



IGNORANTIA NOCET

## Brineura<sup>®</sup> (cerliponaza alfa) w leczeniu chorych z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2

Analiza problemu decyzyjnego  
Wersja 1.1

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Rejtana 17/5  
02 - 516 Warszawa  
Tel. 22 542 41 54  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

Przygotowano dla:  
BioMarin Pharmaceutical Sp. z o. o.

Warszawa, 5.04.2019 r.

Osoby do kontaktu:

### **Cezary Pruszko**

tel.: +48 602 10 44 55  
[cezary.pruszko@mahta.pl](mailto:cezary.pruszko@mahta.pl)

### **Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
[michal.jachimowicz@mahta.pl](mailto:michal.jachimowicz@mahta.pl)

### **MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-516  
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie  
Rejonowym dla m.st. Warszawy,  
XIII Wydział Gospodarczy  
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173  
NIP: 521-352-90-98  
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:  
5 000,00 PLN  
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:  
mBank  
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Analiza problemu decyzyjnego została zaktualizowana 5 kwietnia 2019 roku w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4331.6.2019.JM.KP.ALW.KMu.2. Pierwotnie analiza została zakończona 23 października 2018 roku.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Koncepcja analizy;</li> <li>⊗ Kontrola jakości;</li> <li>⊗ Kontrola merytoryczna.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Opis problemu zdrowotnego;</li> <li>⊗ Oszacowanie liczebności populacji;</li> <li>⊗ Wyszukiwanie i opis wytycznych;</li> <li>⊗ Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych;</li> <li>⊗ Analiza finansowa;</li> <li>⊗ Opis wyboru komparatorów;</li> <li>⊗ Opis komparatorów;</li> <li>⊗ Opis spodziewanych efektów zdrowotnych.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Opis problemu zdrowotnego;</li> <li>⊗ Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji finansowych;</li> <li>⊗ Opis interwencji;</li> <li>⊗ Analiza finansowa;</li> <li>⊗ Opis komparatorów.</li> </ul>

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

### Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy BioMarin Pharmaceutical Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<a href="#"><u>Indeks skrótów</u></a> .....	5
<a href="#"><u>Streszczenie</u></a> .....	7
<a href="#"><u>1. Cel analizy</u></a> .....	12
<a href="#"><u>2. Metodyka</u></a> .....	12
<a href="#"><u>3. Problem zdrowotny</u></a> .....	13
<a href="#"><u>3.1. Wybór populacji docelowej</u></a> .....	13
<a href="#"><u>3.2. Definicja</u></a> .....	13
<a href="#"><u>3.3. Etiologia i patogenezę</u></a> .....	14
<a href="#"><u>3.4. Rozpoznawanie</u></a> .....	14
<a href="#"><u>3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie</u></a> .....	15
<a href="#"><u>3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny</u></a> .....	15
<a href="#"><u>3.5.2. Naturalna progresja choroby</u></a> .....	15
<a href="#"><u>3.5.3. Monitorowanie postępów choroby</u></a> .....	18
<a href="#"><u>3.5.4. Charakterystyka klinicznej progresji CLN2</u></a> .....	27
<a href="#"><u>3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą</u></a> .....	28
<a href="#"><u>3.7. Aktualne postępowanie medyczne</u></a> .....	30
<a href="#"><u>3.7.1. Wytyczne kliniczne opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu ceroidolipofuscynozy neuronalnej</u></a> .....	30
<a href="#"><u>3.7.2. Rekomendacje AOTMiT</u></a> .....	34
<a href="#"><u>3.7.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce</u></a> .....	34

---

---

<u>3.7.4. Analiza sposobu finansowania w Polsce zalecanych opcji terapeutycznych</u>	35
<b><u>4. Interwencja – cerliponaza alfa</u></b>	<b>47</b>
<u>4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania cerliponazy alfa</u>	49
<b><u>5. Komparatory</u></b>	<b>51</b>
<u>5.1. BSC</u>	53
<b><u>6. Efekty zdrowotne</u></b>	<b>76</b>
<b><u>7. Rodzaj i jakość dowodów</u></b>	<b>77</b>
<b><u>8. Kierunki analiz</u></b>	<b>80</b>
<u>8.1. Analiza kliniczna</u>	80
<u>8.2. Analiza ekonomiczna</u>	81
<u>8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia</u>	82
<b><u>9. Załączniki</u></b>	<b>84</b>
<u>9.1. Projekt Programu lekowego</u>	84
<u>9.2. Wyniki badania ankietowego</u>	87
<u>9.2.1. Ekspert 1 [REDACTED]</u>	88
<u>9.2.2. Ekspert 2 – [REDACTED]</u>	97
<u>9.3. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi         wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ</u>	106
<b><u>10. Spis tabel</u></b>	<b>107</b>
<b><u>11. Bibliografia</u></b>	<b>108</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
ASMR	fr. <i>Amelioration du Service Medical Rendu</i> – ocena korzyści terapeutycznych
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna
CEN	procedura centralna
CER	cerliponaza alfa
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CLN	ang. <i>neuronal ceroid lipofuscinosis</i> – ceroidolipofuscynoza neuronalna
CLN2	ang. <i>neuronal ceroid lipofuscinosis type 2</i> – ceroidolipofuscynoza neuronalna typu 2
CLN2 QoL	ang. <i>CLN2 Quality of Life Questionnaire</i> – kwestionariusz oceny jakości życia w CLN2
DCP	procedura zdecentralizowana
EKG	elektrokardiogram
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. Leków
EQ-5D	ang. <i>Euro-Quality of Life Questionnaire</i> – kwestionariusz oceny jakości życia
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FVC	ang. <i>Forced Vital Capacity</i> – natężona pojemność życiowa
G-BA	niem. <i>Gemeinsame Bundesausschuss</i> – agencja oceny technologii medycznych w Niemczech
GABA	ang. <i>gamma-Aminobutyric acid</i> – kwas gamma-aminomasłowy
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HRQL	ang. <i>health-related quality of life</i> – jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp ćwiartkowy
ITQoL	ang. <i>Infant Toddler Quality of Life</i> – skala oceny jakości życia dla niemowląt
ML CLN2	ang. <i>motor-language CLN2 scale</i> – skala CLN2 oceniająca funkcje motoryczne i językowe
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – rezonans magnetyczny
MRP	procedura wzajemnego uznania
MZ	Minister Zdrowia
NAR	procedura narodowa
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii

Skrót	Rozwinięcie
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NMDA	kwas N-metylo-D-asparaginowy
PedsQL	ang. <i>The Pediatric Quality of Life Model</i> – pediatryczny model jakości życia
PesdQL FIM	<i>PedsQL™ Family Impact Module Version 2.0</i> – kwestionariusz oceny wpływu choroby na rodzinę
PedsQL GCS	<i>PedsQL™ Generic Core Scales Version 4.0</i> – pediatryczny model jakości życia wersja 4.0
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
rhTPP1	ang. <i>recombinant human tripeptidyl peptidase-1</i> – rekombinowana forma ludzkiej tripeptydylopeptydazy 1
TPP1	ang. <i>tripeptidyl peptidase 1</i> – tripeptydylo-peptydaza 1
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

---

## Streszczenie

Celem APD dla leku Brineura® (cerliponaza alfa) stosowanego w leczeniu chorych z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2 (CLN2, ang. *neuronal ceroid lipofuscinosis type 2*) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

### METODYKA

W ramach analizy problemu decyzyjnego przedstawiono: opis problemu zdrowotnego, wskaźników epidemiologicznych oraz opis technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka).

### WYNIKI

#### Problem zdrowotny

Neuronalna ceroidolipofuscynoza typu 2 (CLN2, ang. *late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis type 2*) zaliczana jest do grupy chorób neurodegeneracyjnych – ceroidolipofuscynoz neuronalnych. Jest to ultra rzadka (wskaźnik zapadalności wynosi około 0,5/100 000 osób), dziedziczna choroba genetyczna o ciężkim przebiegu, prowadząca do przedwczesnego zgonu. Podłożem ciężkich zaburzeń jest mutacja genetyczna prowadząca do niedoboru enzymu tripeptydylo-peptydazy 1, co powoduje odkładanie się szkodliwego produktu metabolicznego (lipofuscyny) w obrębie neuronów oraz w siatkówce, a w konsekwencji neurodegenerację, niepełnosprawność oraz zgon.

CLN2 znana jest również pod nazwą: choroba Jansky'ego-Bielschowsky'ego. Neuronalne ceroidolipofuscynozy według Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD, ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) klasyfikuje się do grupy ICD-10: E75.4.

CLN2 charakteryzuje się przewidywalnym, postępującym klinicznym przebiegiem z drgawkami i upośledzeniem funkcji językowych i motorycznych. Chorzy z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2 są zazwyczaj unieruchomieni w łóżku już w wieku 6 lat. Niepełnosprawność spowodowana chorobą jest znaczna, a dzieci potrzebują całodobowej opieki. Przeciętna długość życia mieści się w przedziale od 8 do 12 lat. Biorąc pod uwagę ciężki, wręcz

---

piorunujący przebieg choroby, jej występowanie ma ogromny wpływ na funkcjonowanie całej rodziny. Opiekunowie dziecka, a także osoby z najbliższego otoczenia doświadczają znacznego obciążenia psychicznego, społecznego oraz finansowego.

### Aktualne postępowanie medyczne

Nie jest obecnie finansowana w Polsce żadna terapia zarejestrowana w leczeniu CLN2, wpływająca na podłoże choroby, czy spowolnienie jej progresji u chorych dzieci. Aktualnie jedyną formą leczenia jest postępowanie wspomagające oraz leczenie paliatywne, tzw. BSC (ang. *best supportive care*). Celem BSC jest redukcja nasilenia występujących objawów oraz poprawa jakości życia chorych. Objawy padaczki, niedożywienie, refluks żołądkowo-przełykowy, depresja, niepokój, spastyczność czy objawy parkinsonizmu i dystonii są w dużym stopniu kontrolowane poprzez stosowanie odpowiednich leków oraz terapii. Dzieci z CLN2 często otrzymują terapię wielolekową, wymagającą ostrożnego dostosowania schematu dawkowania poszczególnych leków ze względu na ryzyko interakcji leków względem siebie. Leczenie powinno zostać rozpoczęte natychmiast po potwierdzeniu rozpoznania. Niemniej jednak pomimo stosowania leczenia objawowego, chorzy cierpią z powodu pogłębiania się niepełnosprawności związanej z progresją choroby i prowadzącej do przedwczesnego zgonu.

[Redacted text block]

Powyższe leki stanowią jedynie przykłady stosowanych terapii. Należy zwrócić uwagę, iż leczenie objawowe, wspomagające należy dostosować indywidualnie do obrazu klinicznego choroby i jest zróżnicowane w zależności od praktyki klinicznej w danym kraju.

### Wybór populacji docelowej

Wskazanie do stosowania cerliponazy alfa rozpatrywane we wniosku refundacyjnym pokrywa się ze wskazaniem określonym na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Brineura®* i obejmuje chorych z rozpoznaniem CLN2.



---

We wskazaniu analizowanym w niniejszym raporcie, oceniana technologia ma być dostępna w ramach nowego programu lekowego.



### Interwencja

Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia będzie produkt leczniczy Brineura® stosowany jako terapia dodana o najwyższym standardzie (terapia podstawowa w połączeniu BSC). Cerliponaza alfa stanowi pierwszą i jedyną zarejestrowaną technologię o udowodnionej skuteczności w leczeniu chorych z CLN2. Lek ten jest rekombinowaną formą ludzkiej tripeptydylopeptydazy 1 (rhTPP1, ang. *recombinant human tripeptidyl peptidase-1*). Podawana chorym z CLN2 uzupełnia wrodzone niedobory tego enzymu, którego nieodpowiednie stężenie prowadzi do neurodegeneracji, utraty funkcji neurologicznych i zgonu w dzieciństwie. CLN2 uznawana jest za chorobę rzadką. Z uwagi na udowodnione korzyści terapii lekiem Brineura® 12 marca 2013 roku lek ten otrzymał status leku sierociego.

Produkt leczniczy Brineura® podaje się do płynu mózgowo-rdzeniowego przez infuzję za pomocą wszczepionego chirurgicznie zbiornika i cewnika (urządzenie podające do komory mózgowej).

### Komparatory

W ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, która stanowi tzw. istniejącą praktykę. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję. Zgodnie z aktualną wiedzą, nie istnieją obecnie żadne zarejestrowane alternatywne technologie medyczne o udowodnionej skuteczności leczenia we wnioskowanym wskazaniu. Biorąc pod wszystkie informacje poddane ocenie w analizie problemu decyzyjnego ustalono, iż potencjalnym komparatorem dla opiniowanej technologii medycznej jest **podawanie BSC, którego głównymi obszarami terapeutycznymi jest leczenie objawów padaczki, dystonii, mioklonii, spastyczności, a także dolegliwości bólowych, zaburzeń funkcji wydzielniczych czy zaburzeń oddychania, snu i odżywiania.**

---

---

## Efekty zdrowotne

Na podstawie zgromadzonych danych uznano za zasadne przeprowadzenie dalszych analiz na podstawie punktów końcowych odnoszących się do oceny progresji choroby, jakości życia oraz oceny profilu bezpieczeństwa. Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie wpływu na progresję choroby) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

## Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonego komparatora. Przegląd zostanie wykonany zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań oraz zasadami Cochrane*.

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS. Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych. Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dostępne dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

## Wnioski

W ramach analizy klinicznej przedstawione zostaną wyniki dla porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa cerliponazy alfa względem BSC.

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla cerliponazy alfa zostało opublikowane jedno badanie kliniczne w postaci publikacji pełnotekstowej – badanie *Schulz 2018*. Pozwala ono na przeprowadzenie oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania cerliponazy alfa w populacji chorych z CLN2, a także porównanie wyników dla grupy CER z danymi pochodzącymi z historycznej grupy kontrolnej (porównanie wyników chorych

---

---

poddanych enzymatycznej terapii zastępczej vs chorych, którym nie podawano aktywnego leczenia). Nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych dla CER z kontrolowaną grupą placebo.

Z uwagi na ciężki i szybko postępujący charakter CLN2, a także uwzględniając fakt, iż u każdego chorego konieczne jest chirurgiczne założenie cewnika do infuzji do komory mózgowej (sposób podawania cerliponazy alfa), jako nieetyczne należałoby uznać projektowanie badań z grupą kontrolną placebo. Dlatego też celem niniejszego raportu będzie przede wszystkim przedstawienie wszelkich danych pozwalających na ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa cerliponazy alfa w populacji docelowej oraz porównawcze zestawienie danych z danymi zawierającymi opis naturalnego przebiegu choroby (historyczna grupa kontrolna).

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa, w której wykorzystane będą dane pochodzące ze źródeł tj. URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja ds. Leków), FDA (Agencja ds. Żywności i Leków).

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Brineura® (cerliponaza alfa) u chorych z CLN2, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach *Programu Lekowego*. Zostanie ona oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych technologii u chorych z populacji docelowej.

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Brineura® (cerliponaza alfa) u chorych z CLN2, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach *Programu Lekowego*. Rozpatrzone zostaną dwa scenariusze: istniejący oraz nowy, po objęciu wnioskowanej interwencji finansowaniem. Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Brineura® w przedstawionym wskazaniu.

---

---

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Brineura® (CER, cerliponaza alfa) stosowanego w leczeniu chorych z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2 (CLN2, ang. *neuronal ceroid lipofuscinosis type 2*) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

## 2. Metodyka

W *Rozporządzeniu z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

- ⊗ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- ⊗ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka):

- ⊗ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
  - ⊗ proponowana interwencja (I);
  - ⊗ proponowane komparatory (C);
-

- ⊗ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- ⊗ rodzaj włączanych badań (S).

## 3. Problem zdrowotny

### 3.1. Wybór populacji docelowej

Populację docelową dla preparatu Brineura<sup>®</sup> (cerliponaza alfa), określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Brineura<sup>®</sup>* [15], stanowią chorzy z potwierdzonym rozpoznaniem ceroidolipofuscynozy neuronalnej typu 2.



### 3.2. Definicja

Neuronalne ceroidolipofuscynozy (CLN, ang. *neuronal ceroid lipofuscinosis*) stanowią heterogenną grupę chorób neurodegeneracyjnych, charakteryzujących się akumulacją (spichrzeniem) lipofuscyny w komórkach nerwowych i innych tkankach organizmu [67].

Ceroidolipofuscynozą późnoniemowlęcą (CLN2, ang. *late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis type 2*) znana jest również pod nazwą: choroba Jansky'ego-Bielschowsky'ego [84]. W odniesieniu do neuronalnych ceroidolipofuscynoz, w tym postaci późno niemowlęcej, stosowany w literaturze podmiotu był również czasami termin choroba Battena. Obejmuje on jednak wszystkie grupy ceroidolipofuscynoz i nie odnosi się wyłącznie do CLN2 [71, 72].

Neuronalne ceroidolipofuscynozy według Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD, ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) klasyfikuje się do grupy ICD-10: E75.4 [103].

CLN2 jest dziedziczną chorobą spowodowaną niedoborem tripeptydylo-peptydazy 1 (TPP1, ang. *tripeptidyl peptidase 1*). Polega ona na odkładaniu się w tkance nerwowej szkodliwego produktu metabolicznego, co prowadzi do uszkodzenia neuronów i komórek siatkówki [101].

---

### 3.3. Etiologia i patogeneza

CLN2 jest chorobą dziedziczną autosomalnie recesywnie [3, 72]. Oznacza to, że w 11. chromosomie występuje mutacja w genie CLN2, a obydwój rodzice dziecka są nosicielami [3]. Gen CLN2 odpowiada za produkcję TPP1 [75, 85]. Niedobór TPP1 powoduje nadmierne odkładanie się lipofuscyny w neuronach i siatkówce, co uniemożliwia ich prawidłowe funkcjonowanie [3, 67].

Do tej pory zidentyfikowano 116 mutacji powodujących tę chorobę, za zdecydowaną większość przypadków odpowiadają jednak dwie z nich: c.509-1G>C oraz c.622C>T [101]. Jednakże nie potwierdzono żadnych korelacji pomiędzy fenotypem, a genotypem (rodzajem mutacji) u chorych.

### 3.4. Rozpoznawanie

Wczesne rozpoznanie CLN2 ma zasadnicze znaczenie w celu zapewnienia optymalnej opieki chorym i ich rodzinom, jest jednak utrudnione ze względu na niski poziom świadomości jej występowania oraz niespecyficzne objawy początkowe. Najczęściej chorobę stwierdza się po 2-3 latach od wystąpienia pierwszych jej objawów. Niektóre dzieci w początkowym okresie choroby mogą zostać skierowane na zajęcia logopedyczne lub mogą być leczone w kierunku epilepsji [101].

W celu potwierdzenia rozpoznania CLN2 zaleca się wykonanie badań laboratoryjnych wykazujących deficyt aktywności enzymu TPP1 (w leukocytach, fibroblastach, w suchej kropli krwi lub w ślinie), a następnie analizy molekularnej, która umożliwi wykrycie mutacji patogenicznej w każdym allelu genu TPP1/CLN2. Jeżeli nie ma możliwości wykonania tych dwóch badań w celu postawienia diagnozy zaleca się wykonanie badania wykazującego deficyt aktywności enzymu TPP1 w leukocytach lub fibroblastach albo wykrycie dwóch mutacji patogenicznych *trans* w genie TPP1/CLN2 [62].

---

## **3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie**

### **3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny**

Przebieg CLN2 charakteryzuje się przewidywalnym klinicznym przebiegiem z drgawkami i upośledzeniem funkcji motorycznych oraz językowych [101]. Przez pierwszy okres życia dzieci rozwijają się prawidłowo, po czym następuje gwałtowne pogorszenie choroby [75, 85]. Do najczęstszych początkowych objawów należą: opóźniony rozwój mowy oraz drgawki. Objawy te występują zazwyczaj w wieku od dwóch do czterech lat. Opóźnienie rozwoju mowy może poprzedzać wystąpienie drgawek. Drgawki na ogół występują bez wyraźniej przyczyny, chociaż zdarzają się także drgawki gorączkowe. Do początkowych objawów należą również ataksja tułowia i kończyn, zaburzenia zachowania oraz inne opóźnienia rozwojowe. Napady drgawek mogą mieć charakter polimorficzny (np. uogólnione napady toniczno-kloniczne, miokloniczne, atoniczne) i zwykle są lekooporne. Po wystąpieniu drgawek następuje gwałtowne pogorszenie funkcji poznawczych i motorycznych trwające od dwóch do trzech lat, prowadzące do utraty mowy oraz zdolności poruszania się przed ukończeniem szóstego roku życia. Rozwijają się zaburzenia ruchu, zwłaszcza mioklonie, dystonia i spastyczność mięśni. Mioklonie znacznie utrudniają sen i odpoczynek, a ich leczenie jest szczególnie trudne. Charakterystyczne jest również występowanie zaburzeń snu i objawów behawioralnych. Pogorszenie wzroku często rozpoznawane jest w późniejszym wieku. Ostatecznie chorzy tracą wzrok w wieku 7-10 lat. Wraz z postępowaniem choroby dzieci tracą również umiejętność połykania i muszą być karmione przez gastrostomię. Zgon stwierdza się najczęściej między 8 a 12 rokiem życia [90, 101].

### **3.5.2. Naturalna progresja choroby**

W oparciu o dane literaturowe (badania kliniczne i przeglądy) możliwe jest przedstawienie spójnego oraz przewidywalnego obrazu naturalnego przebiegu choroby:

- ⊕ w wieku 2-4 lat pojawiają się u chorych drgawki i ataksja poprzedzone przez opóźnienie rozwoju mowy;
- ⊕ w wieku około 3 lat następuje szybka regresja funkcji motorycznych oraz językowych, prowadząc do całkowitej utraty tych funkcji w czasie kolejnych 2,5 lat;

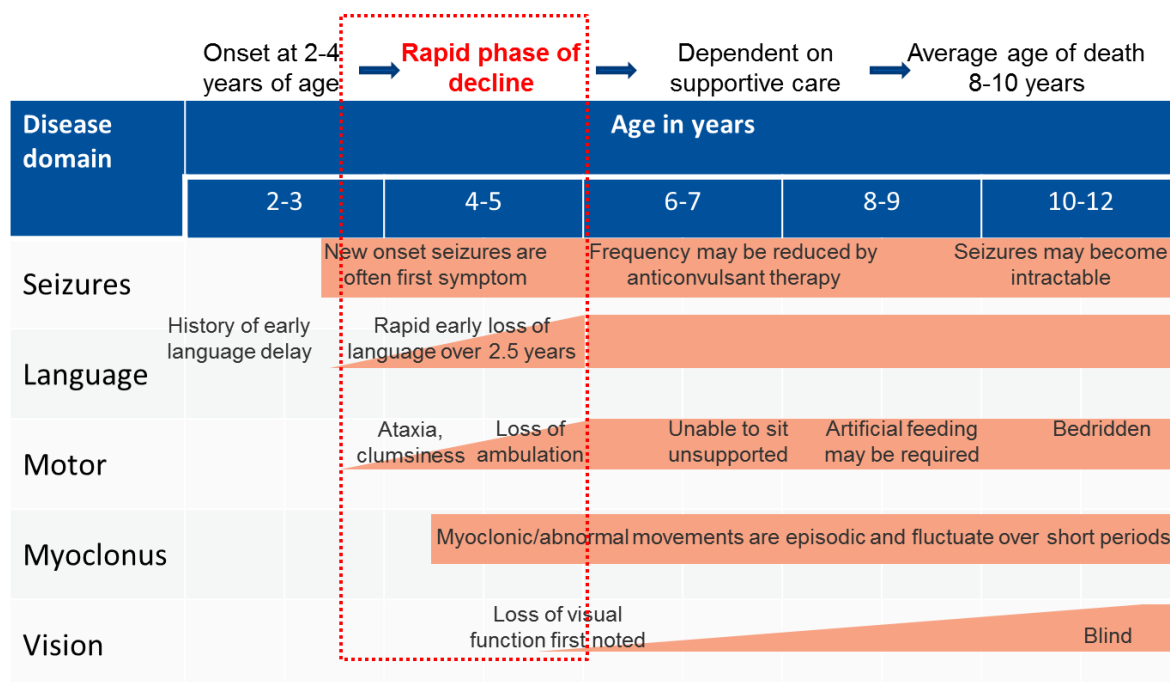


- ⊗ pomiędzy 4. a 6. rokiem życia obserwuje się u chorych spastyczność kończyn, hipotonię pnia mózgu oraz utratę kontroli utrzymania głowy, prowadząc do całkowitej utraty zdolności do samodzielnego poruszania. Niepełnosprawność określana jest mianem ciężkiej i wymaga całodobowej i profesjonalnej opieki;
- ⊗ w wieku 6 lat większość chorych nie jest zdolna do samodzielnego siedzenia;
- ⊗ od około 4 roku życia razem z utratą funkcji motorycznych oraz językowych, pojawiają się takie objawy jak: mioklonie, dystonia oraz spastyczność o ciężkim nasileniu powodująca ból oraz niepokój;
- ⊗ od 4. roku życia obserwuje się u chorych zanik funkcji wzrokowych (w momencie występowania widocznej progresji zaburzeń psychomotorycznych), prowadząc do utraty wzroku w czasie około 3 lat. Zanik funkcji wzrokowych jest wolniejszy w porównaniu do zaniku funkcji motorycznych lub językowych;
- ⊗ u większości chorych występują również trudności z połykaniem, wymagające odpowiedniego wsparcia żywieniowego poprzez zgłąbник nosowożołądkowy lub gastrostomie. Problemy z połykaniem mogą prowadzić do powstawania niedoborów żywieniowych lub aspiracji treści żołądkowej. Niewydolność krążeniowo-oddechowa i sepsa spowodowane aspiracyjnym zapaleniem płuc należą do częstych przyczyn zgonu w tej populacji;
- ⊗ u większości chorych zgon następuje między 8. a 12. rokiem życia [7, 57, 76, 77, 87, 101].

Na poniższym rysunku schematycznie przedstawiono naturalny przebieg choroby CLN2.



**Rysunek 1**  
**Naturalny przebieg choroby CLN2**



Na podstawie powyższych danych można wnioskować, iż CLN2 należy uznać za chorobę demencyjną u dzieci, pozostającej bez rozpoznania w pierwszych latach życia, a następnie manifestującą objawami o piorunującej progresji, pozbawiając chorych podstawowych funkcji życiowych od lat wczesnego dzieciństwa. Rozwój niepełnosprawności wpływa w istotny sposób na jakość życia chorych, rodziców, opiekunów i najbliższej rodziny.

Inne częste powikłanie CLN2 to zaparcia, które nieleczone powodują ból. W przebiegu CLN2 powszechnie występują również zaburzenia snu, które wpływają na obniżenie jakości życia chorych i ich rodzin [101]. W badaniu *Lehwald 2016* wykazano, że trudności ze snem stwierdza się u około 94% chorych na CLN2 [69].

Na podstawie wielu publikacji opisano wszystkie aspekty związane z przebiegiem CLN2. Niektóre szczegółowe dane mogą różnić się między publikacjami, jednakże należy zwrócić uwagę na wysoką spójność w odniesieniu do czasu pojawienia się objawów choroby, a także na przewidywalną i szybką progresję choroby, niezależnie od pochodzenia etnicznego czy płci [77, 87, 104].

### 3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

Z wyjątkiem cerliponazy alfa, nie istnieje obecnie żadna inna skuteczna terapia CLN2 wpływająca na podłoże choroby lub hamująca progresję choroby. Stosuje się jedynie leczenie objawowe i paliatywne mające na celu redukcję nasilenia objawów oraz zapobieganie powikłaniom [75].

#### Skale i kwestionariusze służące do oceny progresji choroby

Do monitorowania postępów choroby (skuteczności leczenia CLN2) od wielu lat używane są 2 specyficzne, zwalidowane narzędzia, tj. skala Hamburgska oraz skala Weill Cornell. Obie skale zostały zaprojektowane w celu stosowania przez pracowników służby zdrowia zajmujących się dziećmi chorymi na CLN2, a każda z nich obejmuje ocenę 4 domen, ocenianych w 4-punktowej skali (3 punkty – prawidłowe funkcje/sprawność, 2 punkty – zauważalna nieprawidłowość, 1 punkt – ciężka nieprawidłowość, 0 punktów – całkowity zanik funkcji). Całkowity wynik w każdej ze skali wynosi od 0 do 12 punktów:

- ⊗ skala Hamburgska została zaprojektowana w celu umożliwienia opisu przebiegu CLN2 na przestrzeni wielu lat, oceniając funkcje motoryczne (zdolność poruszania się), funkcje językowe, funkcje wzrokowe oraz duże napady drgawkowe (drgawki);
- ⊗ skala Weill Cornell została zaprojektowana w celu oceny nowych strategii terapeutycznych tworzonych w tym czasie i obejmuje ocenę następujących domen: chód (zdolność poruszania się), funkcje językowe, mioklonie (nieprawidłowości funkcji motorycznych), oraz przyjmowanie pokarmów [87, 104].

Wyższy wynik skali oznacza wyższą sprawność (mniejszy postęp objawów choroby), natomiast wynik utrzymujący się w czasie należy interpretować jako zahamowanie progresji choroby [58, 61, 87].

Obie skale oceniają domeny dotyczące umiejętności chodzenia oraz mowy (funkcje motoryczne oraz językowe), reprezentujące 2 obszary w których obserwuje się wyjątkowo szybką progresję choroby u chorych z CLN2. Istnieje również wyraźna spójność w ocenie tych dwóch domen w obu skalach. Pozostałe dwie domeny w każdej ze skal mają za zadanie ocenę odmiennych parametrów związanych z progresją CLN2 [87, 104].

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowy opis obu skali służących do oceny chorych z CLN2.

**Tabela 1**  
**Porównanie skali Weill Cornell oraz skali Hamburgskiej**

Skala Hamburgska			Skala Weill Cornell		
Funkcje motoryczne	3	Prawidłowy chód	Chód	3	Chory normalnie chodzi
	2	Częste upadki, widoczna niezdarność w poruszaniu		2	Chód jest nieprawidłowy (spastyczność, bradykinezja lub ataksja). Chory jest w stanie samodzielnie się przemieszczać
	1	Utrata umiejętności samodzielnego chodzenia lub możliwość jedynie czołgania		1	Chód jest nieprawidłowy (spastyczność, bradykinezja lub ataksja) i chory nie jest w stanie samodzielnie się przemieszczać
	0	Całkowity brak mobilności, przeważnie unieruchomienie w łóżku		0	Chory nie jest w stanie się przemieszczać
Funkcje językowe	3	Prawidłowe zdolności językowe (określone indywidualnie)	Funkcje językowe	3	Prawidłowe zdolności językowe
	2	Widoczne nieprawidłowości językowe		2	nieprawidłowości językowe z nieprawidłową wymową i/lub zmniejszonym zasobem słownictwa
	1	Trudności w zrozumieniu mowy chorego		1	Trudności w zrozumieniu mowy chorego z ciężką dyzartrią i/lub niewielką liczbą zrozumiałych słów
	0	Chory porozumiewa się w sposób całkowicie niezrozumiały lub w ogóle nie mówi		0	Chory porozumiewa się w sposób całkowicie niezrozumiały lub w ogóle nie mówi

Skala Hamburgska			Skala Weill Cornell		
Funkcje wzrokowe	3	Rozpoznawanie przedmiotów i chwytanie	Mioklonie	3	Brak mioklonii, płasawicy/drżenia/atetozy i unoszenia palców stóp
	2	Chwytanie przedmiotów w sposób nieskoordynowany		2	Mioklonia, płasawica/drżenie/atetoza lub unoszenie palców stóp dotyczące jednej części ciała
	1	Reagowanie na światło		1	Mioklonia, płasawica/drżenie/atetoza lub unoszenie palców stóp dotyczące dwóch części ciała
	0	Brak reakcji na bodźce wzrokowe		0	Mioklonia oraz płasawica/drżenie/atetoza oraz unoszenie palców stóp
Drgawki	3	Brak napadów drgawkowych w ciągu ostatnich 3 miesięcy	Przyjmowanie pokarmów	3	Brak dysfagii
	2	1-2 napady drgawkowe w ciągu ostatnich 3 miesięcy		2	Łagodna dysfagia
	1	1 napad drgawkowy w miesiącu		1	Umiarkowana dysfagia
	0	>1 napad drgawkowy w miesiącu		0	Chory przyjmuje pokarmy przez gastrostomię

Źródło: opracowanie własne na podstawie [87, 104]

Pomimo różnic w obu skalach, obie umożliwiają ocenę funkcji motorycznych oraz językowych w zbliżony sposób, które stanowią główne obszary umożliwiające wczesną oraz szybką ocenę progresji choroby. W związku ze spójnością oceny domen funkcji motorycznych i językowych możliwe jest zbieranie danych z obu skal łącznie, w celu oceny progresji choroby w odniesieniu do powyższych kategorii zaburzeń.

W zakresie oceny skuteczności leku Brineura<sup>®</sup>, skala Hamburgska została zmodyfikowana do skali służącej do oceny progresji CLN2 (ang. *CLN2 rating scale*), uwzględniając w zapisach definicje punktów krytycznych, ułatwiające spójną ocenę w ramach przeprowadzanych badań klinicznych. Definicje punktów krytycznych są krótkie i zostały zaproponowane przez badaczy, które byłyby spójne z tymi wykorzystywanymi w ramach oceny naturalnego przebiegu choroby. Zmodyfikowana skala CLN2 oceniająca funkcje motoryczne i językowe (ML CLN2, ang. *motor-language CLN2 scale*) miała odzwierciedlać historycznie stosowaną skalę Hamburgską, z zachowaniem spójności oceny w ramach międzynarodowych i wieloośrodkowych badań klinicznych. Różnice między skalą ML CLN2 oraz oryginalną skalą Hamburgską wraz z uzasadnieniem wprowadzanych zmian zostały przedstawione w poniższej tabeli. Wykazano spójność oceny i wyników w obu skalach [105].

**Tabela 2**  
**Porównanie oryginalnej skali Hamburgskiej oraz skali ML CLN2 (modyfikacja skali Hamburgskiej)**

Skala Hamburgska (badanie oceny naturalnego przebiegu choroby)			Skala ML CLN2 (badania kliniczne dla cerliponazy alfa)			Uzasadnienie modyfikacji
Funkcje motoryczne	3	Prawidłowy chód	Funkcje motoryczne	3	Całkowicie prawidłowy chód (nie występuje widoczna ataksja, nie występują upadki patologiczne)	Doprecyzowanie kryterium
	2	Częste upadki, widoczna niezdarność w poruszaniu		2	Nieprawidłowy chód. Chory jest w stanie przejść samodzielnie 10 kroków <sup>^</sup> . Częste upadki. Widoczna niezdarność w poruszaniu	Dodanie informacji o liczbie kroków w celu doprecyzowania zapisu kryterium dla poszczególnych badaczy
	1	Utrata umiejętności samodzielnego chodzenia lub możliwość jedynie czołgania		1	Utrata umiejętności samodzielnego chodzenia lub możliwość jedynie czołgania. Chory nie jest w stanie przejść samodzielnie 10 kroków	Doprecyzowanie kryterium
	0	Całkowity brak mobilności, przeważnie unieruchomienie w łóżku		0	Całkowity brak mobilności (brak możliwości chodzenia lub czołgania)	Brak zmian
Funkcje językowe	3	Prawidłowe zdolności językowe (określane indywidualnie)	Funkcje językowe	3	Całkowicie prawidłowe zdolności językowe (dla wieku chorego). Brak odnotowanego pogorszenia zdolności językowych.	Doprecyzowanie kryterium
	2	Widoczne nieprawidłowości językowe		2	Pojawiające się widoczne błędy językowe (pogorszenie w porównaniu z indywidualnymi zdolnościami chorego) <sup>^^^</sup> . Może formułować krótkie zdania wyrażające pomysły, prośby czy potrzeby	Dodana definicja dotycząca utraty zdolności językowych

Skala Hamburgska (badanie oceny naturalnego przebiegu choroby)			Skala ML CLN2 (badania kliniczne dla cerliponazy alfa)			Uzasadnienie modyfikacji
	1	Trudności w zrozumieniu mowy chorego		1	Trudności w zrozumieniu mowy chorego (niewiele zrozumiałych słów)	Brak zmian
	0	Chory porozumiewa się w sposób całkowicie niezrozumiały lub w ogóle nie mówi		0	Chory porozumiewa się w sposób całkowicie niezrozumiały lub w ogóle nie mówi	Brak zmian

Źródło: opracowanie własne na podstawie [105]

Jak wspomniano wcześniej, funkcje motoryczne (umiejętność poruszania się) oraz funkcje językowe zaliczane są do dwóch głównych domen w szybkiej i wczesnej ocenie progresji CLN2. Z tego powodu powyższe domeny zostały uwzględnione w skali ML CLN2 oceniającej progresję choroby. Ponadto, biorąc pod uwagę pozostałe obszary oceniane w skali Hamburgskiej oraz Weill Cornell, zwiększyć można wrażliwość oceny progresji:

- ⊕ ocena drgawek – napady drgawkowe mogą występować na wczesnym etapie progresji choroby oraz utrzymywać się w różnej formie oraz w różnych stadiach choroby, natomiast ich częstotliwość oraz ciężkość może zmieniać się również w zależności od stosowania leków przeciwpadaczkowych;
- ⊕ ocena funkcji wzrokowych – utrata wzroku najczęściej występuje w późniejszym stadium choroby i zależy zarówno od mechanizmów w centralnym układzie nerwowym, jak i od zmian w siatkówce oka;
- ⊕ ocena mioklonii – zdarzenia mioklonii występują epizodycznie;
- ⊕ ocena przyjmowania pokarmów – w dużej mierze zależy od czasu wdrożenia wsparcia żywieniowego, co zależne jest przede wszystkim od możliwości rodziny i warunków domowych, aniżeli od naturalnego przebiegu choroby [77, 87].

Dodatkowo, oprócz prospektywnej oceny przez klinicystów, skala ML CLN2 pozwala również na ocenę retrospektywną, nie tylko w oparciu na dane kliniczne, ale również w oparciu o wiarygodne zapisy oraz obserwacje rodzin chorych dzieci. Elementy oceniane w skali odpowiadają zdarzeniom o znaczeniu klinicznym, które mogą być opisywane w bardzo specyficzny sposób przez rodziców czy opiekunów w zapisach w pamiętnikach, zapisach wideo, notatkach, na rodzinnych czy okazjonalnych zdjęciach [76, 77].

Według danych literaturowych, wykazana została dodatnia korelacja wyniku skali CLN2 z wynikiem domeny funkcjonowania fizycznego kwestionariusza PedsQL<sup>1</sup> (kwestionariusz został opisany w dalszej części niniejszego podrozdziału). Powyższa korelacja może świadczyć, iż jako istotną klinicznie uznać należy 1-punktową zmianę w skali CLN2 [68]. Analiza regresji modeli mieszanych dla porównania skali CLN2 z kwestionariuszem PedsQL wykazała, iż 1-punktowy spadek wyniku w skali ML CLN2 związany jest z obniżeniem jakości życia wg kwestionariusza PedsQL o 5,06 punktu. Spadek o 5,06 punktu jest wyższy niż 4,5 punktu uznawane za minimalną różnicę istotną klinicznie (ang. *minimal clinically important difference*) [98].

### **Ocena etapu rozwojowego – zrewidowany test Denver**

Zrewidowany test Denver (ang. *Denver II Developmental Scale*) oparty został na skali Denver. Skala ta należy do najstarszych i najlepiej zbadanych testów przesiewowych służących do oceny zaburzeń psychoruchowych u dzieci w wieku przedszkolnym. Stosowany na całym świecie instrument został poddany standaryzacji w 15 krajach [65]. Zrewidowany test Denver został zaprojektowany w celu identyfikacji zaburzeń poznawczych i behawioralnych oraz oceny etapów rozwoju u niemowląt i dzieci w wieku przedszkolnym (od urodzenie do ukończenie 6. r.ż.). Skala ta odzwierciedla jaki odsetek dzieci w danym wieku jest w stanie wykonać określone zadania, które podzielono na cztery obszary:

- ⊗ zadania społeczne, np. uśmiechanie się;
- ⊗ zadania z zakresu motoryki małej, np. rysowanie, chwytanie;
- ⊗ zadania językowe, np. łączenie wyrazów;
- ⊗ zadania z zakresu motoryki dużej, np. chodzenie [61].

Za wykonanie każdego z zadań dzieciom przydziela się punkty, które zostają następnie zsumowane w całkowity wynik. Wynik testu jest interpretowany w odniesieniu do wieku dziecka (opóźnienie, wynik niepewny, norma, wynik powyżej normy). Wyższy wynik świadczy o lepszym rozwoju psychoruchowym dziecka. Uzyskanie opóźnienia w dwóch kategoriach oznacza występowanie zaburzeń poznawczych i/lub behawioralnych [65].

---

<sup>1</sup>ang. *The Pediatric Quality of Life Model* – pediatryczny model jakości życia



---

### **Ocena aktywności choroby za pomocą MRI**

W badaniu *Lobel 2016* wykazano, że obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI, ang. *magnetic resonance imaging*) jest obiektywnym i bardzo czułym narzędziem umożliwiającym ocenę aktywności choroby CLN2. W badaniu potwierdzono, że postępowanie atrofii mózgu związane jest z wiekiem chorego oraz wynikiem skali służącej do oceny progresji CLN2. Ponadto badanie MRI umożliwia ocenę zmniejszenia objętości mózgu chorego nawet na późnych etapach choroby, gdy skale progresji CLN2 nie mają już zastosowania [70].

W celu oceny zmian w strukturze i anatomii mózgu związanych z postępowaniem choroby stosuje się następujące parametry:

- ⊗ objętość całego mózgu;
- ⊗ objętość płynu mózgowo-rdzeniowego;
- ⊗ objętość istoty białej;
- ⊗ objętość istoty szarej;
- ⊗ współczynnik efektywnej dyfuzji całego mózgu [58].

### **Skale i kwestionariusze służące do oceny jakości życia**

Do oceny jakości życia chorego stosuje się różnorodne skale i kwestionariusze. Spośród tych, które najczęściej mogą być wykorzystywane w odniesieniu do chorych z CLN2 wymienić można: pediatryczny model jakości życia (PedsQL) oraz Kwestionariusz oceny jakości życia w CLN2 (CLN2 QoL, ang. *CLN2 Quality of Life Questionnaire*).

#### **Kwestionariusz oceny jakości życia u dzieci**

W populacji pediatrycznej popularnie stosowanym kwestionariuszem jest pediatryczny model jakości życia (PedsQL). Model PedsQL łączy podejście ogólne, które można zastosować dla osób niezależnie od stanu zdrowia czy choroby, z podejściem modularnym, nastawionym na specyfikę jakości życia w określonych jednostkach chorobowych. Najbardziej aktualną wersją tego modelu jest wersja 4.0 (PedsQL GCS, ang. *PedsQL™ Generic Core Scales Version 4.0*) [81, 99].

Kwestionariusz oceny jakości życia u dzieci jest wypełniany przez rodzica/opiekuna i zawiera 23 stwierdzenia służące do oceny jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia (HRQL, ang. *health-related quality of life*) dzieci i młodzieży zdrowych lub przewlekle chorych. W instrumencie tym uwzględnione zostały cztery obszary/domeny:

---



- 
- ⊗ funkcjonowanie fizyczne (8 stwierdzeń);
  - ⊗ funkcjonowanie emocjonalne (5 stwierdzeń);
  - ⊗ funkcjonowanie społeczne (5 stwierdzeń);
  - ⊗ funkcjonowanie w szkole (5 stwierdzeń) [61].

W przypadku kwestionariusza oceny jakości życia u dzieci wypełnianego przez rodzica/opiekuna, za klinicznie istotne uznano zmniejszenie wyniku o 4,5 punktu [99].

Jako istotny punkt odcięcia świadczący o obniżonej jakości życia określono wynik niższy od średniej populacyjnej o jedno odchylenie standardowe. Punkt odcięcia dla całego kwestionariusza wynosi 65,42 punktów, a dla domeny funkcjonowania fizycznego – 63,28 punktów, funkcjonowania emocjonalnego – 63,29 punktów, funkcjonowania społecznego – 62,07 punktów, funkcjonowania w szkole – 56,75 punktów. Wyższy wynik kwestionariusza świadczy o lepszej jakości życia [99].

### **Kwestionariusz oceny wpływu choroby na rodzinę**

Innym kwestionariuszem oceniającym jakość życia, jest kwestionariusz oceny wpływu choroby na rodzinę (PedsQL FIM, ang. *PedsQL™ Family Impact Module Version 2.0*). Jest on wypełniany przez rodzica/opiekuna i składa się z 36 stwierdzeń mierzących wpływ chronicznej choroby dziecka na rodzinę. W instrumencie tym uwzględnionych zostało osiem obszarów/domen:

- ⊗ funkcjonowanie fizyczne (6 stwierdzeń);
- ⊗ funkcjonowanie emocjonalne (5 stwierdzeń);
- ⊗ funkcjonowanie społeczne (4 stwierdzenia);
- ⊗ funkcjonowanie poznawcze (5 stwierdzeń);
- ⊗ komunikacja (3 stwierdzenia);
- ⊗ poziom obaw (5 stwierdzeń);
- ⊗ codzienne czynności (3 stwierdzenia);
- ⊗ relacje w rodzinie (5 stwierdzeń) [61].

Punkty są sumowane, a następnie dzielone przez liczbę udzielonych odpowiedzi. Wyższy wynik kwestionariusza świadczy o mniejszym negatywnym wpływie chronicznej choroby dziecka na rodzinę [100].

---

---

## Kwestionariusz oceny jakości życia w CLN2

Kwestionariusz oceny jakości życia w CLN2 (CLN2 QoL) składa się z 28 stwierdzeń obejmujących sześć obszarów związanych z chorobą:

- ⊗ drgawki (6 stwierdzeń);
- ⊗ przyjmowanie pokarmów (bez gastrostomii) (4 stwierdzenia);
- ⊗ przyjmowanie pokarmów (z gastrostomią) (3 stwierdzenia);
- ⊗ sen (5 stwierdzeń);
- ⊗ zachowanie (6 stwierdzeń);
- ⊗ codzienne czynności (4 stwierdzenia) [61].

Wyższy wynik wg kwestionariusza CLN2 QoL świadczy o lepszej jakości życia chorych [61].

Wszystkie trzy opisane powyżej kwestionariusze wypełniane przez rodzica/opiekuna odnoszą się do tego samego okresu czasu (ostatni miesiąc), mają takie same warianty odpowiedzi i algorytm oceny. Możliwe opcje odpowiedzi to: 0 „nigdy”, 1 „prawie nigdy”, 2 „czasami”, 3 „często” i 4 „prawie zawsze”. Każda odpowiedź przekształcana jest na liczbę punktów na skali od 0 do 100 punktów, gdzie 0=100 punktów, 1=75 punktów, 2=50 punktów, 3=25 punktów, 4=0 punktów. Średnią liczbę punktów dla każdej domeny oblicza się, tylko jeżeli odpowiedź udzielona została na co najmniej 50% pytań dotyczących tej domeny. Łączną średnią oblicza się jako sumę punktów z wszystkich domen [61].

## Punkty końcowe istotne kliniczne w analizowanej populacji chorych

Biorąc pod uwagę obraz kliniczny i przebieg choroby, wskaźniki prognostyczne oraz wpływ choroby na jakość życia chorych, w analizowanej populacji chorych punktami istotnymi klinicznie będą:

- ⊗ ocena progresji choroby (m.in. wyniki w skali Hamburskiej/CLN2, skali Weill Cornell lub wynik zrewidowanego testu Denver, ocena aktywności choroby za pomocą wyników badania MRI);
  - ⊗ ocena etapu rozwojowego (wynik zrewidowanego testu Denver);
  - ⊗ jakość życia związana z chorobą (np. wynik kwestionariusza oceny jakości życia u dzieci (PedsQL), wynik kwestionariusza CLN2 QoL);
  - ⊗ profil bezpieczeństwa (np. działania/zdarzenia niepożądane).
-

### 3.5.4. Charakterystyka klinicznej progresji CLN2

W celu zebrania i analizy danych klinicznych, genetycznych oraz oceny biomarkerów u osób z chorobami z grupy ceroidolipofuscynoz neuronalnych (w tym CLN2) konsorcjum ekspertów klinicznych z wyspecjalizowanych ośrodków utworzyło bazę danych *Dementia in Childhood database (DEM-CHILD)* na podstawie indywidualnych kart chorych. Baza *DEM-CHILD* obejmowała 74 chorych z CLN2 (63 chorych z ośrodka w Hamburgu oraz 11 chorych z ośrodka w Weronie), stanowiąc jednocześnie największą w historii bazę danych w tej jednostce chorobowej [77].

Natomiast w ośrodku Weill Cornell Medical College (WCMC) zgromadzono dane dotyczące genotypu oraz oceny klinicznego przebiegu choroby u 66 nieleczonych chorych z CLN2 [77].

W oparciu o wyżej wymienione kohorty chorych, zaprojektowano obserwacyjne kohortowe badanie kliniczne, w celu oceny wieku chorych w momencie pojawienia się pierwszych objawów, oceny progresji choroby (mierzonej na podstawie zmiany wyników w skali oceniającej funkcje motoryczne oraz językowe – 0-6 punktów), a także w celu oceny wieku chorych w momencie zgonu. W ramach obu kohort dokonywano analizy ilościowej za pomocą specyficznych dla choroby domen klinicznych oraz wieloletniego przebiegu choroby u 67 chorych z bazy *DEM-CHILD*. Analiza ta reprezentuje największy dotychczas opisany zestaw danych dla choroby CLN2 [77].

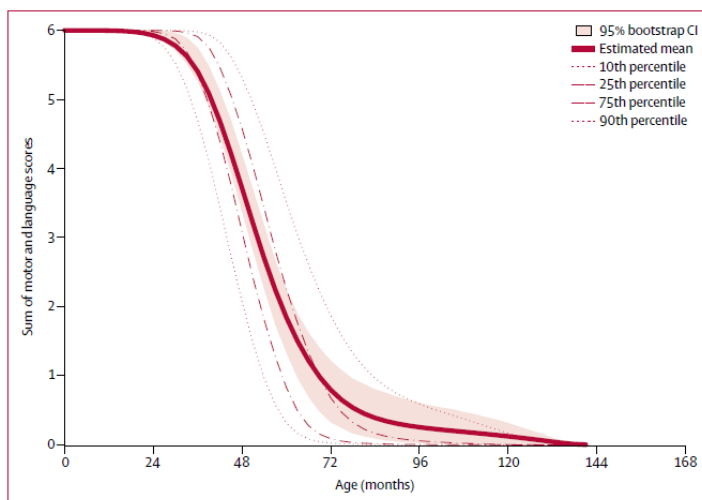
Mediana wieku pojawienia się pierwszych objawów choroby dla dzieci z baz *DEM-CHILD* oraz *WCMC* wynosiła 35,0 miesięcy (IQR<sup>2</sup>: 24,0; 38,5), a w przypadku wystąpienia pierwszych drgawek – 37,0 miesięcy (IQR: 35,0; 42,0). Natomiast mediana wieku w momencie rozpoznania wynosiła 54,0 miesięcy (IQR: 47,5; 60,0). Najczęściej występującymi pierwszymi objawami wśród 74 chorych z bazy *DEM-CHILD* były: drgawki (70%), trudności w mowie (57%), trudności w poruszaniu (41%), nieprawidłowości w zachowaniu (16%), demencja (9%). Wieloletnie dane zbierane w bazie *DEM-CHILD* wskazują na szybką progresję choroby w skali ML CLN2, z 6 do 0 punktów w czasie około 30 miesięcy. Estymowana średnia roczna zmiana wyniku w skali ML CLN2 dla 41 analizowanych chorych wynosiła -1,81 punktu/rok (95% CI<sup>3</sup>:

<sup>2</sup> ang. *interquartile range* – rozstęp ćwiartkowy

<sup>3</sup> ang. *confidence interval* – przedział ufności

1,50; 2,12). Na poniższym rysunku przedstawiono zmianę wyniku w skali ML CLN2 u chorych z bazy *DEM-CHILD* [77].

**Rysunek 2**  
**Zmiana wyniku w skali ML u 41 chorych z bazy *DEM-CHILD***



Dostępne dane na temat wieku zgonu chorych z CLN2, wskazują, iż nieliczni chorzy dożywają wieku nastoletniego. Wiek w momencie zgonu znany był dla 20 chorych i jego mediana wynosiła 10,1 lat. Dane na temat statusu życiowego znane były dla 66 chorych, dlatego też uwzględniając ostatni pomiar oszacowano czas od pojawienia się pierwszych objawów do zgonu (analiza Kaplana-Meiera). Dla tej grupy mediana tego czasu wynosiła 7,8 lat, a mediana wieku pojawienia się pierwszych objawów wynosiła 2,9 lat, sugerując, iż mediana czasu do zgonu dla mniejszej kohorty chorych jest również reprezentatywna [77].

Uwzględniając powyższe dane dotyczące naturalnego przebiegu choroby CLN2, przewidywalny jest jej przebieg wraz z oceną utraty funkcji motorycznych oraz językowych [77].

### 3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

CLN2 należy do chorób rzadkich. Szacowany wskaźnik zapadalności wynosi około 0,15 na 100 000 żywych urodzeń w Portugalii, 0,46 w Zachodnich Niemczech, 0,78 w Zjednoczonym Królestwie oraz 0,9 w Nowej Fundlandii. W Skandynawii szacowany wskaźnik chorobowości mieści się w przedziale 0,6-0,7 na milion żywych urodzeń [90, 101]. Na podstawie dostępnych danych literaturowych niemożliwe jest oszacowanie wskaźnika zapadalności oraz chorobowości specyficznej dla populacji polskiej.

[REDACTED]

### Obciążenie społeczno-ekonomiczne

Występowanie CLN2 ma ogromny wpływ na funkcjonowanie całej rodziny. Osoby opiekujące się chorym dzieckiem doświadczają znacznego obciążenia psychicznego, społecznego oraz finansowego. Rodziny te potrzebują wsparcia pracowników opieki zdrowotnej i środowiska. Zajmowanie się nieuleczalnie chorym dzieckiem może mieć również negatywny wpływ na zdrowie członków rodziny (np. ból pleców i ramion spowodowany obrażeniami wynikającymi z podnoszenia i noszenia dziecka). U członków rodziny często występują również problemy ze snem wynikające z konieczności ciągłego monitorowania występujących drgawek lub innych zaburzeń u chorego [101]. Obciążenia społeczno-ekonomiczne zarówno dla rodziny chorego, jak i całego systemu opieki zdrowotnej są ogromne. Z uwagi na niewielkie rozpowszechnienie choroby, brakuje jednak dokładnych danych na ten temat [63].

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

### **3.7. Aktualne postępowanie medyczne**

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu CLN2 przedstawiono w poniższych rozdziałach, w których opisano opcje terapeutyczne zalecane na podstawie dostępnych danych literaturowych, jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce określoną na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych. Przedstawiono także analizę sposobu finansowania poszczególnych leków wskazanych jako zalecane.

#### **3.7.1. Wytyczne kliniczne opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu ceroidolipofuscynozy neuronalnej**

Niniejszy rozdział ma na celu przedstawienie standardów postępowania dotyczącego leczenia ceroidolipofuscynozy neuronalnej (CLN2) w postaci międzynarodowych oraz polskich wytycznych klinicznych. Jednakże w wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych nie odnaleziono opublikowanych przez zagraniczne oraz polskie organizacje dokumentów opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu osób z CLN2 (brak

---

wytucznych klinicznych opublikowanych przez międzynarodowe organizacje potwierdzają informacje odnalezione w literaturze podmiotu [2]).

Odnaleziono natomiast publikację przedstawiającą strategię postępowania terapeutycznego we wnioskowanym wskazaniu, spólnie analizowane przez komisję 24 ekspertów z 8 krajów (publikacja *Williams 2017*) [101]. W niniejszym rozdziale zaprezentowano informacje przedstawione w ww. publikacji, jako źródło wiarygodnej wiedzy klinicznej. Dodatkowo informacje uzupełniono o dane zamieszczone na stronach internetowych towarzystw i organizacji zajmujących się opieką nad osobami z CLN2.

Nie istnieje obecnie dostępna w Polsce żadna terapia zarejestrowana w leczeniu CLN2, wpływająca na podłoże choroby, czy spowolnienie jej progresji u chorych dzieci, pozwalająca uzyskać zadowalające rezultaty terapeutyczne. Aktualnie jedyną formą leczenia jest postępowanie wspomagające oraz leczenie paliatywne, tzw. BSC (ang. *best supportive care*). Celem BSC jest redukcja nasilenia występujących objawów oraz poprawa jakości życia chorych. W ramach BSC wymienia się opiekę paliatywną, wsparcie chorego, a także łagodzenie objawów progresji. Dodatkowo zalecane są konsultacje psychologiczne i psychiatryczne oraz edukacja specjalna lub w systemie zintegrowanym. Objawy padaczki, niedożywienie, refluks żołądkowo-przełykowy, depresja, niepokój, spastyczność czy objawy parkinsonizmu i dystonii mogą w pewnym stopniu łagodzone poprzez stosowanie odpowiednich leków oraz terapii paliatywnych. Dzieci z CLN2 często otrzymują terapię wielolekową, wymagającą ostrożnego dostosowania schematu dawkowania poszczególnych leków ze względu na ryzyko interakcji leków względem siebie. Leczenie powinno zostać rozpoczęte natychmiast po potwierdzeniu rozpoznania. We wczesnym etapie choroby, leczenie ma za zadanie poprawę funkcjonowania oraz maksymalną redukcję objawów. Dość szybko objawy pogłębiają się w takim stopniu, iż głównym celem postępowania staje się utrzymanie jakości życia na możliwie jak najlepszym poziomie oraz zapobieganie rozwojowi powikłań związanych z niepełnosprawnością oraz unieruchomieniem, tj. atrofia mięśniowa czy odleżyny. Opieka hospicyjna oraz paliatywna powinna być oferowana wszystkim chorym z CLN2 [2, 75, 89, 101].

W 2017 roku pozytywną decyzję rejestracyjną uzyskał pierwszy lek z bezpośrednim wskazaniem dla chorych z populacji docelowej. Lek zawierający cerliponazę alfa stanowi terapię substytucyjną brakującego enzymu. Terapię enzymatyczną należy uznać za odpowiednią w przypadku CLN2, w której przyczyną rozwoju objawów jest wrodzony niedobór enzymu [2, 74, 101].

---



Jako bardzo istotne uznaje się wsparcie oraz pomoc psychologiczną chorym dzieciom oraz rodzinie chorego, szczególnie w radzeniu sobie z otępieniem i niepełnosprawnością [74].

Podsumowując, osoby z rozpoznaniem ceroidolipofuscynozy neuronalnej typu 2 wymagają wielospecjalistycznej pomocy medycznej. Rosnące nasilenie objawów oraz występowanie nieodwracalnych powikłań prowadzi do konieczności regularnego stosowania wielu leków (często jest to 10-12 preparatów). W związku z powyższym wymagane jest ściśle monitorowanie chorego również w aspekcie ewentualnych interakcji leków względem siebie.

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowy opis terapii stosowanych w leczeniu chorych we wnioskowanym wskazaniu.

**Tabela 3.**  
**Opis terapii stosowanych w leczeniu osób z ceroidolipofuscynozą neuronalną na podstawie publikacji Williams 2017**

Objawy	Terapia
Napady padaczkowe	<p>Stosuje się leki przeciwpadaczkowe: kwas walproinowy, benzodiazepiny (klobazam, klonazepam), etosuksymid, lewetyracetam, lamotryginę, fenobarbital oraz zonisamid. Walproinian stanowi najczęściej stosowany lek w politerapii.</p> <p>Zachowania szczególnej ostrożności z uwagi na profil bezpieczeństwa wymagają niektóre z leków, np. karbamazepina oraz fenytoina. Rozpoczęte leczenie powinno być okresowo poddawane ocenie i dostosowaniu z uwagi na ryzyko ewentualnego wpływu na zaostrzenie innych objawów u chorych.</p> <p>Z uwagi na pogłębianie objawów w czasie trwania choroby, często wymagane jest stosowanie politerapii.</p> <p>Dieta ketogenna – może stanowić istotną rolę w redukcji nasilenia napadów padaczkowych opornych na leczenie.</p>
Zaburzenia motoryczne (mioklonie, spastyczność, dystonia)	<p>Stosuje się następujące leki w zależności od objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <b>mioklonie:</b> benzodiazepiny (klobazam, klonazepam), lamotryginę, lewetyracetam, fenobarbital, walproinian oraz zonisamid.</li> <li>⊗ <b>spastyczność:</b> baklofen, benzodiazepiny (diazepam), toksynę botulinową podawaną domięśniowo (doogniskowo), fenobarbital oraz tizanidynę.</li> <li>⊗ <b>dystonia:</b> baklofen, benzodiazepiny, klonidynę, tizanidynę oraz triheksyfenidyl.</li> </ul> <p>Rozpoczęte leczenie powinno być okresowo poddawane ocenie i dostosowaniu z uwagi na ryzyko ewentualnego wpływu na zaostrzenie innych objawów u chorych.</p> <p>Fizjoterapia oraz zastosowanie sprzętów medycznych, m.in. orteza, chodzik, krzesło terapeutyczne, kołnierz ortopedyczny rekomendowana jest jako dodatkowa pomoc medyczna już we wczesnych etapach choroby.</p> <p>Sesje fizjoterapeutyczne zalecane są 2-3 razy w tygodniu.</p> <p>We wczesnym etapie choroby zaleca się również rozpoczęcie terapii mowy oraz mięśni twarzy.</p>
Zaburzenia funkcji wydzielniczych	<p>Stosuje się leki: atropinę podawaną doustnie, toksynę botulinową podawaną do gruczołu, glikopirołan, bromek ipratropiowy (w postaci inhalacji), skopolaminę (hioscynę) podawaną w postaci plastrów transdermalnych.</p> <p>Ponadto, w przypadku konieczności uzyskania kontroli objawów oraz minimalizacji układowych reakcji niepożądanych stosuje się okresowe iniekcje toksyny botulinowej do gruczołów ślinowych.</p> <p>Terapie nefarmakologiczne: odsysanie wydzieliny, fizjoterapię czy higienę jamy ustnej.</p>

Objawy	Terapia
Zaburzenia odżywiania, niedożywienie, zaparcia	<p>Zaleca się odpowiednie dostosowanie diety oraz uwzględnienie suplementów diety oraz żywności fortyfikowanej.</p> <p>W przypadku wysokiego ryzyka aspiracji oraz znaczących problemów z przełykaniem (dysfagia), znaczącej utraty masy ciała, niedożywienia, problemów z karmieniem chorego dziecka, rekomenduje się żywienie przez sondę nosowo-żołądkową lub dożołądkową. Konieczne może być dodatkowe stosowanie inhibitorów pompy protonowej w celu zmniejszenia objawów refluksu przełykowo-żołądkowego.</p>
	<p>U chorych u których występują zaparcia, ważna jest ich eliminacja, ponieważ powodują dolegliwości bólowe i mogą pogłębiać inne objawy, tj. napady padaczkowe i zaburzenia motoryczne.</p> <p>Zaleca się odpowiednią podaż płynów, modyfikację diety, podawanie środków zmiękczających stolec i/lub środków przeczyszczających.</p>
Zaburzenia oddychania	<p>Stosuje się leki rozszerzające oskrzela: salbutamol oraz leki mukolityczne (dornaza alfa).</p> <p>U chorych wykonuje się również szczepienia przeciwko chorobom układu oddechowego (np. szczepienia przeciwko grypie, przeciwko pneumokokom) oraz utrzymuje się regularną higienę płuc (zabieg oscylacji ścian klatki piersiowej z dużą częstotliwością, urządzenie ułatwiające ewakuację wydzieliny).</p>
Zaburzenia snu	<p>Stosuje się leki poprawiające jakość snu: melatoninę, wódzian chloralu, klonidynę oraz pregabalinę.</p> <p>Zaleca się również terapię behawioralną (zachowanie higieny snu) oraz dostosowanie otoczenia chorego.</p>
Ból	<p>Stosowane leki przeciwbólowe: proste analgetyki (paracetamol (acetaminofen), niesteroidowe leki przeciwzapalne), silne analgetyki (metadon, morfina, hydromorfina), amitryptylina, klonidyna, gabapentyna, pregabalina.</p> <p>Rodzaj dobrej terapii przeciwbólowej powinien zależeć od źródła bólu.</p> <p>Zapobieganie oraz zmniejszanie odczuwania dolegliwości bólowym jest głównym celem leczenia w krańcowych stadiach choroby.</p>
	<p>Dodatkowo stosuje się terapie wspomagające, tj. fizjoterapia, sprzęty pomagające w utrzymaniu pozycji, ważne koce.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Williams 2017* [101]

### 3.7.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji<sup>4</sup> wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania opcji terapeutycznych zalecanych w leczeniu w analizowanym wskazaniu (ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2). Nie odnaleziono żadnego dokumentu odnoszącego się do finansowania opcji terapeutycznych we wnioskowanym wskazaniu.

### 3.7.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

<sup>4</sup>w tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

<sup>5</sup>[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 3.7.4. Analiza sposobu finansowania w Polsce zalecanych opcji terapeutycznych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Powyższe informacje świadczą o tym, iż leczenie CLN2 jest ustalane indywidualnie, a przede wszystkim jest bardzo zróżnicowane. Warto podkreślić, iż z uwagi na krótką prognozowaną długość życia, wnioskowaną populację stanowią dzieci, u których część leków objawowych nie jest finansowana.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółową analizę sposobu i poziomu finansowania (jeśli terapia jest finansowana) oraz przedstawiono zarejestrowane wskazania zalecanych opcji terapeutycznych (wytyczne oraz badanie ankietowe – szczegółowy opis w powyższych rozdziałach 3.7.1 i 3.7.3).

**Tabela 4.**  
**Analiza sposobu i poziomu finansowania w Polsce oraz zarejestrowane wskazania zalecanych oraz stosowanych opcji terapeutycznych zaliczanych do BSC**

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		

#### 4. Interwencja – cerliponaza alfa

Charakterystyka cerliponazy alfa została przedstawiona w oparciu o *Charakterystykę Produktu Leczniczego Brineura<sup>®</sup>* [15] oraz na podstawie danych pochodzących z dokumentów rejestracyjnych wydanych przez Europejską Agencję ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) [59].

Produkt leczniczy Brineura<sup>®</sup> został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 30 maja 2017 roku. CLN2 uznawana jest za chorobę rzadką, natomiast z uwagi na

udowodnione korzyści z terapii lekiem Brineura® 12 marca 2013 roku lek ten otrzymał status leku sierocego [60]. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma BioMarin International Limited. Lek Brineura® dostępny jest w postaci roztworu do infuzji. Każda fiolka produktu leczniczego Brineura® zawiera 150 mg cerliponazy alfa w 5 ml roztworu.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

**Tabela 5.**  
**Charakterystyka produktu leczniczego Brineura®**

<b>Kod ATC<sup>6</sup></b>	A 16 AB 17; Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, enzymy.
<b>Działanie leku</b>	Cerliponaza alfa jest rekombinowaną formą ludzkiej tripeptydylopeptydazy 1 (rhTPP1, ang. <i>recombinant human tripeptidyl peptidase-1</i> ). Jest ona proteolitycznym, nieaktywnym proenzymem (zymogenem), który jest aktywowany w lizosomie. Cerliponaza alfa jest pobierana przez komórki docelowe i przenoszona do lizosomów przez niezależny od kationu receptor mannozo-6-fosforanu. Profil glikozylacji cerliponazy alfa powoduje spójny wychwyty komórkowy i skierowanie do lizosomu w celu aktywacji. Aktywowany enzym proteolityczny rozszczepia tripeptydy z N-końca docelowego białka bez określonej swoistości substratowej. Nieodpowiednie stężenie TPP1 powoduje chorobę CLN2, która prowadzi do neurodegeneracji, utraty funkcji neurologicznych i zgonu w dzieciństwie.
<b>Zarejestrowane wskazanie</b>	Produkt leczniczy Brineura® jest zarejestrowany w leczeniu ceroidolipofuscynozy neuronalnej typu 2 (CLN2), znanej również jako niedobór tripeptydylo-peptydazy 1 (TPP1).
<b>Dawkowanie i sposób podawania</b>	<u>Dawkowanie:</u> Zalecana dawka to 300 mg cerliponazy alfa, podawanej w infuzji do komory mózgowej raz na dwa tygodnie. W przypadku chorych w wieku od urodzenia do ukończenia 6 miesięcy zaleca się dawkę 100 mg, od 6 miesięcy do roku – 150 mg, natomiast od roku do dwóch lat pierwsze cztery dawki po 200 mg, a kolejne 300 mg. Może być konieczne rozważenie dostosowania dawki u chorych, którzy nie tolerują infuzji. Można zmniejszyć dawkę o 50% i/lub zmniejszyć szybkość infuzji. Jeśli infuzja została przerwana na skutek reakcji alergicznej, należy ją wznowić przy czym szybkość infuzji należy zredukować do około ½ szybkości, przy której wystąpiła reakcja alergiczna. Zaleca się podanie leków przeciwhistaminowych (z lekami przeciwgorączkowymi lub bez nich) na 30-60 minut przed rozpoczęciem infuzji. <u>Sposób podawania:</u> Produkt leczniczy Brineura® podaje się do płynu mózgowo-rdzeniowego przez infuzję za pomocą wszczepionego chirurgicznie zbiornika i cewnika (urządzenie podające do komory mózgowej). Urządzenie podające do komory mózgowej należy wszczepić przed pierwszą infuzją. Konieczna jest kontrola miejsca infuzji i drożności w celu wykrycia przecieków i/lub usterek urządzenia podającego do komory mózgowej przed rozpoczęciem każdej infuzji.

<sup>6</sup> klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	<p>Szybkość infuzji leku i roztworu przepłukującego to 2,5 ml/godzinę. Całkowity czas infuzji leku i roztworu przepłukującego wynosi około od 2 do 4,5 godzin, w zależności od dawki i objętości.</p> <p>Produkt leczniczy Brineura® musi być podawany przy użyciu techniki aseptycznej w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia.</p>
<b>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</b>	<p>Lek Brineura® ma być dostępny w ramach opieki specjalistycznej.</p> <p>Lek Brineura® ma być finansowany w ramach wnioskowanego Programu lekowego (załącznik 9.1).</p>
<b>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</b>	<p>Produkt leczniczy Brineura® może być podawany wyłącznie przez odpowiednio przeszkolony personel medyczny, znający techniki podawania leków do komory mózgowej, w placówkach opieki medycznej.</p>
<b>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</b>	<p>Wszczone urządzenie używane podczas stosowania leku Brineura® może spowodować działania niepożądane (ryzyko zakażeń lub usterek urządzenia).</p> <p>Lek Brineura® może spowodować zagrażające życiu reakcje alergiczne. Lekarz prowadzący będzie kontrolował chorego pod kątem reakcji alergicznych, takich jak pokrzywka, świąd lub uderzenia gorąca, obrzęk warg, języka i/lub gardła, duszność, chrypka, sine zabarwienie wokół opuszek palców lub ust, małe napięcie mięśniowe, omdlenia lub nietrzymanie moczu lub kału.</p> <p>Lekarz sprawdzi częstość akcji serca, ciśnienie krwi, częstość oddychania i temperaturę ciała przed, w trakcie i po zakończeniu infuzji. Lekarz może podjąć decyzję o dodatkowej kontroli.</p> <p>U chorych kontrolujących zawartość sodu w diecie, należy zwrócić uwagę na zawartość 44 mg sodu w fiołce leku i roztworu płuczącego.</p> <p>Nie należy stosować leku Brineura® podczas ciąży, chyba że jest to całkowicie niezbędne. Nie wiadomo, czy produkt leczniczy Brineura® przenika do mleka matki. Podczas leczenia lekiem Brineura® należy przerwać karmienie piersią.</p>
<b>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</b>	<p>Objawy czynności życiowych powinny być monitorowane w placówce opieki zdrowotnej przed rozpoczęciem infuzji, okresowo podczas infuzji i po zakończeniu infuzji. Po zakończeniu infuzji, należy ocenić stan kliniczny chorego. Obserwacja może być konieczna przez dłuższy okres, jeżeli są ku temu wskazania kliniczne, zwłaszcza u dzieci w wieku poniżej 3 lat.</p> <p>Należy monitorować zapis elektrokardiogramu (EKG) podczas infuzji u chorych z bradykardią, zaburzeniami przewodzenia albo z wadami strukturalnymi serca w wywiadzie, gdyż u niektórych dzieci z chorobą CLN2 mogą wystąpić zaburzenia przewodzenia lub choroby serca. U chorych z czynnością serca w normie należy regularnie (co 6 miesięcy) monitorować 12-kanalowy zapis EKG.</p> <p>Próbki płynu mózgowo-rdzeniowego należy rutynowo testować na obecność zakażeń podklinicznych związanych z urządzeniem.</p> <p>Najczęstsze (&gt;20%) działania niepożądane zaobserwowane podczas badań klinicznych produktu leczniczego Brineura® to gorączka (ICD-10 R50), małe stężenie białka w płynie mózgowo-rdzeniowym (ICD-10 R83), zmiany w zapisie EKG (ICD-10 R94.3), wymioty (ICD-10 R11), zakażenia górnych dróg oddechowych (ICD-10 J06.9) i nadwrażliwość (ICD-10 T88.6).</p>
<b>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</b>	<p>Cerliponaza alfa nie była dotychczas finansowana ze środków publicznych w Polsce.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Brineura®* oraz *Obwieszczenia MZ z dnia 29 sierpnia 2018 roku* [79]

---

## 4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania cerliponazy alfa

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji<sup>7</sup> dotyczących finansowania cerliponazy alfa we wnioskowanym wskazaniu wydanych przez zagraniczne organizacje oraz przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce.

Cerliponaza alfa nie była dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT.

Na stronie francuskiej agencji oceny technologii medycznych (HAS, fr. *Haute Autorité de Santé*) odnaleziono natomiast dokument dotyczący oceny leku Brineura® w populacji chorych na CLN2 [108]. HAS w czerwcu 2018 roku wydał decyzję, kwalifikując produkt leczniczy Brineura® jako lek z kategorii ASMR<sup>8</sup> III (niewielka poprawa w ocenie skuteczności klinicznej i/lub redukcji zdarzeń niepożądanych). Poziom ASMR stanowi wyznacznik ustalania wysokości stawki refundacyjnej we Francji [107].

Na stronie agencji oceny technologii medycznych w Niemczech (G-BA, niem. *Gemeinsame Bundesausschuss*), w grudniu 2017 roku opublikowano pozytywną decyzję na temat finansowania leku Brineura® w Niemczech. Komisja uznała, iż na podstawie dostępnych danych klinicznych wykazano dodatnie korzyści medyczne [106].

Ponadto, na stronie agencji oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii (NICE, ang. *National Institute for Health and Care Excellence*) odnaleziono informację, iż agencja jest w trakcie tworzenia rekomendacji dla cerliponazy alfa. Rekomendacja NICE dotyczyć będzie ściśle wskazania obejmującego chorych z lipofuscynozą neuronalną typu 2. W lutym 2018 roku przedstawiono częściową negatywną rekomendację. Jednakże, dyskusje z komisją trwają, a ostateczna decyzja nie została dotychczas opublikowana [109].

---

<sup>7</sup> W tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

<sup>8</sup> fr. *Amelioration du Service Medical Rendu* – ocena korzyści terapeutycznych

---

## 5. Komparatory

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) [1] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [83] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [92] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

[REDACTED]

[REDACTED]



---

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

[REDACTED]

[REDACTED]

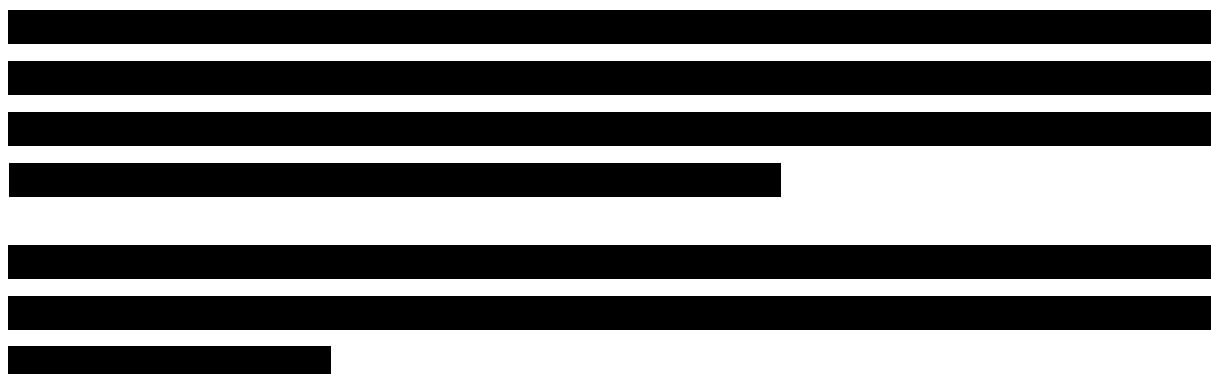
[REDACTED]

[REDACTED]

Na podstawie wszystkich powyższych informacji stwierdzono, że komparatorem dla cerliponazy alfa w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiący aktualną praktykę kliniczną w Polsce jest **podawanie BSC, którego głównymi obszarami terapeutycznymi jest leczenie objawów padaczki, dystonii, mioklonii, spastyczności, a także dolegliwości bólowych, zaburzeń funkcji wydzielniczych czy zaburzeń oddychania, snu i odżywiania.**

## 5.1. BSC

[REDACTED]



Powyższe leki stanowią jedynie przykłady terapii. Należy zwrócić uwagę, iż leczenie objawowe, wspomagające należy dostosować indywidualnie do obrazu klinicznego choroby i jest zróżnicowane w zależności od praktyki klinicznej w danym kraju.

W poniższych tabelach przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianych komparatorów (w Tabeli 8 zamieszczono charakterystykę substancji, które nie są obecnie finansowane w populacji docelowej jednakże zostały wymienione przez ekspertów klinicznych jako stosowane).

**Tabela 6.**  
**Charakterystyka komparatorów – przykładowe leki wchodzące w skład BSC (część 1)**

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

\*opisano dawkowanie dla analizowanego wskazania

\*\*NAR – procedura narodowa

\*\*\*MRP – procedura wzajemnego uznania



**Tabela 7.**

**Charakterystyka komparatorów – przykładowe leki wchodzące w skład BSC (część 2)**

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

\*opisano dawkowanie dla analizowanego wskazania

\*\*NAR – procedura narodowa

^MRP – procedura wzajemnego uznania

^CEN – procedura centralna

[REDACTED]

**Tabela 8.**

**Charakterystyka komparatorów – przykładowe leki wchodzące w skład BSC (część 3)**

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				[REDACTED]	
				[REDACTED]	
				[REDACTED]	
				[REDACTED]	
				[REDACTED]	
				[REDACTED]	
				[REDACTED]	
				[REDACTED]	
				[REDACTED]	
				[REDACTED]	



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>

\*opisano dawkowanie dla analizowanego wskazania

\*\*NAR – procedura narodowa

^DCP – procedura zdecentralizowana

^^CEN – procedura centralna



---

## 6. Efekty zdrowotne

AOTMiT [1] zaleca, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- ⊗ punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- ⊗ punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- ⊗ punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

W ramach analizy klinicznej dla cerliponazy alfa w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊗ ocena progresji choroby (m.in. wyniki w skali Hamburgskiej, skali Weill Cornell, ocena aktywności choroby za pomocą wyników badania MRI);
- ⊗ ocena etapu rozwojowego (wynik zrewidowanego testu Denver);
- ⊗ jakość życia związana z chorobą (np. wynik kwestionariusza oceny jakości życia u dzieci (PedsQL), wynik kwestionariusza CLN2 QoL);
- ⊗ profil bezpieczeństwa (np. działania/zdarzenia niepożądane).

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie wpływu na jakość życia) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniem AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji

---

---

długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale też oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dychotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

## 7. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytocznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [1], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją*

---

i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [83] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0 [60].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka) zamieszczone w poniższej tabeli.

**Tabela 9.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Chorzy z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2 (CLN2).	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. inne choroby neurologiczne, tj. epileptyczna encefalopatia.
Interwencja	Cerliponaza alfa w dawce 300 mg podawana w infuzji do komory mózgowej raz na dwa tygodnie. W przypadku dzieci w wieku poniżej 2 lat, zaleca się zmniejszenie dawki (zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu leczniczego).	Inna niż wymieniona.
Komparatory	Brak aktywnego leczenia ze stosowaniem najlepszego leczenia wspomagającego (BSC), m.in.: [redacted]	Inna niż wymieniona.
	[redacted]	
	W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ocena progresji choroby (m.in. wyniki w skali Hamburgskiej, ocena aktywności choroby za pomocą wyników badania MRI);</li> <li>⊗ ocena jakości życia;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	Niezgodne z założonymi.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Metodyka	Badania eksperymentalne lub obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa).	Przeglądy, opisy przypadków, opracowania pogładowe.
	Badania jednoramienne dla interwencji badanej.	
	Publikacje w językach: polskim lub angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie, których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwi uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W niektórych chorobach rzadkich, takich jak CLN2, należy wziąć pod uwagę trudności w przeprowadzeniu badań eksperymentalnych o wysokiej jakości, stanowiących obecnie złoty standard badań klinicznych, tj. randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną. W sytuacji w której liczebność chorych jest niewielka, a zebranie chorych jest utrudnione z uwagi na ograniczoną mobilność, jak również z uwagi na szybko postępujący charakter choroby i wczesną śmiertelność, przeprowadzanie badań klinicznych z grupą kontrolną placebo, jest w utrudnione oraz wysoce nieetyczne. Również ze strony rodziców/opiekunów chorego dziecka, znacznie bardziej pożądanym jest jak najszybsze wdrożenie, nawet potencjalnie skutecznej terapii, tak aby zapewnić choremu szansę na uzyskanie poprawy klinicznej. W związku z powyższym, dostępne badania kliniczne najczęściej konstruowane są jako badania jednoramienne lub uwzględniające historyczną grupę kontrolną [2].

Warto dodać, iż w przypadku badań klinicznych z grupą kontrolną placebo odnoszących się do populacji docelowej oraz ocenianej technologii, konieczne byłoby chirurgiczne założenie cewnika do infuzji do komory mózgowej u wszystkich chorych, w tym tych, którzy nie otrzymywali by aktywnego leczenia. Zabieg taki należy uznać za wysoce inwazyjny.

W chorobach rzadkich, badania przeprowadzane są na niewielkiej grupie chorych, o dużym zróżnicowaniu odnośnie nasilenia objawów, stopnia zaawansowania choroby czy wieku. Na podstawie tak konstruowanych badań, często utrudnione jest przeprowadzenie pełnego wnioskowania na temat działania leku. Niemniej jednak istnieje precedens dla leków sierocych

---

(jakim jest również lek Brineura®), dopuszczający badania bez grupy kontrolnej z udziałem niewielkiej grupy chorych, jako wystarczające do wnioskowania na temat skuteczności oraz bezpieczeństwa leku w danej populacji [2]. W związku z powyższym, należy przyjąć, iż do oceny wnioskowanej interwencji w populacji docelowej właściwym będzie włączanie wszystkich dostępnych danych, a brak badań randomizowanych z grupą kontrolną placebo nie powinien stanowić istotnego ograniczenia dla ostatecznej oceny leku.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

## 8. Kierunki analiz

### 8.1. Analiza kliniczna

Dalszym etapem prac nad raportem będzie przeprowadzenie przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo cerliponazy alfa z BSC w leczeniu chorych z CLN2.

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla cerliponazy alfa zostało opublikowane jedno badanie kliniczne w postaci publikacji pełnotekstowej – badanie *Schulz 2018* [86]. Pozwala ono na przeprowadzenie oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania cerliponazy alfa w populacji chorych z CLN2, a także porównanie wyników dla grupy CER z danymi pochodzącymi z historycznej grupy kontrolnej (porównanie wyników chorych poddanych enzymatycznej terapii zastępczej vs chorych, którym nie podawano aktywnego leczenia). Nie odnaleziono randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną placebo, porównującego CER z komparatorem.

Z uwagi na ciężki i szybko postępujący charakter CLN2, a także uwzględniając fakt, iż u każdego chorego konieczne jest chirurgiczne założenie cewnika do infuzji do komory mózgowej (sposób podawania cerliponazy alfa), jako nieetyczne należałoby uznać projektowanie badań z grupą kontrolną placebo. Dlatego też celem niniejszego raportu będzie przede wszystkim przedstawienie wszelkich danych pozwalających na ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa cerliponazy alfa w populacji docelowej oraz porównawcze zestawienie

---



---

danych z danymi zawierającymi opis naturalnego przebiegu choroby (historyczna grupa kontrolna).

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków<sup>9</sup> (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Agencja ds. Żywności i Leków) oraz URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych).

Następnie zostanie przedstawiona szczegółowa charakterystyka odnalezionych publikacji, omówione sposoby analizy statystycznej i interpretacji wyników. Kolejnym etapem będzie analiza wyników. Wyniki analizy klinicznej zostaną podsumowane oraz przedyskutowane. Wskazane zostaną również ograniczenia zarówno przeprowadzonej analizy, jak i te zidentyfikowane na poziomie krytycznej oceny każdego z włączonych do analizy badań.

## 8.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Brineura® (cerliponaza alfa) u chorych z CLN2, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach Programu Lekowego.

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności leku Brineura® względem zdefiniowanych w analizie klinicznej komparatorów wybranych zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków* [92] oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [83].

---

<sup>9</sup> informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

---

Analiza ekonomiczna zostanie oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatora w populacji docelowej.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY, ang. *quality-adjusted life year* – liczba lat życia skorygowana jego jakością) zostanie wykorzystany model udostępniony przez Zamawiającego. W modelu dostosowane zostaną dane kosztowe oraz komparatory do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY).

W przypadku wykazania różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem i możliwości wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY, w analizie ekonomicznej zostanie oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), tj. koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

Wyniki opłacalności w oparciu o model zostaną zaprezentowane jako analiza podstawowa, dla której następnie zostanie wykonana analiza wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

### **8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia**

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Brineura® (cerliponaza alfa) u chorych z CLN2, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach Programu Lekowego. Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy Brineura® nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu prognozowanym (nowym) będzie analizowana sytuacja, w której lek ten będzie stosowany w rozważanym wskazaniu i będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego.

---

Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych schematów postępowania terapeutycznego zostaną przyjęte na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych cerliponazy alfa w przedstawionym wskazaniu.

---





---

[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

---

## 9.2. Wyniki badania ankietowego

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Dziękujemy za poświęcony czas.

### 9.2.1. Ekspert 1 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	■	[REDACTED]
	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]
	■	[REDACTED]
	■	[REDACTED]
	■	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	[REDACTED]
■	■	[REDACTED]
■	■	■

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
[REDACTED]		



[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]



[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted]

### 9.2.2. Ekspert 2 – [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]	<input type="checkbox"/>	[REDACTED]
	<input type="checkbox"/>	[REDACTED]
	<input type="checkbox"/>	[REDACTED]
	<input type="checkbox"/>	[REDACTED]
[REDACTED]	<input type="checkbox"/>	[REDACTED]
	<input type="checkbox"/>	[REDACTED]
	<input type="checkbox"/>	[REDACTED]
	<input type="checkbox"/>	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	[REDACTED]
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	[REDACTED]
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■
[Redacted]	■	■	■
[Redacted]	■	■	■
[Redacted]	■	■	■
[Redacted]	■	■	■
[Redacted]	■	■	■
[Redacted]	■	■	■
[Redacted]	■	■	■
[Redacted]	■	■	■
[Redacted]	■	■	■
[Redacted]	■	■	■
[Redacted]	■	■	■
[Redacted]	■	■	■
[Redacted]	■	■	■
[Redacted]	■	■	■

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
[Redacted]	■	■



[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



### 9.3. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu MZ*

**Tabela 10.**  
**Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ***

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.5.4
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 5

---

## 10. Spis tabel

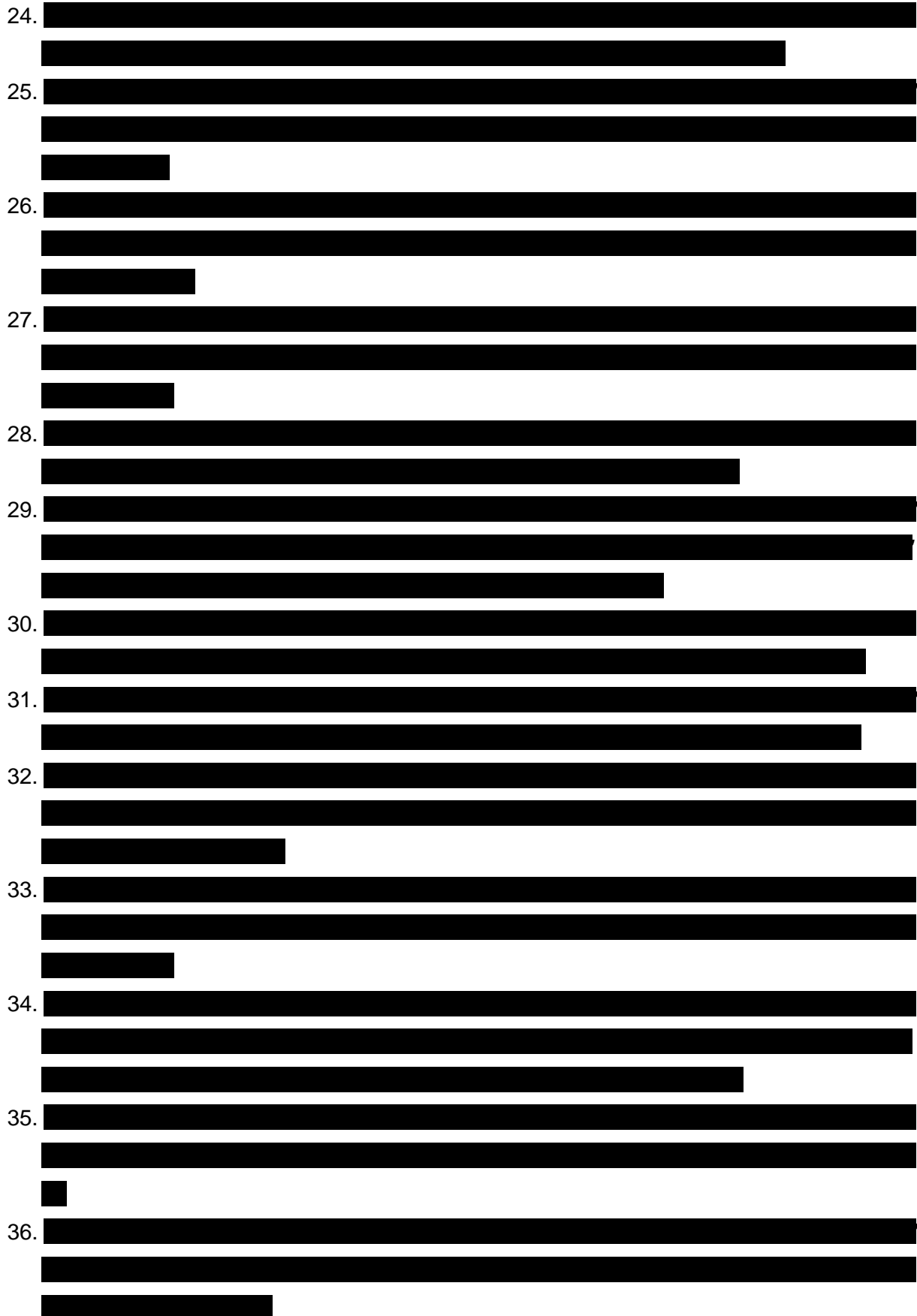
<a href="#">Tabela 1 Porównanie skali Weill Cornell oraz skali Hamburgskiej</a> .....	19
<a href="#">Tabela 2 Porównanie oryginalnej skali Hamburgskiej oraz skali ML CLN2 (modyfikacja skali Hamburgskiej)</a> .....	21
<a href="#">Tabela 3. Opis terapii stosowanych w leczeniu osób z ceroidolipofuscynozą neuronalną na podstawie publikacji <i>Williams 2017</i></a> .....	32
<a href="#">Tabela 4. Analiza sposobu i poziomu finansowania w Polsce oraz zarejestrowane wskazania zalecanych oraz stosowanych opcji terapeutycznych zaliczanych do BSC</a> .....	38
<a href="#">Tabela 5. Charakterystyka produktu leczniczego Brineura<sup>®</sup></a> .....	48
<a href="#">Tabela 6. Charakterystyka komparatorów – przykładowe leki wchodzące w skład BSC (część 1)</a> .....	55
<a href="#">Tabela 7. Charakterystyka komparatorów – przykładowe leki wchodzące w skład BSC (część 2)</a> .....	62
<a href="#">Tabela 8. Charakterystyka komparatorów – przykładowe leki wchodzące w skład BSC (część 3)</a> .....	69
<a href="#">Tabela 9. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych</a> .....	78
<a href="#">Tabela 10. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ</i></a> .....	106

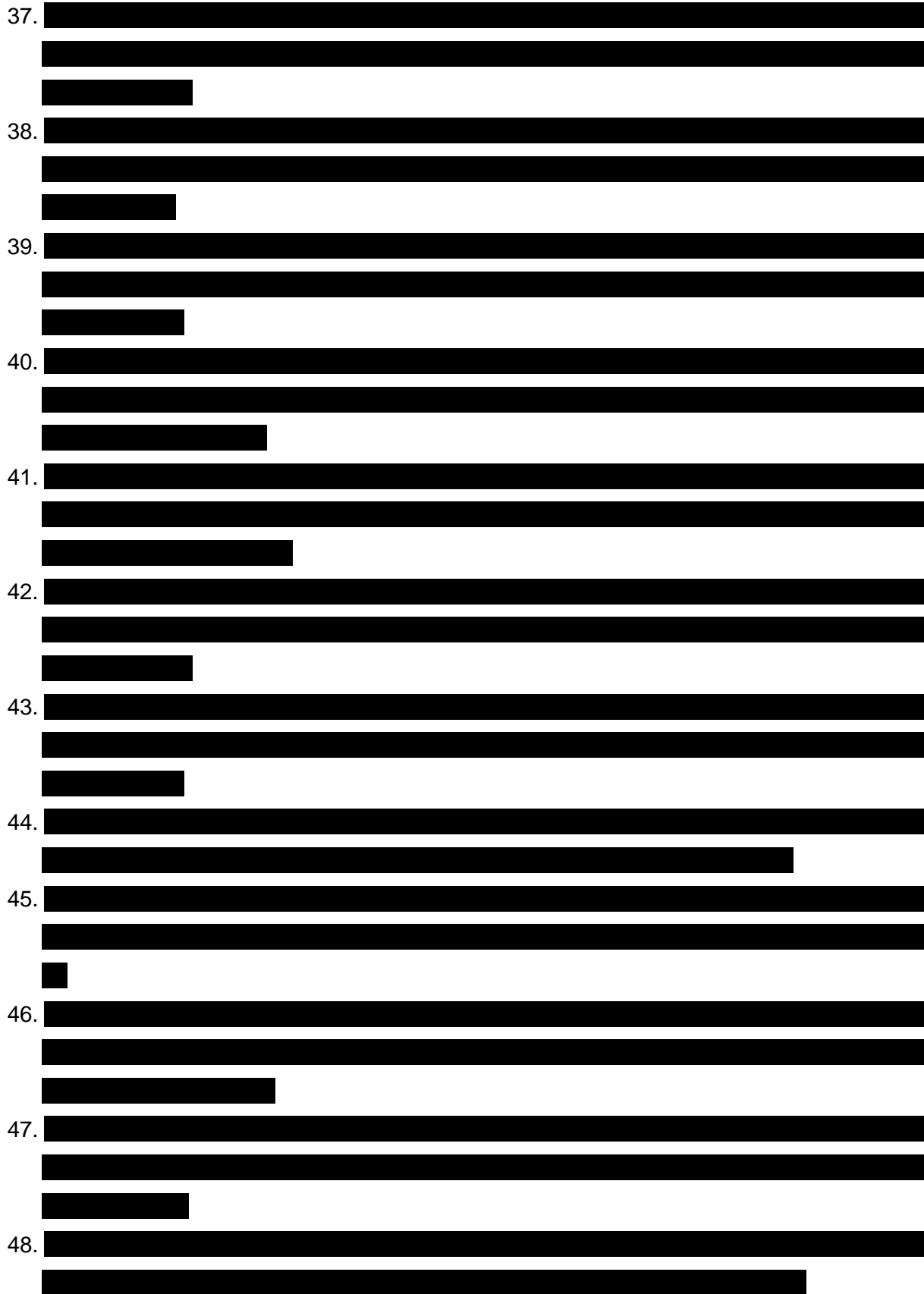
---

## 11. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment)*, Warszawa 2016
2. Augustine E, Adams H, Mink J., *Clinical Trials in Rare Disease: Challenges and Opportunities*, J Child Neurol. 2013, 28 (9): 1142-1150, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3964003/pdf/nihms-569668.pdf> (data dostępu: 09.10.2018 r.)
3. Batten Disease Family Association, <http://www.bdfa-uk.org.uk/cln2-disease-late-infantile/> (data dostępu: 09.10.2018 r.)
4. [Redacted]
5. [Redacted]
6. Chang M., Cooper J. D., Davidson B. L., i in., *The neuronal ceroid lipofuscinoses (Batten Disease)*. 2. Aufl. Oxford, UK: Oxford University Press; 2011: 80–109
7. [Redacted]
8. [Redacted]
9. [Redacted]
10. [Redacted]
11. [Redacted]

- 
12. [Redacted]
13. [Redacted]
14. *Charakterystyka produktu leczniczego Brineura®*,  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brineura-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brineura-epar-product-information_pl.pdf) (data dostępu: 28.03.2019 r.)
15. [Redacted]
16. [Redacted]
17. [Redacted]
18. [Redacted]
19. [Redacted]
20. [Redacted]
21. [Redacted]
22. [Redacted]
23. [Redacted]
-







- 
49. [REDACTED]
50. [REDACTED]
51. [REDACTED]
52. [REDACTED]
53. [REDACTED]
54. Committee for Medicinal Products for Human Use, *Assessment Report for Authorised modified-release oral medicinal products of the WHO level III scale for the management of pain (intense sustained pain resistant to previous medications) (containing morphine, oxycodone, and hydromorphone). Annex I. List of the names, pharmaceutical forms, strengths of the medicinal products, routes of administration, marketing authorisation holders in the member states (EU/EEA)*, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Modified-released\\_oral\\_opioids\\_31/WC500107314.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Modified-released_oral_opioids_31/WC500107314.pdf) (data dostępu: 09.10.2018 r.)
55. Donsante A., Boulis N., M., *Progress in gene and cell therapies for the neuronal ceroid lipofuscinoses*, Expert Opinion on Biological Therapy, 2018, 2: 1-10
56. Dyke J.P., Sondhi D., Voss H.U. i in., *Assessment of Disease Severity in Late Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Using Multiparametric Magnetic Resonance Imaging*, AJNR AM J Neuroradiol. 2013, 34 (4): 884-889
57. European Medicines Agency, *Assessment report Brineura 2017*, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004065/WC500229800.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004065/WC500229800.pdf) (data dostępu: 09.10.2018 r.)
58. European Medicines Agency, *Brineura (cerliponase alfa)*, [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004065/human\\_med\\_002111.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004065/human_med_002111.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (data dostępu: 09.10.2018 r.)
59. European Medicines Agency, *Public summary of opinion on orphan designation Recombinant human tripeptidyl-peptidase 1 for the treatment of neuronal ceroid lipofuscinosis* type 2,
-

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2013/04/WC500141555.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2013/04/WC500141555.pdf) (data dostępu: 09.10.2018 r.)

60. Food and Drug Administration, *Statistical Review and Evaluation Brineura (cerliponase alfa) Injection*, [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2017/761052Orig1s000StatR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761052Orig1s000StatR.pdf) (data dostępu: 09.10.2018 r.)
61. Fietz M., Al. Sayed M., Burke D. i in., *Diagnosis of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2 disease): Expert recommendations for early detection and laboratory diagnosis*, *Molecular Genetics and Metabolism* 2016, 119: 160-167
62. Fuller M., Meikle P. J., Hopwood J. J., *Epidemiology of lysosomal storage diseases: an overview*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11603/> (data dostępu: 09.10.2018 r.)
63. Galfarm, *Karta charakterystyki – wodzian chloralu*, [http://galfarm.com.pl/files/upload/chloralu\\_wodzian.pdf](http://galfarm.com.pl/files/upload/chloralu_wodzian.pdf) (data dostępu: 09.10.2018 r.)
64. Glascoe F. P., Byrne K. E., Ashford L. C. I in., *Accuracy of the Denver-II in Developmental Screening*, *Pediatrics* 1992, 89 (6): 1221-1225
65. Kmieć T., *Encefalopatie postępujące wieku dziecięcego uwarunkowane genetycznie Wczesnodziecięca ceroidolipofuscynoza (NCL)*, *Opieka paliatywna nad dziećmi* 2007, 15: 115-120
66. Kozubski W., Liberski P. P. (red.), *Neurologia Podręcznik dla studentów medycyny*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2014, 238
67. Langford B. E., McDonald C., Besford M. i in., *Exploring concurrent validity of the CLN2 clinical rating scale: comparison to PEDSQL using mixed effects modelling and data from a phase 1/2 single-arm trial*, *Value in Health* 2017, Conference: ISPOR 20th Annual European Congress. United Kingdom. 20 (9): A560
68. Lehwald L. M., Pappa R., Steward S., de los Reyes E., *Neuronal Ceroid Lipofuscinosis and Associated Sleep Abnormalities*, *Pediatric Neurology* 2016, 59: 30-35
69. Lobel U., Sedlacik J., Nickel M. i in., *Volumetric Description of Brain Atrophy in Neuronal Ceroid Lipofuscinosis 2: Supratentorial Gray Matter Shows Uniform Disease Progression*, *AJNR Am J Neuroradiol* 2016, 37: 1938-1943
70. Mole S. E., Cotman S. L., *Genetics of the Neuronal Ceroid Lipofuscinoses (Batten disease)*, *Biochim Biophys Acta* 2015, 1852 (1000): 2237-2241
71. Mole S. E., Williams R. E., *Neuronal Ceroid-Lipofuscinosis*, *GeneReviews*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1428/> (data dostępu: 09.10.2018 r.)

- 
72. Moore S. J., Bluckley D. J., MacMillan A., i in., *The clinical and genetic epidemiology of neuronal ceroid lipofuscinosis in Newfoundland*, Clin Genet 2008, 74: 213-22
73. National Institute of Neurological Disorders and Stroke, *Batten Disease Fact Sheet*, <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Fact-Sheets/Batten-Disease-Fact-Sheet> (data dostępu: 09.10.2018 r.)
74. National Health Service, *Cerliponase alfa for neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2 disease)*, Horizon Scanning Research and Intelligence Centre 2015
75. Nickel M, Jacoby D, Lezius S, et al. *A natural history of CLN2 disease: Quantitative assessment of disease characteristics and rate of progression*. Poster presented at the 12<sup>th</sup> Annual WORLD Symposium 2016; 2016 February 29 - March 4; San Diego, CA
76. Nickel M., Simonati A., Jacoby D. i in., *Disease characteristics and progression in patients with late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2) disease: an observational cohort study*, Lancet Child Adolesc Health 2018, 2 (8): 582-590
77. Nordt S.P., Rangan C., Hardmaslani M. i in., *Pediatric Chloral Hydrate Poisonings and Death Following Outpatient Procedural Sedation*, J. Med. Toxicol. 2014, 10: 219-222
78. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2018 r.*
79. *Obwieszczenie Prezesa URPLW MiPB z dnia 16 kwietnia 2018 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Lecznicych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej*, [http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM\\_MZ/2018/23/journal/4509](http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2018/23/journal/4509) (data dostępu: 09.10.2018 r.)
80. Oleś M., *Jakość życia u dzieci i młodzieży – przegląd metod pomiaru*, Przegląd psychologiczny 2010, 53 (2): 211-238
81. Raat H., Landgraf J., Oostenbrink R., i in., *Reliability and validity of the Infant and Toddler Quality of Life Questionnaire (ITQOL) in a general population and respiratory disease sample*, Quality of Life Research 2007, 16: 445-460
82. *Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu*
-

- 
83. Schulz A., Kohlschütter A., *NCL Disorders: Frequent Causes of Childhood Dementia*, Iran J Child Neurol. 2013, 7 (1): 1-8
  84. Schulz A., Kohlschütter A., Mink J. i in., *NCL diseases – clinical perspectives*, Biochimica et Biophysica Acta 2013, 1832: 1801-1806
  85. Schulz A., Temitayo A., Specchio N. i in., *Study of Intraventricular Cerliponase Alfa for CLN2 Disease*, N Engl J Med 2018, 378: 1898-1907
  86. Steinfeld R., Heim P., von Gregory H. i in., *Late Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis: Quantitative Description of the Clinical Course in Patients With CLN2 Mutations*, American Journal of Medical Genetics 2002, 112: 347-354
  87. Strona internetowa *Bazyl, farmaceutyczna baza danych*, <http://bazyl.karnet.waw.pl/> (data dostępu: 09.10.2018 r.)
  88. Strona internetowa *Choroby rzadkie: Ceroidolipofuscynozą neuronalną – choroba Battena*, <https://chorobyrzadkie.blogspot.com/2012/12/ceroidolipofuscynozą-neuronalna-choroba.html> (data dostępu: 09.10.2018 r.)
  89. Strona internetowa CLN2connection, <https://www.cln2connection.com/en-uk/> (data dostępu: 09.10.2018 r.)
  90. Strona internetowa Medscape, *Chloral hydrate (Rx)*, <https://reference.medscape.com/drug/somnote-chloral-hydrate-342929> (data dostępu: 09.10.2018 r.)
  91. Strona internetowa *Medycyna Praktyczna*, <https://indeks.mp.pl/> (data dostępu: 09.10.2018 r.)
  92. Strona internetowa NCL resource, a gateway for Batten disease, *New nomenclature for NCL*, <https://www.ucl.ac.uk/ncl/newnomenclature.shtml> (data dostępu: 09.10.2018 r.)
  93. Strona internetowa Our Promise to Nicholas Foundation, *Symptoms*, <http://ourpromisetonicholas.com/about-batten-disease/> (data dostępu: 09.10.2018 r.)
  94. Strona internetowa rejestrów produktów leczniczych, <http://pub.rejstrymedyczne.csioz.gov.pl/> (data dostępu: 09.10.2018 r.)
  95. Śląska Izba Aptekarska, *Ilości środków odurzających I-N i substancji psychotropowych II-P, które można wydać na jedną receptę bez lub z dodatkową adnotacją lekarza*, [http://www.nia.org.pl/dat/magazyn/Narkotyki\\_20061010a.pdf](http://www.nia.org.pl/dat/magazyn/Narkotyki_20061010a.pdf) (data dostępu: 09.10.2018 r.)
  96. *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
  97. Varni J. W., Burwinkle T. M., Seid M., *The PedsQL as a pediatric patient-reported outcome: reliability and validity of the PedsQL Measurement Model in 25,000 children*, Expert Rev. Pharmacoeconomics Outcomes Res. 2005, 5 (6): 705-719
-

- 
98. Varni J. W., Burwinkle T. M., Seid M., Skarr D., *The PedsQLy 4.0 as a Pediatric Population Health Measure: Feasibility, Reliability, and Validity*, *Ambulatory Pediatrics* 2003, 3: 329-341
  99. Varni J. W., Sherman S. A., Burwinkle T. M. i in., *The PedsQL™ Family Impact Module: Preliminary reliability and validity*, *Health and Quality of Life Outcomes* 2004, 2 (55)
  100. Williams R. E., Adams H. R., Blohm M. i in., *Management Strategies for CLN2 Disease*, *Pediatr Neurol* 2017, 69: 102-112
  101. Williams R. E., Mole S. E., *New nomenclature and classification scheme for the neuronal ceroid lipofuscinoses*, *Neurology* 2012, 79: 183-191
  102. World Health Organization, *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD-10, 2016*, <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en/#/> (data dostępu: 09.10.2018 r.)
  103. Worgall S. MD, Kekatpure M. V., Heier L. i in., *Neurological deterioration in late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis*, *Neurology* 2007, 69: 521-535
  104. Wyrwich K. W., Schulz A., Nickel M., i in., *An Adapted Clinical Measurement Tool or the Key Symptoms of CLN2 Disease*, *Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening* 2018, 6: 1-7

### Wytyczne i rekomendacje

105. G-BA, *Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Cerliponase alfa*, <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/3168/> (data dostępu: 15.10.2018 r.)
  106. HAS, Commission de la Transparence; *Compte rendu de la réunion du 20 juin 2018*, [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-07/compte\\_rendu\\_ct\\_20062018.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-07/compte_rendu_ct_20062018.pdf) (date of access: 10.10.2018 r.)
  107. HAS, *Décision n°2017.0092/DC/SEESP du 12 juillet 2017 du collège de la Haute Autorité de santé constatant l'absence d'impact significatif du produit BRINEURA® 150 mg sur les dépenses de l'assurance maladie*, [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-07/dir151/dc\\_2017\\_0092\\_eco\\_effi\\_brineura\\_cd\\_2017\\_07\\_12\\_vd\\_2.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-07/dir151/dc_2017_0092_eco_effi_brineura_cd_2017_07_12_vd_2.pdf) (data dostępu: 09.10.2018 r.)
  108. NICE, *Cerliponase alfa for treating neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 [ID943]*, <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-hst10008> (data dostępu: 09.10.2018 r.)
-

- 
109. Williams R. E., Adams H. R., Blohm M. i in., *Management Strategies for CLN2 Disease*,  
*Pediatr Neurol* 2017, 69: 102-112
-