ser especificamente reconhecidos como LCN2. A avaliação isolada do retardo da linguagem em uma criança "normal" é limitada, principalmente quando a perda auditiva é descartada. Além disso, distúrbios motores e de coordenação podem ser interpretados de forma errônea como efeitos colaterais da medicação anticonvulsivante. Consequentemente, o atraso de dois a três anos entre o início dos sintomas e o diagnóstico é comum. A maioria dos pacientes é diagnosticada por volta dos cinco anos de idade, quando há perda substancial de função.^{10,19,20}

O eletroencefalograma com fotoestimulação intermitente de baixa frequência é frequentemente o primeiro exame realizado e é útil para detectar a fotossensibilidade em crianças com LCN2. Em alguns casos, achados da ressonância nuclear magnética, como a atrofia cerebelar, podem apoiar a suspeita de LCN2. Ainda, diante da progressiva perda da acuidade visual, a tomografia de coerência óptica e o eletrorretinograma são exames realizados para detectar anormalidades oculares e defeitos de visão.^{19,21}

Uma vez estabelecida a suspeita clínica da doença, os exames bioquímicos são realizados.⁴ Atualmente, o padrão-referência para o diagnóstico da LCN2 é o teste de atividade enzimática da TPP1, confirmado pelo sequenciamento genético para detecção das mutações do gene TPP1/CLN2.^{8,19,20} Os leucócitos isolados do exame de sangue total são o tipo de amostra recomendado para análise da atividade da enzima TPP1, permitindo análises diagnósticas precisas e rápidas. Outros tipos de amostras também podem ser utilizados para análise da TPP1, como a coleta de sangue seco em papel e de saliva.¹⁹

Por fim, a estrutura e o conteúdo do material de armazenamento lisossomal das células também são utilizados para o diagnóstico, ainda que de modo menos frequente atualmente. A avaliação por microscopia eletrônica dos tecidos biopsiados e a avaliação bioquímica da urina podem fornecer evidências de substratos celulares acumulados e pistas sobre os defeitos enzimáticos subjacentes.^{8,19,20}

Aspectos de prognóstico

A LCN2 é uma doença de progressão rápida e o curso natural da doença pode ser influenciado pelo fenótipo, que pode apresentar-se de duas formas:

- *Fenótipo clássico*: conhecido como infantil tardio, tem início entre dois e quatro anos de idade. É o tipo mais comum de LCN2 e os sintomas iniciais são o atraso no desenvolvimento da linguagem e a ocorrência de convulsões não provocadas, seguidos por demência progressiva, dificuldade de coordenação dos movimentos, declínio psicomotor com perda dos movimentos voluntários e da fala aproximadamente aos seis anos de idade. A perda da visão ocorre entre sete e 10 anos, e a morte ocorre no início da adolescência.^{4,10}
- *Fenótipos atípicos*: tem início tardio, entre cinco e 10 anos de idade, e raramente pode ocorrer na fase adulta. As manifestações clínicas são semelhantes às da forma clássica, porém a progressão da doença é levemente prolongada. Sintomas como a perda da visão, demência, epilepsia e anormalidades mentais, motoras ou comportamentais

inespecíficas são comuns. Alguns casos mostraram aumento da expectativa de vida para até 20 anos de idade.^{11,19,22}

Diretrizes de tratamento

Atualmente, não existem tratamentos farmacológicos disponíveis que possam modificar o curso da doença. Assim, o tratamento vigente é direcionado para o controle dos sintomas. O tratamento sintomático e os cuidados paliativos são as opções terapêuticas de escolha e têm como propósito melhorar a qualidade de vida dos pacientes e seus familiares conforme a progressão da doença. Para tanto uma equipe multidisciplinar de profissionais de saúde faz-se necessária. As abordagens terapêuticas incluem: controle das convulsões com medicamentos antiepiléticos, tratamento farmacológico para o controle da dor e dos distúrbios de movimento, fisioterapia motora e terapia ocupacional, estratégias nutricionais, psicoterapia e aconselhamento aos familiares, com o objetivo de manter a função e a qualidade de vida.^{6,10,23}

À medida que a doença evolui, a manutenção da função (particularmente a deambulação e a comunicação) pelo maior tempo possível é o principal objetivo do tratamento. Na fase tardia da doença, a manutenção da qualidade de vida e a prevenção de complicações secundárias à imobilidade e perda funcional (por exemplo, úlceras de decúbito, atrofia muscular, pneumonia por aspiração) são as prioridades do tratamento.¹⁰

Atualmente, diversas intervenções estão sendo desenvolvidas e investigadas para o tratamento da LCN2 com o objetivo de retardar ou impedir a progressão da doença, entre elas, a terapia de reposição enzimática, terapia genética, terapia com células-tronco, terapias anti-inflamatórias, entre outras.^{10,24} A terapia de reposição genética foi aprovada recentemente pelas agências regulatórias de vários países e tem sido indicada para o tratamento da LCN2, especialmente se iniciado precocemente antes que a neurodegeneração significativa tenha ocorrido.¹⁰ [

Descrição da tecnologia

A cerliponase alfa é um medicamento utilizado na terapia de reposição enzimática, indicado para retardar a perda da capacidade de andar ou engatinhar (deambulação) em pacientes pediátricos sintomáticos com três anos de idade ou mais.²⁵ Trata-se de uma forma recombinante da enzima tripeptidil peptidase humana 1 (rhTPP1), deficiente nos pacientes com a LCN2. Esta pró-enzima é ativada no lisossomo e substitui a enzima ausente (TPP1), reduzindo o acúmulo de materiais lisossomais indesejáveis. O medicamento é administrado em ambiente hospitalar e se dá por infusão intracerebroventricular no líquido cefalorraquidiano, por meio de um reservatório e de um cateter implantados cirurgicamente. Os sinais vitais devem ser monitorados antes, durante e após a infusão.²⁵⁻²⁸

Após a infusão, a cerliponase alfa é absorvida por células-alvo no sistema nervoso central, onde é transportada para os lisossomos por meio do receptor de manose-6-fosfato cátion-independente. O medicamento é então ativado no lisossomo para uma forma proteolítica da enzima rhTTP1, que age na fragmentação dos tripeptídeos do N-terminal das proteínas.²⁵⁻²⁷ O medicamento está disponível em uma solução de 30 mg/mL para infusão intracerebroventricular. A posologia recomendada é de 300 mg por infusão que leva aproximadamente 4 horas de duração, uma vez a cada duas semanas.²⁵⁻²⁸ Não há recomendação disponível para a duração do tratamento ou os critérios para interrupção.

Técnicas assépticas devem ser utilizadas durante o procedimento de infusão, para reduzir o risco de infecção. São consideradas contraindicações pacientes com complicações relacionadas ao dispositivo de acesso intraventricular ativo (por exemplo, vazamento, falha do dispositivo ou infecção relacionada ao dispositivo). Ainda, alguns eventos adversos podem ocorrer durante e após a infusão, como por exemplo: hipotensão, bradicardia, cefaleia, febre, hipersensibilidade, irritabilidade, vômito, hematoma, convulsão, reações alérgicas entre outros. A eficácia e a segurança em crianças com menos de três anos de idade não foram estabelecidas.²⁵⁻²⁸

Aspectos regulatórios

A cerliponase alfa (Brineura®) recebeu sua primeira aprovação pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em 27 de abril de 2017,²⁹ indicada para reduzir a perda da deambulação em pacientes com idade acima de três anos com diagnóstico de LCN2. Foi posteriormente aprovada pela agência europeia *European Medicines Agency* (EMA) em 30 de maio de 2017³⁰ e indicado para todas as idades. No Brasil, o registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)³¹ ocorreu em 16 julho de 2018, com indicação para crianças com LCN2 a partir dos três anos de idade, e doses inferiores foram recomendadas para pacientes com idade abaixo de três anos.

Informações econômicas

Não há registro de compras públicas da cerliponase alfa (Brineura®) no Banco de Preços em Saúde (BPS)³². Na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED/Anvisa)³³ consta um preço médio de R\$ 130.450,38 por embalagem. Cada embalagem contém dois frascos (5 ml/frasco) 30 mg/ml (150 mg/5ml) de solução para infusão e um frasco-ampola contendo 5 ml de solução de lavagem. De acordo com a posologia recomendada de 300 mg, uma vez a cada duas semanas, estima-se um custo mensal de R\$ 260.900,76 por paciente.

Disponibilidade no SUS

Atualmente, a cerliponase alfa não se encontra disponível no SUS.

Disponibilidade na Saúde Suplementar

Atualmente, a cerliponase alfa não se encontra disponível na Saúde Suplementar.

Descrição de tecnologias alternativas (comparadores)

Não há nenhum tratamento comparável à reposição enzimática com cerliponase alfa. As opções terapêuticas disponíveis atualmente para o tratamento da LCN2 são as intervenções farmacológicas sintomáticas, administradas na maioria dos casos de forma associada. Entre elas: (1) anticonvulsivantes: clobazam, clonazepam, fenobarbital, valproato, levetiracetam, lamotrigina, entre outros; (2) relaxantes musculares como o baclofeno; (3) analgésicos simples como acetaminofeno e mais potentes como metadona e morfina; (4) outros como amitriptilina, clonidina, gabapentina, pregabalina e abulterol.¹⁰

METODOLOGIA PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS

Critérios de inclusão de estudos

Tipos de participante

Pacientes de qualquer idade com diagnóstico de lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2.

Tipos de intervenção

Cerliponase alfa, isolada ou associada a outra intervenção, e em qualquer dose e esquema de aplicação.

Tipos de estudo

Planejou-se incluir estudos seguindo a ordem hierárquica de evidências: revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos randomizados, estudos não randomizados com grupo controle, estudos experimentais em humanos sem grupo controle. Neste PTC, foram incluídos apenas estudos experimentais em humanos sem grupo controle, devido à falta dos outros desenhos de estudos mais apropriados.

Desfechos

Primários

1. Qualidade de vida, avaliada por qualquer escala genérica ou específico validada, incluindo as escalas *PedsQL Parent Report*³⁴ e *EQ-5D-5L*.³⁵
2. Eventos adversos.

Secundários

1. Função neurológica, psicomotora, linguagem. Avaliadas por qualquer escala proposta para pacientes com LCN2, incluindo a Escala Clínica para CLN2.²²
2. Redução de mortalidade.
3. Melhora na acuidade visual.
4. Diminuição de crises convulsivas.

Busca por estudos

Bases de dados

- Busca eletrônica:
 - A busca eletrônica foi realizada nas seguintes bases de dados: *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR), *Cochrane Controlled Register of Trials* (CENTRAL), *Centre for Reviews Dissemination* (CRD-DARE), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), Embase, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Índice Bibliográfico Espanhol de Ciências da Saúde (IBECS), Epistemonikos.
 - Bases de dados registros de protocolos de estudos em andamento: Clinical trials.gov, WHO-ICRTP (WHO International Clinical Trials Registry Platform).
 - Bases de literatura cinzenta: OpenGrey.
- Busca manual: buscas em lista de referências relevantes e dos estudos incluídos, além de busca nos seguintes *websites* oficiais

mantidos pela empresa farmacêutica fabricante:
<https://www.brineura.com/> e <https://www.biomarin.com/>.

Estratégias de Busca

As estratégias de busca foram realizadas cruzando termos relevantes da população (lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2) com termos relevantes da intervenção (cerliponase alfa). As estratégias foram elaboradas de maneira personalizada para cada base de dados, utilizando-se o maior número de sinônimos possíveis para aumentar a sua sensibilidade. Não foram utilizadas restrições de data, linguagem ou *status* (resumo de congresso ou texto completo, por exemplo) de publicação.

As estratégias de busca para cada base de dados estão apresentadas integralmente no **Anexo I**.

Seleção dos estudos

O processo de seleção dos estudos foi realizado por dois pareceristas independentes, e qualquer divergência foi resolvida por consenso.

A seleção dos estudos foi realizada em duas fases. Na primeira fase, foram lidos os títulos e resumos das referências encontradas através da estratégia de busca e os estudos potencialmente elegíveis foram identificados. Na segunda fase, foi realizada a leitura do texto integral dos estudos potencialmente elegíveis para confirmar se de fato preenchiam o critério de inclusão.

O processo de seleção foi realizado por meio da plataforma online Rayyan (<https://rayyan.qcri.org/welcome>).³⁶

Avaliação crítica dos estudos incluídos.

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos foi realizada por meio da ferramenta *Risk of Bias (RoB) table* da Colaboração Cochrane.³⁷ Esta escolha foi realizada pois não existem ferramentas

validadas ou amplamente utilizadas para avaliação de estudos de coorte experimental sem grupo controle (estudo clínico fase 2).

A *RoB table* avalia o risco de viés dos estudos por meio de sete domínios que englobam os seguintes vieses: viés de seleção (domínios 1 e 2), viés de performance (domínio 3), viés de detecção (domínio 4), viés de atrito (domínio 5), viés de relato (domínio 6) e outros vieses (domínio 7).

Apresentação dos resultados

Os resultados dos estudos incluídos foram apresentados de maneira narrativa. Todas as análises relatadas pelos autores dos estudos incluídos foram reportadas considerando as estimativas de tamanho de efeito incluídas e dados estatísticos relevantes (medidas de dispersão, intervalos de confiança e valores de p).

Avaliação da certeza do corpo das evidências obtidas

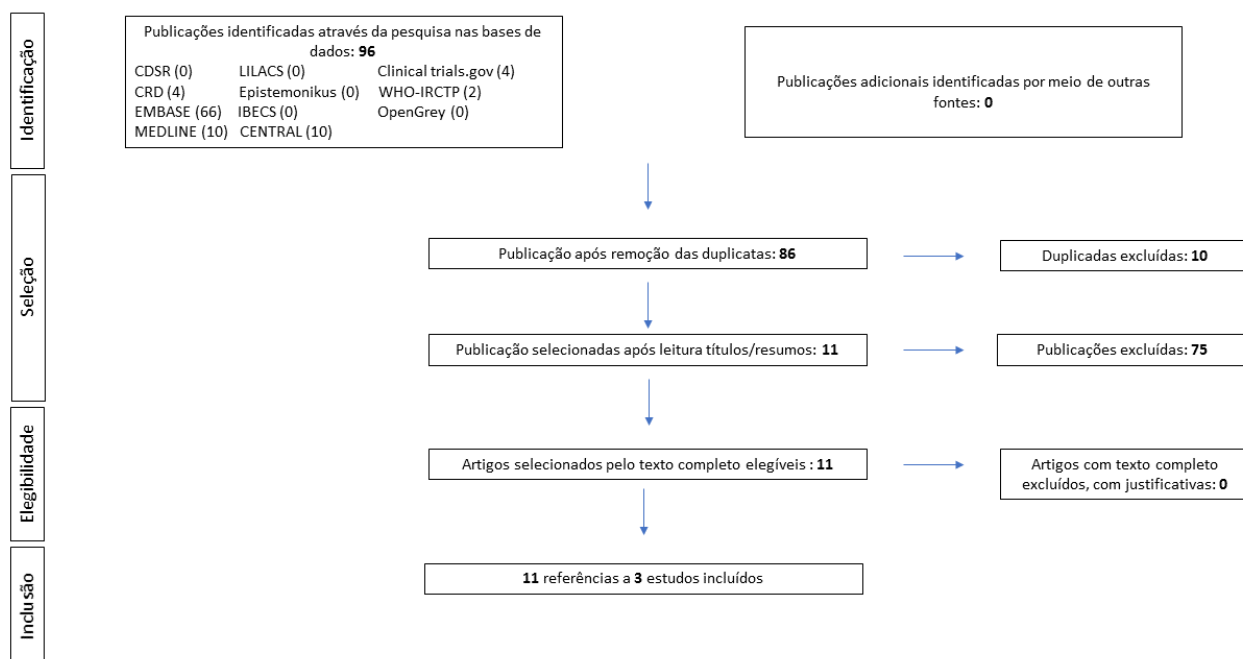
Devido à falta de estudos com grupo comparador direto, não foi realizada a avaliação da certeza do corpo das evidências obtidas por meio da metodologia GRADE.³⁸

RESULTADOS

Resultados da busca

As estratégias de busca recuperaram 96 referências. Após o processo de seleção, apenas um coorte único experimental finalizado e dois estudos em andamento foram incluídos neste PTC.³⁹⁻⁴¹ Um dos estudos em andamento⁴⁰ é uma extensão do estudo finalizado.³⁹ Os dados do estudo finalizado foram relatados em conjunto com alguns dados interinos da extensão.³⁹ O fluxograma do processo de seleção está apresentado em detalhes na **Figura 1**.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção do estudos.



Caracterização e resultados dos estudos incluídos

As caracterizações do estudo incluído e dos estudos em andamento estão apresentadas na **Tabela 1 e 2**, respectivamente. A avaliação dos desfechos de eficácia está apresentada na **Tabela 3** e um sumário dos desfechos de segurança está apresentado na **Tabela 4**.

A avaliação de efetividade do estudo incluído foi relatada em comparação com um coorte histórico, enquanto eventos adversos foram relatados apenas para o coorte experimental.³⁹

Tabela 1. Características do estudo incluído

Estudo (Autor ano)	Desenho do estudo	Período e local de realização	Participantes (n)	Intervenções	Desfechos relatados (48 semanas)	Financiamento	Número de registro do protocolo (plataforma)
Schulz 2018 ³⁹	Coorte único experimental. Uma das publicações comparou os resultados deste estudo com um controle histórico (base de dados) *	Setembro de 2013 a novembro de 2015. Estudo multicêntrico (5 centros) na Alemanha, Itália, Estados Unidos da América e Reino Unido.	- 24 pacientes (3 a 16 anos de idade) - 48 controles históricos de uma base de dados	30-300 mg de cerliponase alfa intraventricular	- Escala Clínica CLN-2 (EC-CLN2), analisada de diversas formas** - Volume de massa cinzenta por meio de ressonância magnética - Eventos adversos	Empresa farmacêutica (BioMarin); Financiamento público de agências europeias e alemãs.	NCT01907087 (clinicaltrials.gov)

*No relato principal do estudo, os autores utilizaram dados de 48 pacientes provenientes de uma base de dados como um controle histórico; **detalhado na tabela 3.

Tabela 2. Características dos estudos em andamento

Número de registro do protocolo (plataforma)	Desenho do estudo	Data planejada para a finalização	Participantes (n)	Intervenções	Desfechos planejados (240 semanas)	Financiamento	Resultados relatados
NCT02485899 (clinicaltrials.gov) ⁴⁰	Coorte único experimental (estudo clínico fase 2)	A data estimada para o fim do estudo é janeiro de 2021	- 23 pacientes (3 a 16 anos) que finalizaram o estudo incluído relatado por Schulz 2018 (NCT01907087)	300 mg de cerliponase alfa intraventricular a cada duas semanas	- Escala Clínica CLN-2 (EC-CLN2) - Função Motora e Linguagem - Qualidade de vida - Avaliação quantitativa por meio de ressonância magnética - Eventos adversos	Empresa farmacêutica (BioMarin).	Sim. Foram relatados alguns resultados interinos em conjunto com o relato do estudo finalizado NCT01907087*
NCT02678689 (clinicaltrials.gov) ⁴¹	Coorte único experimental (estudo clínico fase 2)	A data estimada para o fim do estudo é dezembro de 2023	- 15 pacientes planejados para inclusão no grupo tratamento	Cerliponase alfa intraventricular (doses e esquemas não estão claros no registro)	- Função Motora e Linguagem - Avaliação quantitativa por meio de ressonância magnética - Parâmetros séricos/laboratoriais	Empresa farmacêutica (BioMarin).	Não.

*Relatado na Tabela 3.

Tabela 3. Resultados de efetividade clínica do estudo incluído

	Estudo incluído
Desfecho de efetividade	Schulz 2018 ³⁹ (NCT01907087 e sua extensão NCT02485899)*
Qualidade de vida	Houve declínio na qualidade de vida, em 97 semanas, dos pacientes que receberam a cerliponase das seguintes escalas genéricas: <i>PedsQL Parent Report for Toddlers</i> (mudança média -5,7; DP 18,9) e na escala EQ-5D-5L (mudança média -9,9; DP 24,0).** Não há comparação com um grupo controle histórico para esta avaliação.
Escala clínica CLN2. Avaliada por taxa de resposta	Os participantes do grupo intervenção tiveram menos probabilidade de ter: • Redução de 2 pontos nos domínios motor/linguagem da EC-CLN2 (hazard ratio [HR] 0,08; intervalo de confiança de 95% [IC95] 0,02 a 0,08; p<0,001). • Redução de 2 pontos na EC-CLN2 para o domínio linguagem isolado (HR 0,15; IC95% 0,04 a 0,52; p=0,003). • Redução de 2 pontos na EC-CLN2 para o domínio motor isolado (HR 0,04; IC95% 0 a 0,29; p=0,002).
Escala clínica CLN2. Avaliada por tempo até a redução de 2 pontos nos domínios motor e linguagem da EC-CLN2	A mediana de tempo para a redução de 2 pontos na escala EC-CLN2 não foi atingida no grupo intervenção, enquanto no grupo controle histórico foi de 49,3 semanas.
Escala clínica CLN2. Avaliada por pontuação do escore	A média de redução na EC-CLN2 nos domínios motor/linguagem em 48 semanas foi de 0,27 (DP 0,35) no grupo intervenção e 2,12 (DP 0,98) no grupo controle histórico (DM 1,68; IC95% 1,29 a 2,06; p<0,001). Para a pontuação dos quatro domínios combinados, houve aumento da pontuação para o grupo intervenção +0,30 (DP 1,70) e diminuição para o grupo controle histórico -2,80 (DP 2,04) em 48 semanas. Em 96 semanas, houve um aumento de 0,40 (DP 2,08) no grupo intervenção e uma redução de 4,30 (DP 2,26) no grupo controle histórico.
Redução de mortalidade	Não avaliada.
Melhora na acuidade visual	Não relatada separadamente (apenas como domínio da EC-CLN2).
Diminuição crises convulsivas	Não relatada separadamente (apenas como domínio da EC-CLN2).

DM: Diferença de Médias; DP: Desvio-padrão; EC-CLN2: Escala Clínica CLN2; HR: Hazard Ratio; IC95%: Intervalo de Confiança de 95%; : PedsQL: Parent Report for Toddlers (questionário de qualidade de vida). *dados do estudo finalizado em 48 semanas foram reportados juntamente com análises do estudo em andamento de 240 semanas. ** dados retirados de uma avaliação da tecnologia realizada pela CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health). Os dados foram provenientes de um relato confidencial e não estão publicados em fontes primárias.

Tabela 4. Resultados de segurança clínica do estudo incluído

	Estudo incluído
Desfecho de segurança	Schulz 2018
Evento adversos graves*	Quaisquer eventos adversos graves: 20 participantes (83%)
	Morte devido a eventos adversos: 0 participantes
	Reação de hipersensibilidade: 7 participantes (29%)
	Infecção respiratória alta: 5 participantes (21%)
	Epilepsia: 4 participantes (17%)
	Faringite: 4 participantes (17%)
	Gastroenterite: 3 participantes (13%)
	Pirexia grave: 2 participantes (8%)
	Infecção relacionada ao dispositivo: 2 participantes (8%)
Evento adverso menos graves *	Convulsões: 23 participantes (96%)
	Pirexia não grave: 17 participantes (71%)
	Vômitos: 15 participantes (63%)
	Eventos de hipersensibilidade não graves: 15 participantes (63%)
	Infecção respiratória alta não grave: 13 participantes (54%)
	Nasofaringite: 10 participantes (42%)
	Rinite: 10 participantes (42%)

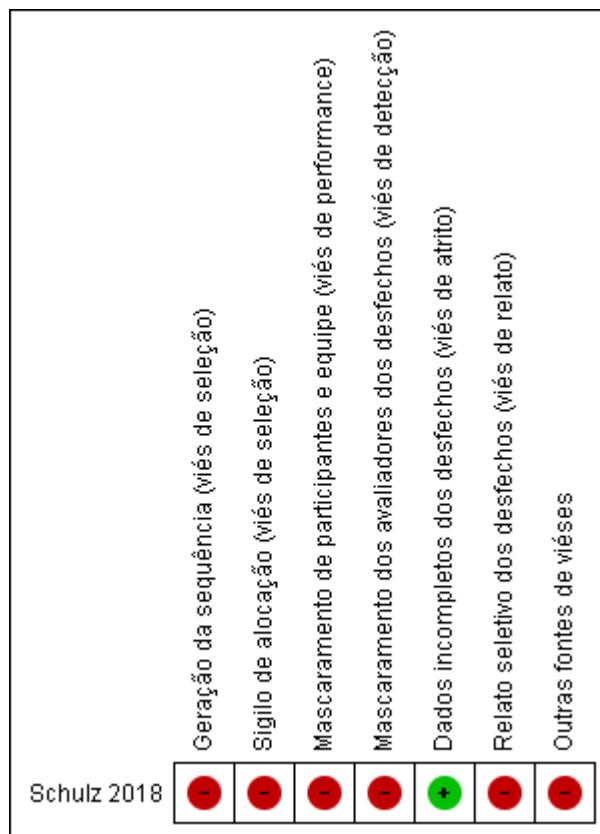
*Como definidos pelo autor do estudo

Avaliação da qualidade metodológica do estudo incluído

O sumário do risco de viés do estudo incluído está apresentado na **Figura 2**. Como o estudo não foi randomizado e nem possuiu grupo controle experimental ele foi julgado como alto risco para os domínios relacionados ao viés de seleção. Pelo fato de haver apenas uma intervenção, os vieses de performance e detecção também foram julgados como alto risco. Quanto ao viés de relato, foi julgado como alto risco pois apesar de haver protocolo publicado prospectivamente, foram realizadas várias análises em vários *time-points* e não está claro se foram ou não planejadas. Para o domínio '*outras fontes de viés*', o estudo também foi considerado como tendo alto risco pelo fato de não haver grupo controle concomitante na análise e as comparações existentes terem sido realizadas com um grupo controle histórico.

Apenas o viés de atrito foi considerado como tendo baixo risco, devido a apenas uma perda durante o seguimento (4% perdas totais).

Figura 2. Sumário da avaliação do risco de viés



Avaliação da certeza do corpo das evidências obtidas

Como não foram incluídos estudos com grupo comparador direto, não foi possível avaliar a certeza da evidência formalmente pelo meio da metodologia GRADE. Entretanto, como apenas dados de pequenos estudos experimentais com controle histórico, pode-se considerar que a certeza gerada da evidência é muito limitada e que futuros estudos podem mudar qualquer conclusão sobre a efetividade e a segurança da cerliponase alfa para o tratamento da LCN2.

RECOMENDAÇÕES

Recomendações sobre a eficácia

Baseado em apenas um coorte único experimental sem grupo comparador direto - estudo fase 2 (foi usado como comparador um coorte histórico), os participantes que

receberam a cerliponase alfa apresentaram menor progressão da doença pela avaliação da função (motora/linguagem) pela escala clínica CLN-2 do que os participantes do coorte histórico: redução de 2 pontos nos domínios motor/linguagem da EC-CLN2 (*hazard ratio*: 0,08; intervalo de confiança de 95% [IC95] 0,02 a 0,08; $p < 0,001$). Também houve uma menor média de redução na escala clínica CLN-2 no grupo intervenção quando comparado ao controle histórico (Diferença de Médias 1,68; IC95% 1,29 a 2,06; $p < 0,001$).

De modo geral, a certeza do corpo da evidência é muito limitada, pois o estudo não foi desenhado com um grupo controle concomitante, e nenhuma conclusão sólida sobre a eficácia pode ser feita.

Recomendações sobre a segurança

A avaliação da segurança também foi limitada pela ausência de estudos incluídos. Apesar de nenhuma morte ter sido relatada, 83% dos participantes que receberam a cerliponase alfa tiveram pelo menos um evento adverso grave. Entretanto, por não haver grupo controle, é incerto o quanto se pode atribuir à intervenção e não à história natural da doença. Da mesma forma para a recomendação de eficácia, a certeza do corpo da evidência é muito limitada, pois o estudo não foi desenhado com um grupo controle, e nenhuma conclusão sólida sobre a segurança pode ser feita.

Situação da Tecnologia no Brasil e no mundo

A cerliponase alfa ainda não havia sido avaliada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec) no momento de elaboração deste PTC.

A agência de avaliação de tecnologias em saúde canadense CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) avaliou a cerliponase alfa para o tratamento da LCN2 em 2019.⁴² Em uma revisão sistemática,⁴³ foram incluídos os mesmos estudos considerados por este PTC. Também foi feita uma análise econômica cuja conclusão foi a de que o uso da cerliponase não foi custo-efetiva para os parâmetros considerados.⁴⁴ No relatório final do comitê de recomendações,⁴² conclui-se que a intervenção poderia ser reembolsada para pacientes com

diagnóstico da doença e com comprometimento da escala clínica do CLN-2. Também é recomendado que o paciente seja reavaliado a cada 24 semanas, e que a cerliponase alfa deve ser descontinuada em caso de a escala clínica atingir o nível mínimo de 0 pontos. Quanto à condição de preço, é indicado que deve haver uma redução do preço da intervenção para o reembolso.⁴²

O NICE (*National Institute for Healthcare and Excellence*) do Reino Unido atualmente possui o registro de uma avaliação em andamento sobre a cerliponase alfa para LCN2.⁴⁵

CONCLUSÕES

A evidência disponível sobre a eficácia e segurança da cerliponase alfa para a LCN2 é insuficiente para qualquer conclusão sólida. Deste modo, a recomendação é INCERTA, sendo que futuros estudos podem mudar drasticamente qualquer conclusão.

REFERÊNCIAS

1. Gartlehner G, Hansen R, Nissman D, Lohr K, Carey T. Criteria for Distinguishing Effectiveness From Efficacy Trials in Systematic Reviews. Technical Review 12 (Prepared by the RTI-International–University of North Carolina Evidence-Based Practice Center under Contract No. 290-02-0016.). Rockville, MD; 2016.
2. Palmer S, Torgerson D. Definitions of efficiency. *BMJ*. 1999;318:1136.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. 4a.; 2014. doi:10.1007/s13398-014-0173-7.2
4. Gardner E, Bailey M, Schulz A, Aristorena M, Miller N, Mole SE. Mutation update: Review of TPP1 gene variants associated with neuronal ceroid lipofuscinosis CLN2 disease. *Hum Mutat*. 2019. doi: 10.1002/humu.23860.
5. Sleat DE, Gin RM, Sohar I, Wisniewski K, Sklower-Brooks S, Pullarkat RK, Palmer DN, Lerner TJ, Boustany RM, Uldall P, Siakotos AN, Donnelly RJ, Lobel P. Mutational analysis of the defective protease in classic late-infantile neuronal ceroid

lipofuscinosis, a neurodegenerative lysosomal storage disorder. *Am J Hum Genet.* 1999; 64:1511-23. doi: 10.1086/302427.

6. Schulz A, Kohlschütter A, Mink J, Simonati A, Williams R. NCL diseases - clinical perspectives. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1832(11):1801-6. doi: 10.1016/j.bbadis.2013.04.008.

7. Bellettato CM, Scarpa M. Pathophysiology of neuropathic lysosomal storage disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33:347–362.

8. Schultz ML, Tecedor L, Chang M, Davidson BL. Clarifying lysosomal storage diseases. *Trends Neurosci.* 2011;34(8):401-10. doi: 10.1016/j.tins.2011.05.006.

9. Mole SE, Cotman SL. Genetics of the neuronal ceroid lipofuscinoses (Batten disease). *Biochim Biophys Acta.* 2015;1852(10 Pt B):2237-41. doi: 10.1016/j.bbadis.2015.05.011.

10. Williams RE, Adams HR, Blohm M, Cohen-Pfeffer JL, de Los Reyes E, Denecke J, Drago K, Fairhurst C, Frazier M, Guelbert N, Kiss S, Kofler A, Lawson JA, Lehwald L, Leung MA, Mikhaylova S, Mink JW, Nickel M, Shediach R, Sims K, Specchio N, Topcu M, von Löbbecke I, West A, Zernikow B, Schulz A. Management Strategies for CLN2 Disease. *Pediatr Neurol.* 2017;69:102-12. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.034.

11. Kohlschütter A, Schulz A. CLN2 Disease (Classic Late Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis). *Pediatr Endocrinol Rev.* 2016;13(1):682-8.

12. Mole SE, Gardner E, Schulz A, Xin W W. Molecular basis of CLN2 disease: A review and classification of TPP1 gene variants reported worldwide. *Molecular Genetics and Metabolism.* 2018;123(2):S97. doi:10.1016/j.ymgme.2017.12.255.

13. Nickel M, Jacoby D, Lezius S, Down M, Simonati A, Genter F, Schulz A. Natural history of CLN2 disease: quantitative assessment of disease characteristics and rate of progression. *Neuropediatrics.* 2016;47(S1). doi: 10.1016/S2352-4642(18)30179-2.

14. Haltia M. The neuronal ceroid-lipofuscinoses: from past to present. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1762(10):850-6. doi: 10.1016/j.bbadis.2006.06.010.

15. Teixeira C, Guimaraes A, Bessa C, Ferreira MJ, Lopes L, Pinto E, Pinto R, Boustany RM, Sá Miranda MC, Ribeiro MG. Clinicopathological and molecular

characterization of neuronal ceroid lipofuscinosis in the Portuguese population. *J Neurol*. 2003;250:661-67. doi: 10.1007/s00415-003-1050-z.

16. Claussen M, Heim P, Knispel J, Goebel HH, Kohlschütter A. Incidence of neuronal ceroid-lipofuscinoses in West Germany: variation of a method for studying autosomal recessive disorders. *Am J Med Genet*. 1992;42:536-38. doi: 10.1002/ajmg.1320420422.

17. Moore SJ, Buckley DJ, MacMillan A, Marshall HD, Steele L, Ray PN, Nawaz Z, Baskin B, Frecker M, Carr SM, Ives E, Parfrey PS. The clinical and genetic epidemiology of neuronal ceroid lipofuscinosis in Newfoundland. *Clin Genet*. 2008;74(3):213-22. doi: 10.1111/j.1399-0004.2008.01054.x.

18. Uvebrant P, Hagberg B. Neuronal ceroid lipofuscinoses in Scandinavia. Epidemiology and clinical pictures. *Neuropediatrics*. 1997;28:6-8. 10.1055/s-2007-973654.

19. Fietz M, AlSayed M, Burke D, Cohen-Pfeffer J, Cooper JD, Dvořáková L, Giugliani R, Izzo E, Jahnová H, Lukacs Z, Mole SE, Noher de Halac I, Pearce DA, Poupetova H, Schulz A, Specchio N, Xin W, Miller N. 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. doi: 10.1016/j.ymgme.2016.07.011.

20. Schulz A, Miller N, Mole SE, Cohen-Pfeffer JL. Neuronal ceroid lipofuscinosis-2 (CLN2) natural history and path to diagnosis: International experts' current experience and recommendations on CLN2 disease, a type of Batten disease, resulting from TPP1 enzyme deficiency. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015;19:S119.

21. Orlin A, Sondhi D, Witmer MT, Wessel MM, Mezey JG, Kaminsky SM, Hackett NR, Yohay K, Kosofsky B, Souweidane MM, Kaplitt MG, D'Amico DJ, Crystal RG, Kiss S. Spectrum of ocular manifestations in CLN2-associated batten (Jansky-Bielschowsky) disease correlate with advancing age and deteriorating neurological function. *PLoS One*. 2013;8(8):e73128.

22. Steinfeld R, Heim P, von Gregory H, Meyer K, Ullrich K, Goebel HH, Kohlschütter A. Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: quantitative description of the clinical course in patients with CLN2 mutations. *Am J Med Genet*. 2002;112(4):347-54.

23. Nickel M, Simonati A, Jacoby D, Lezius S, Kilian D, Van de Graaf B, Pagovich OE, Kosofsky B, Yohay K, Downs M, Slasor P, Ajayi T, Crystal RG, Kohlschütter A, Sondhi D, Schulz A. Disease characteristics and progression in patients with late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2) disease: an observational cohort study. *Lancet Child & Adolescent Health*. 2018; 2(8):582-90. doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30210-4.
24. Geraets RD, Koh Sy, Hastings ML, Kielian T, Pearce DA, Weimer JM. Moving towards effective therapeutic strategies for Neuronal Ceroid Lipofuscinosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;16;11:40. doi: 10.1186/s13023-016-0414-2.
25. Brineura™(cerliponase alfa) for CLN2 Disease. Disponível em: <https://www.biomarin.com/products/brineura>. Acessado em: 10 agosto 2019
26. European Medicines Agency - europa.eu: Brineura, cerliponase alfa . Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/brineura-epar-summary-public_pt.pdf. Acessado em: 10 agosto 2019.
27. ANVISA. Consulta ao bulário eletrônico. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp#. Acessado em: 10 agosto 2019.
28. Markham A. Cerliponase Alfa: First Global Approval. *Drugs*. 2017;77(11):1247-9. doi: 10.1007/s40265-017-0771-8.
29. BioMarin Pharmaceutical. BRINEURA (cerliponase alfa): US prescribing information. 2017. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761052Orig1s000TOC.cfm. Acessado em: 10 agosto 2019.
30. European Medicines Agency. Cerliponase alfa (Brineura): summary of product characteristics 2017. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/brineura>. Acessado em: 10 agosto 2019.
31. ANVISA (Org.) Consulta ao registro do medicamento Brineura. Disponível em: <https://www.smerp.com.br/anvisa/?ac=prodDetail&anvisald=1733300030017>. Acessado em: 10 agosto 2019.

32. BRASIL. Banco de Preços em Saúde. Disponível em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>. Acessado em: 10 agosto 2019.
33. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos-CMED. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDADE_2019-08-01.pdf/ce569f1c-180d-4ebb-a140-1d006e248b4f. Acessado em: 28 agosto 2019.
34. Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. *Ambul Pediatr*. 2003;3(6):329-41.
35. van Reenen M, Janssen B. EQ-5D-5L user guide: basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. Rotterdam (NL): EuroQol Research Foundation, 2015. Disponível em: https://euroqol.org/wp-content/uploads/2016/09/EQ-5D-5L_UserGuide_2015.pdf. Acessado: 28 Agosto 2019.
36. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews* (2016) 5:210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4.
37. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: www.handbook.cochrane.org. Acessado em: 10 agosto 2019.
38. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations *BMJ* 2008; 336:924.
39. Schulz A, Ajayi T, Specchio N, de Los Reyes E, Gissen P, Ballon D, Dyke JP, Cahan H, Slasor P, Jacoby D, Kohlschütter A; CLN2 Study Group. Study of Intraventricular Cerliponase Alfa for CLN2 Disease. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1898-1907. doi: 10.1056/NEJMoa1712649
40. NCT02485899. A Multicenter, Multinational, Extension Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of BMN 190 in Patients With CLN2 Disease. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02485899>.

41. NCT02678689. A Safety, Tolerability, and Efficacy Study of Intracerebroventricular BMN 190 in Pediatric Patients < 18 Years of Age With CLN2 Disease. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02678689>.
42. CADTH Common Drug Reviews. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation: Cerliponase Alfa (Brineura — Biomarin Pharmaceutical [Canada] Inc.): Indication: For the treatment of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2) disease, also known as tripeptidyl peptidase 1 (TPP1) deficiency. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 May.
43. CADTH Common Drug Reviews. Clinical Review Report: Cerliponase Alfa (Brineura): (Biomarin Pharmaceutical (Canada) Inc.): Indication: For the treatment of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2) disease, also known as tripeptidyl peptidase 1 (TPP1) deficiency. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 Jun.
44. CADTH Common Drug Reviews. Pharmacoeconomic Review Report: Cerliponase Alfa (Brineura): (BioMarin Pharmaceutical (Canada) Inc.): Indication: For the treatment of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2) disease, also known as tripeptidyl peptidase 1 Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 Jun.
45. National Institute for Healthcare and Excellence. Cerliponase alfa for treating neuronal ceroid lipofuscinosis type 2. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-hst10008>. Acessado em: 25 de agosto 2018.

ANEXOS

Anexo 1. Estratégias de buscas para todas as bases de dados eletrônicas consideradas.

Cochrane Library (CDSR e CENTRAL)	#1 (cerliponase alfa) OR (Brineura) OR "Immature cell growth-inhibiting gene 1 protein" OR "Immature human tripeptidyl-peptidase 1" OR "Immature lysosomal pepstatin-insensitive protease" OR "Immature tripeptidyl-peptidase I" #2 MeSH descriptor: [Neuronal Ceroid-Lipofuscinoses] explode all trees #3 (Storage Diseases, Lipofuscin) OR "CLN2" OR "CLN" OR (Ceroid Lipofuscinosis, Neuronal) OR (Diseases, Lipofuscin Storage) OR (Ceroid Storage Diseases) OR (Lipofuscin Storage Diseases) OR (Storage Disease, Ceroid) OR (Lipofuscinosis, Neuronal Ceroid) OR "Neuronal Ceroid-Lipofuscinosis" OR (Storage Diseases, Ceroid) OR (Neuronal Ceroid Lipofuscinoses) OR (Storage Disease, Lipofuscin) OR (Lipofuscin Storage Disease) OR (Disease, Lipofuscin Storage) OR (Disease, Ceroid Storage) OR (Neuronal Ceroid Lipofuscinosis) OR (Ceroid Storage Disease) OR "Ceroid-Lipofuscinosis, Neuronal" OR (Diseases, Ceroid Storage) OR (Kufs Disease, Autosomal Recessive) OR (Neuronal Ceroid Lipofuscinosis, Adult) OR (Kufs Type Neuronal Ceroid Lipofuscinosis) OR (Neuronal Ceroid Lipofuscinosis, Adult Type) OR (Disease, Kuf's) OR (Amaurotic Idiocy, Adult Type) OR (Kuf's Disease) OR (Adult Neuronal Ceroid Lipofuscinosis) OR (Kufs Disease Autosomal Recessive) OR (Kuf Disease) OR (Kufs Disease) OR (Neuronal Ceroid Lipofuscinosis, Juvenile) OR (Diseases, Juvenile Batten) OR (Cerebroretinal Degenerations, Juvenile) OR "Batten-Mayou Disease" OR (Spielmeyer Disease, Vogt) OR (Batten Spielmeyer Vogt Disease) OR "Disease, Spielmeyer-Sjogren" OR (Batten Diseases, Juvenile) OR "Batten-Spielmeyer-Vogt Disease" OR (Batten Mayou Disease) OR (Disease, Juvenile Batten) OR (Juvenile Batten Disease) OR (Spielmeyer Vogt Disease) OR (Batten Disease, Juvenile) OR (Juvenile Cerebroretinal Degenerations) OR (Batten Disease) OR (Vogt Spielmeyer Disease) OR "Spielmeyer-Vogt Disease" OR (Juvenile Cerebroretinal Degeneration) OR (Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Juvenile Type) OR (Cerebroretinal Degeneration, Juvenile) OR (Juvenile Batten Diseases) OR (Juvenile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis) OR "Vogt-Spielmeyer Disease" OR (Disease, Vogt Spielmeyer) OR (Spielmeyer Sjogren Disease) OR "Disease, Vogt-Spielmeyer" OR "Spielmeyer-Sjogren Disease" OR "Santavuori-Haltia Disease" OR "Santavuori Haltia Disease" OR (Neuronal Ceroid Lipofuscinosis, Infantile) OR (Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis) OR (Jansky Bielschowsky Disease) OR "Neuronal Ceroid Lipofuscinosis, Late-Infantile" OR (Neuronal Ceroid Lipofuscinosis, Late Infantile) OR "Late-Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis" OR "Jansky-Bielschowsky Disease" OR (Kufs Disease, Autosomal Dominant) OR (Ceroid Lipofuscinosis, Neuronal, Parry Type) #4 #2 OR #3 #5 #1 AND #4 In: Cochrane Reviews, Trials, Other Reviews
Centre for Reviews	#1 (cerliponase alfa) OR (Brineura) #2 (Neuronal Ceroid-Lipofuscinoses) OR (Neuronal Ceroid Lipofuscinoses) OR

Dissemination (CRD) – DARE/HTA/NHS EED	CLN2 OR CLN OR LCN OR LCN2 #3 #1 AND #2
Epistemonikos	#1 (cerliponase alfa) OR (Brineura) #2 (Neuronal Ceroid-Lipofuscinoses) OR (Neuronal Ceroid Lipofuscinoses) OR CLN2 OR CLN OR LCN OR LCN2 #3 #1 AND #2
MEDLINE (via PubMed)	#1 "cerliponase alfa" [Supplementary Concept] OR (cerliponase alfa) OR (Brineura) OR "Immature cell growth-inhibiting gene 1 protein" OR "Immature human tripeptidyl-peptidase 1" OR "Immature lysosomal pepstatin-insensitive protease" OR "Immature tripeptidyl-peptidase I" #2 "Neuronal Ceroid-Lipofuscinoses"[Mesh] OR "LCN" OR "LCN2" OR "CLN2" OR "CLN" OR (Neuronal Ceroid-Lipofuscinoses) OR (Ceroid-Lipofuscinosis, Neuronal) OR (Lipofuscinosis, Neuronal Ceroid) OR (Lipofuscin Storage Disease) OR (Disease, Lipofuscin Storage) OR (Diseases, Lipofuscin Storage) OR (Lipofuscin Storage Diseases) OR (Storage Disease, Lipofuscin) OR (Storage Diseases, Lipofuscin) OR (Ceroid Storage Disease) OR (Ceroid Storage Diseases) OR (Disease, Ceroid Storage) OR (Diseases, Ceroid Storage) OR (Storage Disease, Ceroid) OR (Storage Diseases, Ceroid) OR (Neuronal Ceroid Lipofuscinosis) OR (Ceroid Lipofuscinosis, Neuronal) OR (Neuronal Ceroid Lipofuscinoses) OR (Neuronal Ceroid-Lipofuscinosis) OR (Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis) OR (Santavuori-Haltia Disease) OR (Santavuori Haltia Disease) OR (Neuronal Ceroid Lipofuscinosis, Infantile) OR (Juvenile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis) OR (Vogt-Spielmeyer Disease) OR (Disease, Vogt-Spielmeyer) OR (Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Juvenile Type) OR (Juvenile Batten Disease) OR (Batten Disease, Juvenile) OR (Batten Diseases, Juvenile) OR (Disease, Juvenile Batten) OR (Diseases, Juvenile Batten) OR (Juvenile Batten Diseases) OR (Juvenile Cerebroretinal Degeneration) OR (Cerebroretinal Degeneration, Juvenile) OR (Cerebroretinal Degenerations, Juvenile) OR (Juvenile Cerebroretinal Degenerations) OR (Batten Disease) OR (Batten-Mayou Disease) OR (Batten Mayou Disease) OR (Spielmeyer-Vogt Disease) OR (Spielmeyer Vogt Disease) OR (Neuronal Ceroid Lipofuscinosis, Juvenile) OR (Spielmeyer-Sjogren Disease) OR (Disease, Spielmeyer-Sjogren) OR (Spielmeyer Sjogren Disease) OR (Batten-Spielmeyer-Vogt Disease) OR (Batten Spielmeyer Vogt Disease) OR (Vogt Spielmeyer Disease) OR (Disease, Vogt Spielmeyer) OR (Spielmeyer Disease, Vogt) OR (Adult Neuronal Ceroid Lipofuscinosis) OR (Kuf's Disease) OR (Disease, Kuf's) OR (Kuf Disease) OR (Kufs Type Neuronal Ceroid Lipofuscinosis) OR (Amaurotic Idiocy, Adult Type) OR (OR (Neuronal Ceroid Lipofuscinosis, Adult Type) OR (Neuronal Ceroid Lipofuscinosis, Adult) OR (Kufs Disease, Autosomal Recessive) OR (Kufs Disease) OR (Kufs Disease Autosomal Recessive) OR (Ceroid Lipofuscinosis, Neuronal, Parry Type) OR (Kufs Disease, Autosomal Dominant) OR (Late-Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis) OR (Neuronal Ceroid Lipofuscinosis, Late Infantile) OR (Neuronal Ceroid Lipofuscinosis, Late-Infantile) OR (Jansky-Bielschowsky Disease) OR (Jansky Bielschowsky Disease)

	#3 #1 AND #2
LILACS and IBECS (via BVSsalud)	#1 (cerliponase alfa) OR (Brineura) OR (Immature cell growth-inhibiting gene 1 protein) OR (Immature human tripeptidyl-peptidase 1) OR (Immature lysosomal pepstatin-insensitive protease) OR (Immature tripeptidyl-peptidase I) #2 MH:"Lipofuscinoses Ceroides Neuronais" OR MH:"Neuronal Ceroid-Lipofuscinoses" OR MH:"Lipofuscinosis Ceroideas Neuronales" OR MH:C10.574.500.550\$ OR MH:C16.320.400.600\$ OR MH:C16.320.565.398.641.509\$ OR MH:C18.452.584.687.509\$ OR MH:C18.452.648.398.641.509\$ OR (Lipofuscinoses Ceroides Neuronais) OR "CLN2" OR "LCN2" OR (Doença de Batten) OR (Doença de Jansky-Bielschowsky) OR (Doença de Kufs) OR (Doença de Santavuori-Haltia) OR (Doença de Spielmeyer-Vogt) OR (Lipofuscinose Neuronal Ceroide) OR (Lipofuscinosis Ceroideas Neuronales) OR (Enfermedad de Batten) OR (Enfermedad de Jansky-Bielschowsky) OR (Enfermedad de Kufs) OR (Enfermedad de Santavuori-Haltia) OR (Enfermedad de Spielmeyer-Vogt) OR (Lipofuscinosis Neuronal Ceroide) OR (Neuronal Ceroid-Lipofuscinoses) OR (Adult Neuronal Ceroid Lipofuscinosis) OR (Amaurotic Idiocy, Adult Type) OR (Batten Disease) OR (Batten Disease, Juvenile) OR (Batten Diseases, Juvenile) OR (Batten Mayou Disease) OR (Batten Spielmeyer Vogt Disease) OR (Batten-Mayou Disease) OR (Batten-Spielmeyer-Vogt Disease) OR (Cerebroretinal Degeneration, Juvenile) OR (Cerebroretinal Degenerations, Juvenile) OR (Ceroid Lipofuscinosis, Neuronal, Parry Type) OR (Ceroid Storage Disease) OR (Ceroid Storage Diseases) OR (Ceroid-Lipofuscinosis, CLN3-Related Neuronal) OR (Ceroid-Lipofuscinosis, Neuronal) OR (Disease, Ceroid Storage) OR (Disease, Juvenile Batten) OR (Disease, Kuf's) OR (Disease, Lipofuscin Storage) OR (Disease, Spielmeyer-Sjogren) OR (Disease, Vogt Spielmeyer) OR (Disease, Vogt-Spielmeyer) OR (Diseases, Ceroid Storage) OR (Diseases, Juvenile Batten) OR (Diseases, Lipofuscin Storage) OR (Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis) OR (Jansky Bielschowsky Disease) OR (Jansky-Bielschowsky Disease) OR (Juvenile Batten Disease) OR (Juvenile Batten Diseases) OR (Juvenile Cerebroretinal Degeneration) OR (Juvenile Cerebroretinal Degenerations) OR (Juvenile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis) OR (Kuf Disease) OR (Kuf's Disease) OR (Kufs Disease) OR (Kufs Disease Autosomal Recessive) OR (Kufs Disease, Autosomal Dominant) OR (Kufs Disease, Autosomal Recessive) OR (Kufs Type Neuronal Ceroid Lipofuscinosis) OR (Late-Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis) OR (Lipofuscin Storage Disease) OR (Lipofuscin Storage Diseases) OR (Lipofuscinosis, Neuronal Ceroid) OR (Neuronal Ceroid Lipofuscinoses) OR (Neuronal Ceroid Lipofuscinosis) OR (Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Juvenile Type) OR (Neuronal Ceroid Lipofuscinosis, Adult) OR (Neuronal Ceroid Lipofuscinosis, Adult Type) OR (Neuronal Ceroid Lipofuscinosis, Infantile) OR (Neuronal Ceroid Lipofuscinosis, Juvenile) OR (Neuronal Ceroid Lipofuscinosis, Late Infantile) OR (Neuronal Ceroid Lipofuscinosis, Late-Infantile) OR (Santavuori Haltia Disease) OR (Santavuori-Haltia Disease) OR (Spielmeyer Disease, Vogt) OR (Spielmeyer Sjogren Disease) OR (Spielmeyer Vogt Disease) OR (Spielmeyer-Sjogren Disease) OR (Spielmeyer-Vogt Disease) OR (Storage Disease, Ceroid) OR

	(Storage Disease, Lipofuscin) OR (Storage Diseases, Ceroid) OR (Storage Diseases, Lipofuscin) OR (Vogt Spielmeier Disease) OR (Vogt-Spielmeier Disease) #3 #1 AND #2 #4 in LILACS or IBECS
OpenGrey	#1 (cerliponase alfa) OR (Brineura)
EMBASE Via Elsevier)	#1 'tripeptidyl peptidase i'/exp OR 'brineura' OR 'cerliponase alfa' OR 'tripeptidyl peptidase 1' OR 'tripeptidyl peptide hydrolase i' OR 'tripeptidylpeptidase 1' OR 'tripeptidylpeptidase i' OR 'tripeptidylpeptide hydrolase i' #2 'neuronal ceroid lipofuscinosis'/exp OR 'neuronal ceroid-lipofuscinoses' OR 'neuronal ceroid-lipofuscinosis' OR 'neuronal ceroid lipofuscinosis' OR 'neuronal ceroidosis' OR 'ncl2' OR 'batten disease' OR 'ceroid storage diseases' #3 #1 AND #2 #4 #3 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)
Clinical trials.gov	In <i>Condition or disease</i> #1 (Neuronal Ceroid-Lipofuscinoses) OR (Neuronal Ceroid Lipofuscinoses) OR CLN2 OR CLN OR LCN OR LCN2 In <i>Other terms</i> #2 (cerliponase alfa) OR (Brineura) #3 #1 AND #2
WHO-ICRTP	In <i>Condition</i> #1 (Neuronal Ceroid-Lipofuscinoses) OR (Neuronal Ceroid Lipofuscinoses) OR CLN2 OR CLN OR LCN OR LCN2 In <i>Intervention</i> #2 (cerliponase alfa) OR (Brineura)