



IGNORANTIA NOCET

Brineura[®] (cerliponaza alfa) w leczeniu chorych z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2

Analiza kliniczna
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

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

Warszawa, 5.04.2019 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszeko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszeko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
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 kliniczna 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"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania; ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ Opracowywanie wyników i wniosków; ⊗ Opis ograniczeń i dyskusji; ⊗ Kontrola obliczeń.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania; ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ Opracowywanie wyników i wniosków; ⊗ Kontrola obliczeń.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis badań włączonych do analizy; ⊗ Kontrola obliczeń.

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

<u>Indeks skrótów</u>	7
<u>Streszczenie</u>	10
1. <u>Cel analizy</u>	17
2. <u>Metodyka</u>	17
3. <u>Przegląd systematyczny</u>	19
3.1. <u>Źródła danych</u>	20
3.2. <u>Selekcja odnalezionych badań</u>	20
3.3. <u>I etap przeglądu – opracowania wtórne</u>	21
3.3.1. <u>Strategia wyszukiwania</u>	21
3.3.2. <u>Kryteria włączenia i wykluczenia badań</u>	22
3.3.3. <u>Badania włączone</u>	22
3.4. <u>II etap przeglądu – badania pierwotne</u>	25
3.4.1. <u>Strategia wyszukiwania</u>	25
3.4.2. <u>Kryteria włączenia i wykluczenia badań</u>	26
3.4.3. <u>Badania włączone</u>	28
3.5. <u>Ocena jakości badań</u>	32
3.6. <u>Włączone badania pierwotne</u>	32
3.6.1. <u>Charakterystyka włączonych badań pierwotnych</u>	32
3.6.2. <u>Punkty końcowe</u>	39
3.6.3. <u>Ocena homogeniczności badań</u>	49

3.6.4. Ocena w skali GRADE	51
3.6.5. Ekstrakcja danych	51
3.7. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	52
3.8. Naturalny przebieg choroby CLN2	55
3.9. Ocena skuteczności cerliponazy alfa względem BSC – porównanie z historyczną grupą kontrolną	57
3.9.1. Odpowiedź na leczenie	58
3.10. Ocena skuteczności cerliponazy alfa – badania jednoramienne	68
3.10.1. Odpowiedź na leczenie	68
3.10.2. Ocena etapu rozwojowego – wynik wg zrewidowanego testu Denver	79
3.10.3. Ocena jakości życia	79
3.11. Ocena bezpieczeństwa cerliponazy alfa – badania jednoramienne	81
3.11.1. Zgony	82
3.11.2. Działania niepożądane	82
3.11.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane	84
3.11.4. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania	87
3.11.5. Zdarzenia niepożądane	95
3.12. Ocena immunogenności	100
3.13. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	101
3.14. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	103
3.14.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	103
3.14.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie dokumentu FDA 2017	109

3.14.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports	109
4. Ograniczenia	111
5. Podsumowanie i wnioski końcowe	113
6. Dyskusja	119
7. Załączniki	125
7.1. Wyniki pochodzące z raportu EMA 2017	125
7.1.1. Ocena skuteczności cerliponazy alfa względem BSC – porównanie z historyczną grupą kontrolną	125
7.1.2. Ocena skuteczności cerliponazy alfa – badania jednoramienne	130
7.1.3. Ocena bezpieczeństwa cerliponazy alfa – badania jednoramienne	136
7.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	145
7.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	147
7.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych	147
7.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	149
7.5.1. Badanie Schulz 2018	149
7.5.2. Baza DEM-CHILD (historyczna grupa kontrolna)	154
7.6. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów	158
7.7. Skale oceny jakości badań	159
7.8. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych	162
7.9. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań	163
8. Spis tabel	165
9. Spis rysunków	169

<u>10. Bibliografia</u>	170
--------------------------------------	------------

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ADA	ang. <i>anti-drug antibodies</i> – przeciwciała przeciwlekowe
ADC	ang. <i>whole brain apparent diffusion coefficient</i> – współczynnik efektywnej dyfuzji całego mózgu
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CER	cerliponaza alfa
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CLN2	ang. <i>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
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
EEG	elektroencefalografia
EKG	elektrokardiografia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. Leków
EQ-5D-5L	ang. <i>5-level Euro-Quality of Life Questionnaire version</i> – kwestionariusz oceny jakości życia EuroQoL-5D wersja 5L
EQ VAS	ang. <i>Euro-Quality Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa kwestionariusza EQ-5D
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – ryzyko względne
IgE	immunoglobuliny klasy E
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp ćwiartkowy
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
kw	ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)

Skrót	Rozwinięcie
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
ML CLN2	ang. <i>motor-language CLN2 scale</i> – skala CLN2 oceniająca funkcje motoryczne i językowe
MLV CLN2	ang. <i>motor-language-vision CLN2 scale</i> – skala CLN2 oceniająca funkcje motoryczne, językowe i wzrokowe
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NAb	ang. <i>drug-specific neutralizing antibodies</i> – przeciwciała neutralizujące lek
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
PedsQL	ang. <i>The Pediatric Quality of Life Model</i> – pediatryczny model jakości życia
PedsQL FIM	ang. <i>PedsQL™ Family Impact Module Version 2.0</i> – kwestionariusz oceny wpływu choroby na rodzinę
PedsQL GCS	ang. <i>PedsQL™ Generic Core Scales Version 4.0</i> – pediatryczny model jakości życia wersja 4.0
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PMR	płyn mózgowo-rdzeniowy
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
TAb	ang. <i>total anti-drug antibody</i> – całkowita liczba przeciwciał przeciwciałekowych
TEAE	ang. <i>treatment-emergent adverse event</i> – zdarzenia niepożądane raportowane w trakcie leczenia
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TPP1	ang. <i>tripeptidyl peptidase 1</i> – enzym tripeptydylo peptydaza 1

Skrót	Rozwinięcie
URPLWMI PB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WCMC	ang. <i>Weill Cornell Medical College</i> – Uniwersytetu <i>Weill Cornell</i> w Nowym Jorku

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) 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*, w ramach analizy klinicznej dla leku Brineura® (CER, cerliponaza alfa) stosowanego w leczeniu chorych z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2 (CLN2, ang. *neuronal ceroid lipofuscinosis type 2*) wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC, ang. *best supportive care*).

METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu decyzyjnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”*, wersja 5.1.0.

WYNIKI

W wyniku I etapu przeglądu systematycznego nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryterium populacji i interwencji. W związku z powyższym zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych.

W II etapie przeglądu systematycznego odnaleziono eksperymentalne, jednoramienne, prospektywne badanie Schulz 2018, umożliwiające analizę skuteczności i/lub bezpieczeństwa stosowania CER w populacji chorych z CLN2. Badanie Schulz 2018 składało się z 2 etapów:

- badanie dawkowania (I/II fazy), analizujące skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania cerliponazy alfa u chorych z CLN2 przez co najmniej 48 tygodni;

- ⊕ przedłużony etap badania – etap ten nie został zakończony¹, w publikacji natomiast przedstawiono wyniki analizy śródkresowej (punkt odcięcia danych: 1 listopada 2016 r.).

W badaniu tym przeprowadzono porównanie wyników dla chorych otrzymujących CER z historyczną grupą kontrolną (badanie obserwacyjne). Historyczna grupa kontrolna stanowiła dopasowaną grupę chorych z badania obserwacyjnego, w ramach którego przedstawiono opis naturalnego przebiegu choroby (przyjęto, iż w ramach standardowego postępowania terapeutycznego wszyscy chorzy otrzymują indywidualnie dobrane leki zaliczane do BSC). Badanie to umożliwiło wykonanie porównania terapii cerliponazy alfa (CER) vs naturalny przebieg choroby.

Dodatkowo do badania *Schulz 2018* włączono publikację *Cherukuri 2018* zawierającą uzupełniające wyniki dotyczące analizy immunogenności podczas stosowania CER w badaniu.

Na podstawie odniesień bibliograficznych włączona została również publikacja *Nickel 2018*, zawierająca opis naturalnego przebiegu choroby CLN2. W publikacji opisano szczegółowo dane dla kohorty chorych stanowiących podstawę do utworzenia historycznej grupy kontrolnej dla grupy CER w badaniu *Schulz 2018*.

[REDACTED]

[REDACTED] Dodatkowo w załączniku zaprezentowano dodatkowe wyniki odnalezione w dokumencie *Assessment report* wydanym przez Europejską Agencję ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) w 2017 roku. Wyniki przedstawione w EMA nie stanowią najbardziej aktualnych danych, a jedynie stanowią ich uzupełnienie, dlatego też nie zostały włączone do głównej części analizy.

Ponadto odnaleziono dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- ⊕ *Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Brineura®;*

¹według informacji na stronie clinicaltrials.gov przewidywana data zakończenia zbierania danych to: lipiec 2020 r.

- ⊕ dokument wydany przez *Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, ang. Food and Drug Administration)* w 2017 r.;
- ⊕ dane z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*).

Z uwagi na charakter schorzenia jakim jest CLN2 w ramach wstępu do analizy zaprezentowano wyniki badania obserwacyjnego, umożliwiającego ocenę naturalnego przebiegu choroby i jej wpływu na stan zdrowia i długość życia chorego. Miało to na celu zobrazowanie jak w praktyce klinicznej zmienia się stan chorego, który nie ma dostępu do skutecznej terapii. Następnie na podstawie jednoramiennego badania *Schulz 2018* przedstawiono wszystkie dostępne dane dotyczące skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa terapii CER u chorych z CLN2. Dzięki dostępności danych dotyczących naturalnego przebiegu choroby (historyczna grupa kontrolna), możliwa była analiza porównawcza skuteczności klinicznej produktu leczniczego Brineura[®] względem dotychczas standardowo stosowanego leczenia paliatywnego (BSC). Dane porównano na podstawie wszystkich możliwych do zestawienia punktów końcowych (dane niedopasowane), jak również z zastosowaniem analizy par dopasowanych pod względem 2 oraz 3 czynników kluczowych w tej jednostce chorobowej, tj. wiek chorego, początkowy wynik w skali CLN2 oraz genotyp.

Skuteczność kliniczna

Na podstawie wszystkich dostępnych danych udowodniono, iż lek Brineura[®] jest skuteczną metodą terapeutyczną w leczeniu chorych z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2.

Dane dotyczące naturalnego przebiegu choroby (publikacja *Nickel 2018*) wskazują, iż mediana czasu od momentu rozpoczęcia choroby do zgonu wynosiła 7,8 lat, a estymowana średnia rocznej zmiany wyniku w skali ML CLN2 wynosiła -1,81 punktu/rok (95% CI: 1,50; 2,12).

Skuteczność CER w porównaniu do BSC oceniano na podstawie punktów końcowych odnoszących się do odpowiedzi na leczenie. W grupie badanej CER raportowano znamienne statystycznie wyższy wskaźnik odpowiedzi na leczenie, definiowanej jako brak trwałego pogorszenia wyniku w skali CLN2 oceniającej funkcje motoryczne i językowe (ML CLN2, ang. *motor-language CLN2 scale*) o co najmniej 2 punkty w czasie co najmniej 96 tygodni leczenia, o czym świadczy parametr ryzyka względnego (HR ang. *hazard ratio*) przedstawiony w publikacji (HR: 0,08; CI: 0,02; 0,23; p<0,001). [REDACTED]

[REDACTED]

Również w analizie par dopasowanych 1:1 zmiana wyniku w skali ML CLN2 względem wartości początkowych w okresie leczenia 48 tygodni i 96 tygodni była istotnie statystycznie i klinicznie wyższa w grupie chorych stosujących leczenie BSC w porównaniu z chorymi leczonymi CER. Ponadto w porównaniu obu grup (przy braku dopasowania chorych) stwierdzono istotną statystycznie przewagę CER nad BSC w ocenie zmiany wyniku w skali ML CLN2 względem wartości początkowych (dla 48 i 96 tyg.), [REDACTED]

[REDACTED]

Dodatkowo ocenę skuteczności CER przedstawiono na podstawie wyników analizowanych wyłącznie dla grupy CER z badania *Schulz 2018*. Oceniano odpowiedź na leczenie i jakość życia.

[REDACTED]

[REDACTED]

² [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Bezpieczeństwo

Analiza częstości występowania działań/zdarzeń niepożądanych wskazuje na korzystny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Brineura[®] stosowanego w leczeniu chorych z CLN2.

Podczas leczenia CER nie raportowano zgonów, [REDACTED]

[REDACTED]

Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u około 83% chorych, a u 4% zdarzenia te miały 4. stopień nasilenia. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi u chorych były zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych (54%), zaburzeń immunologicznych (29%) oraz zaburzeń układu nerwowego (33%).

Jako zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania EMA uznała zdarzenia związane z nadwrażliwością, z urządzeniem dokomorowym, ze stanem padaczkowym, zdarzenia występujące w czasie i bezpośrednio po infuzji oraz zaburzenia układu nerwowego. Reakcje nadwrażliwości stwierdzono u około 63% chorych, a zdarzenia związane z urządzeniem

dokomorowym u 50% chorych. Nie raportowano zaburzeń układu nerwowego specjalnego zainteresowania, tj. wodogłowa czy zapalenia opon mózgowych dla punktu odcięcia wyników odpowiadającemu 96 tygodni okresu obserwacji.

Ocena immunogenności

Na podstawie danych z publikacji *Cherukuri 2018* nie stwierdzono korelacji pomiędzy występowaniem przeciwciał przeciwleukowych przeciwko CER, a profilem bezpieczeństwa (ocenianej wg występowania zdarzeń związanych z nadwrażliwością) oraz skutecznością terapii (ocenianą za pomocą skali ML CLN2).

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa przedstawiono dane pochodzące ze strony EMA (*ChPL Brineura*®), ze strony FDA oraz z rejestru ADRReports.

Spośród specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności w dokumentach wydanych przez EMA oraz FDA wymieniane są: powikłania związane z urażeniem, ryzyko rozwoju zaburzeń sercowo-naczyniowych, drgawki, nadwrażliwość oraz immunogenność. W rejestrze ADRReports do września 2018 roku zarejestrowano 57 zdarzeń niepożądanych u 25 chorych.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Na podstawie informacji zawartych w dokumencie *Assessment report* wydanym przez EMA w 2017 roku stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Brineura® **oceniono jako korzystny**. Informacje zawarte w tym dokumencie wskazują na występowanie udowodnionych korzyści terapeutycznych stosowania leku Brineura® przy braku nieakceptowalnych zdarzeń związanych ze stosowaniem leku w badanej populacji.

Z uwagi na niewielkie rozpowszechnienie choroby, prowadzącej do przedwczesnego zgonu, dane z jednoramiennych badań klinicznych uznano za wystarczające do zarejestrowania produktu leczniczego Brineura® na zasadzie występowania szczególnych okoliczności.

WNIOSKI

Analiza skuteczności CER względem BSC wykazała znamienne przewagę aktywnego leczenia dla kluczowych efektów zdrowotnych (ocena odpowiedzi na leczenie na podstawie wyniku w skali CLN2). Co więcej uzupełniające dane dla CER na temat skuteczności tego leku jednoznacznie wskazują na korzyści ze stosowania produktu leczniczego Brineura®, również w ocenie zmian w obrazach MRI oraz jakości życia.

Analiza profilu bezpieczeństwa leku wskazała na występowanie działań/zdarzeń niepożądanych stanowiących w dużej mierze objawy oraz powikłania choroby, a także działania/zdarzenia związane ze sposobem dokomorowego podania leku. Przy czym dokomorowe podanie leku jest obecnie jedynym skutecznym sposobem dostarczenia brakującego enzymu do komórek nerwowych w mózgu. Częstość występowania działań oraz zdarzeń niepożądanych pozwala ponadto wnioskować, iż profil bezpieczeństwa CER jest akceptowalny. Korzyści klinicznie znacząco przewyższają ryzyko wynikające z jej stosowania. Jest to szczególnie istotne biorąc pod uwagę szybki postęp choroby nieuchronnie prowadzący do zgonu w młodym wieku, przy braku alternatywnego skutecznego leczenia CLN2.

Aktualną praktyką kliniczną u chorych z CLN2 jest leczenie objawowe, wspomagające oraz paliatywne, szeroko rozumiane jako BSC. Terapie te nie prowadzą do wyleczenia czy spowolnienia postępu choroby, a jedynie do złagodzenia objawów. Choroba postępuje w szybkim tempie, a chorzy zostają unieruchomieni w łóżku zazwyczaj już w wieku 6 lat. Niepełnosprawność spowodowana chorobą jest znaczna, a przeciętna długość życia mieści się w przedziale od 8 do 12 lat. **Powyższe informacje wskazują na istotną i znaczącą, niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu chorych z CLN2.**

Lek Brineura® może stanowić przełom w aktualnej praktyce klinicznej u chorych na całym świecie. CER jest jedynym lekiem zarejestrowanym we wskazaniu o udowodnionej skuteczności (status leku sierociego). Substancja aktywna leku, jako enzymatyczna terapia zastępcza, uzupełnia deficyt enzymu tripeptydylo-peptydazy 1 (skutkiem deficytu tego enzymu jest odkładanie się w tkance nerwowej szkodliwego produktu metabolicznego – lipofuscyny, prowadząc do uszkodzenia neuronów i komórek siatkówki). **Wyniki przeprowadzonych badań wskazują jednoznacznie na klinicznie istotny wpływ terapii CER na spowolnienie progresji choroby (ocena wyników w skali CLN2).**

Warto również podkreślić, iż lek Brineura® stanowi nową opcję terapeutyczną dla chorych, a dane kliniczne dla niego obejmują okres kilkuletni, na podstawie którego nie jest możliwe stwierdzenie jego wpływu na wydłużenie czasu przeżycia chorych. Jednakże biorąc pod uwagę jego utrzymującą się skuteczność, hamującą rozwój niepełnosprawności, **należy przypuszczać, iż jego wieloletnie stosowanie przyczyni się do wydłużenia czasu przeżycia całkowitego oraz utrzymania wyższej sprawności i jakości życia przez dłuższy czas u chorych.**

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie leku Brineura® w praktyce klinicznej i należy go uznać za jedyną skuteczną, zarejestrowaną metodę dostępną obecnie w terapii ceroidolipofuscynozy neuronalnej typu 2.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem 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 (dalej nazywanym *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań*) [17] celem analizy klinicznej dla leku Brineura® (CER, cerliponaza alfa) stosowanego w leczeniu chorych z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2 (CLN2, ang. *neuronal ceroid lipofuscinosis type 2*), jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.*

Cerliponaza alfa jest rekombinowaną formą ludzkiej tripeptydylo-peptydazy 1 (TPP1, ang. *tripeptidyl peptidase 1*) i stanowi zastępczą terapię enzymatyczną, stanowiącą proenzym, aktywowany w organizmie ludzkim w lizosomach. Podawana chorym z CLN2 uzupełnia wrodzone niedobory tego enzymu, którego nieodpowiednie stężenie prowadzi do neurodegeneracji, utraty funkcji neurologicznych i zgonu w dzieciństwie. Ponieważ CLN2 uznaje się za chorobę rzadką, a aktualnie nie istnieje żadna inna metoda terapeutyczna CLN2 o udowodnionej skuteczności, 12 marca 2013 roku lek Brineura® otrzymał status leku sierocego. Jako komparator dla opiniowanej technologii medycznej przyjęto podawanie najlepszego leczenia wspomagającego (BSC, ang. *best supportive care*), którego głównymi obszarami terapeutycznymi jest leczenie objawów padaczki, dystonii, mioklonii, spastyczności, a także dolegliwości bólowych, zaburzeń funkcji wydzielniczych czy zaburzeń oddychania, snu i odżywiania.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna 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 – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego (APD)*;

- ⊕ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- ⊕ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - ⊗ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - ⊗ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - ⊗ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - ⊗ metodyki badań;
- ⊕ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przeгляд systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- ⊕ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- ⊕ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- ⊕ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- ⊕ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;

- ⊕ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - charakterystyki grupy osób badanych;
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - wskazania źródeł finansowania badania;
- ⊕ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- ⊕ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLWMIpB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja ds. Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego* [7], stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- ⊕ Medline (przez Pubmed),
- ⊕ Embase (przez Ovid),
- ⊕ The Cochrane Library.

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia).

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukano również 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 leków³ (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA oraz URPLWMIpB.

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■■■).

³ 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

na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 3.3.2 i 3.4.2.

3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

3.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji interwencji badanej (cerliponaza alfa). Z uwagi na niewielką liczbę trafień, wyszukiwania w bazach nie ograniczono ze względu na metodykę. Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki dotyczących opracowań wtórnych (zakładki inne niż CENTRAL⁴).

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł (ang. *title*), ot – tytuł oryginalny (ang. *original title*), ab – abstrakt (ang. *abstract*), kw – słowa kluczowe (ang. *key words*), w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa (ang. *trade name*). W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazwy substancji czynnej interwencji badanej oraz nazwy handlowej, w celu zapewnienia jego czułości.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych.

⁴ ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania bazy CRD przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.4.

3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były opracowania wtórne (przeglądy systematyczne⁵ z lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Chorzy z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2. Komentarz: Średnia długość życia osób z CLN2 wynosi około 8-12 lat [6, 19, 20] dlatego też populację docelową stanowią chorzy z populacji pediatrycznej.	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.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Badania pierwotne, opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne.
	Publikacje pełnotekstowe w językach: polskim lub angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

3.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 49 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

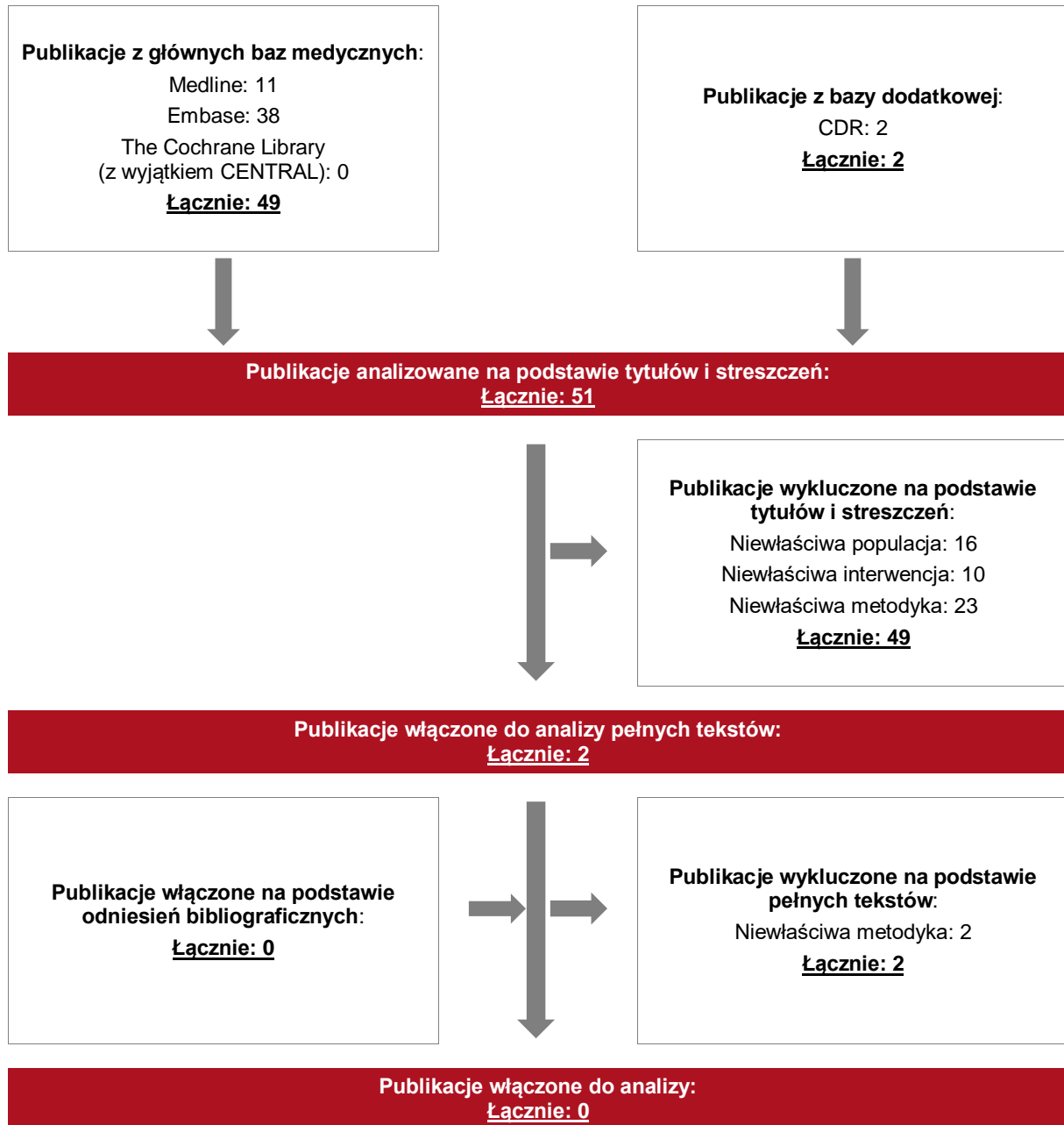
Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono 2 publikacje.

⁵ przeglądy spełniające kryteria Cook [5]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytania badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, poprawna ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). W związku z powyższym zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie przedstawiającym preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz (PRISMA, ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses*) (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.6.

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I



3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

3.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale 3.4.2). Szczegółowy jej opis przedstawiono w rozdziale 3.3.1.

Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki CENTRAL – dotyczącej badań pierwotnych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej i nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla CER w leczeniu chorych z CLN2, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się do tego leku oraz populacji docelowej.

Z uwagi na ciężki i szybko postępujący charakter choroby rzadkiej jaką jest ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2, a także uwzględniając fakt, iż w przypadku badania z grupą kontrolną placebo, wszystkim chorym (w tym grupie kontrolnej) konieczne byłoby chirurgiczne założenie cewnika do infuzji do komory mózgowej (sposób podawania CER), jako nieetyczne należałoby uznać projektowanie takich badań. Według wstępnie przeprowadzonego w ramach APD przeglądu badań klinicznych, nie zostały odnalezione randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną. Dlatego też zakładanym wynikiem przeglądu będzie odnalezienie badań pierwotnych pozwalających przede wszystkim na przedstawienie wszelkich danych dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa CER w populacji docelowej oraz (jeśli będzie to możliwe) porównawcze zestawienie danych z wybranym komparatorem.

Strategia wyszukiwania została 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.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.4

3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Poniższe kryteria zostały podzielone na trzy podetapy, pierwszy dotyczy przeszukania baz głównych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora), drugi natomiast dotyczy przeszukania strony EMA, FDA i rejestrów badań klinicznych pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, trzecia część dotyczy baz dodatkowych (uzupełniająca analiza bezpieczeństwa).

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap IIa – bazy główne		
Populacja	Chorzy z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2. Komentarz: Średnia długość życia osób z CLN2 wynosi około 8-12 lat [6, 19, 20] dlatego też populację docelową stanowią chorzy z populacji pediatrycznej.	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] [Redacted] [Redacted] Dawkowanie leków stosowanych w ramach BSC zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) dla poszczególnych leków. Komentarz: Powyższe leki stanowią jedynie przykłady leków stosowanych w populacji docelowej w ramach BSC. Leki podawane w ramach BSC zostały szczegółowo opisane w dokumencie APD [7].	Inna niż wymieniona.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	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"> ⊗ jakość życia; ⊗ ocena progresji choroby (m.in. wyniki w skali Hamburgskiej (skala CLN2), ocena aktywności choroby za pomocą wyników badania rezonansu magnetycznego (MRI, ang. <i>magnetic resonance imaging</i>); ⊗ profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założonymi.
Metodyka	Badania eksperymentalne lub obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i praktycznej oraz ocena bezpieczeństwa).	Przeglądy, opisy przypadków, opracowania poglądowe.
	Badania jednoramienne dla interwencji badanej.	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe w językach: polskim lub angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – strona EMA, FDA i rejestry badań klinicznych		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ jakość życia; ⊗ ocena stopnia zaawansowania objawów choroby (m.in. wyniki w skali Hamburgskiej, ocena aktywności choroby za pomocą wyników badania MRI); ⊗ profil bezpieczeństwa. 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki.
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim lub angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIc – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim lub angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 60 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊕ stronę internetową FDA, na której odnaleziono 15 publikacji;
- ⊕ stronę internetową EMA, na której odnaleziono 50 publikacji;
- ⊕ stronę internetową URPLW MiPB, na której nie odnaleziono żadnej publikacji;
- ⊕ stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 rekord.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie włączono 8 publikacji.

Odnaleziono eksperymentalne, jednoramienne, prospektywne badanie *Schulz 2018* [30], umożliwiające analizę skuteczności i/lub bezpieczeństwa stosowania CER w populacji chorych z CLN2. Badanie *Schulz 2018* składało się z 2 etapów:

- ⊙ badanie dawkowania (I/II fazy), analizujące skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania CER u chorych z CLN2 przez co najmniej 48 tygodni;
- ⊙ przedłużony etap badania – etap ten nie został zakończony⁶, w publikacji natomiast przedstawiono wyniki analizy śródkresowej (punkt odcięcia danych: 1 listopada 2016 r.).

Ponadto w badaniu tym przeprowadzono porównanie wyników dla chorych otrzymujących CER z historyczną grupą kontrolną (badanie obserwacyjne). Historyczna grupa kontrolna stanowiła dopasowaną grupę chorych z badania obserwacyjnego, w ramach którego przedstawiono opis naturalnego przebiegu choroby. Badanie to umożliwiło wykonanie porównania terapia CER vs naturalny przebieg choroby (przyjęto, iż w ramach standardowego postępowania terapeutycznego wszyscy chorzy otrzymują indywidualnie dobrane leki zaliczane do BSC).

⁶według informacji na stronie clinicaltrials.gov przewidywana data zakończenia zbierania danych to: lipiec 2020 r.

Do analizy włączono również publikację *Cherukuri 2018* [27], w której oceniano immunogenność terapii CER u chorych uczestniczących w badaniu *Schulz 2018*.

Na podstawie odniesień bibliograficznych włączona została również publikacja *Nickel 2018* [29], zawierająca opis naturalnego przebiegu choroby CLN2. Publikacja nie spełniała kryteriów włączenia do analizy, jednakże w publikacji tej opisano szczegółowo dane dla kohorty chorych stanowiących podstawę do utworzenia historycznej grupy kontrolnej dla grupy CER w badaniu *Schulz 2018*.

[REDACTED]

Co więcej w celu zaprezentowania wszystkich dostępnych danych włączono również dokument *Assessment report* wydany przez EMA w 2017 roku [28]. Należy mieć jednak na uwadze, iż wyniki przedstawione w EMA nie stanowią najbardziej aktualnych danych, a jedynie stanowią ich uzupełnienie. Najbardziej aktualne dane przedstawiono na podstawie publikacji głównej [REDACTED]. Dlatego też wyniki pochodzące z *EMA 2017* zamieszczono w załączniku 7.1. [REDACTED] raport *EMA 2017* posłużyły do uzupełnienia danych na temat metodyki, charakterystyki oraz sposobu porównania obu grup z badań.

Nie odnaleziono dodatkowych danych dotyczących efektywności praktycznej analizowanej interwencji.

Ponadto odnaleziono dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

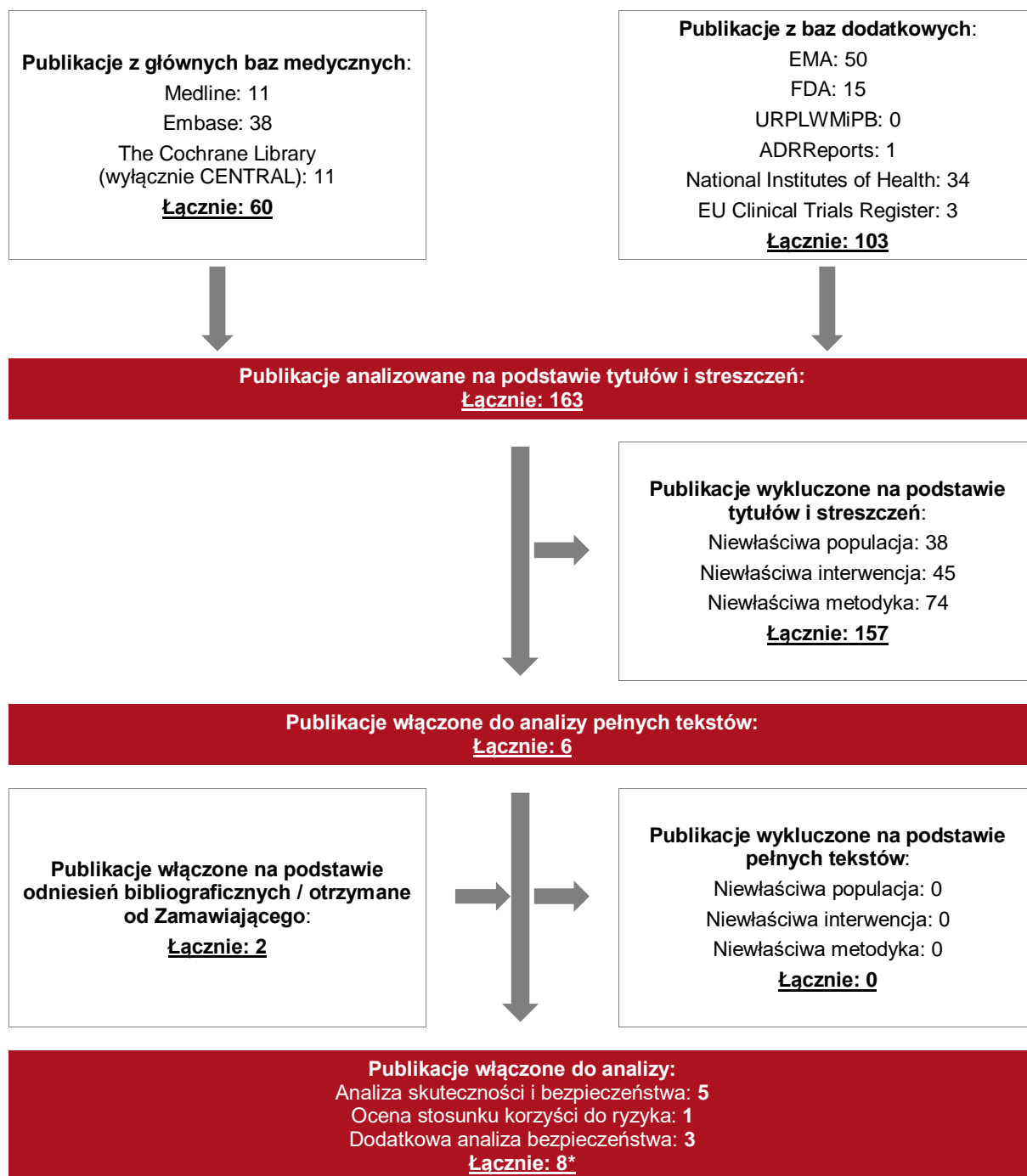
- ⊕ *Charakterystyka Produktu Leczniczego Brineura*® [31];
- ⊕ *FDA 2017* [33];
- ⊕ dane z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (*ADRReports*) [32].

W celu oceny stosunku korzyści do ryzyka stosowania CER, w ramach analizy przedstawiono informacje opublikowane we wspomnianym powyżej dokumencie *Assessment report* wydanym przez EMA w 2017 roku [28].

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 3 rekordy opisujące zakończone (nieopublikowane) lub trwające badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia do analizy, w tym 1 badanie zostało włączone w ramach analizy głównej: badanie *Schulz 2018* (wyniki w publikacji odnoszą się do analizy śródkresowej – data odcięcia: 1 listopada 2016 r.). Pozostałe 2 badania są to badania trwające, w fazie rekrutacji chorych: badanie eksperymentalne, jednoramienne, którego celem jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania CER przez 96 tygodni u chorych z CLN2 oraz badanie zapewniające rozszerzony dostęp do leku (ang. *expanded access*) chorym, którzy nie mogą uczestniczyć w badaniach klinicznych. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 7.1.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.6.

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II



*dokument wydany przez EMA (EMA 2017) został uwzględniony zarówno w ramach analizy skuteczności i bezpieczeństwa jak i oceny stosunku korzyści do ryzyka

3.5. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [5]. W załączniku 7.7 przedstawiono opis kryteriów (Tabela 47).

Badania jednoramienne oceniano w skali NICE (ang. *The National Institute for Health and Care Excellence*) [16]. W załączniku 7.7 przedstawiono wzory skali (Tabela 48).

Dodatkowo, wpływ jakości badania na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE (ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń) [10] (Tabela 49 w załączniku 7.7).

3.6. Włączone badania pierwotne

3.6.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Do analizy włączono jednoramienne badanie eksperymentalne *Schulz 2018*, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania CER u chorych z CLN2. Opis badania na podstawie głównej publikacji *Schulz 2018* uzupełniono dodatkowo o informacje zawarte w raporcie wydanym przez EMA (EMA 2017) [redacted]

[redacted] W badaniu przeprowadzono również porównanie otrzymanych wyników z odpowiednio dopasowaną historyczną grupą kontrolną.

Badanie *Schulz 2018* było badaniem otwartym, z etapem eskalacji dawki oraz z niezakończonym, długookresowym przedłużeniem. Badanie zostało zaklasyfikowane do kategorii IID wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Podejście do testowanej hipotezy badawczej w zakresie przeprowadzonego porównania z historyczną grupą kontrolną miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). Dla punktów końcowych analizowanych jedynie w grupie badanej zastosowano statystykę opisową. Wiarygodność badania oceniono za pomocą skali NICE na 7 punktów (punkt odjęto za brak wyników w podziale na podgrupy chorych). Badanie składało się z etapu przesiewowego (≤ 3 dni), etapu złożonego z zabiegu operacyjnego przeprowadzanego w celu wszczepienia urządzenia podającego do komory mózgowej (≤ 14 dni), etapu eskalacji dawki (≥ 4 tygodnie/dawkę leku), etapu podawania stałej dawki leku (48 tygodni) oraz wciąż trwającego przedłużenia.

Okres obserwacji wynosił co najmniej 48 tygodni. Okres obserwacji w ramach przedłużenia badania, zgodnie z założeniami będzie wynosił 240 tygodni (badanie ma status badania niezakończonego, a przewidywana data zakończenia badania to lipiec 2020 r.), W ramach niniejszego raportu przedstawiono wyniki dwóch analiz śródk okresowych, jednej przedstawionej w głównej publikacji Schulz 2018 [REDACTED] z datą odcięcia 1 listopada 2016 r. (wszyscy chorzy otrzymywali lek w dawce 300 mg przez co najmniej 96 tygodni) oraz drugą w raporcie EMA 2017 z datą odcięcia 3 czerwca 2016 r. (wszyscy chorzy otrzymywali lek w dawce 300 mg przez co najmniej 72 tygodnie). Wyniki zaprezentowane w raporcie EMA 2017, z uwagi na krótszy okres obserwacji zostały przedstawiono jako dane dodatkowe w załączniku.

W badaniu Schulz 2018 uczestniczyły dzieci w wieku powyżej 3 lat (średnia wieku w momencie rozpoczęcia badania wynosiła 5,0 lat), u których potwierdzono rozpoznanie CLN2. U większości dzieci stwierdzono łagodną do umiarkowanej progresję choroby, definiowaną jako wynik w skali CLN2 oceniającej funkcje motoryczne i językowe (ML CLN2, ang. *motor-language CLN2 scale*): wynoszący 3-6 punktów (niższy wynik świadczy o gorszej sprawności chorego). Przy czym w momencie rozpoczęcia leczenia docelową dawką 300 mg u 2 (8,3%) chorych wynik w skali ML CLN2 wynosił 2 punkty, a u 1 (4,2%) chorego 1 punkt. Badanie to umożliwia ocenę CER u chorych w pełnym zakresie w przypadku stopnia progresji choroby. Liczebność populacji w badaniu wynosiła 24 chorych, z czego do analizy skuteczności włączono 23 chorych. Jednego (4,2%) chorego utracono z powodu niezdolności do przestrzegania procedur badania (został on włączony do analizy bezpieczeństwa). Do przedłużenia badania włączono 23 chorych, którzy ukończyli 48 tygodni głównego etapu badania.

W badaniu podawano CER w dawce 300 mg, w postaci infuzji do komory mózgowej co 2 tygodnie. W etapie eskalacji dawki 10 (41,7%) chorych rozpoczynało leczenie od dawki 30 mg (3 chorych), 100 mg (3 chorych) lub 300 mg (4 chorych). Etap ten trwał przez co najmniej 4 tygodnie (co najmniej 2 infuzje leku dla każdej dawki), następnie wszyscy chorzy otrzymywali 300 mg CER przez co najmniej 48 tygodni. Według raportu EMA 2017 w czasie trwania badania wszyscy chorzy przyjmowali terapie wspomagające (BSC) w różnych połączeniach, w tym: acetaminofen (paracetamol), propofol, midazolam, walproinian sodu, diazepam, cetyryzynę, ibuprofen, lewetyracetam, prednizolon, sewofluran, kwas walproinowy. Leczenie ukierunkowane było głównie na łagodzenie objawów najczęściej występujących w CLN2. Natomiast stosowanie takich leków jak m.in., propofol, midazolam, sewofluran (zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami obejmującymi indukcję i podtrzymanie znieczulenia

ogólnego), związane było prawdopodobnie z koniecznością wszczepiania urządzenia do komory mózgowej.

Badanie *Schulz 2018* było międzynarodowe, wielośrodkowe i finansowane przez Biomarin Pharmaceuticals.

W celu oceny CER względem komparatora (BSC), wykonano porównanie danych z badania *Schulz 2018* względem historycznej grupy kontrolnej. Grupę tę dobrano na podstawie bazy *Dementia in Childhood database (DEM-CHILD)* – retrospektywno-prospektywne badanie obserwacyjne, zawierające opis naturalnego przebiegu choroby u osób z rozpoznaniem ceroidolipofuscynoz neuronalnych. Opis kohorty włączonej do porównania oparto o informacje zawarte w publikacji *Schulz 2018* oraz w raporcie wydanym przez EMA (*EMA 2017*). Natomiast kohorta ta wywodziła się z baz danych szczegółowo opisanych w publikacji *Nickel 2018*, dodatkowo włączonej do analizy. W publikacji *Nickel 2018* opisano 2 niezależne kohorty *DEM-CHILD* oraz *WCMC*⁷ obejmujące chorych z genetycznym rozpoznaniem CLN2. Mediana wieku w momencie wystąpienia pierwszych klinicznych objawów choroby wynosiła 35,0 miesięcy, a w momencie rozpoznania choroby: 54 miesiące.

Baza danych *DEM-CHILD* jako badanie kohortowe zostało zaklasyfikowane do kategorii IVC wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność badania oceniono za pomocą skali NICE na 6 z 8 możliwych do uzyskania punktów (po jednym punkcie odjęto za brak stwierdzenia o tym, że chorzy włączani byli kolejno oraz brak wyników przedstawionych w podziale na podgrupy chorych).

Według informacji z publikacji *Nickel 2018* kohorta *DEM-CHILD* obejmowała 74 chorych z ośrodków z Niemiec i Włoch (w tym 8 chorych z Polski) – dane zbierano od 22 kwietnia 2002 roku do 5 lipca 2016 roku. Kohorta *WCMC* obejmowała 66 chorych z ośrodka w Nowym Jorku – dane zbierano od 18 marca 2004 roku do 20 listopada 2015 roku. Baza ta została utworzona w celu zebrania informacji na temat danych klinicznych, genetycznych oraz na temat biomarkerów u chorych z lipofuscynozami (w tym CLN2). Warto dodać że pełna Baza *DEM-CHILD* została zaprojektowana w celu oceny naturalnego przebiegu choroby u osób z rozpoznaniem chorób z grupy CLN i obejmuje ogółem ponad 500 chorych z całej Europy.

⁷ ang. *Weill Cornell Medical College* – Uniwersytetu *Weill Cornell* w Nowym Jorku


Do analizy danych w ramach historycznej grupy kontrolnej włączano dane chorych z bazy *DEM-CHILD*, z ośrodka w Hamburgu oraz ośrodka w Weronie. Z kohorty 69 chorych do historycznej grupy kontrolnej włączono 42 chorych (spełniających kryteria włączenia do badania dla CER), z których ostatecznie wybrano grupę 17 chorych dopasowaną w stosunku 1:1 do grupy CER z badania *Schulz 2018* pod względem 3 czynników: początkowych wyników w skali ML CLN2, różnicy wieku mieszczącej się w granicy 3 miesięcy oraz genotypu (taka sama liczba alleli c.622C>T i c.509-1G>C). Natomiast w porównaniu przeprowadzonym w raporcie *EMA 2017* (porównanie danych dla 48 tygodni z danych zebranych w bazie *DEM-CHILD* do końca lutego 2015 roku), w celu utworzenia historycznej grupy kontrolnej z grupy 74 chorych włączono 41 chorych (spełniających kryteria włączenia do badania dla CER), z których ostatecznie wybrano grupę 22 chorych dopasowaną w stosunku 1:1 pod względem 2 czynników: początkowych wyników w skali ML CLN2 oraz różnicy wieku mieszczącej się w granicy 12 miesięcy. Warto zwrócić uwagę, iż analizy przeprowadzone w publikacji *Schulz 2018* opierały się na danych z bazy *DEM-CHILD* zebranych z 11 sierpnia 2016 roku, przy czym analiza dla 48 tygodni w raporcie EMA oparta została na danych z bazy *DEM-CHILD* z lutego 2015 roku. Pomiędzy tymi datami baza *DEM-CHILD* została zaktualizowana o grupę nowych chorych oraz pozbawiona chorych, którzy wycofali zgodę na udział w badaniu. Kolejne porównanie w raporcie *EMA 2017* przeprowadzone zostało w oparciu o zaktualizowaną bazę danych *DEM-CHILD* (data aktualizacji: 11 sierpnia 2016 roku). Grupa dopasowana do grupy CER z badania eksperymentalnego z zaktualizowanej kohorty obejmowała 21 chorych.

analizy zaprezentowanej w raporcie EMA kryteria dopasowania chorych różniły się od kryteriów zastosowanych przez autorów publikacji *Schulz 2018*.


W dostępnych materiałach nie podano informacji na temat terapii stosowanych u chorych. Jednakże warto podkreślić, iż są to chorzy z historycznej grupy kontrolnej (opis naturalnego przebiegu choroby), w chorych leczono objawowo, tj. podawano leki zgodnie z występującymi objawami choroby. Należy zatem przyjąć, iż chorzy otrzymywali BSC, zgodnie z praktyką kliniczną w danym ośrodku.

Wstępną charakterystykę badań włączonych przedstawiono w poniższej tabeli, natomiast szczegółową charakterystykę każdego z badań zamieszczono w Załączniku (rozdział 7.5).

Tabela 3.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (OBS)	Populacja	Liczebność populacji (N)	Interwencja	Komparator
<p><i>Schulz 2018 (publikacja Schulz 2018, publikacja Cherukuri 2018, raport EMA 2017,</i></p> 	<p>Eksperymentalne, jednoramiennie, otwarte, badanie eskalacji dawki, międzynarodowe, wielośrodkowe, z historyczną grupą kontrolną*, z niezakończonym** długookresowym przedłużeniem</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IID</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d</p>	<p>NICE: 7/8 (brak przedstawienia wyników w podziale na podgrupy chorych)</p>	<p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ ≥48 tyg.; ⊕ 240 tyg. – przedłużenie badania. <p>Analizy śródkresowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ data odcięcia 01.01.2016 r. (chorzy leczeni CER w dawce 300 mg przez co najmniej 96 tyg.); ⊕ data odcięcia 03.06.2016 r. (chorzy leczeni CER w dawce 	<p>Dzieci w wieku powyżej 3 lat, z rozpoznaniem CLN2, ze stwierdzoną łagodną do umiarkowanej progresją choroby (3-6 punktów w skali ML CLN2, w tym co najmniej 1 punkt w każdej z kategorii). Ostatecznie w badaniu uczestniczyli chorzy z wynikiem 1-6 w skali ML CLN2. W badaniu brali udział chorzy</p>	<p><u>Grupa badana:</u> N=24</p> <p>Ocena skuteczności: N=23;</p> <p>Przedłużenie badania: N=23</p> <p>Ocena bezpieczeństwa, analiza immunogenności: N=24</p> <p>Liczba chorych w analizie par dopasowanych: N=17 (<i>Schulz 2018</i>);</p>	<p>Cerliponaza alfa podawana w postaci infuzji do komory mózgowej co 2 tygodnie w dawkach: 30 mg, 100 mg oraz w stałej dawce 300 mg. Eskalacja dawki dotyczyła 10 (41,7%) chorych i trwała przez co najmniej 4 tygodnie dla każdej z podawanych dawek (co najmniej 2 infuzje leku dla każdej dawki), następnie wszyscy chorzy otrzymywali 300 mg cerliponazy alfa przez 48 tygodni.</p>	<p>Porównanie przeprowadzono z BSC stosowanym u chorych z historycznej grupy kontrolnej z bazy <i>DEM-CHILD</i>, opisanej poniżej*.</p>

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (OBS)	Populacja	Liczebność populacji (N)	Interwencja	Komparator
			300 mg przez co najmniej 72 tyg.) (EMA 2017).	z rozpoznaniem CLN2 na podstawie oceny występujących mutacji.	N=22 (EMA 2017); [redacted]	<p>Uwagi:</p> <p>Wszyscy chorzy otrzymywali leki przed rozpoczęciem infuzji leki antyhistaminowe. W razie potrzeby podawano również leki przeciwgorączkowe lub leki uspokajające (EMA 2017).</p> <p>Chorzy przyjmowali <u>leczenie wspomagające (BSC)</u>, w tym: acetaminofen (paracetamol), propofol, midazolam, walproinian sodu, diazepam, cetyryzynę, ibuprofen, lewetyracetam, prednizolon, sewofluran, kwas walproinowy (EMA 2017).</p>	
<p>Baza DEM-CHILD – historyczna grupa kontrolna (publikacja Nickel 2018, Schulz 2018, raport EMA 2017, [redacted]***</p>	<p>Badanie obserwacyjne, kohortowe, retrospektywno-prospektywne, (historyczna grupa kontrolna), międzynarodowe, wieloośrodkowe</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IVC</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d</p>	<p>NICE: 6/8 (brak stwierdzenia o tym, że chorzy włączani byli kolejno, brak przedstawienia wyników w podziale na podgrupy chorych)</p>	<p><u>Okres obserwacji:</u> b/d; w publikacji Nickel 2018 podano daty odcięcia: * baza DEM-CHILD: 5 lipca 2016; * baza WCMC: 20 listopada 2015.</p>	<p><u>Historyczna grupa kontrolna:</u> Uprzednio nieleczeni chorzy z genetycznym rozpoznaniem CLN2 z co najmniej 1 wynikiem w skali ML CLN2 ≥ 3 punktów i co najmniej 2 wynikami w skali ML CLN2 pomiędzy 1-5 punktów.</p>	<p>Liczba chorych ogółem[^]: N=69 (Schulz 2018) N=74 (EMA 2017)</p> <p>Chorzy włączeni do historycznej grupy kontrolnej: N=42 (Schulz 2018) EMA 2017: N=41^{^^} (Marzec 2015) N=49^{^^} (Sierpień 2016)</p> <p>Liczba chorych z bazy DEM-CHILD w analizie</p>	<p>Nie podano dokładnej informacji na temat stosowanej terapii. Chorzy pochodzą z historycznej grupy kontrolnej (opis naturalnego przebiegu choroby) i byli leczeni objawowo, tj. stosowano leki zgodnie z występującymi objawami choroby.</p> <p><u>Należy zatem przyjąć, iż chorzy otrzymywali BSC, zgodnie z praktyką kliniczną w danym ośrodku.</u></p>	n/d

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (OBS)	Populacja	Liczebność populacji (N)	Interwencja	Komparator
					par dopasowanych: N=17 (<i>Schulz 2018</i>); N=22 (<i>EMA 2017</i>); N=21 (<i>EMA 2017</i>) 		

*historyczna grupa kontrolna została dobrana z bazy danych *DEM-CHILD* przez badaczy i została w ramach niniejszej analizy opisana jako osobne badanie: *Baza DEM-CHILD*

**przewidywany czas zakończenia przedłużenia badania: lipiec 2020 r. (informacja ze strony clinicaltrials.gov – badanie NCT02485899)

***dane na temat naturalnego przebiegu choroby (dane dla 2 kohort *DEM-CHILD* i *WCMC*), stanowiące podstawę do utworzenia historycznej grupy kontrolnej zostały opisane w publikacji *Nickel 2018*, natomiast szczegółowe dane na temat historycznej grupy kontrolnej przedstawiono na podstawie publikacji *Schulz 2018*, raportu *EMA*; w ramach niniejszego raportu analizowano wyłącznie chorych włączonych do historycznej grupy kontrolnej rozpatrywanej w ramach badania *Schulz 2018* (jako grupa kontrolna do grupy CER)

^liczba chorych ogółem odnosi się natomiast do chorych wstępnie włączonych do porównania z grupą CER, z których następnie wybrano chorych do historycznej grupy kontrolnej

^^z danych zebranych do końca lutego 2015 roku w bazie *DEM-CHILD* w celu utworzenia historycznej grupy kontrolnej włączono 41 chorych, z których ostatecznie wybrano dopasowaną grupę 22 chorych

^^^Bazę chorych zaktualizowano 11 sierpnia 2016 roku, ostatecznie dopasowano 21 chorych do porównania z badaniem *Schulz 2018 (EMA 2017)*

3.6.2. Punkty końcowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy.

W ramach oceny CER względem BSC przedstawiono porównanie wyników grupy leczonej CER z wynikami historycznej grupy kontrolnej, na podstawie publikacji *Schulz 2018* oraz raportu *EMA 2017* [REDACTED] (opisane w dodatkowych materiałach jako badania 190-201/202 (grupa badana) i badanie 190-901 (historyczna grupa kontrolna)). Analizowano następujące punkty końcowe:

- ⊕ odpowiedź na leczenie:
 - częstość występowania odpowiedzi na leczenie;
 - czas do progresji choroby;
 - zmiana wyniku w skali CLN2.

Na podstawie dostępnych informacji niemożliwe było porównanie profilu bezpieczeństwa interwencji z komparatorem.

W publikacji *Schulz 2018* podano, że porównanie interwencji z komparatorem na podstawie analizy par dopasowanych przeprowadzono na podstawie 17 par chorych w 48. i 96. tygodniu. 6 chorych z grupy leczonej CER nie mogło być dopasowanych pod względem wszystkich trzech założonych czynników z żadnym chorym z historycznej grupy kontrolnej (czynniki stanowiły wiek (różnica wieku w granicy 3 miesięcy), początkowy wynik w skali ML CLN2 oraz genotyp (taka sama liczba alleli c.622C>T i c.509-1G>C)). Odpowiedź na leczenie oceniano także w grupie wszystkich 23 chorych analizowanych pod względem skuteczności otrzymujących CER w porównaniu z 42 chorymi z historycznej grupy kontrolnej.

[REDACTED]

W załączniku do analizy zaprezentowano wyniki z raportu *EMA 2017*, w którym z grupy badanej CER do porównania w 48. tygodniu terapii włączono 22 chorych z populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. *intention-to-treat*), do których dopasowano 22 chorych

z 41 chorych z historycznej grupy kontrolnej. Ponadto (wg EMA 2017) w sierpniu 2016 roku bazę DEM-CHILD zaktualizowano (jak opisano w rozdziale powyżej). Ponownie przeprowadzono porównanie z uwzględnieniem powiększonej grupy historycznej, w wyniku czego ostatecznie dopasowano po 21 chorych z badań. Dodatkowo ocenę zmiany wyniku w skali CLN2 po 49 i 81 tygodniach terapii zaprezentowano dla wszystkich chorych pierwotnie rozpatrywanych w ramach grupy kontrolnej, tj. uwzględniono odpowiednio 39 oraz 37 chorych z historycznej grupy kontrolnej.

Kryteria użytej skali ML CLN2 w badaniu Schulz 2018 (grupa badana CER) zostały nieznacznie zmodyfikowane względem oryginalnego zapisu skali Hamburgskiej, którą posługiwano się w ocenie dla historycznej grupy kontrolnej (BSC). Różnice dotyczyły przede wszystkim doprecyzowania kryteriów i nie wpłynęły na uzyskiwane wyniki oceniające skuteczność terapii. Wprowadzone zmiany w zapisie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4
Różnice zapisu kryteriów zmodyfikowanej skali ML CLN (grupa badana) oraz oryginalnej skali Hamburgskiej CLN2 (historyczna grupa kontrolna)

Domena	Pkt	Skala Hamburgska (grupa CER)	Zmodyfikowana skala ML CLN2 (grupa kontrolna BSC)	Uzasadnienie modyfikacji
Funkcje motoryczne	3	Prawidłowy chód.*	Całkowicie prawidłowy chód (nie występuje widoczna ataksja, nie występują upadki patologiczne)	Doprecyzowanie kryterium.
	2	Częste upadki. Widoczna niezdarność w poruszaniu.	Nieprawidłowy chód. Chory jest w stanie przejść samodzielnie 10 kroków [^] . 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.	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.	Całkowity brak mobilności (brak możliwości chodzenia lub czołgania), przeważnie unieruchomienie w łóżku.	Brak zmian.
Funkcje językowe	3	Prawidłowe zdolności językowe.**	Całkowicie prawidłowe zdolności językowe ^{^^} . Zrozumiała mowa. Brak odnotowanego pogorszenia zdolności językowych.	Doprecyzowanie kryterium.
	2	Widoczne błędy językowe.	Pojawiające się widoczne błędy językowe (pogorszenie w porównaniu z indywidualnymi zdolnościami chorego) ^{^^^} . Może formułować krótkie zdania wyrażające pomysły, prośby czy potrzeby.	Dodana definicja dotycząca utraty zdolności językowych.

Domena	Pkt	Skala Hamburgska (grupa CER)	Zmodyfikowana skala ML CLN2 (grupa kontrolna BSC)	Uzasadnienie modyfikacji
	1	Trudności w zrozumieniu mowy chorego.	Trudności w zrozumieniu mowy chorego [#] .	Brak zmian.
	0	Chory porozumiewa się w sposób całkowicie niezrozumiały lub w ogóle nie mówi.	Chory porozumiewa się w sposób całkowicie niezrozumiały lub w ogóle nie mówi.	Brak zmian.

*w przypadku niektórych dzieci rozwój funkcji motorycznych nigdy nie był w pełni prawidłowy
 **u niektórych dzieci rozwój funkcji językowych nigdy nie był w pełni prawidłowy. W takim przypadku najwyższy osiągnięty poziom rozwoju uznawany był za punkt początkowy i oceniany na 3 punkty. W momencie gdy nastąpiło wyraźne pogorszenie funkcji językowych, chory otrzymywał 2 punkty
 ^dopuszczalny widoczny brak stabilności chodu oraz sporadyczne upadki
 ^^odpowiednie do wieku chorego
 ^^rozpoznawalne nieprawidłowości językowe
 #niewiele zrozumiałych słów w kontekście wydawania przez chorego niezrozumiałych odgłosów
 Źródło: opracowanie własne na podstawie Schulz 2018 i raportu EMA 2017

W ramach dodatkowej analizy uwzględniono wszystkie analizowane punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dla CER, dla których niemożliwe było porównanie z grupą kontrolną (publikacja Schulz 2018 oraz raport EMA 2017 [REDACTED]):

- ⊕ odpowiedź na leczenie: częstość występowania odpowiedzi na leczenie, zmiana wyniku w skali CLN2, zmiany w obrazie MRI mózgu;
- ⊕ ocena etapu rozwojowego: wynik wg zrewidowanego testu Denver (ang. *Denver II Developmental Scale*);
- ⊕ ocena jakości życia;
- ⊕ ocena profilu bezpieczeństwa: częstość występowania zgonów, działań niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania oraz zdarzeń niepożądanych;
- ⊕ ocena immunogenności.

W publikacji Schulz 2018 [REDACTED] przedstawiono wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego co najmniej 96 tygodni, w czasie których chorzy przyjmowali CER w dawce 300 mg. W publikacji Schulz 2018 średnia czasu leczenia CER wynosiła 117 tygodni dla wszystkich dawek i 115 tygodni dla dawki 300 mg. Data odcięcia to 1 listopada 2016 r. W raporcie EMA 2017 dostępne były wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego co najmniej 72 tygodnie. Mediana czasu leczenia CER, przedstawiona w raporcie EMA 2017 w ocenie profilu bezpieczeństwa, wynosiła 95,1 tygodni.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych, ich definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej.

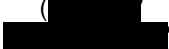
Tabela 5.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność – odpowiedź na leczenie				
Skala CLN2 (skala Hamburska)	Skala CLN2		Wyższy wynik świadczy o lepszej sprawności chorego, tj. mniejszym natężeniu objawów choroby, a wynik utrzymujący się w czasie należy interpretować jako zahamowanie progresji choroby.	Skala CLN2 stanowi istotny klinicznie parametr progresji choroby, ponieważ uwzględnia ocenę wszystkich najważniejszych objawów choroby. Ponadto, wykazano dodatnią korelację wyniku skali CLN2 z wynikiem domeny funkcjonowania fizycznego kwestionariusza pediatrycznego modelu jakości życia wersji 4.0–(PedsQL GCS, ang. <i>PedsQL™ Generic Core Scales Version 4.0</i>). Powyższa korelacja może świadczyć, iż jako istotną klinicznie uznać należy 1-punktową zmianę w skali CLN2 [12]. W ramach niniejszej analizy przyjęto, iż w celu określenia istotności, zgodnie z założeniem przyjętym
	<p>Skala oceny progresji choroby, składająca się z 4 domen: funkcje motoryczne, językowe, wzrokowe i drgawki. Każda z domen oceniana jest w przedziale 0-3 punktów, sumując się do maksymalnie 12 punktów. 0 punktów w domenie oznacza całkowity brak funkcji, 3 punkty oznaczają prawidłową funkcję w danej domenie.</p> <p style="text-align: center;">Wynik w skali ML CLN2</p> <p>Skala ML CLN2 składa się z 2 domen oceniających funkcje motoryczne oraz językowe. Jest to uproszczona wersja skali Hamburskiej, której wyniki mieszczą się w przedziale 0 do 6 punktów.</p> <p>Wynik w skali CLN2 oceniającej funkcje motoryczne, językowe i wzrokowe (MLV CLN2, ang. <i>motor-language-vision CLN2 scale</i>)</p> <p>Skala MLV CLN2 składa się z 3 domen: funkcje motoryczne, językowe oraz wzrokowe, a jej wyniki mieszczą się w przedziale 0-9 punktów.</p>			
	<i>Schulz 2018</i>	<p style="text-align: center;"><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <p>W publikacji <i>Schulz 2018</i> jako pierwszorzędowy punkt końcowy raportowano wskaźnik odpowiedzi na leczenie definiowany jako brak progresji choroby (trwałego pogorszenia o 2 punkty w skali ML CLN2 lub uzyskania wyniku 0 w skali CLN2) w przeliczeniu na 48 tygodni.</p> <p>Raportowano również czas do progresji choroby (osiągnięcia trwałego pogorszenia o 2 punkty w skali ML CLN2 oraz zmianę wyniku w skali ML CLN2 oraz CLN2 w stosunku do wartości początkowych).</p> <p><u>W publikacji <i>Schulz 2018</i> podano wyniki w skali ML CLN2 oraz w pełnej skali CLN2.</u></p>		
<i>EMA 2017</i>	<p style="text-align: center;"><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <p>Jako pierwszorzędowy punkt końcowy raportowano wskaźnik odpowiedzi na leczenie definiowany jako brak progresji choroby (trwałego pogorszenia o 2 punkty w skali ML CLN2 lub uzyskania wyniku 0 w skali CLN2) w przeliczeniu na 48 tygodni.</p> <p><u>Trwałe pogorszenie wyniku o 2 punkty</u> definiowano jako zmiana wyniku po której nie osiągnięto poprawy wskazującej o nie większą niż 1 punkt różnicę względem wyniku początkowego.</p>			

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>W grupie CER do oceny progresji choroby wykorzystywano dostosowaną wersję skali ML CLN2. Kryteria użytej skali zostały nieznacznie zmodyfikowane w celu uściślenia poszczególnych kryteriów.</p> <p>W historycznej grupie kontrolnej (BSC) postęp choroby mierzono wg oryginalnej wersji Hamburgskiej skali CLN2. Do wykonania porównania bezpośredniego natomiast wykorzystywano odpowiednie domeny skali.</p> <p>W raporcie <i>EMA 2017</i> podano szczegółowe informacje na temat różnicy skali oryginalnej (skala Hamburgska) względem skali dopasowanej ML CLN2 w badaniu <i>Schulz 2018</i>. Różnice dotyczyły przede wszystkim doprecyzowania kryteriów (szczegółowy opis zidentyfikowanych różnic zamieszczono w opisie nad tabelą) i nie wpłynęły na uzyskiwane wyniki oceniające skuteczność terapii.</p> <p><u>W raporcie <i>EMA 2017</i> podano wyniki w skali ML CLN2, MLV CLN2 oraz w pełnej skali CLN2.</u></p>		<p>przez analityków EMA, różnice należy porównać z naturalnym przebiegiem choroby przedstawionym na podstawie badania <i>190-901</i>, w którym zmiana wyniku ML CLN2 wyniosła -2,0 punkty/48 tyg. oraz -2,8 punktu/96 tyg. [28, 30].</p>
Ocena obrazów MRI	<i>Schulz 2018</i>	<p>Zmiana objętości istoty szarej mózgu w stosunku do wartości <u>początkowych</u> oceniana w czasie 96 tyg. leczenia w grupie leczonej CER.</p> <p>Szacunkową wartość objętości istoty szarej otrzymywano na podstawie wysokiej rozdzielczości obrazów MRI T1-zależnych mózgu wykonywanych przy wartości natężenia pola magnetycznego wynoszącej 1,5T. Do uzyskania obrazów wybrano sekwencję T1, ze względu na zdolność do podkreślenia kontrastu pomiędzy istotą białą i szarą mózgu. W MRI wykorzystano następujące wartości parametrów: rozdzielczość 1x1x1 mm³ (woksele izotropowe), czas repetycji =2280 ms, czas echa =3,6 ms, czas inwersji =1 s, kąt odchylenia =8°, liczba wzbudzeń =1, czas skanu =2,19 min.</p> <p>Objętość istoty szarej mózgu dla każdego chorego w każdym punkcie czasowym była obliczana za pomocą zestawu narzędzi do analizy FSL.</p>	Zmniejszanie objętości mózgu świadczy o postępie zmian chorobowych u chorych.	<p>W badaniu <i>Lobel 2016</i> wykazano, że obrazowanie metodą MRI jest obiektywnym i bardzo czułym narzędziem umożliwiającym ocenę aktywności choroby CLN2. W badaniu potwierdzono, że postępowanie atrofii mózgu związane jest z wiekiem chorego oraz wynikami skali CLN2. Ponadto badanie MRI umożliwia ocenę zmniejszenia objętości mózgu chorego nawet na późnych etapach choroby, gdy skala</p>
	<i>EMA 2017</i>	<p>W ramach badania wykonywano pomiary:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ objętości całego mózgu [mm³]; ⊕ objętości płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) [mm³]; ⊕ objętości istoty białej [mm³]; ⊕ objętości istoty szarej [mm³]; ⊕ współczynnika efektywnej dyfuzji całego mózgu (ADC, ang. <i>whole brain apparent diffusion coefficient</i>) [mm²/s]. 		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				CLN2 nie ma już zastosowania [13]. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.
Skuteczność – ocena etapu rozwojowego				
Zrewidowany test Denver	EMA 2017	<p>Zrewidowany test Denver oparty został na skali Denver. 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ 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 [8]. 	<p>Wyższy wynik świadczy o lepszym rozwoju psychoruchowym dziecka. Uzyskanie opóźnienia w dwóch kategoriach oznacza występowanie zaburzeń poznawczych i/lub behawioralnych [9].</p>	<p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, parametr ten należy jednakże uznać za odnoszący się do oceny istotnych klinicznie objawów choroby.</p>
Skuteczność – jakość życia				
Kwestionariusz PedsQL	EMA 2017	<p>Pediatryczny model jakości życia (PedsQL, ang. <i>The Pediatric Quality of Life Model</i>)</p> <p>Jakość życia oceniano na podstawie: <u>Wersji 4.0 modelu PedsQL GCS</u></p> <p>Kwestionariusz oceny jakości życia u dzieci zawiera 23 stwierdzenia służące do oceny jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia dzieci i młodzieży zdrowych lub</p>	<p>Wyższy wynik kwestionariusza świadczy o lepszej jakości życia (PedsQL GCS) oraz o mniejszym</p>	<p>W przypadku kwestionariusza PedsQL GCS wypełnianego przez rodzica/opiekuna, za klinicznie istotne uznano zmniejszenie</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>przewlekłe chorych. W instrumencie tym uwzględnione zostały cztery obszary/domeny:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ funkcjonowanie fizyczne (8 stwierdzeń); ⊗ funkcjonowanie emocjonalne (5 stwierdzeń); ⊗ funkcjonowanie społeczne (5 stwierdzeń); ⊗ funkcjonowanie w szkole (5 stwierdzeń) [8]. <p><u>Kwestionariusza oceny wpływu choroby na rodzinę (PedsQL FIM, ang. <i>PedsQL™ Family Impact Module Version 2.0</i>)</u></p> <p>Kwestionariusz składa się z 36 stwierdzeń mierzących wpływ chronicznej choroby dziecka na rodzinę. W instrumencie tym uwzględnionych zostało osiem obszarów/domen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ funkcjonowanie fizyczne (6 stwierdzeń); ⊗ funkcjonowanie emocjonalne (5 stwierdzeń); ⊗ funkcjonowanie społeczne (4 stwierdzenia); ⊗ funkcjonowanie poznawcze (5 stwierdzeń); <ul style="list-style-type: none"> ⊗ komunikacja (3 stwierdzenia); ⊗ poziom obaw (5 stwierdzeń); ⊗ codzienne czynności (3 stwierdzenia); ⊗ relacje w rodzinie (5 stwierdzeń) [8]. 	<p>negatywnym wpływie chronicznej choroby dziecka na rodzinę (PedsQL FIM).</p>	<p>wyniku o 4,5 punktu [24].</p> <p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę w wyniku kwestionariusz PedsQL FIM należy uznać za klinicznie istotną.</p>
<p>Kwestionariusz CLN2 QoL</p>	<p>EMA 2017</p>	<p>Kwestionariusz oceny jakości życia w CLN2 (CLN2 QoL, ang. <i>CLN2 Quality of Life Questionnaire</i>).</p> <p>Kwestionariusz oceny jakości życia w CLN2 składa się z 28 stwierdzeń obejmujących sześć obszarów związanych z chorobą:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ drgawki (6 stwierdzeń); ⊗ przyjmowanie pokarmów (bez gastrostomii) (4 stwierdzenia); ⊗ przyjmowanie pokarmów (z gastrostomią) (3 stwierdzenia); <ul style="list-style-type: none"> ⊗ sen (5 stwierdzeń); ⊗ zachowanie (6 stwierdzeń); ⊗ codzienne czynności (4 stwierdzenia) [8]. 	<p>Wyższy wynik wg kwestionariusza CLN2 QoL świadczy o lepszej jakości życia chorych.</p>	<p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę w wyniku kwestionariusz CLN2 QoL należy uznać za klinicznie istotną.</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Kwestionariusz EQ-5D-5L	Schulz 2018 ()	Kwestionariusz oceny jakości życia EuroQoL-5D wersja 5L (EQ-5D-5L, ang. 5-level Euro-Quality of Life Questionnaire version). Kwestionariusz EQ-5D to ogólne narzędzie, które służy do pomiaru jakości życia chorego od 12. roku życia. Pierwsza część kwestionariusza składa się z 5 kategorii, takich jak: <u>zdolność poruszania się, samoopieka, codzienne czynności, ból i dyskomfort, niepokój i przygnębienie</u> . Poszczególne kategorie oceniane są na 5 poziomach: <u>brak problemów, łagodne nasilenie, umiarkowane nasilenie, duże nasilenie oraz bardzo duże nasilenie</u> , co odpowiada od 1 do 5 punktom w kwestionariuszu. Na podstawie uzyskanych wyników szacowany jest indeks użyteczności (od 0 do 1), w którym wartość 1 oznacza pełne zdrowie, a 0 oznacza zgon. Druga część kwestionariusza to wizualna skala analogowa (EQ VAS, ang. <i>Euro-Quality Visual Analogue Scale</i>), na której chory ocenia swój stan zdrowia w skali od 0 (najgorszy stan zdrowia) do 100 (pełne zdrowie) [21, 23].	Niższy wynik na podstawie kwestionariusza EQ-5D oraz wyższy wynik w skali EQ VAS świadczy o lepszej jakości życia [21]. Wyższy wynik indeksu użyteczności świadczy o lepszej jakości życia [15].	Jakość życia uznano za istotny klinicznie punkt końcowy. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę w wyniku kwestionariusz EQ-5D-5L oraz EQ VAS w populacji docelowej należy uznać za klinicznie istotną.
Ocena immunogenności				
Ocena immunogenności	Cherukuri 2018	Odpowiedź typu przeciwciał przeciwleukowych (ADA, ang. <i>anti-drug antibodies</i>) przeciwko CER analizowano poprzez ocenę całkowitej liczby przeciwciał przeciwleukowych (TAb, ang. <i>total anti-drug antibody</i>) w surowicy krwi i PMR oraz obecności przeciwciał neutralizujących lek (NAb, ang. <i>drug-specific neutralizing antibodies</i>) w PMR. Próbkę krwi oraz PMR zbierano przed pierwszą infuzją leku oraz co 4 tygodnie podczas etapu eskalacji dawki, a także przed pierwszą infuzją oraz co 4 tygodnie terapii ustabilizowaną dawką CER oraz następnie co 12 tygodni w czasie przedłużonej fazy badania. Obecność NAb oznaczano w pierwszych próbkach PMR oraz w przypadku pozytywnego wyniku oznaczania TAb. Przeciwciała IgE specyficzne w stosunku do CER oznaczano w próbkach krwi na początku badania oraz nie wcześniej niż po 8 godzinach po infuzji lub przed kolejną infuzją, w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z nadwrażliwością w co najmniej 3. stopniu nasilenia lub anafilaksji.	Dodatnie oraz wyższe wyniki świadczą o wyższej immunogenności.	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za klinicznie istotną. Immunogenność leku może nie wpływać na efektywność kliniczną lub może prowadzić do reakcji o ciężkim nasileniu lub zagrażających życiu [18].
Bezpieczeństwo				
Profil bezpieczeństwa	Schulz 2018, EMA 2017	Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych raportowano na każdej wizycie (<i>Schulz 2018</i>) Związek zdarzeń niepożądanych z CER ustalany był przez badacza w ośrodku i nie był formalnie orzekany (<i>Schulz 2018</i>).	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do	Istotne klinicznie są wszystkie zdarzenia/działania niepożądane [4].

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania definiowano na podstawie danych nieklinicznych, znanych skutków stosowania enzymatycznej terapii zastępczej oraz przeglądu literatury dotyczącej zdarzeń niepożądanych związanych z urządzeniem dokomorowym (EMA 2017):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ zdarzenia związane z nadwrażliwością definiowano jako szeroko pojęte zdarzenia nadwrażliwości kategoryzowane za pomocą systemu służącego do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów) (MedDRA, ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>) oraz wszelkie reakcje anafilaktyczne występujące w czasie 24 godzin od rozpoczęcia infuzji leku; ⊕ zdarzenia występujące w czasie i bezpośrednio (24 godziny) po infuzji, niezależnie od oceny badacza odnośnie związku ze stosowaną interwencją; <ul style="list-style-type: none"> ⊕ zdarzenia związane z urządzeniem dokomorowym; ⊕ zdarzenia związane ze stanem padaczkowym; ⊕ zdarzenia związane z zaburzeniami układu nerwowego. <p>Zdarzenia niepożądane raportowane w trakcie leczenia (TEAE, ang. <i>treatment-emergent adverse event</i>), które pojawiły się po chirurgicznym założeniu urządzenia podającego do komory mózgowej (EMA 2017).</p> <p>Według Cochrane Handbook [4] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z dobrą praktyką kliniczną (GCP, ang. <i>good clinical practice</i>) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <p>Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem</p> <p>Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem</p> <p>Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem</p> <p>Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem</p> <p>Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</p> <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>) zdefiniowano wg powszechnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych (CTCAE, ang.</p>	<p>bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p><i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) wersja 4,0 (w badaniu AFFIRM)/3,0 (w badaniu COU-AA-301); nasilenie działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ 1 – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); ⊕ 2 – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); ⊕ 3 – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); ⊕ 4 – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); ⊕ 5 – śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); ⊕ umiarkowane; ⊕ łagodne. 		

3.6.3. Ocena homogeniczności badań

W celu oceny skuteczności CER względem komparatora (BSC), wykonano porównanie danych z badania *Schulz 2018* względem historycznej grupy kontrolnej. Historyczna grupa kontrolna została wybrana spośród chorych zebranych w bazie danych *DEM-CHILD*. Do analizy włączano dane dopasowanych chorych z bazy *DEM-CHILD*, z ośrodka w Hamburgu oraz ośrodka w Weronie.

Do historycznej grupy kontrolnej z bazy *DEM-CHILD* włączeni zostali chorzy spełniający następujące kryteria: rozpoznanie CLN2, brak wcześniejszego leczenia, ≥ 2 pomiary nasilenia choroby w skali ML CLN2 w wieku ≥ 36 miesięcy (w odstępie ≥ 6 miesięcy), ≥ 1 wynik w skali ML CLN2 ≥ 3 punktów oraz ≥ 2 wyniki w skali ML CLN2 w zakresie 1-5 punktów.

W publikacji *Schulz 2018* spośród 69 chorych z rozpoznaniem CLN2 wybrano grupę 42 chorych spełniających kryteria włączenia. Z 42 chorych ostatecznie wybrano dopasowaną grupę 17 chorych do grupy badania *Schulz 2018* pod względem 3 czynników: początkowych wyników w skali ML CLN2, różnicy wieku mieszczącej się w granicy 3 miesięcy oraz genotypu (taka sama liczba alleli c.622C>T i c.509-1G>C).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

W raporcie *EMA 2017* do analizy porównawczej z grupą chorych otrzymujących CER wykorzystano 2 kohorty. Pierwszą kohortę stanowiło 74 chorych, w tym 63 chorych z ośrodka w Hamburgu oraz 11 chorych z ośrodka w Weronie. Z danych zebranych do końca lutego 2015 roku, z bazy *DEM-CHILD* włączono 41 chorych (26 chorych pochodziło z pierwotnej bazy danych, a 15 chorych stanowiły osoby pochodzące ze zaktualizowanej kohorty: 7 osób z Hamburga oraz 8 osób z Werony). Z historycznej grupy kontrolnej dobrano 22 chorych dopasowanych do chorych otrzymujących CER w badaniu *Schulz 2018* pod względem 2 czynników: początkowych wyników w skali ML CLN2 oraz różnicy wieku mieszczącej się w granicy 12 miesięcy (kryteria dopasowania chorych były odmienne od kryteriów uwzględnionych przez autorów publikacji *Schulz 2018*). Dodatkowo analitycy *EMA 2017* zaktualizowali bazę chorych 11 sierpnia 2016 roku, czego skutkiem było powiększenie kohorty o 8 chorych (N=49). Grupa dopasowana do grupy CER z badania eksperymentalnego z zaktualizowanej kohorty obejmowała 21 chorych.

Punkty końcowe porównania interwencji z komparatorem zostały poddane ocenie na podstawie analizy par dopasowanych przy użyciu skali CLN2. Jak wspomniano w poprzednim rozdziale (rozdział 3.6.2), kryteria użytej skali ML CLN2 w badaniu eksperymentalnym (chorzy otrzymujący CER) zostały nieznacznie zmodyfikowane względem oryginalnego zapisu skali Hamburgskiej, którą posługiwano się w ocenie chorych z bazy danych *DEM-CHILD*. Różnice

dotyczyły przede wszystkim doprecyzowania kryteriów i nie wpłynęły na ich homogeniczność, a tym na uzyskiwane wyniki oceniające skuteczność terapii.

Wykorzystanie historycznej grupy kontrolnej ma na celu zmniejszenie ograniczenia wynikającego z braku bezpośredniego porównania z komparatorem. Mimo pewnych ograniczeń, dane z bazy *DEM-CHILD* stanowią cenne źródło informacji umożliwiających przeprowadzenie porównania zastosowania CER względem grupy kontrolnej. Według EMA porównanie to dostarczyło istotnych dowodów świadczących o skuteczności leczenia, a jego metodologia uznana została za właściwą. W celu minimalizacji ryzyka wystąpienia błędu zastosowano w nim odpowiednie metody (m.in. dopasowanie chorych w stosunku 1:1) oraz przeprowadzono liczne analizy wrażliwości potwierdzające wiarygodność wyników badania.

3.6.4. Ocena w skali GRADE

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania CER względem BSC oceniono według zaleceń GRADE [10].

Jakość wszystkich opublikowanych danych uznano za niską. Do analizy włączono jednoramienne, eksperymentalne badanie *Schulz 2018*, w którym dane dla grupy CER porównano z historyczną grupą kontrolną. Wyniki z badań uzupełniono o dane pochodzące z raportu *EMA 2017* [redacted]. Ocena jakości danych jako niska jest związana z metodyką badań (badania jednoramienne), natomiast należy mieć na uwadze, iż skonstruowanie badania z grupą kontrolną placebo byłoby nieetyczne w przypadku rzadkiej choroby o bardzo złym rokowaniu i wczesnej śmiertelności, jaką jest CLN2 oraz z uwagi na fakt, iż u każdego chorego w grupie kontrolnej placebo konieczne byłoby chirurgiczne założenie cewnika do infuzji do komory mózgowej (sposób podawania CER).

Waga punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa została określona jako krytyczna dla wszystkich punktów końcowych, ponieważ odnoszą się one do pomiarów efektywności leczenia, takich jak odpowiedź na leczenie, jakość życia oraz bezpieczeństwa terapii.

3.6.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków (██████████) według następujących zasad:

- ⊕ ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [7] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.4.2;
- ⊕ ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 7.8).

Ekstrakcję danych przeprowadzono w oparciu o publikacje *Schulz 2018*. ██████████

██████████ Wyniki pochodzące z raportu *EMA 2017* zaprezentowano w załączniku, ponieważ stanowią jedynie uzupełnienie głównej części analizy, dotyczące krótszego okresu obserwacji.

W ramach głównych rozdziałów analizy nie przedstawiano wyników z publikacji *Nickel 2018* dla naturalnego przebiegu choroby, ponieważ nie zawierała ona danych dla odpowiedniej historycznej grupy kontrolnej oraz par dopasowanych względem grupy CER, umożliwiającymi wiarygodne porównanie obu grup względem siebie. Niemniej jednak z uwagi na istotę problemu zdrowotnego zdecydowano przedstawić dane z publikacji *Nickel 2018* w ramach dodatkowego rozdziału 3.8. Celem tego jest wskazanie naturalnego przebiegu choroby w pełnej populacji chorych na CLN2 i zwrócenie uwagi na kluczowe aspekty związane z progresją tej choroby.

3.7. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranego komparatora porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny różnica ryzyka (**RD**, ang. *risk difference*) wraz z 95% przedziałami ufności (**CI**, ang. *confidence interval*). Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej

lub ze względu na występowania zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*, ang. *Peto odds ratio*). Do porównań parametrów ciągłych (np. zmiana wyniku w skali CLN2) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności.

Parametr **HR** (ang. *hazard ratio* – ryzyko względne) w uzasadnionych przypadkach odwracano. Jeśli w publikacji podano wyniki dla porównania komparator vs interwencja: $HR=a$ (95% CI: b; c), to w celu uzyskania wyniku dla porównania interwencja vs komparator wartości miary centralnej jak i przedziału ufności były odwracane zgodnie z następującym wzorem: $HR=1/a$ (95% CI: $1/b$; $1/c$).

Parametr **NNT** (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD, ang. *standard deviation*) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych,

natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 7.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczanie ryzyka wystąpienia progresji choroby podczas, gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych)

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odpowiedź na leczenie), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie odpowiedzi na leczenie (brak pogorszenia o co najmniej 2 punkty w skali ML CLN2) parametr OR wyniósł 56,58 (95% CI: 3,03; 1057,49), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych CER jest 56,58

razy większa niż w grupie kontrolnej. Wartości przedziałów ufności świadczą, o przewadze grupy badanej.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,57 (95% CI: 0,36; 0,79), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienie ocenianego punktu końcowego było o 57% większe w grupie leczonej CER niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 2 (95% CI: 2; 3), co oznacza, że należy poddać 2 chorych leczeniu CER zamiast zastosować leczenie jedynie BSC, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek odpowiedzi na leczenie w czasie 48 tygodni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

3.8. Naturalny przebieg choroby CLN2

W publikacji *Nickel 2018* zaprezentowano naturalny przebieg choroby CLN2 w znaczącej populacji chorych. Dane te należy uznać za kluczowe dane populacyjne, umożliwiające charakterystykę przebiegu choroby, jej progresji i wpływ na sprawność i długość życia dzieci chorych na CLN2. Chorzy analizowani w bazach *DEM-CHILD* oraz *WCMC* otrzymywali wyłącznie terapie paliatywne, zatem zebrane dane opisują w wiarygodny sposób skuteczność terapii zaliczanych do BSC.

Zgodnie z danymi odnoszącymi się do chorych z bazy *DEM-CHILD*, pierwszymi raportowanymi objawami były drgawki (70%) zaburzenia mowy (57%), zaburzenia motoryczne (41%), zaburzenia behawioralne (16%) oraz demencja (9%). Mediana wieku pojawienia się pierwszych objawów choroby dla dzieci z baz *DEM-CHILD* oraz *WCMC* wynosiła 35,0

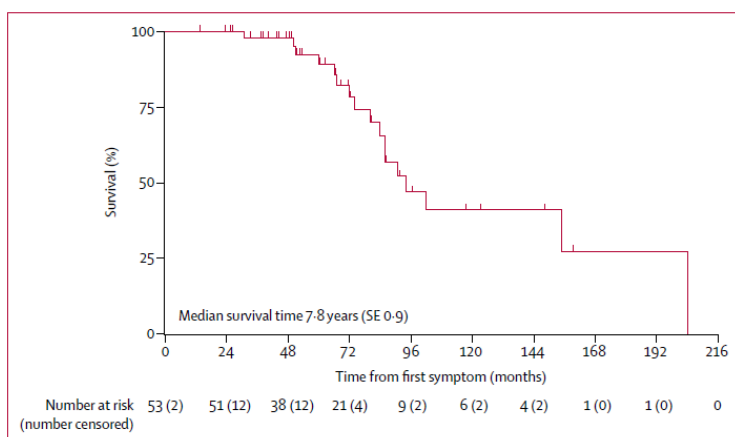
miesiący (IQR⁸: 24,0; 38,5). Natomiast mediana wieku w momencie rozpoznania wynosiła 54,0 miesięcy (IQR: 47,5; 60,0). Zgodnie z powyższymi danymi choroba ujawnia się już w 3. roku życia dziecka, natomiast do czasu klinicznego rozpoznania choroby upływa średnio blisko 2 lata (22,7 miesięcy). Co więcej zgodnie z informacjami zbieranymi od rodziców 36 chorych dzieci, u 83% dzieci obserwowano opóźnienie we wczesnym etapie rozwoju funkcji mowy.

U 53 chorych z CLN2 analizowanych w bazie *DEM-CHILD* znany był status progresji choroby oraz wiek pojawienia się pierwszych objawów. Dla tej grupy oszacowano czas od momentu rozpoczęcia choroby do zgonu, którego mediana wynosiła 7,8 lat (SE⁹: 0,9). Wiek w momencie zgonu znany był dla 20 (27%) chorych i jego mediana wynosiła 10,0 lat (SE: 3,2).

Na poniższym wykresie przedstawiono analizę przeżycia na podstawie krzywej Kaplan-Meier'a dla 53 chorych z bazy *DEM-CHILD*.

Rysunek 3

Analiza Kaplana-Meier'a przeżycia dla 53 chorych z bazy *DEM-CHILD*



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: 1,50; 2,12). Natomiast u dzieci, u których stwierdzono znaczącą utratę funkcji motorycznych lub językowych (zmniejszenie wyniku o 1 punkt), średnia ta zwiększała się i wynosiła -2,43

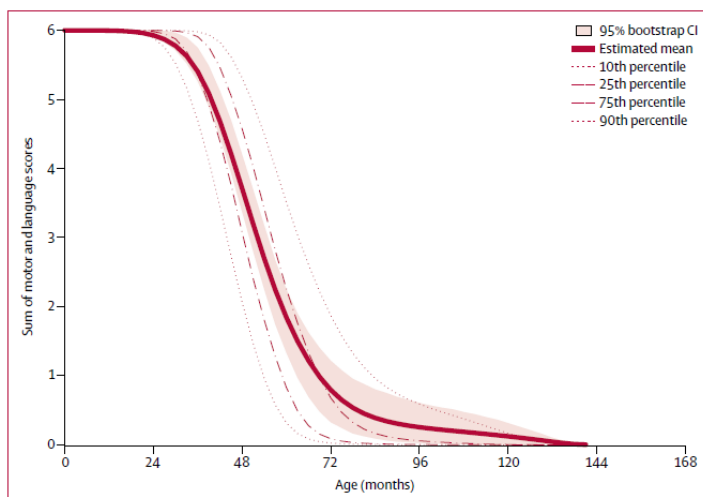
⁸ ang. *interquartile range* – rozstęp ćwiartkowy

⁹ ang. *standard error* – błąd standardowy

punktu/rok (95% CI: 2,07; 2,79) dla wyniku w przedziale od 5 punktu do 1. Zmianę wyniku w skali CLN2 przedstawiono na poniższym wykresie.

Rysunek 4

Zmiana wyniku w skali ML CLN2 dla 41 chorych z bazy DEM-CHILD



Biorąc pod uwagę powyższe dane, ceroidolipofuscynozę neuronalną typu 2 uznać należy za poważną chorobę o piorunującej progresji, prowadzącą do przedwczesnego zgonu u dzieci.

3.9. Ocena skuteczności cerliponazy alfa względem BSC – porównanie z historyczną grupą kontrolną

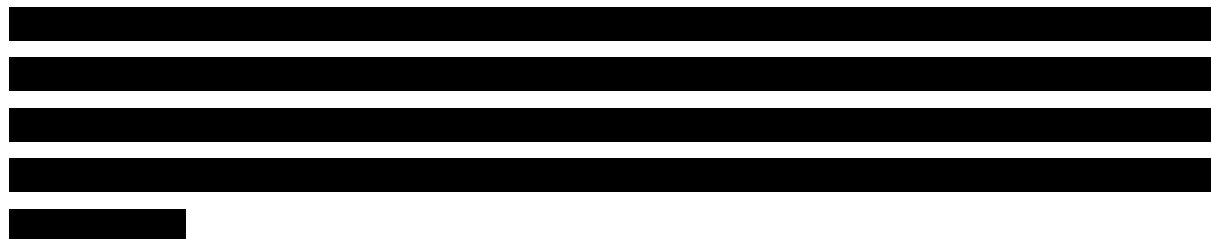
Skuteczność porównywanych technologii oceniono na podstawie badania *Schulz 2018* porównującego wyniki dla eksperymentalnej grupy otrzymującej CER względem odpowiednio dobranej historycznej grupy kontrolnej (grupa BSC), w odniesieniu do następujących kategorii punktów końcowych:

- ⊕ odpowiedź na leczenie:
 - ⊗ częstość występowania odpowiedzi na leczenie (brak progresji choroby);
 - ⊗ czas do progresji choroby;
 - ⊗ zmiana wyniku w skali CLN2.

Czas trwania leczenia CER w dawce 300 mg w badaniu *Schulz 2018* wyniósł początkowo 48 tygodni, następnie leczenie kontynuowano przez 240 tygodni. W publikacji *Schulz 2018* [REDACTED] przedstawiono wyniki z analizy śródkresowej (data

odcinka: 1 listopada 2016 roku). Analizowani chorzy otrzymywali CER w dawce 300 mg przez co najmniej 96 tygodni (średnia wynosiła 115 tyg. (zakres: 1; 145), natomiast średni czas leczenia CER bez względu na dawkę wynosił 117 tyg. (zakres: 1; 161). Wyniki porównywano w przeliczeniu na 48 i 96 tygodni.

Grupę kontrolną tworzyli chorzy z historycznej grupy kontrolnej pierwotnie składającej się z 42 osób. W grupie CER populację ITT stanowiło 23 chorych (1 chory wypadł z badania po otrzymaniu tylko 1 dawki leku). Do porównania dobrano po 17 chorych dopasowanych pod względem 3 czynników: początkowych wyników w skali ML CLN2, różnicy wieku mieszczącej się w granicy 3 miesięcy oraz genotypu. W grupie CER dla 6 z 23 chorych z populacji ITT niemożliwe było dopasowanie z osobami z grupy kontrolnej pod względem wszystkich wybranych czynników. Przeprowadzono również porównanie dla wszystkich chorych wstępnie wybranych w grupie BSC (42 chorych) względem chorych z populacji ITT w grupie CER (23 chorych).



Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.9.1. Odpowiedź na leczenie

3.9.1.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie (brak progresji choroby)

W grupie chorych otrzymujących CER w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej (BSC), raportowano istotnie wyższy wskaźnik odpowiedzi na leczenie o czym świadczy parametr HR podany przez autora publikacji (odnoszący się do braku trwałego pogorszenia wyniku w skali ML CLN2 o mniej niż 2 punkty w czasie ≥ 96 tygodni leczenia).

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 8.
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w skali ML CLN2 w porównaniu z historyczną grupą kontrolną

Badanie	OBS	Punkt końcowy	CER, n ¹⁰ (%)	N	BSC, n (%)	N	HR (95% CI) [^]	IS
Odpowiedź na leczenie (brak trwałego pogorszenia o ≥ 2 punkty w skali ML CLN2) – brak dopasowania chorych								
Schulz i wsp. 2018	Czas ekspozycji na CER: min 96 tyg. (data odcięcia: 1 listopada 2016)	Ogółem	█	23	b/d	42	0,08 (0,02; 0,23)	TAK p<0,001**
		Funkcje motoryczne	b/d	23	b/d	42	0,04 (0,00; 0,29)	TAK p=0,002**
		Funkcje językowe	b/d	23	b/d	42	0,15 (0,04; 0,52)	TAK p=0,003**
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna								

[^]wartość parametru HR podana dla osiągnięcia punktu końcowego definiowanego jako pogorszenie wyniku w skali ML CLN2 o co najmniej 2 punkty względem wartości początkowych

[Redacted text]

**p-wartość podana przez autorów publikacji

[Redacted text]

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

¹⁰ liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie

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

3.9.1.2. Czas do progresji choroby

W grupie otrzymującej leczenie enzymatyczne, w czasie trwania badania, niemożliwe było określenie czasu do pogorszenia o co najmniej 2 punkty w skali ML CLN2, ponieważ punkt ten nie został osiągnięty u chorych. Natomiast w grupie BSC czas ten wynosił 49,3 tygodnie.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 10.

Czas do progresji choroby (wg skali ML CLN2) w porównaniu z historyczną grupą kontrolną (brak dopasowania chorych)

Badanie	OBS	CER, średnia (SD)	N	BSC, średnia (SD)	N	MD (95% CI)	IS
Czas do progresji choroby (trwałego pogorszenia o ≥ 2 punkty w skali ML CLN2) [tyg.]							
<i>Schulz i wsp. 2018</i>	48 tyg. Czas ekspozycji na CER: min 96 tyg. (data odcinka: 1 listopada 2016)	Nie osiągnięto*	23	49,3 (b/d)	42	n/o^	n/o^
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna							

*w czasie 49,3 tygodni pogorszenie o ≥ 2 punkty w skali ML CLN2 raportowano jedynie u 2 (8,7%) chorych w grupie CER.

3.9.1.3. Zmiana wyniku w skali CLN2

Zmiana wyniku w skali ML CLN2 względem wartości początkowych, w przeliczeniu na 48 tygodni była istotnie statystycznie wyższa w grupie chorych nieotrzymujących aktywnego leczenia względem chorych leczonych CER. Według ekspertów klinicznych opiniowanych przez EMA, różnica między grupami była istotna klinicznie.

Również wyniki w skali CLN2 świadczą o znaczącej statystycznie przewadze grupy CER nad BSC. Pełna skala CLN2 oprócz oceny funkcji motorycznych i językowych odnosi się również do oceny funkcji wzrokowych oraz drgawek. Otrzymane wyniki świadczą o istotnym wpływie leczenia CER na wszystkie składowe skali, w tym także na występowanie objawów drgawkowych.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Badanie	OBS	Punkt końcowy	CER, średnia (SD)	N	BSC, średnia (SD)	N	MD (95% CI)	IS
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Skumulowana zmiana średniego wyniku w pełnej wersji skali CLN2 względem wartości początkowych [0-12 pkt] – dopasowana grupa historyczna								
<i>Szulz i wsp. 2018</i>	48 tyg. Czas ekspozycji na CER: min 96 tyg. (data odcinka: 1 listopada 2016)	Ogółem	0,30 (1,70)	17	-2,80 (2,04)	16	3,10 (1,81; 4,39)	TAK
<i>Szulz i wsp. 2018</i>	96 tyg. Czas ekspozycji na CER: min 96 tyg. (data odcinka: 1 listopada 2016)	Ogółem	0,40 (2,08)	17	-4,30 (2,26)	12	4,70 (3,08; 6,32)	TAK
GRADE: jakość danych – niska / [Redacted], waga punktu końcowego – krytyczna								

*w przypadku 2 chorych z grupy CER z początkowym wynikiem ML CLN2=6 pkt., nie stwierdzono utraty wyniku w skali nawet o 1 punkt

Również biorąc pod uwagę populację wstępnie dopasowanych 23 chorych z populacji ITT z badania *Schulz 2018* oraz 42 chorych z historycznej grupy kontrolnej, dla których dostępne były wyniki w skali CLN2, wykazano znamienne statystycznie różnice między CER a BSC, świadczące o przewadze stosowania aktywnego leczenia. Analizę przeprowadzono na podstawie wyników skali ML CLN2, jak również pełnej skali CLN2 (oceniającej poza funkcjami motorycznymi i językowymi również funkcje wzrokowe i drgawki) dla 48 i 96 tyg.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 12.
Zmiana średniego wyniku w skali CLN2 względem wartości początkowych w porównaniu z historyczną grupą kontrolną (brak dopasowania chorych)

Badanie	OBS	Punkt końcowy	CER, średnia (SD)	N	BSC, średnia (SD)	N	MD (95% CI)	IS
Zmiana średniego wyniku w skali ML CLN2 względem wartości początkowych [0-6 pkt/48 tyg.]								
<i>Schulz i wsp. 2018</i>	96 tyg. Czas ekspozycji na CER: min 96 tyg. (data odcięcia: 1 listopada 2016)	Ogółem	-0,27 (0,35)	23	-2,12 (0,98)	42	1,85 (1,52; 2,18)	TAK p<0,001*
			-0,29 (0,356)	21	-2,12 (0,98)	42	1,83 (1,50; 2,16)	TAK p<0,0001^
Zmiana średniego wyniku w skali ML CLN2 względem wartości początkowych [0-6 pkt/48 tyg.] – analiza dopasowana (chorych pod względem wieku, początkowego wyniku w skali ML CLN2 oraz genotypu)								
<i>Schulz i wsp. 2018</i>	48 tyg. Czas ekspozycji na CER: min 96 tyg. (data odcięcia: 1 listopada 2016)	Ogółem	-0,38 (0,10)	23	-2,06 (0,15)	42	1,68 (1,62; 1,74)**	TAK p<0,001*
Skumulowana zmiana średniego wyniku w skali ML CLN2 względem wartości początkowych [0-6 pkt]								
<i>Schulz i wsp. 2018</i>	48 tyg. Czas ekspozycji na CER: min 96 tyg. (data odcięcia: 1 listopada 2016)	Ogółem	-0,4 (0,79)	23	-2,2 (1,09)	39	1,80 (1,33; 2,27)	TAK

Badanie	OBS	Punkt końcowy	CER, średnia (SD)	N	BSC, średnia (SD)	N	MD (95% CI)	IS
<i>Schulz i wsp. 2018</i>	96 tyg. Czas ekspozycji na CER: min 96 tyg. (data odcięcia: 1 listopada 2016)	Ogółem	-0,6 (0,80)	23	-3,9 (1,13)	36 [^]	3,30 (2,81; 3,79)	TAK
Skumulowana zmiana średniego wyniku w pełnej wersji skali CLN2 względem wartości początkowych [0-12 pkt]								
<i>Schulz i wsp. 2018</i>	48 tyg. Czas ekspozycji na CER: min 96 tyg. (data odcięcia: 1 listopada 2016)	Ogółem	-0,1 (1,93)	23	-2,3 (1,89)	39	2,20 (1,21; 3,19)	TAK
<i>Schulz i wsp. 2018</i>	96 tyg. Czas ekspozycji na CER: min 96 tyg. (data odcięcia: 1 listopada 2016)	Ogółem	-0,1 (2,46)	23	-5,2 (2,27)	33	5,10 (3,83; 6,37)	TAK
GRADE: jakość danych – niska / waga punktu końcowego – krytyczna								

*p-wartość podana przez autorów publikacji

**w publikacji podano przedział ufności (1,29; 2,06)

[^]w tekście publikacji (suplement) podano liczbę chorych w grupie BSC N=33, natomiast zgodnie z wykresem (fig. S4) liczba N wynosi 36 chorych; przyjęto liczbę N podaną na wykresie zamieszczonym w suplemencie

3.10. Ocena skuteczności cerliponazy alfa – badania jednoramienne

Skuteczność stosowania CER oceniono na podstawie badania eksperymentalnego Schulz 2018 ([REDACTED]

[REDACTED]), w odniesieniu do następujących kategorii punktów końcowych:

- ⊕ odpowiedź na leczenie:
 - ⊙ częstość występowania odpowiedzi na leczenie;
 - ⊙ zmiana wyniku w skali CLN2;
 - ⊙ zmiany w obrazie MRI mózgu;
- ⊕ ocena etapu rozwojowego: wynik wg zrewidowanego testu Denver;
- ⊕ ocena jakości życia.

Czas trwania leczenia CER w dawce 300 mg w badaniu Schulz 2018 wynosił początkowo 48 tygodni, następnie leczenie kontynuowano przez 240 tygodni. W publikacji Schulz 2018 [REDACTED] przedstawiono wyniki z analizy śródkresowej (data odcięcia: 1 listopada 2016 roku). Chorzy otrzymywali CER w dawce 300 mg przez co najmniej 96 tygodni, natomiast w raporcie EMA przez co najmniej 72 tygodnie.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.10.1. Odpowiedź na leczenie

3.10.1.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

Na podstawie informacji w publikacji Schulz 2018 możliwe było jedynie stwierdzenie, iż w czasie 49,3 tygodni leczenia progresję choroby (trwałe pogorszenie o co najmniej 2 punkty w skali ML CLN2) raportowano u 2 chorych otrzymujących terapię enzymatyczną CER.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 13.
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w skali ML CLN2

[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
<i>Szulz i wsp. 2018</i>	49,3 tyg. Czas ekspozycji na CER: min 96 tyg. (data odcięcia: 1 listopada 2016)	Ogółem	2 (8,7)	23
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

GRADE: jakość danych – niska
waga punktu końcowego – krytyczna

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

3.10.1.3. Zmiany w obrazie MRI mózgu

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Największa redukcja dotyczyła objętości istoty szarej (redukcja o około 9,7% po 48 tygodniach i 12,4% po 96 tygodniach), [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 17.
Zmiana objętości mózgu w obrazie MRI względem wartości początkowych

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>Schulz i wsp. 2018</i>	48 tyg. Czas ekspozycji na CER: min 96 tyg. (data odcięcia: 1 listopada 2016)	Objętość istoty szarej	452,0 (87,70)	23	408,3 (88,53)	23	-9,7 (8,08)*	-43,70 (-7,23; 94,63)**	n/o	r=0,20***
	96 tyg. Czas ekspozycji na CER: min 96 tyg. (data o [REDACTED])				393,2 (93,35)	21	-12,4 (9,22)#	-58,8 (b/d)	n/o	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	+	-	+	-	+	+	-	+
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
11 [REDACTED]										
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
GRADE: jakość danych – niska / [REDACTED] waga punktu końcowego – krytyczna										

**przedział ufności podano w raporcie EMA 2017

***brak jasnej korelacji

11 [REDACTED]



3.10.2. Ocena etapu rozwojowego – wynik wg zrewidowanego testu Denver

[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]

3.10.3. Ocena jakości życia

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

3.11. Ocena bezpieczeństwa cerliponazy alfa – badania jednoramienne

Profil bezpieczeństwa stosowania CER oceniono na podstawie badania eksperymentalnego Schulz 2018 ([REDACTED]) w odniesieniu do następujących kategorii punktów końcowych:

- ⊕ częstość występowania zgonów;
- ⊕ częstość występowania działań niepożądanych;
- ⊕ częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- ⊕ częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania;
- ⊕ częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]	+	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

^











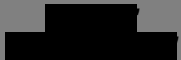



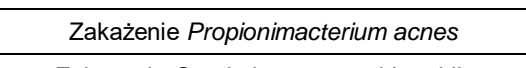

















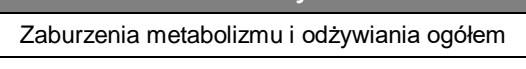


3.11.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane





















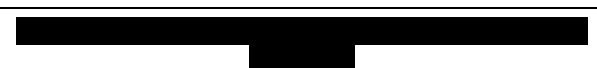









Ciężkie zdarzenia niepożądane w czasie 117 tygodni leczenia CER stwierdzono u około 83% chorych. U odpowiednio 4% [REDACTED] chorych zdarzenia te miały 4. [REDACTED] stopień nasilenia. Najczęściej raportowano zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych (54%), zaburzeń układu nerwowego (33%) oraz zaburzeń immunologicznych (29%).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 24.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem				
Schulz i wsp. 2018	117 tyg. (data odcięcia: 1 listopada 2016)	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	20 (83,3)*	24
		Ciężkie zdarzenia niepożądane w 4. stopniu nasilenia	1 (4,2)**	24
[REDACTED]	117 tyg. (data odcięcia: 1 listopada 2016)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
Schulz i wsp. 2018	117 tyg. (data odcięcia: 1 listopada 2016)	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	13 (54,2)^	24

Badanie	OBS	Punkt końcowy	CER		
			n (%)	N	
	1 listopada 2016)				
					
					
Schulz i wsp. 2018		Bakteryjne zapalenie gardła	2 (8,3)	24	
					
					
Schulz i wsp. 2018		Zakażenie <i>Propionimacterium acnes</i>	1 (4,2)	24	
		Zakażenie <i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 (4,2)	24	
		Zakażenie górnych dróg oddechowych adenowirusami	1 (4,2)	24	
		Rzekomobłoniaste zapalenie jelit	1 (4,2)	24	
	Zakażenie koronawirusem	1 (4,2)	24		
	Zakażenie związane z urządzeniem	1 (4,2)	24		
	Zapalenie płuc	1 (4,2)	24		
	Zakażenie rinowirusem	1 (4,2)	24		
	Zapalenie skóry	1 (4,2)	24		
Zaburzenia układu immunologicznego					
Schulz i wsp. 2018	117 tyg. (data odcięcia: 1 listopada 2016)	Zaburzenia układu immunologicznego ogółem	7 (29,2)	24	
		Nadwrażliwość	7 (29,2)	24	
					
					
					
					
					
					
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
Schulz i wsp. 2018		117 tyg. (data odcięcia: 1 listopada 2016)	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem	1 (4,2)	24
	Kwasica		1 (4,2)	24	
Zaburzenia psychiczne					
Schulz i wsp. 2018	117 tyg. (data odcięcia: 1 listopada 2016)	Zespół bezdechu sennego	1 (4,2)	24	

Badanie	OBS	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N
Zaburzenia układu nerwowego				
Schulz i wsp. 2018	117 tyg. (data odcięcia: 1 listopada 2016)	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	8 (33,3)	24
				
				
				
Schulz i wsp. 2018		Padaczka	2 (8,3)	24
				
Schulz i wsp. 2018		Uogólnione napady toniczno-kloniczne	1 (4,2)	24
		Krwotok śródczaszkowy	1 (4,2)	24
		Hemipareza	1 (4,2)	24
		Zaburzenia ruchowe	1 (4,2)	24
		Pleocytoza	1 (4,2)	24
		Drgawki	1 (4,2)	24
		Stan padaczkowy w 4. stopniu nasilenia	1 (4,2)**	24
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Schulz i wsp. 2018	117 tyg. (data odcięcia: 1 listopada 2016)	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	2 (8,3) [^]	24
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	4 (16,7)	24
				
Schulz i wsp. 2018				
		Przerost wyrośla adenoidalnego	1 (4,2)	24
		Przerost migdałków podniebiennych	1 (4,2)	24
		Grypa	1 (4,2)	24
		Zapalenie gardła	1 (4,2)	24
		Wirusowe zapalenie gardła	1 (4,2)	24
Zaburzenia żołądka i jelit				
Schulz i wsp. 2018	117 tyg. (data odcięcia: 1 listopada 2016)	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	2 (8,3)	24
		Zapalenie żołądka i jelit	3 (12,5)	24
				
Schulz i wsp. 2018				
		Próchnica zębów	1 (4,2)	24
		Dysfagia	1 (4,2)	24
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Schulz i wsp. 2018	117 tyg.	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem	1 (4,2)	24

Badanie	OBS	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N
	(data odcięcia: 1 listopada 2016)	Martwica kości	1 (4,2)	24
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				
Schulz i wsp. 2018	117 tyg. (data odcięcia: 1 listopada 2016)	Zaburzenia układu rozrodczego i piersi ogółem	1 (4,2)	24
		Upławy	1 (4,2)	24
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Schulz i wsp. 2018	117 tyg. (data odcięcia: 1 listopada 2016)	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	2 (8,3)	24
██████████		██	██████	██
██████████		██	██████	██
Schulz i wsp. 2018		Gorączka	2 (8,3)	24
██████████		██	██████	██
██████████		██	██████	██
Schulz i wsp. 2018		Reakcja związana z infuzją	1 (4,2)	24
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
Schulz i wsp. 2018	117 tyg. (data odcięcia: 1 listopada 2016)	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem	2 (8,3) ^{^^}	24
		Krwiak podwardówkowy	1 (4,2)	24
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)				
Schulz i wsp. 2018	117 tyg. (data odcięcia: 1 listopada 2016)	Zgłoszenia związane z wadliwością produktu ogółem	2 (8,3)	24
		Problemy z wszczepieniem urządzenia	1 (4,2)	24
		Nieszczelność urządzenia	1 (4,2)	24
GRADE: jakość danych – niska / waga punktu końcowego – krytyczna				

*u 20 chorych odnotowano łącznie 55 ciężkich zdarzeń niepożądanych, z czego za związane z badanym lekiem lub urządzeniem dokomorowym badacz uznał 11 zdarzeń; wszystkie zdarzenia ustąpiły po odpowiednim leczeniu, a wszyscy chorzy tolerowali kolejne dawki leku i kontynuowali badanie

**stan padaczkowy, który wystąpił 7 dni po ostatniej infuzji i trwał 45 minut

^u 13 chorych odnotowano łącznie 22 zdarzenia z kategorii zakażenia i zarażenia pasożytnicze. Autorzy publikacji do tej kategorii zaliczyli również zakażenia klasyfikowane wg medDRA (<http://biportal.bioontology.org/ontologies/MEDDRA>) do innych grup: zakażenia górnych dróg oddechowych, grypa, zapalenie gardła i wirusowe zapalenie gardła klasyfikowane wg medDRA do zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz zapalenie żołądka i jelit klasyfikowane do zaburzeń żołądka i jelit

^^autorzy publikacji do kategorii zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia zaliczyli również zespół bezdechu sennego zaklasyfikowany wg medDRA do zaburzeń psychicznych

^^^autorzy publikacji do kategorii urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach zaliczyli również reakcję związaną z infuzją zaklasyfikowaną wg medDRA do zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania

3.11.4. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania

Do zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (zgodnie z informacją zawartą w raporcie *EMA 2017*) zaliczono zdarzenia znane jako występujące w wyniku stosowania enzymatycznej terapii zastępczej oraz związane ze stosowaniem urządzenia dokomorowego, tj.:

- ⊕ zdarzenia związane z nadwrażliwością;
- ⊕ zdarzenia związane z urządzeniem dokomorowym;
- ⊕ zdarzenia występujące w czasie i bezpośrednio po infuzji;
- ⊕ zdarzenia związane ze stanem padaczkowym (przedstawione wyłącznie w raporcie *EMA 2017* – Załącznik 7.1.3.2);
- ⊕ zaburzenia układu nerwowego (przedstawione wyłącznie w raporcie *EMA 2017* – Załącznik 7.1.3.2).

Zdarzenia z grupy zdarzeń związanych z nadwrażliwością, związanych z urządzeniem dokomorowym oraz występujących w czasie i bezpośrednio po infuzji przedstawiono na podstawie głównej publikacji [REDACTED] (dłuższy okres obserwacji). Natomiast pozostałe 2 grupy zdarzeń przedstawiono w załączniku do analizy, na podstawie raportu *EMA 2017*.

Wyniki zaprezentowano w poniższych podrozdziałach.

3.11.4.1. Zdarzenia specjalnego zainteresowania związane z nadwrażliwością (ang. *hypersensitivity adverse events*)

W czasie 117 tygodni leczenia CER zdarzenia niepożądane związane z nadwrażliwością wystąpiły u około 63% chorych (przy czym u 33% chorych były to ciężkie zdarzenia lub zdarzenia niepożądane w 3. stopniu nasilenia). Najczęściej raportowano nadwrażliwość (38%), zapalenie spojówek (17%), pokrzywkę, wysypkę oraz kontaktowe zapalenie skóry (po 8%).

Tabela 25.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania związanych z nadwrażliwością

Badanie	OBS	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane związane z nadwrażliwością				
Schulz i wsp. 2018	117 tyg. (data odcięcia: 1 listopada 2016)	Zdarzenia niepożądane związane z nadwrażliwością ogółem	15 (62,5)*	24
		Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z nadwrażliwością	8 (33,3)	24
Zdarzenia niepożądane związane z nadwrażliwością w 3. stopniu nasilenia				
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
Schulz i wsp. 2018	117 tyg. (data odcięcia: 1 listopada 2016)	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	4 (16,7)	24
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Schulz i wsp. 2018		Zapalenie spojówek	4 (16,7)	24
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Zaburzenia układu immunologicznego				
Schulz i wsp. 2018	117 tyg. (data odcięcia: 1 listopada 2016)	Zaburzenia układu immunologicznego ogółem	10 (41,7)	24
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Schulz i wsp. 2018		Nadwrażliwość	9 (37,5)	24
		Nadwrażliwość w 1. stopniu nasilenia	2 (8,3)	24
		Nadwrażliwość w 2. stopniu nasilenia	4 (16,7)	24
		Nadwrażliwość w 3. stopniu nasilenia	3 (12,5)	24
		Pokrzywka	2 (8,3)	24
		Alergia sezonowa	1 (4,2)	24
		Atopowe zapalenie skóry	1 (4,2)	24
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Badanie	OBS	Punkt końcowy	CER		
			n (%)	N	
Zaburzenia naczyniowe					
Schulz i wsp. 2018	117 tyg. (data odcięcia: 1 listopada 2016)	Anafilaksja	0 (0,0)	24	
		Reakcje anafilaktoidalne	0 (0,0)	24	
Zaburzenia żołądka i jelit					
Schulz i wsp. 2018	117 tyg. (data odcięcia: 1 listopada 2016)	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	1 (4,2)	24	
		Zapalenie jamy ustnej	1 (4,2)	24	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
Schulz i wsp. 2018	117 tyg. (data odcięcia: 1 listopada 2016)	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem	6 (25,0) [^]	24	
Schulz i wsp. 2018		Wysypka	2 (8,3)	24	
		Zakażenie skóry	1 (4,2)	24	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach					
Schulz i wsp. 2018	117 tyg. (data odcięcia: 1 listopada 2016)	Kontaktowe zapalenie skóry	2 (8,3)	24	
GRADE: jakość danych – niska / (), waga punktu końcowego – krytyczna					

*u 15 chorych odnotowano łącznie 37 zdarzeń niepożądanych związanych z nadwrażliwością, większość w 1. lub 2. stopniu nasilenia

**nie stwierdzono w surowicy swoistych immunoglobulin klasy E (IgE) przeciwko CER

[^]u 6 chorych odnotowano łącznie 14 zdarzeń z kategorii zaburzenia skóry i tkanki podskórnej. Autorzy publikacji do tej kategorii zaliczyli również zdarzenia klasyfikowane wg medDRA (<http://biportal.bioontology.org/ontologies/MEDDRA>) do innych grup: atopowe zapalenie skóry i pokrzywka zaliczane wg medDRA do kategorii zaburzeń układu immunologicznego oraz kontaktowe zapalenie skóry klasyfikowane do kategorii urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

3.11.4.2. Zdarzenia specjalnego zainteresowania związane z urządzeniem dokomorowym

Zdarzenia niepożądane związane z urządzeniem raportowano u połowy chorych (50%) w czasie 117 tygodni leczenia. Najczęściej raportowano problem z igłą (21%), pleocytozę (17%) oraz wyciek z urządzenia i zakażenie związane z urządzeniem (po 8%). W związku z wystąpieniem niektórych zdarzeń konieczne było przerwanie infuzji, usunięcie lub wymiana urządzenia. Niemniej jednak żadne ze zdarzeń nie prowadziło do przerwania udziału w badaniu.

Stosunkowo wysoki odsetek chorych, u których obserwowano zdarzenia niepożądane związane z urządzeniem był prawdopodobnie związany ze sposobem podaży CER (infuzja dokomorowa). Sposób podaży leku wymaga chirurgicznego wszczęcia choremu do komory mózgowej specjalnego urządzenia składającego się z cewnika oraz zbiornika.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 26.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania związanych z urządzeniem dokomorowym

Badanie	OBS	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania związane z urządzeniem ogółem				
<i>Schulz i wsp. 2018</i>	117 tyg. (data odcięcia: 1 listopada 2016)	Zdarzenia niepożądane związane z urządzeniem ogółem	12 (50,0)*	24
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>Schulz i wsp. 2018</i>	117 tyg. (data odcięcia: 1 listopada 2016)	Zakażenia związane z urządzeniem ogółem w 3. stopniu nasilenia	2 (8,3)**	24
		Zakażenie <i>Propionimacterium acnes</i> w 3. stopniu nasilenia	1 (4,2)	24
		Zakażenie <i>Staphylococcus epidermidis</i> w 3. stopniu nasilenia	1 (4,2)	24
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
<i>Schulz i wsp. 2018</i>	117 tyg. (data odcięcia: 1 listopada 2016)	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem	1 (4,2)	24
		Zatrzymanie płynów	1 (4,2)	24
Zaburzenia układu nerwowego				
<i>Schulz i wsp. 2018</i>	117 tyg. (data odcięcia: 1 listopada 2016)	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	4 (16,7)	24
		Pleocytoza	4 (16,7)	24

Badanie	OBS	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N
Zaburzenia naczyniowe				
Schulz i wsp. 2018	117 tyg. (data odcięcia: 1 listopada 2016)	Krwiak po zabiegu operacyjnym wszczęcia urządzenia	1 (4,2)	24
Zaburzenia żołądka i jelit				
Schulz i wsp. 2018	117 tyg. (data odcięcia: 1 listopada 2016)	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	1 (4,2)	24
		Wymioty	1 (4,2)	24
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Schulz i wsp. 2018	117 tyg. (data odcięcia: 1 listopada 2016)	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	2 (8,3)	24
		Powikłania związane z urządzeniem	1 (4,2)	24
		Ból	1 (4,2)	24
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych				
Schulz i wsp. 2018	117 tyg. (data odcięcia: 1 listopada 2016)	Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem	2 (8,3)	24
		Pleocytoza leukocytów w PMR w 3. stopniu nasilenia	1 (4,2)	24
		Zwiększenie układowego oporu naczyniowego	1 (4,2)	24
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
Schulz i wsp. 2018	117 tyg. (data odcięcia: 1 listopada 2016)	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem	2 (8,3) [^]	24
		Powikłania gojenia się rany	1 (4,2)	24
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)				
Schulz i wsp. 2018	117 tyg. (data odcięcia: 1 listopada 2016)	Zgłoszenia związane z wadliwością produktu ogółem	7 (29,2)	24
		Problem z igłą	5 (20,8)	24
		Wyciek z urządzenia	2 (8,3)	24
		Nieprawidłowe działanie urządzenia	1 (4,2)	24
		Problem z podłączeniem urządzenia	1 (4,2)	24
		Problem z wszczęciem urządzenia	1 (4,2)	24
		Problem związany z infuzją	1 (4,2)	24
Nieszczelność urządzenia w 3. stopniu nasilenia	1 (4,2)	24		
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna				

*u 12 chorych odnotowano łącznie 34 zdarzenia niepożądane związane z urządzeniem dokomorowym, z czego u 4 chorych odnotowano 5 zdarzeń w 3. stopniu nasilenia. Pozostałe zdarzenia niepożądane związane z urządzeniem dokomorowym, takie jak przesunięcie się igły lub nieszczelność urządzenia, wystąpiły w 1. stopniu nasilenia

**3 z tych zdarzeń to zakażenia związane z urządzeniem dokomorowym, które wykryto u 2 chorych w badaniu PMR. U jednego chorego wykryto zakażenie *Staphylococcus epidermidis*, a u drugiego dwukrotne zakażenie *Propionibacterium*. Zakażenia te zostały zdiagnozowane dzięki wykonaniu posiewu i nie towarzyszyły im ból głowy, gorączka, światłowstręt lub sztywność karku. Dwóch chorych poddano antybiotykoterapii oraz wykonano u nich zabieg usunięcia urządzenia dokomorowego, co spowodowało przerwę w leczeniu. Chorzy kontynuowali leczenie po wymianie urządzenia dokomorowego

[^]autorzy publikacji do kategorii urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach zaliczyli również krwiak po zabiegu operacyjnym wszczęcia urządzenia zaklasyfikowany wg medDRA (<http://biportal.bioontology.org/ontologies/MEDDRA>) do zaburzeń naczyniowych

3.11.4.3. Zdarzenia specjalnego zainteresowania występujące w czasie i bezpośrednio po infuzji

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

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

3.11.5. Zdarzenia niepożądane

W publikacji *Schulz 2018* zaprezentowano wyłącznie te zdarzenia, które raportowano u co najmniej 20% chorych.

Zdarzenia niepożądane raportowano u wszystkich chorych podczas leczenia CER w ramach badania *Schulz 2018*. [REDACTED]









[REDACTED] Najczęściej występującymi zdarzeniami była gorączka (71%), wymioty (63%) oraz drgawki (58%).

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 28.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane ogółem				
<i>Schulz i wsp. 2018</i>	117 tyg. (data odcięcia: 1 listopada 2016)	Zdarzenia niepożądane ogółem	24 (100,0)	24
		Zdarzenia niepożądane w 1. lub 2. stopniu nasilenia	10 (41,7)	24
		Zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia	14 (58,3)	24
		Zdarzenia niepożądane w 1. stopniu nasilenia	1 (4,2)	24

Badanie	OBS	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>Schulz i wsp. 2018</i>	117 tyg. (data odcięcia: 1 listopada 2016)	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	24 (100,0)*	24
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>Schulz i wsp. 2018</i>		Zakażenie wirusowe	8 (33,3)	24
		Zakażenie wirusowe w 1. stopniu nasilenia	7 (29,2)	24
		Zakażenie wirusowe w 2. stopniu nasilenia	1 (4,2)	24
Zaburzenia psychiczne				
<i>Schulz i wsp. 2018</i>	117 tyg. (data odcięcia: 1 listopada 2016)	Zaburzenia psychiczne ogółem	14 (58,3)	24
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>Schulz i wsp. 2018</i>		Bezsennaść	5 (20,8)	24
		Bezsennaść w 1. stopniu nasilenia	4 (16,7)	24
		Bezsennaść w 2. stopniu nasilenia	1 (4,2)	24
Zaburzenia układu nerwowego				
<i>Schulz i wsp. 2018</i>	117 tyg. (data odcięcia: 1 listopada 2016)	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	24 (100,0)	24
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>Schulz i wsp. 2018</i>		Drgawki	14 (58,3)	24
		Drgawki w 1. stopniu nasilenia	4 (16,7)	24
		Drgawki w 2. stopniu nasilenia	9 (37,5)	24
		Drgawki w 3. stopniu nasilenia	1 (4,2)	24
		Padaczka	12 (50,0)	24
		Padaczka w 1. stopniu nasilenia	3 (12,5)	24
		Padaczka w 2. stopniu nasilenia	9 (37,5)	24
		Uogólnione napady toniczno-kloniczne	12 (50,0)	24

Badanie	OBS	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N
		Uogólnione napady toniczno-kloniczne w 1. stopniu nasilenia	4 (16,7)	24
		Uogólnione napady toniczno-kloniczne w 2. stopniu nasilenia	8 (33,3)	24
		Mioklonie	8 (33,3)	24
		Mioklonie w 1. stopniu nasilenia	4 (16,7)	24
		Mioklonie w 2. stopniu nasilenia	4 (16,7)	24
		Napady nieświadomości	7 (29,2)	24
		Napady nieświadomości w 1. stopniu nasilenia	6 (25,0)	24
		Napady nieświadomości w 2. stopniu nasilenia	1 (4,2)	24
		Drżenie w 1. stopniu nasilenia	7 (29,2)	24
		Zaburzenia chodu w 1. stopniu nasilenia	7 (29,2)	24
		Dystonia	5 (20,8)	24
		Dystonia w 1. stopniu nasilenia	4 (16,7)	24
		Dystonia w 2. stopniu nasilenia	1 (4,2)	24
		Objaw Babińskiego w 1. stopniu nasilenia	5 (20,8)	24
		Napady atoniczne	2 (8,3)	24
		Napady częściowe	2 (8,3)	24
		Napady gromadne	2 (8,3)	24
		Drgawki kloniczne	1 (4,2)	24
		Złożone napady częściowe	1 (4,2)	24
		Padaczka miokloniczna	1 (4,2)	24
Stan padaczkowy	1 (4,2)	24		
Drgawki toniczne	1 (4,2)	24		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
<i>Schulz i wsp. 2018</i>	117 tyg. (data odcięcia: 1 listopada 2016)	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	12 (50,0)	24
				
				
<i>Schulz i wsp. 2018</i>		Zakażenie górnych dróg oddechowych	13 (54,2)	24
		Zakażenie górnych dróg oddechowych w 1. stopniu nasilenia	4 (16,7)	24
		Zakażenie górnych dróg oddechowych w 2. stopniu nasilenia	7 (29,2)	24
		Zakażenie górnych dróg oddechowych w 3. stopniu nasilenia	2 (8,3)	24
		Katar w 1. stopniu nasilenia	10 (41,7)	24
		Zapalenie nosogardzieli	10 (41,7)	24

Badanie	OBS	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
<i>Schulz i wsp. 2018</i>	117 tyg. (data odcięcia: 1 listopada 2016)	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	19 (79,2)**	24
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
<i>Schulz i wsp. 2018</i>		Gorączka	17 (70,8)	24
		Gorączka w 1. stopniu nasilenia	8 (33,3)	24
		Gorączka w 2. stopniu nasilenia	9 (37,5)	24
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych				
<i>Schulz i wsp. 2018</i>	117 tyg. (data odcięcia: 1 listopada 2016)	Zwiększona liczba leukocytów w PMR	4 (16,7)^	24
		Prześciowe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi (w więcej niż 2 kolejnych pomiarach)	8 (33,3)	24
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
<i>Schulz i wsp. 2018</i>	117 tyg. (data odcięcia: 1 listopada 2016)	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem	19 (79,2)	24
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
<i>Schulz i wsp. 2018</i>		Upadek	7 (29,2)	24
		Upadek w 1. stopniu nasilenia	5 (20,8)	24
		Upadek w 2. stopniu nasilenia	2 (8,3)	24
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)				
<i>Schulz i wsp. 2018</i>	117 tyg. (data odcięcia: 1 listopada 2016)	Zgłoszenia związane z wadliwością produktu ogółem	7 (29,2)	24
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
<i>Schulz i wsp. 2018</i>		Problem z igłą w 1. stopniu nasilenia	5 (20,8)	24
GRADE: jakość danych – niska / [redacted], waga punktu końcowego – krytyczna				

*autorzy publikacji do kategorii zakażenia i zarażenia pasożytnicze. zaliczyli również zakażenia klasyfikowane wg medDRA (<http://bioportal.bioontology.org/ontologies/MEDDRA>) do innych grup: zakażenia górnych dróg oddechowych, katar, zapalenie nosogardzieli, zapalenie gardła, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie migdałków klasyfikowane wg medDRA do kategorii zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz zapalenie żołądka i jelit klasyfikowane do kategorii zaburzenia żołądka i jelit

**autorzy publikacji do kategorii zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania zaliczyli również zaburzenia chodu zaklasyfikowane wg medDRA do zaburzeń układu nerwowego

^u chorych nie zaobserwowano objawów, ani nie wykryto zakażenia za pomocą metody barwienia Grama i posiewu

3.12. Ocena immunogenności

W publikacji *Cherukuri 2018* zaprezentowano analizę immunogenności u 24 chorych włączonych do badania *Schulz 2018*. CER podawano chorym przez średnio 96,4 tygodni (0,1; 129 tygodni).

Przeciwciała przeciwekowe ogółem w CSF wykryto u 6/24 (25,0%) chorych po 13 tygodniach leczenia. Po 133 tygodniach ich miano utrzymywało się jedynie u 2 chorych. Miano przeciwciał u ww. 6 chorych wynosiło od 0 do 3 350 (średnia: 35). U 6 chorych z obecnością przeciwciał przeciwekowych w CSF nie wykryto przeciwciał neutralizujących lek specyficznych w stosunku do CER.

Przeciwciała przeciwekowe ogółem w surowicy krwi wykryto u 19/24 (79,2%) chorych po 5 tygodniach leczenia. Po 133 tygodniach przeciwciała utrzymywały się u 12 (50,0%) chorych, a u 7 (29,2%) chorych stwierdzono redukcję miana (u 5 chorych nie było wykrywalne). Miano przeciwciał u 19 chorych wynosiło od 0 do 299 000 (średnia: 22 490) między 73. a 133. tygodniem terapii stabilną dawką CER.

W publikacji oceniano również wpływ immunogenności na profil bezpieczeństwa, powiązanie pomiędzy całkowitym mianem przeciwciał w surowicy a występowaniem IgE specyficznych przeciwko CER oraz występowaniem zdarzeń związanych z nadwrażliwością. Raportowano 5 zdarzeń nadwrażliwości u 5 chorych z ujemnym mianem przeciwciał oraz 31 zdarzeń u 19 chorych z dodatnim mianem przeciwciał. Wskaźnik wynosił odpowiednio 1,0 oraz 1,6 dla 133 tygodni. Autorzy publikacji stwierdzili brak powiązania między zdarzeniami nadwrażliwości, a mianem przeciwciał.

Autorzy wykazali brak istotnych statystycznie korelacji pomiędzy występowaniem zdarzeń nadwrażliwości, a długością leczenia ($r=-0,14$) lub średnim mianem przeciwciał przeciwekowych ogółem w surowicy. U chorych w badaniu nie raportowano reakcji anafilaktycznych, a w surowicy krwi analizowanej po wystąpieniu nadwrażliwości w 3. stopniu nasilenia, nie wykryto przeciwciał IgE specyficznych w stosunku do CER.

Co więcej nie wykazano istotnych statystycznie zależności występowania przeciwciał przeciwekowych do skuteczności leczenia ocenianej za pomocą skali ML CLN2.

Podsumowując, profil immunogenności CER u chorych z CLN2 sugeruje, iż występowanie przeciwciał przeciwekowych w odpowiedzi na terapię CER nie stanowi czynnika

wpływającego na profil bezpieczeństwa oraz mogącego zaburzyć wysoki, korzystny efekt terapeutyczny, raportowany u chorych w badaniu *Schulz 2018*.

3.13. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka leku Brineura® przeprowadzono na podstawie informacji zawartych w dokumencie *Assessment report* wydanym przez EMA w 2017 roku.

Ceroidolipofuscynoza neuronalna typu 2 należy do chorób rzadkich, charakteryzujących się szybką progresją i wczesną śmiertelnością. Dotychczas nie istniała żadna terapia, która wpływałaby na spowolnienie postępu choroby. CER stanowi enzymatyczną terapię zastępczą, która w bezpośredni sposób może wpływać na progresję choroby, a tym samym na długość życia chorego.

Badania kliniczne wykazały skuteczność CER w leczeniu chorych z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2. Podczas 48-tygodniowego okresu obserwacji wykazano stabilizację w odniesieniu do progresji choroby ocenianej poprzez wskaźnik odpowiedzi na leczenie oraz redukcję wyniku w skali klinicznej oceny zaburzeń motorycznych i językowych (ML CLN2). Podczas podawania leku obserwowano tendencję w kierunku stabilizacji wyniku w ww. skali. Według analityków EMA nie odnotowano natomiast poprawy w ocenie funkcjonowania wzroku, częstości występowania drgawek, zmian parametrów ocenianych za pomocą badania MRI oraz jakości życia. Jednakże zachowanie funkcji motorycznych oraz funkcji mowy uznaje się za najbardziej istotne z uwagi na wpływ na codzienne funkcjonowanie chorego. Ponadto, nie należy spodziewać się, iż terapia CER doprowadzi do przywrócenia utraconej tkanki mózgowej, a tym samym już utraconych funkcji życiowych i poprawy jakości życia. Jako największy sukces terapeutyczny należy przyjąć spowolnienie postępu choroby oraz stabilizację objawów. Dlatego też brak wyraźnych efektów leczenia nie oznacza nieskuteczności terapii względem chorych nieleczonych.

Warto w tym miejscu odnieść się do wyników z badania *Schulz 2018*, świadczące jednoznacznie o korzystnym efekcie CER na funkcjonowanie wzroku, występowanie drgawek czy parametry MRI. Wyniki w skali MLV CLN2 oraz w pełnej wersji skali CLN2 wskazują na niewielkie zmiany względem wartości początkowych, a tym samym na skuteczność terapii. Natomiast wyniki parametrów MRI świadczą o braku znamienych statystycznie zmian względem wartości początkowych, zatem o utrzymujących się parametrach mózgowych, tj. objętość całego mózgu, istoty szarek czy istoty białej.

Z uwagi na niewielkie rozpowszechnienie choroby, dowody odnoszące się do profilu bezpieczeństwa CER są stosunkowo ograniczone. Do momentu odcięcia danych (3 czerwca 2016 roku) zarejestrowano wyłącznie 1 przypadek utraty chorego z badania, który nie był bezpośrednio spowodowany wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. Obecnie prowadzone jest również badanie na populacji chorych poniżej 3. roku życia, do którego zrekrutowano 2 dzieci w wieku 2 lat.

Uznaje się, iż terapia CER, z uwagi na mechanizm działania, powinna zostać rozpoczęta jak najwcześniej. Według opinii ekspertów, do leczenia powinni być kwalifikowani chorzy z rozpoznaniem CLN2, u których nie stwierdzono wystąpienia pierwszych objawów choroby, niezależnie od ich wieku. Szczególna uwaga powinna być skierowana w ocenie chorych poniżej 2. roku życia w badaniach porejestracyjnych oraz przedłużeniach badań 190-202 i 190-203, w odniesieniu do ryzyka wystąpienia nadwrażliwości / reakcji anafilaktycznych, immunogenności, wodogłowia, zapalenia opon mózgowych czy kardiotoxyczości. Badań wymaga również grupa dzieci powyżej 8. roku życia, które nie uczestniczyły dotychczas w badaniach klinicznych.

Na podstawie dostępnych danych, nie wykazano wystąpienia nieakceptowalnych zdarzeń związanych ze stosowaniem leku w badanej populacji. Z uwagi na niewielkie rozpowszechnienie choroby, prowadzącej do przedwczesnego zgonu, dane z jednoramiennych badań klinicznych uznano za wystarczające do zarejestrowania produktu leczniczego Brineura® na zasadzie występowania szczególnych okoliczności. Zwrócono jednakże uwagę na następujące warunki, które musi spełnić wytwórca leku:

- ⊕ regularne przedstawianie danych z trwającego badania 190-203, przeprowadzonego na co najmniej 10 chorych w wieku 0-18 lat, w ramach którego planowane jest włączenie co najmniej 5 chorych <2. roku życia;
- ⊕ przedstawienie zebranych oraz analizowanych danych porejestracyjnych w celu ścisłego monitorowania bezpieczeństwa leku, w szczególności w kontekście nadwrażliwości / reakcji anafilaktycznych, immunogenności, wodogłowia, zapalenia opon mózgowych czy kardiotoxyczości, a także innych zagrożeń związanych z prowadzeniem badań na niewielkiej populacji, podczas ograniczonego czasu trwania terapii oraz dotyczących dawkowania leku u najmłodszych chorych (< 2. roku życia).

Podsumowując, stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Brineura® oceniono jako korzystny.

3.14. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ⊕ *Charakterystyka Produktu Leczniczego Brineura[®]*;
- ⊕ *FDA 2017*;
- ⊕ dane z bazy *ADRReports*.

3.14.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

Produkt leczniczy Brineura[®] zgodnie z informacją zawartą w ChPL będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

3.14.1.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności

Powikłania związane z urządzeniem

Produkt leczniczy Brineura[®] musi być podawany przy użyciu techniki aseptycznej w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia. U chorych leczonych produktem leczniczym Brineura[®] zaobserwowano zakażenia, w tym zakażenia podkliniczne i zapalenie opon mózgowych, związane z urządzeniem podającym do komory mózgowej. Może występować zapalenie opon mózgowych z następującymi objawami: gorączka, ból głowy, sztywność karku, wrażliwość na światło, nudności, wymioty i zmiana stanu umysłowego. Próbkę płynu mózgowo-rdzeniowego należy rutynowo testować na obecność zakażeń podklinicznych związanych z urządzeniem. W badaniach klinicznych podawano antybiotyki, wymieniano urządzenie podające do komory mózgowej i kontynuowano stosowanie produktu leczniczego Brineura[®].

Przed każdą infuzją, osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny skontrolować skórę głowy pod kątem integralności skóry, aby upewnić się, że urządzenie podające do komory mózgowej nie ma usterek. Częste oznaki przecieków i usterek urządzenia to obrzęk, rumień skóry głowy, wynaczynienie płynu lub wybrzuszenia skóry głowy około lub powyżej urządzenia podającego do komory mózgowej. Jednak objawy te mogą występować również w kontekście zakażeń związanych z urządzeniem.

Konieczna jest kontrola miejsca infuzji i drożności w celu wykrycia przecieków i (lub) usterek urządzenia podającego do komory mózgowej przed rozpoczęciem infuzji. Objawy przedmiotowe i podmiotowe zakażeń związanych z urządzeniem mogą nie być oczywiste, dlatego próbki płynu mózgowo-rdzeniowego należy rutynowo testować na obecność zakażeń podklinicznych związanych z urządzeniem. Może być konieczna konsultacja z neurochirurgiem w celu potwierdzenia integralności urządzenia. Podawanie produktu leczniczego Brineura® należy przerwać w przypadku awarii urządzenia. Urządzenie dostępne może wymagać wymiany przed kolejnymi infuzjami.

Degradacja materiału zbiornika urządzenia podającego do komory mózgowej następuje po długich okresach stosowania, zgodnie ze wstępnymi wynikami badań laboratoryjnych i jak obserwowano w badaniach klinicznych po około 4 latach stosowania. W dwóch przypadkach klinicznych, urządzenie podające do komory mózgowej nie wykazywało oznak uszkodzenia podczas infuzji; jednak po usunięciu widoczna była degradacja materiału urządzeń i było to zgodne z badaniami laboratoryjnymi urządzenia podającego do komory mózgowej. Urządzenie podające wymieniano i chorzy wznawiali leczenie produktem leczniczym Brineura®.

Wymianę urządzenia podającego należy rozważyć przed upływem 4 lat regularnego podawania produktu leczniczego Brineura®, jednak zawsze należy upewnić się, że urządzenie podające do komory mózgowej jest stosowane zgodnie z instrukcjami odpowiedniego producenta wyrobu medycznego.

Należy zachować ostrożność u chorych ze skłonnością do powikłań w wyniku podawania produktów leczniczych do komór mózgowych, w tym chorych z wodogłowiem obturacyjnym.

Monitorowanie kliniczne i laboratoryjne

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.

Należy monitorować zapis EKG podczas infuzji u chorych z bradykardią, zaburzeniami przewodzenia albo z wadami strukturalnymi serca w wywiadzie, gdyż u niektórych osób z chorobą CLN2 mogą wystąpić zaburzenia przewodzenia lub choroby serca. U chorych

z czynnością serca w normie należy regularnie monitorować 12-kanalowy zapis EKG co 6 miesięcy.

Próbki płynu mózgowo-rdzeniowego należy rutynowo testować na obecność zakażeń podklinicznych związanych z urządzeniem.

Dzieci i młodzież

Badania kliniczne nie objęły żadnych chorych z zaawansowaną progresją choroby w momencie rozpoczęcia leczenia i nie są dostępne żadne dane kliniczne dotyczące dzieci w wieku poniżej 2 lat. U chorych, u których występuje zaawansowana choroba CLN2 i u noworodków integralność bariery krew-mózg może być zaburzona. Działanie, jakie potencjalnie zwiększona ekspozycja na produkt leczniczy wywiera na struktury obwodowe, nie jest znane.

Anafilaksja

Nie stwierdzono anafilaksji podczas stosowania produktu leczniczego Brineura® podczas badań klinicznych, jednak nie można wykluczyć ryzyka anafilaksji. Fachowy personel medyczny powinien być świadomy możliwych objawów anafilaksji, takich jak: uogólniona pokrzywka, świąd lub uderzenia gorąca, obrzęk warg, języka i/lub języczka, duszność, skurcz oskrzeli, świst krtańowy, hipoksemia, hipotonia, omdlenia lub inkontynencja. Należy podjąć odpowiednie środki ostrożności i umożliwić łatwy dostęp do pomocy medycznej podczas podawania leku. W przypadku wystąpienia anafilaksji należy zachować ostrożność przy ponownym podaniu.

Zawartość sodu

Lek Brineura® zawiera 44 mg sodu w fiołce produktu leczniczego i roztworu płuczącego. Należy to wziąć pod uwagę u chorych kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. CER jest rekombinowanym ludzkim białkiem. Ekspozycja ogólnoustrojowa jest ograniczona w wyniku podawania do komory mózgowej, zatem interakcje między CER i lekami metabolizowanymi przez enzymy cytochromu P450 są mało prawdopodobne.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża i karmienie piersią

Brak danych dotyczących stosowania CER u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań nad wpływem leku na rozród u zwierząt. Nie wiadomo, czy lek ten może spowodować uszkodzenie płodu u kobiet w ciąży, ani czy może wpływać na zdolności rozrodcze. Kobiety w ciąży mogą przyjmować CER tylko w przypadku wyraźnej konieczności. Brak danych na temat obecności CER w mleku ludzkim, wpływu CER na dzieci karmione piersią, lub jej wpływu na wytwarzanie mleka. Należy przerwać karmienie piersią podczas stosowania produktu leczniczego Brineura®.

Płodność

Nie przeprowadzono badań wpływu CER na płodność u ludzi lub zwierząt.

3.14.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Działania niepożądane opisane w tym punkcie były oceniane u 24 chorych z chorobą CLN2, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Brineura® w badaniach klinicznych trwających do 141 tygodni. Najczęstsze (>20%) działania niepożądane zaobserwowane podczas badań klinicznych to gorączka, niskie stężenie białka w płynie mózgowo-rdzeniowym, zmiany w zapisie EKG, wymioty, zakażenia górnych dróg oddechowych i nadwrażliwość. Żaden z chorych nie musiał przerwać leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$) i nieznanne (nie można określić na podstawie dostępnych danych) działania niepożądane związane ze stosowaniem CER.

Tabela 29.

Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Brineura®

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Infekcja górnych dróg oddechowych	Bardzo często
	Zapalenie spojówek, zakażenie związane z urządzeniem*	Często
	Zapalenie opon mózgowych	Nieznaną

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Bardzo często
Zaburzenia psychiczne	Drażliwość	Bardzo często
Zaburzenia układu nerwowego	Napady drgawek**, ból głowy, pleocytoza płynu mózgowo-rdzeniowego	Bardzo często
	Opadanie głowy	Często
Zaburzenia serca	Bradykardia	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty	Bardzo często
	Ból brzucha, pęcherze na błonie śluzowej jamy ustnej, pęcherze na języku, zaburzenia żołądka i jelit	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, pokrzywka	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka***	Bardzo często
	Roztrzęsienie, ból	Często
Badania diagnostyczne	Zwiększone stężenie białka w PMR, nieprawidłowości zapisu EKG, zmniejszone stężenie białka w PMR	Bardzo często
Wadliwość produktu	Problem z igłą [^]	Bardzo często
	Nieszczelne urządzenie, okluzja urządzenia ^{^^}	Często
	Przemieszczenie urządzenia ^{^^^}	Nieznaną

**Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermis*

**atoniczne drgawki, drgawki kloniczne, upadki, padaczka, uogólnione napady toniczno-kloniczne, padaczka miokloniczna, napady częściowe, napady małe, napady drgawkowe, napady gromadne i stan padaczkowy

***gorączka obejmuje łącznie terminy „gorączka” i „wzrost temperatury ciała”

[^]wysunięcie się igły infuzyjnej

^{^^}zator przepływu w cewniku

^{^^^}przemieszczenie urządzenia nie wystąpiło w badaniach klinicznych

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Brineura®* [31]

Opis wybranych reakcji niepożądanych

Drgawki

Drgawki są częstym i spodziewanym objawem choroby CLN2. Ogółem, u 23 (96%) chorych leczonych CER wystąpiły zdarzenia, które można zaklasyfikować według systemu MedDRA jako drgawki. Najczęściej zgłaszane zdarzenia, którym towarzyszą drgawki, to napady padaczkowe, padaczka i uogólnione napady toniczno-kloniczne. Drgawki o przebiegu łagodnym do umiarkowanego, stopnia 1. do 2., wystąpiły w 17% przypadków podczas podawania CER. Uznano, że 6% wszystkich przypadków drgawek były związane z CER. Ich przebieg wahał się od łagodnego do ciężkiego (stopień 1.-4. wg CTCAE). Drgawki ustały po

zastosowaniu standardowych środków przeciwdrgawkowych i nie spowodowały przerwania stosowania produktu leczniczego Brineura®.

Nadwrażliwość

Reakcje alergiczne zaobserwowano u 14 z 24 (58%) chorych przyjmujących produkt leczniczy Brineura®. Ciężkie (stopień 3. wg CTCAE) reakcje alergiczne wystąpiły u trzech chorych. U żadnego z tych chorych nie przerwano leczenia. Najczęstsze objawy obejmowały gorączkę z wymiotami, pleocytozę lub drażliwość, które są niezgodne z klasyczną nadwrażliwością pochodzenia immunologicznego. Te reakcje niepożądane zaobserwowano podczas infuzji lub w ciągu 24 godzin po zakończeniu infuzji. Nie wpływały one na leczenie. Objawy ustąpiły z czasem lub po podaniu leków przeciwgorączkowych, przeciwhistaminowych i/lub glikokortykosteroidów.

Immunogenność

Przeciwciała przeciwekowe (ADA) wykryto zarówno w surowicy krwi, jak i w PMR odpowiednio u 79% i 21% chorych leczonych CER przez okres do 107 tygodni. W płynie mózgowo-rdzeniowym nie wykryto przeciwciał neutralizujących lek (NAb, ang. *drug-specific neutralizing antibodies*) specyficznych w stosunku do produktu leczniczego, zdolnych do hamowania wychwytu CER za pośrednictwem receptora komórkowego. Nie stwierdzono związku między mianami ADA w surowicy lub płynie mózgowo-rdzeniowym a częstością lub nasileniem reakcji alergicznych. Chorych, którzy doświadczyli umiarkowanych zdarzeń niepożądanych w postaci reakcji alergicznych, przetestowano na obecność przeciwciał IgE specyficznych w stosunku do produktu leczniczego, uzyskano wynik ujemny. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy wyższymi mianami ADA i pogorszeniem wartości parametrów oceny skuteczności. Nie stwierdzono zauważalnego wpływu ADA w surowicy lub PMR na farmakokinetykę osocza lub PMR.

Dzieci i młodzież

Dane pochodzą z obecnie prowadzonego badania klinicznego dwóch chorych w wieku 2 lat, u których stosowany jest produkt leczniczy Brineura® w dawce 300 mg co drugi tydzień. Obydwaj chorzy otrzymali po 8 wlewów i ogólny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Brineura® u tych chorych zdaje się być zgodny z profilem bezpieczeństwa zaobserwowanym u dzieci starszych. Obecnie nie są dostępne żadne dane kliniczne odnośnie podawania CER dzieciom w wieku poniżej 2 lat.

3.14.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie dokumentu FDA 2017

Zgodnie z najnowszym dokumentem wydanym przez FDA w 2017 roku w badaniach klinicznych wykazano, że produkt leczniczy Brineura® spowalnia proces postępowania choroby u dzieci w wieku powyżej 3 lat. CER stanowi pierwszą enzymatyczną terapię zastępczą podawaną bezpośrednio do mózgu, która leczy przyczynę choroby. Dzięki podaniu do komór mózgu lek wprowadzany jest bezpośrednio do płynu mózgowo-rdzeniowego.

Jako główne ostrzeżenia i środki ostrożności wymienione zostały:

- ⊕ powikłania związane z zastosowaniem urządzenia podającego do komory mózgowej – wymagana jest szczególna ostrożność w trakcie podawania leku oraz ścisłe monitorowanie stanu skóry głowy;
- ⊕ ryzyko rozwoju zaburzeń sercowo-naczyniowych – zaleca się monitorowanie czynności życiowych przed, w trakcie oraz po przeprowadzeniu infuzji oraz monitorowanie obrazu EKG w trakcie infuzji (chorzy z bradykardią w wywiadzie, zaburzeniami przewodzenia lub wadami strukturalnymi serca);
- ⊕ reakcje nadwrażliwości po infuzji leku – należy monitorować chorego podczas oraz bezpośrednio po infuzji oraz przerwanie infuzji w przypadku wystąpienia reakcji.

Jako najczęściej występujące działania niepożądane ($\geq 8\%$) takie jak: gorączka, zmiany w zapisie EKG, niskie stężenie białka w PMR, wysokie stężenie białka w PMR, wymioty, drgawki, nadwrażliwość, krwaki, ból głowy, drażliwość, pleocytoza, zakażenia związane z urządzeniem, bradykardia, roztrzęsienie i niedociśnienie.

3.14.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

Na stronie internetowej Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania CER w analizowanej populacji chorych. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W bazie ADRReports odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do września 2018 roku.

Tabela 30.
Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych CER

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	11 (zakażenie związane z urządzeniem dokomorowym (7), zapalenie wyściółki komór mózgu (1), meningokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (1), zapalenie płuc (2), zakażenie bakteriami gronkowca (1))*
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	0
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	0
Zaburzenia układu immunologicznego	0
Zaburzenia endokrynologiczne	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	0
Zaburzenia psychiczne	2 (drażliwość)
Zaburzenia układu nerwowego	6 (pleocytoza (3), drgawki (2), mioklonie (1), zespół niewydolności układu autonomicznego (1))*
Zaburzenia w obrębie oka	0
Zaburzenia ucha i błędnika	0
Zaburzenia serca	1 (niewydolność krążeniowo-oddechowa)
Zaburzenia naczyńiowe	0
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	3 (skurcz oskrzeli (1), duszność (1), aspiracja płuc (1), niewydolność oddechowa (1))*
Zaburzenia żołądka i jelit	6 (dysfagia (1), nudności (1), zapalenie trzustki (1), choroby zębów (1), regurgitacja (1), wymioty (2))*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1 (nieprawidłowa postawa (1), sztywność karku (1))*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	0
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	0
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	15 (gorączka (14), rumień w miejscu urządzenia dokomorowego (1), zmniejszona aktywność (1), złe samopoczucie (1), obrzęk w miejscu urządzenia dokomorowego (1))*

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Badania diagnostyczne	7 (pozytywny wynik posiewu PMR (3), pozytywny wynik testu na obecność bakterii (1), zachyłkowe zapalenie oskrzeli (1), zmniejszone nasycenie krwi tlenem (2), obniżony wskaźnik oddechowy (1))*
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1 (przepuklina oponowa rzekoma)
Uwarunkowania społeczne	0
Procedury medyczne i chirurgiczne	0
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	4 (nieszczelność urządzenia)
Ogółem	<u>57</u>

*liczba poszczególnych przypadków nie odpowiada ogólnej liczbie przypadków w danej kategorii

Zgłoszono 57 zdarzeń niepożądanych u 25 chorych, w tym 15 zdarzeń z kategorii zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, 11 z kategorii zakażenia i zarażenia pasożytnicze, 7 z kategorii badania diagnostyczne, 6 z kategorii zaburzenia układu nerwowego i kategorii zaburzeń żołądka i jelit.

4. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- ⊕ w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań klinicznych z grupą kontrolną, a wykonanie porównania z komparatorem możliwe było wyłącznie z uwzględnieniem danych z historycznej grupy kontrolnej (analiza przeprowadzona w publikacji Schulz 2018). Pomimo związanych z tym porównaniem ograniczeń, warto podkreślić, iż grupa kontrolna została dopasowana w stosunku 1:1 z uwzględnieniem czynników tj. wiek chorego, początkowy wynik w skali ML CLN2 przed rozpoczęciem leczenia oraz genotyp, a wyniki tego porównania zostały uznane przez analityków EMA za wystarczające.

W obu grupach uczestniczyli chorzy z różnym stopniem progresji CLN2 (wyjściowe wyniki w skali ML CLN2 w przedziale od 1 do 6 punktów). Wyniki analizy głównej zostały potwierdzone przez wyniki analizy wrażliwości zaprezentowane przez analityków EMA;

- ⊕ na podstawie dostępnych danych niemożliwe było przeprowadzenie analizy profilu bezpieczeństwa terapii CER względem komparatora. Wnioski na temat profilu bezpieczeństwa badanej interwencji wyciągnięto na podstawie wyników badania jednoramiennego *Schulz 2018* oraz informacji pochodzących od urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne;
- ⊕ dane analizowane w niniejszym raporcie pochodzą z publikacji *Schulz 2018* [redacted]. Grupę kontrolną stanowiła kohorta chorych wyselekcjonowanych z bazy *DEM-CHILD*. Baza *DEM-CHILD* została szczegółowo opisana wraz z bazą *WCMC* (dane na temat naturalnego przebiegu choroby), w publikacji *Nickel/2018*. Natomiast szczegółowe dane na temat dobranej do grupy CER historycznej grupy kontrolnej przedstawiono na podstawie publikacji *Schulz 2018*, [redacted];
- ⊕ nie odnaleziono badań obserwacyjnych umożliwiających praktyczną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa CER u chorych z CLN2. Nie odnaleziono również przeglądów systematycznych oceniających interwencję badaną w populacji docelowej;
- ⊕ wnioskowanie na temat skuteczności oraz bezpieczeństwa CER możliwe było na podstawie wyników dla grupy chorych o niewielkiej liczebności. Niemniej jednak z uwagi na rzadkie występowanie choroby oraz jej szybko postępujący charakter i śmiertelność w młodym wieku, nie należy tego uznać za znaczące ograniczenie analizy;
- ⊕ do badania *Schulz 2018* włączono chorych w wieku powyżej 3 lat (średnia wieku w momencie rozpoczęcia badania wynosiła 5 lat (mediana: 3,3; 9,0)). Obecnie prowadzone jest badanie, w ramach którego ocenie ma zostać poddanych co najmniej pięcioro dzieci w wieku <2 lat. Ograniczone są również dane dla chorych powyżej 9. roku życia. Wyniki badań długookresowych mogą stanowić wartościowe źródło danych dla dzieci w starszym wieku. Uwzględniając, iż przeciętna długość życia przy dotychczasowych metodach terapii mieści się w przedziale od 8 do 12 lat [6, 19, 20], dane dla dzieci powyżej 9. roku życia mogą być dostępne jedynie w przypadku kilkuletniego stosowania enzymatycznej terapii zastępczej, powodującej spowolnienie progresję choroby;

- ⊕ w eksperymentalnym badaniu *Schulz 2018* jako BSC stosowano leki o zróżnicowanym mechanizmie działania, nacelowane na redukcję objawów choroby, a także stosowane w okresie około zabiegowym (związane prawdopodobnie z koniecznością wszczepiania urządzenia do komory mózgowej). Niektóre z tych leków nie są obecnie finansowane w Polsce w populacji docelowej. Jednakże warto zaznaczyć, iż w populacji chorych z CLN2 mogą być stosowane leki różnego rodzaju, indywidualnie dobierane do każdego przypadku. Zatem BSC podawane w ramach badania klinicznego, tj. wybór konkretnych substancji aktywnych należy uznać za przykładowy i nie stanowiący ograniczenia w niniejszej analizie;
- ⊕ nie odnaleziono informacji na temat stosowanego BSC w grupie kontrolnej (kohorta z bazy *DEM-CHILD*). Ponieważ jednak są to chorzy z historycznej grupy kontrolnej (opis naturalnego przebiegu choroby), należy przyjąć iż byli oni leczeni objawowo, a zatem otrzymywali oni zindywidualizowane BSC zgodnie z praktyką kliniczną w danym ośrodku.

5. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia CER względem BSC u chorych z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2.

Z uwagi na charakter schorzenia jakim jest CLN2 w ramach wstępu do analizy zaprezentowano wyniki badania obserwacyjnego, umożliwiającego ocenę naturalnego przebiegu choroby i jej wpływu na stan zdrowia i długość życia chorego. Miało to na celu zobrazowanie jak w praktyce klinicznej zmienia się stan chorego, który nie ma dostępu do skutecznej terapii. Następnie na podstawie jednoramiennego badania *Schulz 2018* przedstawiono wszystkie dostępne dane dotyczące skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa terapii CER u chorych z CLN2. Dzięki dostępności danych dotyczących naturalnego przebiegu choroby (historyczna grupa kontrolna), możliwa była analiza porównawcza skuteczności klinicznej produktu leczniczego Brineura® względem dotychczas standardowo stosowanego leczenia paliatywnego (BSC). Dane porównano na podstawie wszystkich możliwych do zestawienia punktów końcowych (dane niedopasowane), jak również z zastosowaniem analizy par dopasowanych pod względem 2 oraz 3 czynników kluczowych w tej jednostce chorobowej, tj. wiek chorego, początkowy wynik w skali CLN2 oraz genotyp.

Naturalny przebieg choroby

Dane dotyczące naturalnego przebiegu choroby (publikacja *Nicke/2018*) wskazują, iż mediana czasu od momentu rozpoczęcia choroby do zgonu wynosiła 7,8 lat, a estymowana średnia rocznej zmiany wyniku w skali ML CLN2 wynosiła -1,81 punktu/rok (95% CI: 1,50; 2,12).

Cerliponaza alfa vs BSC – porównanie z historyczną grupą kontrolną

Skuteczność i bezpieczeństwo interwencji badanej względem komparatora oceniono na podstawie badania *Schulz 2018* [REDACTED]. Analizę uzupełniono o dodatkowe dane zamieszczone w raporcie *EMA 2017* (z uwagi na krótszy okres obserwacji, wyniki zaprezentowano w Załączniku do analizy).

Ocena skuteczności

Skuteczność CER w porównaniu do BSC oceniano na podstawie punktów końcowych odnoszących się do odpowiedzi na leczenie. W grupie badanej raportowano znamienne statystycznie wyższy wskaźnik odpowiedzi na leczenie, definiowanej jako brak trwałego pogorszenia wyniku w skali ML CLN2 o co najmniej 2 punkty w czasie co najmniej 96 tygodni leczenia, o czym świadczy parametr HR przedstawiony w publikacji (HR 0,08; CI: 0,02; 0,23; $p < 0,001$). Istotna statystycznie różnica pomiędzy grupami na korzyść CER wystąpiła również w podziale na poszczególne domeny: językowa (HR 0,04; CI: 0,00; 0,29; $p < 0,002$) i motoryczna (HR 0,15; CI: 0,04; 0,52; $p < 0,003$). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramach oceny odpowiedzi na leczenie, rejestrowano czas do progresji choroby (do trwałego pogorszenia wyniku w skali ML CLN2 o co najmniej 2 punkty). Dla chorych z historycznej grupy kontrolnej czas do progresji choroby wyniósł 49,3 tygodnie. W tym samym czasie (49,3 tygodni) pogorszenie o co najmniej 2 punkty w skali ML CLN2 raportowano jedynie u 2 (8,7%) chorych leczonych CER. Co więcej w grupie badanej, w czasie trwania całego badania (okres obserwacji wynosił min 96 tyg.), progresja choroby nie została osiągnięta przez większość chorych. Świadczy to o przewadze interwencji badanej nad BSC.

W analizie par dopasowanych 1:1 zmiana wyniku w skali ML CLN2 względem wartości początkowych w okresie leczenia 48 tygodni i 96 tygodni była wyższa w grupie chorych stosujących leczenie BSC w porównaniu z chorymi leczonymi CER (-0,2 pkt. vs -1,9 pkt. po 48 tygodniach oraz -0,5 pkt. vs -2,8 pkt. po 96 tygodniach). Różnica ta była istotna statystycznie i świadczyła o wyższej skuteczności CER względem BSC. [REDACTED]

[REDACTED] Również w porównaniu obu grup (przy braku dopasowania chorych) stwierdzono istotną statystycznie przewagę CER nad BSC w ocenie zmiany wyniku w skali ML CLN2 względem wartości początkowych po 96 tygodniach terapii, a także w ocenie wyników w pełnej skali CLN2.

Cerliponaza alfa – badanie jednoramienne

Ocena skuteczności

Dodatkowo ocenę skuteczności CER przedstawiono na podstawie wyników analizowanych wyłącznie dla grupy CER z badania *Schulz 2018*. Oceniano odpowiedź na leczenie i jakość życia.

W czasie 49,3 tygodni leczenia trwał pogorszenie o co najmniej 2 punkty w skali ML CLN2 wystąpiło jedynie u 2 z 23 chorych otrzymujących terapię enzymatyczną CER. [REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block] Objętość istoty szarej uległa redukcji o około 9,7% po 48 tygodniach i 12,4% po 96 tygodniach [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ocena bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa stosowania CER przez około 117 tygodni oceniono na podstawie publikacji Schulz 2018 [REDACTED].

Podczas leczenia CER nie raportowano zgonów, [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u około 83% chorych. U 4% chorych zdarzenia te charakteryzowały się 4. stopniem nasilenia. Najczęściej raportowano zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych (54%), zaburzeń immunologicznych (29%) oraz zaburzeń układu nerwowego (33%).

Jako zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania EMA zaliczała zdarzenia związane z nadwrażliwością, z urządzeniem dokomorowym, ze stanem padaczkowym, zdarzenia występujące w czasie i bezpośrednio po infuzji oraz zaburzenia układu nerwowego. W czasie 117 tygodni leczenia CER zdarzenia niepożądane związane z nadwrażliwością wystąpiły u

około 63% chorych (u 33% chorych były to ciężkie zdarzenia lub zdarzenia niepożądane w 3. stopniu nasilenia). Wśród najczęściej raportowanych wymieniono m.in. zapalenie spojówek (17%). Zdarzenia niepożądane związane z urządzeniem wystąpiły u połowy chorych (50%) w czasie 117 tygodni leczenia, najczęściej raportowano problem z igłą (21%).

Dodatkowo dane z raportu *EMA 2017* dostarczyły informację na temat zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania związanych ze stanem padaczkowym oraz związane z zaburzeniami układu nerwowego. W czasie trwania leczenia nie raportowano przypadków wodogłowa oraz zapalenia opon mózgowych u chorych.

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich chorych podczas leczenia CER w badaniu *Schulz 2018*. Najczęściej raportowano występowanie gorączki (71%), wymiotów (63%) oraz drgawek (58%).

Ocena immunogenności

Na podstawie danych z publikacji Cherukuri 2018 nie stwierdzono korelacji pomiędzy występowaniem przeciwciał przeciwciał przeciwko CER, a profilem bezpieczeństwa (ocenianej wg występowania zdarzeń związanych z nadwrażliwością) oraz skutecznością terapii (ocenianą za pomocą skali ML CLN2).

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa przedstawiono dane pochodzące ze strony EMA (*ChPL Brineura[®]*), ze strony FDA oraz z rejestru ADRReports.

Spośród specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności w dokumentach wydanych przez EMA oraz FDA wymieniane są: powikłania związane z urządzeniem, ryzyko rozwoju zaburzeń sercowo-naczyniowych, drgawki, nadwrażliwość oraz immunogenność. W rejestrze ADRReports do września 2018 roku zarejestrowano 57 zdarzeń niepożądanych u 25 chorych.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka leku Brineura[®] w populacji docelowej przeprowadzono na podstawie informacji zawartych w dokumencie *Assessment report* wydanym przez EMA w 2017 roku. Informacje zawarte w tym dokumencie wskazują na występowanie udowodnionych korzyści terapeutycznych stosowania CER. Na podstawie dostępnych danych, nie wykazano wystąpienia nieakceptowalnych zdarzeń związanych ze stosowaniem

leku w badanej populacji. Z uwagi na niewielkie rozpowszechnienie choroby, prowadzącej do przedwczesnego zgonu, dane z jednoramiennych badań klinicznych uznano za wystarczające do zarejestrowania produktu leczniczego Brineura[®] na zasadzie występowania szczególnych okoliczności.

Stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Brineura[®] oceniono jako korzystny.

Wnioski

Analiza skuteczności CER względem BSC wykazała znamienne przewagę aktywnego leczenia dla kluczowych efektów zdrowotnych (ocena odpowiedzi na leczenie na podstawie wyniku w skali CLN2). Co więcej uzupełniające dane jednoramienne dla CER na temat skuteczności leku jednoznacznie wskazują na korzyści ze stosowania produktu leczniczego Brineura[®], również w ocenie zmian w obrazach MRI oraz jakości życia.

Analiza profilu bezpieczeństwa leku wskazała na występowanie działań/zdarzeń niepożądanych stanowiących w dużej mierze objawy oraz powikłania choroby, a także działania/zdarzenia związane ze sposobem dokomorowego podania leku. Należy mieć zatem na uwadze ryzyko związane z reakcjami spowodowanymi założeniem urządzenia dokomorowego oraz zdarzeniami występującymi w czasie i bezpośrednio po infuzji leku. Przy czym dokomorowe podanie leku jest jedynym skutecznym sposobem dostarczenia brakującego enzymu do komórek nerwowych w mózgu.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie leku Brineura[®] w praktyce klinicznej i należy go uznać za jedyną skuteczną, zarejestrowaną metodę dostępną obecnie w terapii ceroidolipofuscynozy neuronalnej typu 2.

6. Dyskusja

Wyniki oparte o przeprowadzone porównanie aktywnego leczenia względem historycznej grupy kontrolnej wskazują na istotną statystycznie przewagę CER względem BSC w ocenie skuteczności leczenia poprzez łagodzenie objawów oraz spowolnienie postępu choroby. Częstość występowania działań oraz zdarzeń niepożądanych pozwala ponadto wnioskować, iż profil bezpieczeństwa CER jest akceptowalny. Korzyści klinicznie znacząco przewyższają ryzyko wynikające z jej stosowania. Jest to szczególnie istotne biorąc pod uwagę szybki postęp choroby nieuchronnie prowadzący do zgonu w młodym wieku, przy obecnym braku alternatywnego skutecznego leczenia CLN2.

Na poziomie przeglądu systematycznego błąd systematyczny może być związany z publikacją danych lub z wybiórczym traktowaniem opublikowanych danych. Badania, w których uzyskane wyniki są istotne statystycznie mają większą szansę na: opublikowanie, szybkie opublikowanie, opublikowanie w języku angielskim, opublikowanie więcej niż raz, opublikowanie w bardziej znaczących czasopismach czy cytowanie w innych opracowaniach. Podstawowym sposobem na uniknięcie tego typu błędów systematycznych jest przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych. W wyniku przeszukania rejestrów badań klinicznych nie odnaleziono żadnego nieopublikowanego, zakończonego lub przerwane badania klinicznego, spełniającego kryteria włączenia do analizy. Oceniono więc, że ryzyko wystąpienia błędu związanego z opóźnionym publikowaniem wyników badań (ang. *time lag bias*) lub błędu publikacji (ang. *publication bias*) jest niskie.

Na podstawie oceny jakości danych według zaleceń GRADE stwierdzono, iż punkty końcowe oceniane w analizie skuteczności oraz bezpieczeństwa mają wagę krytyczną, ponieważ wpływają na istotne klinicznie wyniki, takie jak odpowiedź na leczenie czy jakość życia oraz są niezbędne do wnioskowania na temat skuteczności analizowanej technologii medycznej w populacji docelowej. Dane z badań uznano za dane niskiej jakości z uwagi na metodykę badań (badanie jednoramienne). Jakość obniżono do bardzo niskiej w przypadku danych nieopublikowanych. Jednakże należy mieć na uwadze, iż skonstruowanie badania z grupą kontrolną placebo byłoby nieetyczne w przypadku rzadkiej choroby o bardzo złym rokowaniu i wczesnej śmiertelności, jaką jest CLN2. Szczegółowy opis oceny jakości danych przedstawiono w rozdziale 3.6.4.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na poprawnie zaprojektowanym badaniu jednoramiennym Schulz 2018 o 48-tygodniowym okresie obserwacji (badanie eskalacji dawki), wraz z długookresowym przedłużeniem tego badania (planowany całkowity okres obserwacji wynosi 240 tygodni). Badanie długookresowe dotyczyło analizy wszystkich chorych którzy ukończyli pierwsze 48 tygodni badania, co umożliwiło ocenę utrzymywania się efektów terapeutycznych stosowania badanej interwencji. Wyniki porównano z historyczną grupą kontrolną, z której chorych dopasowano w stosunku 1:1 pod względem najważniejszych czynników, tj. wiek, stopień nasilenia choroby oraz genotyp, w związku z czym porównywane grupy należy uznać za homogeniczne. Porównanie z historyczną grupą kontrolną uznano za zasadne (również przez analityków EMA [28]) w związku ze specyfiką choroby. W przypadku choroby rzadkiej o wczesnej śmiertelności, szerokie rozprzestrzenienie geograficzne chorych oraz niewielka liczba lekarzy posiadających doświadczenie z chorobą uniemożliwia zaprojektowanie badania

z grupą kontrolną o wysokiej liczebności. Dlatego też zbieranie danych w formie historycznego rejestru opisującego naturalny przebieg choroby, pozwala w pełniejszy sposób na opis profilu choroby, postępowania terapeutycznego oraz postępu choroby. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest wysoka.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako średnia. W raporcie uwzględniono wyłącznie wyniki pochodzące z eksperymentalnego badania klinicznego. W trakcie przeszukiwania baz badań klinicznych nie odnaleziono badań obserwacyjnych umożliwiających ocenę praktycznej skuteczności i bezpieczeństwa CER. W ocenianych w niniejszej analizie badaniach klinicznych uczestniczyli chorzy z CLN2 w pełnym zakresie stopnia progresji choroby (początkowy wynik w skali ML CLN2 wynosił od 1 do 6 punktów). W raporcie uwzględniono wszystkie dostępne dane kliniczne dla interwencji badanej w populacji docelowej, dlatego też badana w analizie populacja może zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

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 dużym stopniu utrudnione oraz wydaje się 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. 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 wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej nie odnaleziono opracowań wtórnych, w których analizowano wyniki skuteczności i bezpieczeństwa CER w populacji docelowej. Bardzo rzadkie występowanie choroby ogranicza ilość dostępnej literatury naukowej. Do chwili obecnej brak jest opublikowanych przez zagraniczne lub polskie organizacje wytycznych klinicznych opisujących przyjęte standardy postępowania w CLN2.

Dane kliniczne są obecnie dostępne dla dzieci w wieku powyżej 3 lat, u których stosowane jest standardowe dawkowanie. Wnioskowane wskazanie cerliponazy alfa obejmuje również młodsze dzieci. W przypadku dzieci <2 lat, zgodnie z zapisami *ChPL Brineura*®, dawkowanie należy odpowiednio zmniejszyć, przy czym częstotliwością podawania leku w tej grupie wiekowej również są 2 tygodnie. Zmniejszone dawki zostały oszacowane w zależności od masy mózgu. U dzieci do 6. miesiąca życia jest to maksymalnie 100 mg, dla dzieci do 1. roku życia jest to maksymalnie 150 mg, a dla dzieci poniżej 2. roku życia – 200 mg. Dawkowanie to zostało zaakceptowane przez EMA oraz jest szczegółowo przedstawione w *ChPL Brineura*®. Pomimo, iż brak jest danych klinicznych w populacji dzieci <2. roku życia, warto dodać, iż prowadzone jest obecnie badanie, w ramach którego ocenie ma zostać poddanych co najmniej pięćdziesiąt dzieci w wieku <2 lat. Dostarczy ono wartościowych danych dla chorych w tej grupie wiekowej, podczas wczesnej ekspozycji na lek [28, 31].

Obecnie praktyką kliniczną stosowaną u chorych z CLN2 jest leczenie objawowe, wspomagające oraz paliatywne, szeroko rozumiane jako BSC. Terapie te nie prowadzą do wyleczenia czy spowolnienia postępu choroby, a jedynie do złagodzenia objawów, ze szczególnym nakierowaniem na objawy padaczkowe, na objawy związane z mioklonią, spastycznością, dystonią oraz bólem, na utratę funkcji motorycznych (sprzęt ortopedyczno-rehabilitacyjny) oraz na problemy z przyjmowaniem pokarmów i ryzykiem aspiracji (gastrostomia). Zgodnie z danymi z publikacji *Nickel 2018* choroba ujawnia się już w 3. roku życia dziecka, postępuje w szybkim tempie, a chorzy są unieruchomieni w łóżku zazwyczaj już w wieku 6 lat. Niepełnosprawność spowodowana chorobą jest znaczna, a przeciętna długość życia mieści się w przedziale od 8 do 12 lat. W krańcowym stadium choroby stosuje się leczenie paliatywne [19, 20, 25, 28, 29]. **Powyższe informacje wskazują na wysoką, niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu chorych z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2.**

Lek Brineura® może stanowić przełom w aktualnej praktyce klinicznej u chorych na całym świecie. CER jest jedynym lekiem zarejestrowanym we wskazaniu o udowodnionej skuteczności (status leku sierociego). Substancja aktywna leku, jako enzymatyczna terapia zastępcza, uzupełnia deficyt enzymu TPP1 (skutkiem deficytu tego enzymu jest odkładanie się w tkance nerwowej szkodliwego produktu metabolicznego – lipofuscyny, co prowadzi do uszkodzenia neuronów i komórek siatkówki). **Wyniki przeprowadzonych badań wskazują jednoznacznie na klinicznie istotny wpływ terapii CER na spowolnienie progresji choroby (ocena wyników w skali CLN2).** Korzystne tendencje obserwuje się przede wszystkim w odniesieniu do oceny poprawy funkcji motorycznych oraz językowych.

Uwagę warto zwrócić na ewentualne korzyści w ocenie funkcji wzrokowych, które zostały poddane wątpliwości przez analityków EMA. Zgodnie z danymi zamieszczonymi w ChPL wątpliwości te są spowodowane ograniczonym dostępem CER do zaatakowanych komórek siatkówki z PMR i obecnością bariery krew-siatkówka [28, 31]. Koniecznym zatem było przedstawienie wyników odnoszących się wyłącznie do oceny domeny funkcji wzroku skali CLN2.

Jak wskazuje EMA mniejsze efekty terapeutyczne uzyskiwano również w ocenie drgawek, obrazów MRI oraz jakości życia [28]. Niemniej jednak warto w tym miejscu podkreślić, iż zgodnie z wynikami badania *Schulz 2018*, podawanie CER u chorych korzystnie wpływa na funkcjonowanie wzroku, występowanie drgawek czy parametry MRI. Wyniki w skali MLV CLN2 oraz w pełnej wersji skali CLN2 wskazują na niewielkie zmiany względem wartości początkowych, a tym samym na skuteczność terapii poprzez spowolnienie progresji choroby. Natomiast wyniki parametrów MRI świadczą o braku znamienych statystycznie zmian względem wartości początkowych, zatem o utrzymujących się parametrach mózgowych, tj. objętość całego mózgu, istoty szarek czy istoty białej. Znaczące obniżenie w zakresie parametru MRI świadczyłoby o pogłębianiu się zmian degeneracyjnych tkanki mózgowej, a tym samym progresji choroby. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych [28], najważniejsze w codziennym życiu chorych i ich rodzin jest utrzymywanie prawidłowych funkcji motorycznych oraz językowych, dlatego też skala ML CLN2 stanowi odpowiednie narzędzie do oceny pierwszorzędowych punktów końcowych i może zostać wykorzystana do właściwej oceny

postępu choroby. Co więcej nie należy spodziewać się, iż terapia CER spowoduje odbudowę już utraconych komórek nerwowych i funkcji mózgowych, a tym samym poprawę wyników w obrazach MRI, funkcjonowania czy jakości życia. Jako wystarczający sukces terapeutyczny należy uznać stabilizację wyników powyższych parametrów oraz spowolnienie postępu choroby.

Warto również podkreślić, iż lek Brineura® stanowi nową opcję terapeutyczną dla chorych (produkt leczniczy Brineura® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 30 maja 2017 roku), a dane kliniczne dla niego obejmują okres kilkuletni, na podstawie którego nie jest możliwe stwierdzenie jego wpływu na wydłużenie czasu przeżycia chorych. Jednakże biorąc pod uwagę jego utrzymującą się skuteczność, hamującą rozwój niepełnosprawności, **należy przypuszczać, iż jego wieloletnie stosowanie przyczyni się do wydłużenia czasu przeżycia całkowitego oraz utrzymania wyższej sprawności i jakości życia przez dłuższy czas u chorych.**

Należy zwrócić uwagę, iż dokomorowy sposób podania ocenianej interwencji jest obciążony ryzykiem powikłań, niemniej jednak jest on związany z koniecznością dostarczenia enzymu bezpośrednio do komory mózgowej. Podanie leku poprzez obieg żylny nie prowadzi do jego przedostania się poprzez barierę krew-mózg. Jak wynika z danych literaturowych do wewnętrznego środowiska mózgu docierają cząsteczki nie przekraczające masy 0,4-0,8 kDa. Pozostałe drogi pasażu molekuł do ośrodkowego układu nerwowego kontrolowane są w sposób selektywny aktywnością bariery krew-mózg. Z uwagi na precyzyjną wybiórczość bariery, większość leków nie może przechodzić do mózgu [3]. Ponieważ masa cząsteczki CER wynosi 59 kDa [8], niemożliwe jest jej przedostanie się poprzez barierę krew-mózg z obiegu żylnego do mózgu.

Podsumowując, powyższe informacje wskazują, iż pozytywna decyzja refundacyjna pozwoliłaby na dostęp do jedynego, zarejestrowanego skutecznego leczenia w populacji chorych z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2. Dlatego też biorąc pod uwagę wszystkie dostępne dane, a także mając na uwadze względy etyczne, należy uznać za zasadne finansowanie cerliponazy alfa w populacji docelowej.

7. Załączniki

7.1. Wyniki pochodzące z raportu *EMA 2017*

Główna publikacja Schulz 2018 przedstawia wyniki analiz pośredniej dla daty odcięcia: 1 listopada 2016 roku. Natomiast w raporcie EMA 2017 zawarte zostały dane dla krótszego okresu obserwacji (data odcięcia: 3 czerwca 2016). Chorzy otrzymywali CER w dawce 300 mg przez co najmniej 72 tygodnie.

W raporcie EMA przeprowadzono 2 różne porównania grupy CER z historyczną grupą kontrolną. W ramach pierwszego z nich kontrolę tworzyli chorzy z grupy pierwotnie składającej się z 41 osób (dane dla okresu do lutego 2015 roku). Do porównania dobrano po 22 chorych dopasowanych pod względem 2 czynników: początkowych wyników w skali ML CLN2 oraz różnicy wieku mieszczącej się w granicy 12 miesięcy (inna metodyka dopasowania niż w publikacji głównej). Z grupy CER nie został włączony 1 chory z populacji ITT z uwagi na różnicę wieku między chorym dopasowanym o 21 miesięcy. W ramach drugiego porównania uwzględniono grupę historyczną zaktualizowaną o nowych chorych z bazy *DEM-CHILD* (bazę zaktualizowano 11 sierpnia 2016 roku i powiększono o 8 chorych (N=49)). W ramach drugiego porównania dopasowano po 21 chorych z badań. Dodatkowo ocenę zmiany wyniku w skali CLN2 w raporcie *EMA 2017* zaprezentowano porównując obie grupy również bez ścisłego dopasowania wg powyższych 2 czynników.

7.1.1. Ocena skuteczności cerliponazy alfa względem BSC – porównanie z historyczną grupą kontrolną

7.1.1.1. Odpowiedź na leczenie

Na podstawie wyników z raportu EMA 2017 stwierdzono odpowiedź na leczenie (brak trwałego pogorszenia lub pogorszenie wyniku w skali ML CLN2 o mniej niż 2 punkty) u 91% chorych poddanych terapii CER przez 48 tygodni.

W grupie kontrolnej odpowiedź na leczenie raportowano u 40-52% chorych. Różnice między grupami były istotne statystycznie, a wartości parametru NNT świadczyły o dużej sile interwencji. Wyniki analizy wrażliwości potwierdziły wyniki analizy pierwotnej.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 31.
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w skali ML CLN2 w porównaniu z historyczną grupą kontrolną dopasowaną w stosunku 1:1 (wyniki dla populacji ITT z badania Schulz 2018)

Badanie	OBS	Punkt końcowy	CER, n (%)	N	BSC, n (%)	N	OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
Odpowiedź na leczenie (brak trwałego pogorszenia o ≥ 2 punkty w skali ML CLN2) – dopasowana grupa historyczna										
<i>Schulz 2018 (EMA 2017)</i>	48 tyg. Czas ekspozycji na CER: min 72 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016) Data odcięcia BSC: luty 2015	Ogółem	20 (90,9)	22	10 (45,5)	22	12,00 (2,24; 64,28)	0,45 (0,21; 0,69)	3 (2; 5)	TAK
Odpowiedź na leczenie (brak pogorszenia o ≥ 2 punkty w skali ML CLN2) – dopasowana grupa historyczna z wykluczeniem 7 chorych, włączonych później do badania Schulz 2018*										
<i>Schulz 2018 (EMA 2017)</i>	48 tyg. Czas ekspozycji na CER: min 72 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016) Data odcięcia BSC: 11 sierpnia 2016	Ogółem	21 (100,0)	21	9 (42,9)	21	56,58 (3,03; 1057,49)	0,57 (0,36; 0,79)	2 (2; 3)	TAK
		Funkcje motoryczne	21 (100,0)	21	11 (52,4)	21	39,26 (2,10; 732,33)	0,48 (0,26; 0,69)	3 (2; 4)	TAK
		Funkcje językowe	20 (100,0)	20 [^]	8 (40,0)	20 [^]	60,29 (3,20; 1137,79)	0,60 (0,38; 0,82)	2 (2; 3)	TAK
Odpowiedź na leczenie (brak pogorszenia o ≥ 2 punkty w skali ML CLN2) – analiza wrażliwości dopasowana grupa historyczna z wykluczeniem 7 chorych, włączonych później do badania Schulz 2018 oraz 2 chorych, u których nie stwierdzono redukcji początkowego wyniku ML CLN2 wynoszącego 6 pkt										
<i>Schulz 2018 (EMA 2017)</i>	48 tyg. Czas ekspozycji na CER: min 72 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016) Data odcięcia BSC: 11 sierpnia 2016	Ogółem	19 (100,0)	19	8 (42,1)	19	52,76 (2,78; 1001,88)	0,58 (0,35; 0,81)	2 (2; 3)	TAK

Badanie	OBS	Punkt końcowy	CER, n (%)	N	BSC, n (%)	N	OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
Odpowiedź na leczenie (brak pogorszenia o ≥ 2 punkty w skali ML CLN2) – analiza wrażliwości dopasowana grupa historyczna z wykluczeniem 7 chorych, włączonych później do badania Schulz 2018, 2 chorych, u których nie stwierdzono redukcji początkowego wyniku ML CLN2 wynoszącego 6 pkt oraz 1 pary chorych z początkowym wynikiem w skali ML CLN2 wynoszącym 1 punkt										
Schulz 2018 (EMA 2017)	48 tyg. Czas ekspozycji na CER: min 72 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016) Data odcięcia BSC: 11 sierpnia 2016	Ogółem	18 (100,0)	18	7 (38,9)	18	56,73 (2,95; 1090,26)	0,61 (0,38; 0,84)	2 (2; 3)	TAK
Odpowiedź na leczenie (brak pogorszenia o ≥ 2 punkty w skali ML CLN2) – analiza wrażliwości dopasowana grupa historyczna z wykluczeniem 7 chorych, włączonych później do badania Schulz 2018, z uwzględnieniem kryterium wieku dopasowania ≤ 6 miesięcy										
Schulz 2018 (EMA 2017)	48 tyg. Czas ekspozycji na CER: min 72 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016) Data odcięcia BSC: 11 sierpnia 2016	Ogółem	22 (100,0)	22	10 (45,5)	22	53,57 (2,89; 993,35)	0,55 (0,33; 0,76)	2 (2; 4)	TAK
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna										

*ostatecznie dopasowano chorych z grupy 42 osób, uwzględniając podstawowe kryteria wieku oraz ciężkości choroby w skali CLN2

^nie wykorzystano wyników dla 1 pary wyników oceny funkcji językowych z uwagi na wynik początkowy=0

Zmiana wyniku w skali ML CLN2 względem wartości początkowych, w przeliczeniu na 48 tygodni była istotnie statystycznie wyższa w grupie chorych nieotrzymujących aktywnego leczenia względem chorych leczonych CER. Według ekspertów klinicznych opiniowanych przez EMA, różnica między grupami była istotna klinicznie.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 32.

Zmiana średniego wyniku w skali CLN2 względem wartości początkowych w porównaniu z historyczną grupą kontrolną dopasowaną w stosunku 1:1 (wyniki dla populacji ITT z badania Schulz 2018)

Badanie	OBS	Punkt końcowy	CER, średnia (SD)	N	BSC, średnia (SD)	N	MD (95% CI)	IS
Zmiana średniego wyniku w skali ML CLN2 względem wartości początkowych [0-6 pkt/48 tyg.] – dopasowana grupa historyczna								
<i>Schulz 2018 (EMA 2017)</i>	48 tyg. Czas ekspozycji na CER: min 72 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016) Data odcięcia BSC: luty 2015	Ogółem	-0,53 (0,737)	22	-2,06 (1,379)	22	1,53 (0,88; 2,18)	TAK p<0,0001 [#]
		Funkcje motoryczne	b/d	22	b/d	22	0,72 (0,240) [^]	TAK p=0,0055 [#]
		Funkcje językowe	b/d	22	b/d	22	1,01 (0,200) [^]	TAK p<0,0001 [#]
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna								

[^]MD (SD) – wartości podane w publikacji

[#] p-wartość na podstawie raportu EMA 2017

W raporcie EMA analizowano populację wstępnie dopasowanych 23 chorych z populacji ITT z badania *Schulz 2018* oraz 39 chorych z historycznej grupy kontrolnej. Analizę przeprowadzono na podstawie wyników skali ML CLN2, pełnej skali CLN2 jak również skali MLV CLN2 (uwzględniającą ocenę funkcji motorycznych, językowych oraz wzrokowych). Wyniki przedstawione w raporcie EMA są spójne z wynikami z głównej publikacji *Schulz 2018*.

W raporcie EMA zwrócono jednakże uwagę na brak dodatkowych korzyści stosowania CER w stosunku do wyniku w 9-punktowej skali MLV CLN2. Zgodnie z ChPL, Brineura® CER nie osiąga wystarczających stężeń terapeutycznych w oku. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 33.
Zmiana średniego wyniku w skali CLN2 względem wartości początkowych w porównaniu z historyczną grupą kontrolną (brak dopasowania chorych)

Badanie	OBS	CER, średnia (SD)	N	BSC, średnia (SD)	N	MD (95% CI)	IS
Zmiana średniego wyniku w skali ML CLN2 względem wartości początkowych [0-6 pkt/48 tyg.]							
<i>Schulz 2018 (EMA 2017)</i>	48 tyg. Czas ekspozycji na CER: min 72 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016) Data odcięcia BSC: 11 sierpnia 2016	-0,4 (0,79)	23	-2,2 (1,09)	39	1,80 (1,33; 2,27)	TAK
	81 tyg. Czas ekspozycji na CER: min 72 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016) Data odcięcia BSC: 11 sierpnia 2016	-0,5 (0,86)	18	-3,4 (1,12)	37	2,90 (2,36; 3,44)	TAK
Zmiana średniego wyniku w skali MLV CLN2 względem wartości początkowych [0-9 pkt/48 tyg.]							
<i>Schulz 2018 (EMA 2017)</i>	48 tyg. Czas ekspozycji na CER: min 72 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016) Data odcięcia BSC: 11 sierpnia 2016	-0,6 (1,03)	23	-2,6 (1,29)	39	2,00 (1,42; 2,58)	TAK
	81 tyg. Czas ekspozycji na CER: min 72 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016) Data odcięcia BSC: 11 sierpnia 2016	-0,8 (1,29)	18	-4,4 (1,59)	37	3,60 (2,81; 4,39)	TAK
Zmiana średniego wyniku w pełnej wersji skali CLN2 względem wartości początkowych [0-12 pkt/48 tyg.]							
<i>Schulz 2018 (EMA 2017)</i>	48 tyg. Czas ekspozycji na CER: min 72 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016) Data odcięcia BSC: 11 sierpnia 2016	-0,1 (1,93)	23	-2,3 (1,89)	39	2,20 (1,21; 3,19)	TAK
	81 tyg. Czas ekspozycji na CER: min 72 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016) Data odcięcia BSC: 11 sierpnia 2016	-0,1 (2,49)	18	-4,3 (2,10)	36	4,20 (2,86; 5,54)	TAK
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna							

7.1.2. Ocena skuteczności cerliponazy alfa – badania jednoramienne

7.1.2.1. Odpowiedź na leczenie

Na podstawie raportu EMA 2017 stwierdzono, iż u 65% chorych wynik w skali ML CLN2 nie uległ trwałemu pogorszeniu o ≥ 1 punkt w czasie co najmniej 48 tygodni terapii. a brak trwałego pogorszenia o ≥ 2 punkty stwierdzono u 87% chorych.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 34.
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w skali ML CLN2

Badanie	OBS	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N
Odpowiedź na leczenie (brak trwałego pogorszenia o 2 punkty w skali ML CLN2) – pierwszorzędowy punkt końcowy				
<i>Schulz 2018 (EMA 2017)</i>	≥ 48 tyg. Czas ekspozycji na CER: min 72 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016)	Ogółem	20 (87,0)	23
<i>Schulz 2018 (EMA 2017)</i>	72 tyg. Czas ekspozycji na CER: min 72 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016)	Ogółem	20 (87,0)	23
Odpowiedź na leczenie (brak pogorszenia o co najmniej 1 punkt w skali ML CLN2) – analiza wrażliwości				
<i>Schulz 2018 (EMA 2017)</i>	≥ 48 tyg. Czas ekspozycji na CER: min 72 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016)	Ogółem	15 (65,2)	23
		Funkcje motoryczne	18 (78,3)	23
		Funkcje językowe	16 (70,0)	23
Progresja choroby (trwałe pogorszenie o co najmniej 2 punkty w skali ML CLN2)				
<i>Schulz 2018 (EMA 2017)</i>	≥ 48 tyg. Czas ekspozycji na CER: min 72 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016)	Ogółem	3 (13,0)	23
Progresja choroby (pogorszenie o co najmniej 1 punkt w skali ML CLN2)				
<i>Schulz 2018 (EMA 2017)</i>	≥ 48 tyg. Czas ekspozycji na CER: min 72 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016)	Ogółem	8 (34,8) [^]	23
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna				

[^]pogorszenie nastąpiło w pierwszych 16 tygodniach badania, w kolejnych tygodniach, pogorszenie stwierdzono u 3 chorych z tej grupy, natomiast u pozostałych chorych nie zaobserwowano obniżenia wyniku w skali ML CLN2

Podczas leczenia CER wynik w skali ML CLN2 zmniejszył się o około -0,4 punktu względem wartości początkowych (dane dla 48-tygodniowego okresu obserwacji).

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 35.
Zmiana średniego wyniku w skali ML CLN2 względem wartości początkowych

Badanie	OBS	Wynik początkowy (SD)	N	Wynik końcowy (SD)	N	MD (SD)	IS
Zmiana średniego wyniku w skali ML CLN2 względem wartości początkowych [0-6 pkt]							
<i>Schulz 2018 (EMA 2017)</i>	≥48 tyg. Czas ekspozycji na CER: min 72 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016)	3,5 (b/d)	23	3,1 (b/d)	23	-0,40 (0,809)	b/d
Zmiana średniego wyniku w skali ML CLN2 względem wartości początkowych [0-6 pkt/48 tyg.]							
<i>Schulz 2018 (EMA 2017)</i>	72 tyg. Czas ekspozycji na CER: min 72 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016)	3,5 (b/d)	23	b/d	23	-0,32 (b/d)	b/d
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna							

W czasie trwania enzymatycznego leczenia zastępczego CER obserwowano niewielkie zmiany objętości mózgu mierzone w obrazie MRI względem wartości początkowych (redukcja o około 4,4%, 3,7% po 48 i 72 tygodniach). Największa redukcja dotyczyła objętości istoty szarej (redukcja o około 11,4% po 72 tygodniach), a utrata istoty białej wynosiła około 4%. Objętość płynu mózgowo-rdzeniowego zwiększyła się o blisko 4% po 48 tygodniach oraz blisko 9% po 72 tygodniach terapii. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic względem wartości początkowych.

Na podstawie analizy korelacji wyników MRI przeprowadzonej przez autorów raportu *EMA 2017* wykazano niewielką korelację w ocenie zmiany objętości całego mózgu oraz płynu mózgowo-rdzeniowego względem wartości początkowych w stosunku do wyników w skali ML CLN2.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 36.
Zmiana objętości mózgu w obrazie MRI względem wartości początkowych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Wynik początkowy (SD)	N	Wynik końcowy (SD)	N	% zmiana (SD)	MD (95% CI)	IS	Korelacja MRI/ ML CLN2
Zmiana objętości mózgu w obrazie MRI względem wartości początkowych [cm³]										
<i>Schulz 2018 (EMA 2017)</i>	≥48 tyg. Czas ekspozycji na CER: min 72 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016)	Objętość całego mózgu	1104,9 (188,94)	23	1054,5 (191,27)	23	-4,4 (8,46)	50,40 (-59,48; 160,28)	NIE	r=0,52*
	72 tyg. Czas ekspozycji na CER: min 72 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016)				b/d	23	-3,7 (b/d)	b/d	b/d	b/d
<i>Schulz 2018 (EMA 2017)</i>	72 tyg. Czas ekspozycji na CER: min 72 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016)	Objętość istoty szarej	452,0 (87,70)	23	b/d	23	-11,4 [^] (b/d)	b/d	b/d	b/d
<i>Schulz 2018 (EMA 2017)</i>	≥48 tyg. Czas ekspozycji na CER: min 72 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016)	Objętość istoty białej	342,6 (54,57)	23	328,8 (63,70)	23	-4,2 (9,58)	13,80 (-20,48; 48,08)	NIE	r=0,27**
	72 tyg. Czas ekspozycji na CER: min 72 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016)				b/d	23	-3,8 (b/d)	b/d	b/d	b/d
<i>Schulz 2018 (EMA 2017)</i>	≥48 tyg. Czas ekspozycji na CER: min 72 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016)	Objętość PMR	310,3 (72,19)	23	317,4 (70,17)	23	3,6 (15,30)	-7,10 (-48,24; 34,04)	NIE	r=0,61*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Wynik początkowy (SD)	N	Wynik końcowy (SD)	N	% zmiana (SD)	MD (95% CI)	IS	Korelacja MRI/ML CLN2
	72 tyg. Czas ekspozycji na CER: min 72 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016)				b/d	23	8,6 (b/d)	b/d	b/d	b/d
Procentowa zmiana objętości mózgu w obrazie MRI względem wartości początkowych [%]										
Schulz 2018 (EMA 2017)	≥48 tyg. Czas ekspozycji na CER: min 72 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016)	Objętość PMR względem całego mózgu	b/d	23	b/d	23	2,1 (b/d)	b/d	b/d	b/d
	72 tyg. Czas ekspozycji na CER: min 72 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016)		b/d	23	b/d	23	3,2 (b/d)	b/d	b/d	b/d
Schulz 2018 (EMA 2017)	≥48 tyg. Czas ekspozycji na CER: min 72 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016)	Objętość istoty szarej względem całego mózgu	b/d	23	b/d	23	-2,2 (1,89)	b/d	b/d	b/d
	72 tyg. Czas ekspozycji na CER: min 72 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016)		b/d	23	b/d	23	-3,2 (b/d)	b/d	b/d	b/d

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Wynik początkowy (SD)	N	Wynik końcowy (SD)	N	% zmiana (SD)	MD (95% CI)	IS	Korelacja MRI/ ML CLN2
Zmiana ADC¹² całego mózgu w obrazie MRI względem wartości początkowych [mm²/s]										
<i>Schulz 2018 (EMA 2017)</i>	≥48 tyg. Czas ekspozycji na CER: min 72 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016)	ADC całego mózgu [mm ² /s]	b/d	23	b/d	23	0,02 (0,023)	b/d	b/d	r=0,12**
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna										

* niewielka korelacja

** brak jasnej korelacji

¹² ang. *whole brain apparent diffusion coefficient* – współczynnik efektywnej dyfuzji całego mózgu

7.1.2.2. Ocena etapu rozwojowego – wynik wg zrewidowanego testu Denver

W raporcie *EMA 2017* podano informację, iż u chorych leczonych CER nie stwierdzono zmian wyniku zrewidowanego testu Denver względem wartości początkowych, oceniającego etap rozwoju u dzieci. Wyniki analizowano w okresie obserwacji wynoszącym 96 tyg., w ramach którego była możliwa ocena 12 chorych.

7.1.2.3. Ocena jakości życia

W czasie terapii CER wynik wg kwestionariusza PedsQL GCS poprawił się po 48 tygodniach o 2,6 punktu, następnie uległ redukcji o około 2 punkty po 72 tygodniach oraz o około 14 punktów po 96 tygodniach (dane dla 12 chorych). Redukcja wyniku po 96 tygodniach świadczyła o istotnie klinicznie pogorszającej się jakości życia u chorych (za klinicznie istotne uznaje się zmniejszenie wyniku o 4,5 punktu). Natomiast wynik kwestionariusza CLN2 QoL początkowo uległ znaczącej poprawie o około 8 punktów, następnie w czasie kolejnych tygodni zmniejszał się. Jednak po 96 tygodniach okresu obserwacji w dalszym ciągu był wyższy od wartości początkowej, co świadczy o pozytywnym wpływie leczenia na poprawę jakości życia chorych.

Wyniki kwestionariusza PedsQL FIM świadczyły o niewielkim wpływie choroby dziecka na jakość życia rodziny chorego. W pierwszych 72 tygodniach wynik uległ poprawie o około 4 punkty, następnie zmniejszył się o 1,3 punktu po 96 tygodniach terapii względem wartości początkowych (dane dla 12 chorych).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 37.
Zmiana jakości życia względem wartości początkowych

Badanie	OBS	Wynik początkowy (SD)	N	Wynik końcowy (SD)	N	MD (SD)	IS
Zmiana średniego wyniku wg kwestionariusza PedsQL GCS względem wartości początkowych							
Schulz 2018 (EMA 2017)	≥48 tyg. Czas ekspozycji na CER: min 72 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016)	60,7 (b/d)	23	63,3 (b/d)	23	2,6 (12,16)	b/d
	72 tyg. Czas ekspozycji na CER: min 72 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016)			59,0 (b/d)	21	-1,7 (13,69)	b/d

Badanie	OBS	Wynik początkowy (SD)	N	Wynik końcowy (SD)	N	MD (SD)	IS
	96 tyg. Czas ekspozycji na CER: min 72 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016)			46,6 (b/d)	12	-14,1 (13,08)	b/d
Zmiana średniego wyniku w skali PedsQL FIM względem wartości początkowych							
Schulz 2018 (EMA 2017)	≥48 tyg. Czas ekspozycji na CER: min 72 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016)	61,4 (b/d)	23	65,1 (b/d)	23	3,7 (19,04)	b/d
	72 tyg. Czas ekspozycji na CER: min 72 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016)			65,5 (b/d)	22	4,1 (19,52)	b/d
	96 tyg. Czas ekspozycji na CER: min 72 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016)			60,1 (b/d)	12	-1,3 (18,09)	b/d
Zmiana średniego wyniku w skali CLN2 QoL względem wartości początkowych							
Schulz 2018 (EMA 2017)	≥48 tyg. Czas ekspozycji na CER: min 72 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016)	74,2 (b/d)	23	81,9 (b/d)	23	8,1* (14,33)	b/d
	72 tyg. Czas ekspozycji na CER: min 72 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016)			80,7 (b/d)	21	6,5 (14,75)	b/d
	96 tyg. Czas ekspozycji na CER: min 72 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016)			76,1 (b/d)	12	1,9 (15,15)	b/d
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna							

*w raporcie EMA 2017 [redacted] podano wartość MD=8,1, natomiast różnica średnich otrzymana w wyniku obliczeń wynosi 7,7

7.1.3. Ocena bezpieczeństwa cerliponazy alfa – badania jednoramienne

W raporcie EMA 2017 przedstawiono również informacje na temat profilu bezpieczeństwa, będące dodatkowymi danymi do wyników zaprezentowanych w głównej części analizy dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (co najmniej 96 tygodni). Analizowano dodatkowo następujące grupy zaburzeń:

- ⊕ częstość występowania działań niepożądanych;
- ⊕ częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania:
 - * zdarzenia występujące w czasie i bezpośrednio po infuzji;

- * zdarzenia związane ze stanem padaczkowym;
- * zaburzenia układu nerwowego.

Dla danych z raportu *EMA 2017* mediana czasu leczenia wynosiła 95,1 tygodni. Maksymalny okres obserwacji bez względu na dawkę CER wynosił 141 tygodni, a dla dawki 300 mg wynosił 124,4 tygodni. Wszystkich chorym CER podawano przez co najmniej 72 tygodnie.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

7.1.3.1. Działania niepożądane

W czasie trwania leczenia CER przez około 95,1 tyg. działania niepożądane wystąpiły u większości chorych – 96%. Ciężkie działania dotyczyły blisko jednej trzeciej chorych, jednakże ustąpiły one po wprowadzeniu odpowiedniej terapii, nie wpływając na ciągłość leczenia CER.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 38.
Częstość występowania działań niepożądanych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N
Działania niepożądane ogółem				
<i>Schulz 2018 (EMA 2017)</i>	95,1 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016)	Działania niepożądane ogółem	23 (95,8)	24
		Działania niepożądane o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu	14 (58,3)	24
		Działania niepożądane o łagodnym nasileniu	6 (25,0)	24
		Ciężkie działania niepożądane ogółem	8 (33,3) [^]	24
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>Schulz 2018 (EMA 2017)</i>	95,1 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016)	Zapalenie spojówek	1 (4,2)	24
Zaburzenia immunologiczne				
<i>Schulz 2018 (EMA 2017)</i>	95,1 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016)	Nadwrażliwość	9 (37,5)	24
		Pokrzywka	1 (4,2)	24
Zaburzenia psychiczne				
<i>Schulz 2018 (EMA 2017)</i>	95,1 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016)	Zagapienie	1 (4,2)	24
Zaburzenia układu nerwowego				
<i>Schulz 2018 (EMA 2017)</i>	95,1 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016)	Zaburzenia chodu	1 (4,2)	24
		Napady atoniczne	1 (4,2)	24
		Zespół opadania głowy	1 (4,2)	24

Badanie	OBS	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N
		Dyskineza	1 (4,2)	24
		Dystonia	1 (4,2)	24
		Uogólnione napady toniczno-kloniczne	1 (4,2)	24
		Napady częściowe	1 (4,2)	24
		Pleocytoza	1 (4,2)	24
		Drżenie	1 (4,2)	24
Zaburzenia serca				
Schulz 2018 (EMA 2017)	95,1 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016)	Bradykardia	1 (4,2)	24
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Schulz 2018 (EMA 2017)	95,1 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016)	Zakażenie górnych dróg oddechowych	1 (4,2)	24
Zaburzenia żołądka i jelit				
Schulz 2018 (EMA 2017)	95,1 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016)	Ból brzucha	1 (4,2)	24
		Nudności	1 (4,2)	24
		Pęcherz błony śluzowej jamy ustnej	1 (4,2)	24
		Pęcherz na języku	1 (4,2)	24
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Schulz 2018 (EMA 2017)	95,1 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016)	Wysypka	1 (4,2)	24
General disorders and administration site conditions				
Schulz 2018 (EMA 2017)	95,1 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016)	Ból	1 (4,2)	24
		Reakcje związane z infuzją	1 (4,2)	24
		Drażliwość	1 (4,2)	24
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych				
Schulz 2018 (EMA 2017)	95,1 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016)	Wzrost temperatury ciała	1 (4,2)	24
		Nieprawidłowości w badaniu PMR	1 (4,2)	24
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)				
Schulz 2018 (EMA 2017)	95,1 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016)	Wyciek z urządzenia	1 (4,2)	24
		Problem z igłą	1 (4,2)	24
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna				

^ wszystkie zdarzenia ustąpiły po odpowiednim leczeniu, a wszyscy chorzy tolerowali kolejne dawki leku i kontynuowali badanie

7.1.3.2. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania

Zdarzenia specjalnego zainteresowania występujące w czasie i bezpośrednio po infuzji

W raporcie EMA 2017 przedstawiono zdarzenia specjalnego zainteresowania występujące w czasie i bezpośrednio po infuzji dla okresu obserwacji wynoszącego około 95,1 tygodnia.

Zdarzenia specjalnego zainteresowania w czasie i bezpośrednio po infuzji w co najmniej 3. stopniu nasilenia wystąpiły u około 29% chorych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania występujących w czasie i bezpośrednio po infuzji

Badanie	OBS	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania ogółem				
Schulz 2018 (EMA 2017)	95,1 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016)	Zdarzenia niepożądane występujące w czasie i bezpośrednio po infuzji ogółem co najmniej 3. stopnia nasilenia	7 (29,2)	24
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
Schulz 2018 (EMA 2017)	95,1 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016)	Bakteryjne zapalenie gardła w 3. stopniu nasilenia	1 (4,2)	24
		Zakażenie <i>Propionimacterium</i> w 3. stopniu nasilenia związane z urządzeniem	1 (4,2)	24
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
Schulz 2018 (EMA 2017)	95,1 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016)	Niedokrwistość w 3. stopniu nasilenia	1 (4,2)	24
Zaburzenia immunologiczne				
Schulz 2018 (EMA 2017)	95,1 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016)	Nadwrażliwość w 3. stopniu nasilenia związana z badanym lekiem	3 (12,5)	24
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
Schulz 2018 (EMA 2017)	95,1 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016)	Kwasica w 3. stopniu nasilenia	1 (4,2)	24
Zaburzenia układu nerwowego				
Schulz 2018 (EMA 2017)	95,1 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016)	Zaburzenia chodu	4 (16,7)	24
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Schulz 2018 (EMA 2017)	95,1 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016)	Zakażenie skóry w 3. stopniu nasilenia	1 (4,2)	24

Badanie	OBS	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych				
Schulz 2018 (EMA 2017)	95,1 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016)	Trombocytopenia w 3. stopniu nasilenia	1 (4,2)	24
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna				

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania związane ze stanem padaczkowym

Stany i napady padaczkowe ogółem u chorych otrzymujących CER w okresie obserwacji wynoszącym około 95,1 tyg. wystąpiły u 96% chorych (raport EMA 2017). Natomiast ciężki stan padaczkowy w 4. stopniu nasilenia raportowano u pojedynczego chorego.

Należy jednakże zwrócić uwagę, iż napady padaczkowe / padaczka zaliczane są do najczęściej występujących objawów choroby, nasilających się wraz z czasem jej trwania.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 40.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania związanych ze stanem padaczkowym

Badanie	OBS	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N
Zaburzenia układu nerwowego				
Schulz 2018 (EMA 2017)	95,1 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016)	Stany i napady padaczkowe	23 (95,8)	24
		Stan padaczkowy	7 (29,2)	24
		Ciężki stan padaczkowy w 4. stopniu nasilenia	1 (4,2)	24
		Drgawki związane ze stosowanym leczeniem	9 (37,5)	24
		Ciężkie drgawki w 3. stopniu nasilenia	1 (4,2)	24
		Drgawki po wprowadzeniu urządzenia do komory mózgowej, przed podaniem leku	6 (25,0)	24
		Padaczka związana ze stosowanym leczeniem	4 (16,7)	24
		Ciężka padaczka w 2. stopniu nasilenia	2 (8,3)	24
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna				

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania związane z zaburzeniami układu nerwowego

W raporcie EMA 2017 podano również informację, iż w czasie trwania leczenia nie raportowano przypadków wodogłowa oraz zapalenia opon mózgowych u chorych.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 41.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania związanych zaburzeniami układu nerwowego

Badanie	OBS	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N
Zaburzenia układu nerwowego				
<i>Schulz 2018 (EMA 2017)</i>	95,1 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016)	Wodogłowie	0 (0,0)	24
		Zapalenie opon mózgowych	0 (0,0)	24
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna				

7.1.3.3. Zdarzenia niepożądane

W raporcie *EMA 2017* podano dodatkowe informacje na temat występowania zaburzeń z grupy zaburzeń krwi i układu chłonnego, zaburzeń immunologicznych, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń serca, zaburzeń naczyniowych oraz zaburzeń w wynikach badań laboratoryjnych. U wszystkich chorych raportowano nieprawidłowości w wynikach badań hematologicznych oraz biochemicznych krwi, natomiast nieprawidłowości w wynikach badań moczu, w badaniu PMR oraz w badaniu elektrokardiografii (EKG) odpowiednio u 92%, 83% oraz 67% chorych.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 42.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie	OBS	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
<i>Schulz 2018 (EMA 2017)</i>	95,1 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016)	Niedokrwistość w 1. stopniu nasilenia	2 (8,3)	24
		Niedokrwistość w 3. stopniu nasilenia	1 (4,2)	24
		Hemoliza w 1. stopniu nasilenia	1 (4,2)	24
		Trombocytopenia w 1. stopniu nasilenia	2 (8,3)	24
		Trombocytopenia w 3. stopniu nasilenia	1 (4,2)	24
		Podwyższony poziom azotu mocznika	14 (58,3)	24
Zaburzenia immunologiczne				
<i>Schulz 2018 (EMA 2017)</i>	95,1 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016)	Nadwrażliwość	9 (37,5)	24

Badanie	OBS	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N
Zaburzenia układu nerwowego				
Schulz 2018 (EMA 2017)	95,1 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016)	Pleocytoza w PMR	14 (58,3) [#]	24
Zaburzenia serca				
Schulz 2018 (EMA 2017)	95,1 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016)	Ogółem	5 (20,8)	24
		Bradykardia w 1. stopniu nasilenia	2 (8,3)	24
		Bradykardia zatokowa w 1. stopniu nasilenia	1 (4,2)	24
		Przerost lewej komory serca	1 (4,2)	24
Zaburzenia naczyniowe				
Schulz 2018 (EMA 2017)	95,1 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016)	Krwotok	11 (45,8) [*]	24
		Niedociśnienie w 1. stopniu nasilenia	1 (4,2)	24
		Niedociśnienie w 2. stopniu nasilenia	1 (4,2)	24
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych				
Schulz 2018 (EMA 2017)	95,1 tyg. (data odcięcia: 3 czerwca 2016)	Nieprawidłowości w wynikach badań hematologicznych krwi	24 (100,0) [^]	24
		Nieprawidłowości w wynikach badań biochemicznych krwi	24 (100,0) ^{^^}	24
		Nieprawidłowości w wynikach badań moczu	22 (91,7) ^{^^}	24
		Nieprawidłowości w wynikach badań hematologicznych w 1. stopniu nasilenia	9 (37,5)	24
		Nieprawidłowości w wynikach badań hematologicznych w 3. stopniu nasilenia	2 (8,3)	24
		Obniżony poziom limfocytów	17 (70,8)	24
		Obniżony poziom leukocytów	16 (66,7)	24
		Obniżony hematokryt	12 (50,0)	24
		Obniżony poziom hematokrytu w 1. stopniu nasilenia	1 (4,2)	24
		Obniżony poziom trombocytów	11 (45,8)	24
		Obniżony poziom trombocytów w 1. stopniu nasilenia	1 (4,2)	24
		Obniżony poziom erytrocytów w 1. stopniu nasilenia	1 (4,2)	24
		Obniżony poziom hemoglobiny	6 (25,0)	24
		Obniżony poziom hemoglobiny w 1. stopniu nasilenia	1 (4,2)	24
		Podwyższony poziom hemoglobiny	7 (29,2)	24
		Obniżony poziom kwasu moczowego	18 (75,0) ^{^^^}	24
		Podwyższony poziom chlorków	15 (62,5)	24
Podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej	15 (62,5)	24		

Badanie	OBS	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N
		Podwyższony poziom dwutlenku węgla	15 (62,5) ^{^^}	24
		Obniżony poziom cholesterolu	14 (58,3)	24
		Obniżony poziom bilirubiny	13 (54,2)	24
		Podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej	13 (54,2) ^{^^}	24
		Podwyższony poziom fosfatazy alkalicznej we krwi w 2. stopniu nasilenia	1 (4,2)	24
		Podwyższone wskaźniki testów wątrobowych w 1. stopniu nasilenia	1 (4,2)	24
		Podwyższona wartość pH moczu	18 (75,0)	24
		Nieprawidłowości w badaniu PMR	20 (83,3)	24
		Obniżony poziom białka w PMR	17 (70,8)	24
		Podwyższona liczba komórek w PMR	18 (75,0)	24
		Obniżona saturacja krwi tlenem w 1. stopniu nasilenia	1 (4,2)	24
		Obniżona saturacja krwi tlenem w 2. stopniu nasilenia	1 (4,2)	24
		Nieprawidłowości w badaniu EKG	16 (66,7) ^{##}	24
		Ogniskowe padaczkopodobne nieprawidłowości w zapisie elektroencefalografii (EEG)	3 (12,5)	24
		Uogólnione padaczkopodobne nieprawidłowości w zapisie EEG	6 (25,0)	24
		Ogniskowe i uogólnione padaczkopodobne nieprawidłowości w zapisie EEG	6 (25,0)	24
		Ogniskowe zmniejszenie częstotliwości fal mózgowych w zapisie EEG	8 (33,3)	24
		Uogólnione zmniejszenie częstotliwości fal mózgowych w zapisie EEG	3 (12,5)	24
		Ogniskowe i uogólnione zmniejszenie częstotliwości fal mózgowych w zapisie EEG	4 (16,7)	24
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna				

*w tym stłuczenie kości, stłuczenie, krwiak, krwawienie z nosa, krwiak po zabiegu, krwiak pourazowy, krwiak podtwardówkowy, koagulopatia rany (1. stopień nasilenia) oraz krwawienie śródczaszkowe w okresie pooperacyjnym (3. stopień nasilenia); wszystkie zdarzenia uznano za niezwiązane z obniżonym poziomem płytek krwi

[^]Średnie zmiany median poziomów wskaźników hematologicznych względem wartości początkowych nie wskazywały na istotne klinicznie trendy; jedyny trend stwierdzono tendencję obniżania poziomu trombocytów w czasie trwania badania u chorych (średnia zmiana wynosiła 63×10^9 kom/l); u >25% chorych stwierdzono przypadki trombocytopenii, leukopenii lub limfopenii w okresie po rozpoczęciu leczenia; jednakże poziom płytek krwi wahał się w czasie całego badania, a w przypadku 6/11 chorych obniżenie poziomu trombocytów stwierdzono jednorazowo, po czym powróciło do wartości prawidłowych

^{^^}Średnie zmiany median poziomów wskaźników biochemicznych oraz parametrów moczu względem wartości początkowych nie wskazywały na istotne klinicznie trendy

^{^^} w raporcie EMA 2017 podano wartość 74% dla obniżonego poziomu kwasu moczowego, 61% dla podwyższonego poziomu dwutlenku węgla, 52% dla podwyższonego poziomu dehydrogenazy mleczanowej

#w 4 (16,7%) przypadkach pleocytoza wystąpiła przed podaniem pierwszej infuzji, u 2 (8,3%) z nich wartości były podwyższone przez cały okres badania. Natomiast w 14 (58,3%) przypadkach pleocytoza wystąpiła podczas badania; większość z przypadków miało łagodny charakter osiągając poziom 7-25 kom/ μ l

##średnie zmiany median tętna, odstępów RR, PR, QT, QTcF i zespołu QRS względem wartości początkowych nie wskazywały na istotne klinicznie trendy

7.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 43.

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dotyczące stosowania CER u chorych na CLN2

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health / EU Clinical Trials Register</i>							
A Multicenter, Multinational, Extension Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of BMN 190 in Patients with CLN2 Disease	Baza ClinicalTrials.gov: NCT02485899 Baza EU Clinical Trials Register: 2014-003480-37	Badanie trwające, nie rekrutuje chorych Opis badania oraz wyniki analizy śródkresowej zostały opublikowane w badaniu Schulz 2018 i są wykorzystywane w niniejszej analizie.	BioMarin Pharmaceutical Inc.	Eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, przedłużone, międzynarodowe, wieloośrodkowe, fazy II	Ocena długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa CER w dawce 300 mg u chorych z CLN2, którzy zakończyli badanie 190-201.	Luty/Marzec 2015	Lipiec 2020
A Phase 2, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy of Intracerebroventricular BMN 190 in Pediatric Patients <18 Years of Age With CLN2 Disease	Baza ClinicalTrials.gov: NCT02678689 Baza EU Clinical Trials Register: 2015-000891-85 <u>Badanie 190-203</u>	Badania trwające, w fazie rekrutacji chorych (tylko na zaproszenie)	BioMarin Pharmaceutical Inc.	Eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, przedłużone, międzynarodowe, wieloośrodkowe, fazy II	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa CER przez okres 96 tygodni u chorych z CLN2. Badanie umożliwia ocenę aktywności CLN2 u chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną (naturalny przebieg choroby).	Styczeń/Luty 2016	Czerwiec 2023

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A Multicenter, Multi-national Open-label Program to Provide BMN 190 to Patients Diagnosed With CLN2 Disease	NCT02963350	Badania trwające, w fazie rekrutacji chorych	BioMarin Pharmaceutical	Międzynarodowe, wielośrodkowe, zapewnienie rozszerzonego dostępu do leku	Zapewnienie dostępu do CER chorym z CLN2, którzy nie mogą uczestniczyć w badaniach klinicznych. Zebranie dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa CER u chorych z CLN2.	Listopad 2016	b/d

Data ostatniego wyszukiwania: 04.10.2018 r.

7.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 44.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	"cerliponase" OR "cerliponase" OR "rhTPP1" OR Brineura OR "BMN 190" OR BMN190 OR "BMN-190"	11	11 [^]	38*

[^]w bazie CENTRAL (II etap) – 11 publikacji, w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 0 (I etap)

*zastosowano także deskryptor tn dotyczący nazwy handlowej

Data wyszukiwania: 04.10.2018 r.

7.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 45.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
I etap		
CRD (Centre for Reviews and Dissemination) http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	cerliponase OR Brineura	2
II etap		
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	cerliponase OR Brineura	50
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	cerliponase OR Brineura	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	cerliponase OR Brineura	15
The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	cerliponase OR Brineura OR "Neuronal Ceroid Lipofuscinoses" OR CLN2	34
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	cerliponase OR Brineura OR "Neuronal Ceroid Lipofuscinoses" OR CLN2	3

Baza	Strategia	Wynik
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Brineura	0
	cerliponaza	0

* zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa
 Data wyszukiwania: 04.10.2018 r.

7.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

7.5.1. Badanie Schulz 2018

Badanie Schulz 2018, (publikacja Schulz 2018, publikacja Cherukuri 2018, raport EMA 2017, [26, 28, 30])

METODYKA

Eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, badanie eskalacji dawki, międzynarodowe, wielośrodkowe, z niezakończonym* długookresowym przedłużeniem

Badanie składało się z etapu przesiewowego (≤3 dni), etapu złożonego z zabiegu operacyjnego przeprowadzanego w celu wszczęcia urządzenia podającego do komory mózgowej (≤14 dni), etapu eskalacji dawki (≥4 tygodnie/dawkę leku), etapu podawania stałej dawki leku (48 tygodni) oraz przedłużenia (240 tyg.). ;

Przydział chorych do grupy: chorych spełniających kryteria włączenia do badania włączano do 3 grup w etapie eskalacji dawki w zależności od rozpoczynającej dawki leku (10 chorych rozpoczynających leczenie dawką 30 mg, 100 mg lub 300 mg). Chorzy, którzy ukończyli etap eskalacji dawki oraz 14 nowych, wcześniej nieleczonych chorych zostało następnie włączonych do etapu podawania stałej dawki 300 mg. Główny etap badania przeprowadzono pomiędzy wrześniem 2013 r. a listopadem 2015 r.;

Do przedłużenia badania włączano chorych, którzy ukończyli 48 tyg. głównego etapu badania z wynikiem >0 w skali klinicznej oceny zaburzeń ruchu i mowy (ML CLN2).

Porównanie interwencji z komparatorem na podstawie analizy par dopasowanych przeprowadzono na podstawie 17 par chorych, gdyż nie było możliwe dopasowanie 6 chorych z grupy badanej do żadnego z chorych z historycznej grupy kontrolnej pod względem wszystkich założonych czynników (początkowy wynik ML CLN2, różnica wieku w granicy 3 miesięcy, genotyp);

W raporcie EMA 2017 przeprowadzono analizę na podstawie par dopasowanych pod względem 2 czynników: początkowych wyników w skali ML CLN2 oraz różnicy wieku mieszczącej się w granicy 12 miesięcy. Ponadto w raporcie EMA przeprowadzono 2 porównania z historyczną grupą kontrolną. W ramach pierwszego z nich kontrolę tworzyli chorzy z historycznej grupy kontrolnej pierwotnie składającej się z 41 osób (dane dla okresu do lutego 2015 roku). W ramach drugiego porównania uwzględniono grupę historyczną zaktualizowaną o nowych chorych z bazy DEM-CHILD (bazę chorych zaktualizowano 11 sierpnia 2016 roku i powiększono o 8 chorych (N=49)). Ostatecznie EMA w ramach swojej analizy dopasowała odpowiednio po 22 oraz po 21 chorych;

Opis utraty chorych z badania: tak, z badania utracono 1 (4,2%) z 24 chorych w wyniku wycofania zgody na udział w badaniu z powodu niezdolności do przestrzegania procedur badania, po pierwszej infuzji leku podczas etapu eskalacji dawki (chory został uwzględniony w analizie bezpieczeństwa);

Skala NICE: 7/8 (brak przedstawienia wyników w podziale na podgrupy chorych);

Wyniki dla populacji ITT: tak,

- ⊗ badanie główne:
 - ⊗ analizę skuteczności przeprowadzono dla wszystkich chorych, którzy otrzymali więcej niż 1 dawkę leku, N=23;
 - ⊗ ocenę skuteczności (analiza wrażliwości) – chorzy z populacji ITT, z wyłączeniem 2 chorych, którzy rozpoczęli terapię od dawki 300 mg, z wynikiem skali ML CLN2 wynoszącym 6, który nie zmniejszył się podczas trwania badania, N=21 (EMA 2017);
 - ⊗ ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono dla wszystkich chorych, którym podano przynajmniej 1 dawkę leku, N=24
- ⊗ przedłużenie badania:
 - ⊗ wszyscy chorzy kontynuujący terapię CER, N=23;

Klasyfikacja AOTMiT: IID;

Sponsor: Biomarin Pharmaceuticals;

Badanie Schulz 2018, (publikacja Schulz 2018, publikacja Cherukuri 2018, raport EMA 2017, [26, 28, 30])

Liczba ośrodków: 5 (Niemcy, Włochy, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone);

Okres obserwacji:

- ⊗ ≥48 tyg.;
- ⊗ 240 tyg. – przedłużenie badania:
 - ⊗ analiza śródkresowa – data odcięcia: 1 listopada 2016 r. Wszyscy chorzy byli leczeni CER w dawce 300 mg przez co najmniej 96 tyg. Średni czas trwania leczenia CER w dowolnej dawce wyniósł 117 tyg. (SD: 33 tyg.; zakres: 1-161 tyg.). Średni czas trwania leczenia CER w dawce 300 mg wyniósł 115 tyg. (SD: 30 tyg.; zakres: 1-145 tyg.);
 - ⊗ [REDACTED]
 - ⊗ analiza śródkresowa przedstawiona w raporcie EMA 2017 – data odcięcia: 3 czerwca 2016 r.). Wszyscy chorzy byli leczeni CER w dawce 300 mg przez co najmniej 72 tyg. (wyniki w Załączniku do analizy);

Analiza statystyczna: Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił czas do pierwszego, nieodwracalnego spadku o 2 punkty wyniku w skali ML CLN2 lub do osiągnięcia łącznego wyniku 0 w skali ML CLN2 – analiza *superiority* względem historycznej grupy kontrolnej. Taką samą analizę przeprowadzono odrębnie dla kategorii zaburzeń ruchu i zaburzeń mowy skali CLN2. W ramach drugorzędowych punktów końcowych analizowano m.in. zmiany wyniku w skali CLN2 w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej, zmiany objętości istoty szarej mózgu na obrazach MRI. Oceniano również eksploracyjne punkty końcowe – wynik w skali Denver i jakość życia (EMA 2017). Punkty końcowe oceniano dla okresu co najmniej 96 tyg., w czasie których chorzy otrzymywali lek w dawce 300 mg. Przeprowadzono w badaniu również analizę wrażliwości, w ramach której dopasowano jednego leczzonego chorego z wieloma chorymi z historycznej grupy kontrolnej, w celu potwierdzenia słuszności wyników.

Średnią częstość obniżenia wyniku w skali ML CLN2 porównywano z pomocą testu istotności dla dwóch prób z aproksymacją Satterthwaite'a i oszacowano w analizie kowariancji po skorygowaniu względem wartości początkowych (wynik ML CLN2, wiek, genotyp, płeć). Czas do wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego po skorygowaniu względem wartości początkowych (wynik ML CLN2, wynik w domenie funkcji językowej, wynik w domenie funkcji motorycznej, wiek, genotyp, płeć) analizowano za pomocą estymatora Kaplana-Meiera oraz modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.;

Analiza danych przedstawionych jedynie dla grupy CER – statystyka opisowa;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority* (analiza względem historycznej grupy kontrolnej).

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ wiek 3-16 lat;
- ⊗ rozpoznanie CLN2;
- ⊗ wynik 3-6 punktów w skali ML CLN2, w tym co najmniej 1 punkt w każdej z kategorii.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ współwystępowanie innych dziedzicznych chorób neurologicznych;
- ⊗ współwystępowanie innych chorób, które mogą powodować zanik funkcji poznawczych;
- ⊗ przeszczep komórek macierzystych, terapia genowa lub enzymatyczna terapia zastępcza podana w celu leczenia CLN2;
- ⊗ przeciwwskazania do zabiegu operacyjnego układu nerwowego lub badania MRI;
- ⊗ stan padaczkowy z uogólnionymi napadami drgawkowymi w czasie 4 tygodni przed podaniem pierwszej dawki leku;
- ⊗ zakażenie o ciężkim nasileniu w czasie 4 tygodni przed podaniem pierwszej dawki leku;
- ⊗ nadwrażliwość na którykolwiek składnik leku;
- ⊗ przedłużenie badania – wynik wynoszący 0 punktów w skali ML CLN2.

Dane demograficzne

Parametr		Grupa badana (cerliponaza alfa)
Liczba chorych		24
Chłopcy, n (%)		9 (37,5)
Wiek w momencie włączenia do badania	Średnia (SD) [lata]	5,0 (1,25)**
	Mediana (zakres) [lata]	4,8 (3,3; 9,0)

Badanie Schulz 2018, (publikacja Schulz 2018, publikacja Cherukuri 2018, raport EMA 2017, [26, 28, 30])		
Wiek w momencie rozpoczęcia choroby, średnia (SD) [lata] ^{***}		3,4 (1,07)
Wiek w momencie rozpoznania choroby, n (%) ^{***}	<3 lat	7 (29,2)
	≥3 i <5 lat	12 (50,0)
	≥5 lat	4 (16,7)
Włączenie do badania przed wystąpieniem objawów, n (%) ^{***}		1 (4,2)
Kobiety w wieku rozrodczym, n (%) ^{***}		0 (0,0)/15
Rasa, n (%) ^{***}	Biała	23 (95,8)
	Azjatycka	1 (4,2)
Pochodzenie etniczne, n (%) ^{***}	Hiszpańskie lub latynoskie	1 (4,2)
	Inne	23 (95,8)
Wynik w skali ML CLN2 podczas etapu przesiewowego, średnia (SD) ^{***}		3,7 (0,95)
Wynik w skali ML CLN2 podczas etapu przesiewowego, n (%) ^{***}	6	2 (8,3)
	5	2 (8,3)
	4	7 (29,2)
	3	13 (54,2)
Wynik w skali ML CLN2 w momencie rozpoczęcia leczenia, średnia (SD)		3,7 (1,0) [^]
Wynik w skali ML CLN2 w momencie rozpoczęcia leczenia, n (%) ^{^^}	6	2 (8,3)
	5	2 (8,3)
	4	7 (29,2)
	3	13 (54,2)
Wynik w skali ML CLN2 w momencie rozpoczęcia leczenia w populacji włączonej do analizy skuteczności (N=23), średnia (SD)		3,5 (1,2)
Wynik w skali ML CLN2 w momencie rozpoczęcia leczenia w populacji włączonej do analizy skuteczności (N=23), n (%)	6	2 (8,7)
	5	2 (8,7)
	4	5 (21,7)
	3	11 (47,8)
	2	2 (8,7)
	1	1 (4,3)
Genotyp, n (%) ^{^^^}	c.622C>T i c.509-1G>C	9 (37,5)
	c.622C>T i rzadko występujący allel lub c.509-1G>C i rzadko występujący allel	8 (33,3)
	Dwa rzadko występujące allele	7 (29,2)
Liczba chorych		█
Chłopcy, n (%)		█
Wiek w momencie włączenia do badania	Średnia (SD) [lata]	█
	Mediana (zakres) [lata]	█

Badanie Schulz 2018, (publikacja Schulz 2018, publikacja Cherukuri 2018, raport EMA 2017, [26, 28, 30])		
Wynik w skali ML CLN2 w momencie rozpoczęcia leczenia, n (%)	6	
	5	
	4	
	3	
	2	
	1	
Genotyp, n (%)	Dwa allele c.622C>T	
	Dwa allele c.509-1G>C	
	c.622C>T, c.509-1G>C	
	c.622C>T i inna	
	c.622C>T i brak danych	
	c.509-1G>C i inna	
	Dwa rzadko występujące allele	
INTERWENCJA		
Interwencja badana:		
<p>Badanie główne: cerliponaza alfa podawana w postaci infuzji do komory mózgowej co 2 tygodnie w dawkach: 30 mg, 100 mg oraz w stałej dawce 300 mg.</p> <p>Eskalacja dawki dotyczyła 10 (41,7%) chorych i trwała przez co najmniej 4 tygodnie dla każdej z podawanych dawek (co najmniej 2 infuzje leku dla każdej dawki): 3 chorych otrzymywało wszystkie dawki (30/100/300 mg), kolejnych 3 chorych otrzymywało dawki 100/300 mg, natomiast ostatnich 4 chorych otrzymało w fazie eskalacji dawki jedynie lek w najwyższej dawce 300 mg. Po zakończeniu etapu eskalacji dawki wszyscy chorzy otrzymywali lek w stałej dawce 300 mg przez 48 tygodni.</p> <p>Pozostałych 14 (58,3%) chorych rozpoczęło leczenie po zakończeniu etapu eskalacji dawki, od najwyższej dawki 300 mg przez 48 tygodni.</p> <p>Przedłużenie: cerliponaza alfa podawana w dawce 300 mg w postaci infuzji do komory mózgowej co 2 tygodnie. Cerliponazę alfa podawano w roztworze o objętości 10 ml przez około 4 godziny (2,5 ml/godzinę).</p> <p>Leczenie dodatkowe:</p> <p>Wszyscy chorzy przed rozpoczęciem infuzji otrzymywali leki antyhistaminowe na 30 minut przed podaniem cerliponazy alfa.</p> <p>Wg informacji przedstawionych w raporcie EMA 2017 w trakcie trwania badania odnotowywano wszystkie stosowane leki oraz suplementy w czasie 30 dni przed rozpoczęciem badania oraz podczas każdej wizyty chorego w czasie badania. Podczas trwania badania oraz jego przedłużenia wszyscy chorzy przyjmowali terapie wspomagające (BSC) w różnych połączeniach, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ acetaminofen (paracetamol) – 22 (91,7%) chorych; ⊗ propofol – 19 (79,2%) chorych; ⊗ midazolam – 18 (75,0%) chorych; ⊗ walproinian sodu – 18 (75,0%) chorych; ⊗ diazepam – 17 (70,8%) chorych; ⊗ cetytryzynę – 16 (66,7%) chorych; ⊗ ibuprofen – 16 (66,7%) chorych; ⊗ lewetyracetam – 12 (50,0%) chorych; ⊗ prednizolon – 12 (50,0%) chorych; ⊗ sewofluran – 11 (45,8%) chorych; ⊗ kwas walproinowy – 11 (45,8%) chorych. <p>Jeżeli było to konieczne chorzy otrzymywali przed rozpoczęciem infuzji leki przeciwgorączkowe. Zgodnie z opinią badaczy, chorzy mogli dodatkowo otrzymywać leki uspokajające na 30 minut przed infuzją (EMA 2017).</p>		

Badanie Schulz 2018, (publikacja Schulz 2018, publikacja Cherukuri 2018, raport EMA 2017, [26, 28, 30])

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊗ odpowiedź na leczenie:
 - częstość występowania odpowiedzi na leczenie;
 - czas do progresji choroby;
 - zmiana wyniku w skali CLN2;
 - zmiany w obrazie MRI mózgu;
- ⊗ ocena etapu rozwojowego: wynik wg zrewidowanego testu Denver;
- ⊗ ocena jakości życia;
- ⊗ profil bezpieczeństwa;
- ⊗ ocena immunogenności.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ analiza dodatkowa danych jednostkowych dopasowanych *many-to-one*;
- ⊗ analiza danych dla 7 chorych, którzy pochodzili z bazy DEM-CHILD a następnie rozpoczęli leczenie CER.

#historyczna grupa kontrolna została dobrana z bazy danych DEM-CHILD przez badaczy i została opisana w niniejszym raporcie w tabeli poniżej, na podstawie danych z publikacji Schulz 2018 oraz raportu EMA 2017

*przewidywany czas zakończenia przedłużenia badania: lipiec 2020 r. (informacja ze strony clinicaltrials.gov – badanie NCT02485899)

**4,3 (1,24) wg raportu EMA 2017

***dane przedstawione w raporcie EMA 2017

^3,6 (1,06) wg raportu EMA 2017

^wg danych przedstawionych w raporcie EMA 2017 wynik w skali ML CLN2 w momencie rozpoczęcia leczenia wynosił 6 u 2 (8,3%) chorych, 5 u 2 (8,3%), 4 u 6 (25,0%), 3 u 12 (50,0%) i 2 u 2 (8,3%) chorych

^^wg danych przedstawionych w raporcie EMA 2017 u 5 (20,8%) chorych występował allel c.622C>T, u 2 (8,3%) chorych allel c.509-1G>C, u 2 (8,3%) chorych allele c.622C>T i c.509-1G>C, u 4 (16,7%) allel c.622C>T i inny, u 4 (16,7%) chorych allel c.509-1G>C i inny i u 7 (29,2%) chorych występowały inne allele

7.5.2. Baza DEM-CHILD (historyczna grupa kontrolna)

Baza DEM-CHILD (publikacja Nickel 2018, Schulz 2018, raport EMA 2017, [26, 28, 29, 30])

METODYKA

Badanie obserwacyjne, kohortowe, retrospektywno-prospektywne (historyczna grupa kontrolna), międzynarodowe, wieloośrodkowe;

W ramach niniejszego raportu analizowano wyłącznie chorych włączonych do historycznej grupy kontrolnej rozpatrywanej w ramach badania Schulz 2018 (jako grupa kontrolna do grupy CER)

Badanie Nickel 2018 obejmowało dane z dwóch niezależnych baz danych:

- baza *Dementia in Childhood database (DEM-CHILD)* zaprojektowana w celu oceny naturalnego przebiegu choroby u osób z rozpoznaniem chorób z grupy CLN, obejmuje ponad 500 chorych z całej Europy. W okresie od 22 kwietnia 2002 roku do 5 lipca 2016 roku baza obejmowała 63 chorych z ośrodka z Niemiec (Hamburg) oraz 11 chorych z ośrodka z Włoch (Werona) z genetycznie potwierdzonym rozpoznaniem CLN2 oraz niedoborem aktywności enzymatycznej;
- baza *Weill Cornell Medical College (WCMC)* zaprojektowana w celu zebrania informacji na temat danych klinicznych, genetycznych oraz na temat biomarkerów u chorych z lipofuscynozami (w tym CLN2). W okresie od 18 marca 2004 roku do 20 listopada 2015 roku obejmowała 66 chorych z ośrodka z Nowego Jorku z genetycznie potwierdzonym rozpoznaniem CLN2.

W raporcie EMA 2017 baza danych wykorzystana do analizy pierwotnie obejmowała 78 chorych z ośrodków w Hamburgu (N=29) oraz z Nowego Jorku (N=49). Baza ta została utworzona w celu zebrania informacji na temat danych klinicznych, genetycznych oraz na temat biomarkerów u chorych z lipofuscynozami (w tym CLN2). U chorych w kohorcie hamburskiej informacje na temat klinicznego obrazu choroby przed rozpoznaniem zbierano retrospektywnie (wywiad rodzinny) i łączono razem z danymi zbieranymi prospektywnie. Nasilenie choroby oceniano na podstawie wyników w oryginalnej wersji skali CLN2. Kohorta nowojorska bazowała na danych przesiewowych z 2 badań klinicznych i obejmowała chorych z potwierdzonym rozpoznaniem CLN2 oraz wynikami MRI. Kohorta miała charakter przekrojowy, a wszyscy chorzy mieli przeprowadzone jedynie 1 lub 2 oceny kliniczne choroby. Nasilenie choroby oceniano na podstawie wyników w skali wykorzystywanej wewnątrz przez badaczy Uniwersytetu w Nowym Jorku (WCMC). Następnie na podstawie powyższego badania panel ekspertów z poszczególnych ośrodków zajmujących się chorymi z CLN2 utworzył bazę DEM-CHILD.

Przydział chorych do grupy: do analizy danych jako historyczną grupę kontrolną włączano dane dopasowanych chorych z bazy DEM-CHILD, z ośrodka w Hamburgu oraz ośrodka w Weronie; Kohorta analizowana w badaniu Schulz 2018 obejmowała 69 chorych, w tym 58 chorych z ośrodka w Hamburgu oraz 11 chorych z ośrodka w Weronie. W celu utworzenia historycznej grupy kontrolnej włączono 42 chorych, z których ostatecznie wybrano grupę 17 chorych dopasowaną do grupy CER z badania Schulz 2018 pod względem 3 czynników: początkowych wyników w skali ML CLN2, różnicy wieku mieszczącej się w granicy 3 miesięcy oraz genotypu (taka sama liczba alleli c.622C>T i c.509-1G>C). Do analizy nie włączono 27 chorych (1 chorego będącego bliźniakiem innego chorego z grupy kontrolnej, 7 chorych, którzy następnie zostali włączeni do leczenia CER, 17 chorych dla których brakowało pełnych informacji na temat wyników w skali ML CLN2 oraz 2 chorych niespełniających kryteriów klinicznych);

W raporcie EMA 2017 do analizy porównawczej z grupą chorych otrzymujących CER wykorzystano 2 kohorty. Pierwszą kohortę stanowiło 74 chorych, w tym 63 chorych z ośrodka w Hamburgu oraz 11 chorych z ośrodka w Weronie. Z danych zebranych do końca lutego 2015 roku, z bazy DEM-CHILD włączono 41 chorych (26 chorych pochodziło z pierwotnej bazy danych, a 15 chorych stanowiły osoby pochodzące ze zaktualizowanej kohorty: 7 osób z Hamburga oraz 8 osób z Werony). Z historycznej grupy kontrolnej dobrano 22 chorych dopasowanych do chorych otrzymujących CER w badaniu Schulz 2018 pod względem 2 czynników: początkowych wyników w skali ML CLN2 oraz różnicy wieku mieszczącej się w granicy 12 miesięcy (kryteria dopasowania chorych były odmienne od kryteriów uwzględnionych przez autorów publikacji Schulz 2018). Dodatkowo analitycy EMA 2017 zaktualizowali bazę chorych 11 sierpnia 2016 roku, czego skutkiem było powiększenie kohorty o 8 chorych (N=49). Grupa dopasowana do grupy CER z badania eksperymentalnego z zaktualizowanej kohorty obejmowała 21 chorych.

Opis utraty chorych z badania: n/d (historyczna grupa kontrolna);

Baza DEM-CHILD (publikacja Nickel 2018, Schulz 2018, raport EMA 2017, [26, 28, 29, 30])

Skala NICE: 6/8 (brak stwierdzenia o tym, że chorzy włączani byli kolejno, brak przedstawienia wyników w podziale na podgrupy chorych);

Klasyfikacja AOTMiT: IVC;

Sponsor: EU Seventh Framework Program, German Ministry of Education and Research, EU Horizon2020 Program, National Institutes of Health, Nathan's Battle Foundation, Cures Within Reach Foundation, Noah's Hope Foundation, Hope4Bridget Foundation;

Liczba ośrodków: 3: Niemcy, Włochy (ośrodki, w których obserwowani byli chorzy włączeni do historycznej grupy kontrolnej) oraz Stany Zjednoczone (baza WCMC);

Okres obserwacji: b/d; w publikacji Nickel 2018 podano daty odcięcia (chorych obserwowano od rozpoznania do całkowitej niepełnosprawności lub zgonu):

- ⊕ baza DEM-CHILD: 5 lipca 2016;
- ⊕ baza WCMC: 20 listopada 2015;

Analiza statystyczna: dane poddano analizie par dopasowanych 1:1 oraz analizie porównawczej bez ścisłego dopasowania chorych z wykorzystaniem danych z badania Schulz 2018 oraz historycznej grupy kontrolnej;

Podejście do testowania hipotezy: n/d.

POPULACJA

Kryteria włączenia (historyczna grupa kontrolna):

- ⊕ potwierdzone genetycznie rozpoznanie CLN2;
- ⊕ chorzy uprzednio nieleczeni;
- ⊕ co najmniej 2 pomiary nasilenia choroby w skali ML CLN2 w wieku ≥ 36 miesięcy (kolejny pomiar w odstępie co najmniej 6 miesięcy od pierwszego pomiaru);
- ⊕ co najmniej 1 wynik w skali ML CLN2 ≥ 3 punktów;
- ⊕ co najmniej 2 wyniki w skali ML CLN2 pomiędzy 1-5 punktów.

Kryteria wykluczenia:

- ⊕ n/d.

Dane demograficzne – publikacja Nickel 2018

Parametr		Baza DEM-CHILD	Baza WCMC	
Liczba chorych ogółem wstępnie włączonych do obserwacji		74	66	
Populacja w zależności od dostępności danych, n (%)	Dane dotyczące postępu choroby w skali ML CLN2	67 (90,5)	66 (100,0)	
	Dane dotyczące całego przebiegu choroby (od rozpoznania do utraty funkcji psychomotorycznych)	41 (55,4)	0 (0,0)	
	Co najmniej 2 pomiary progresji choroby (czas od pierwszego pomiaru do kolejnego mieścił się w granicy 5-24 miesięcy)	21 (28,4)	12 (18,2)	
	1 ocena progresji choroby lub z co najmniej 2 pomiary (czas od pierwszego pomiaru do kolejnego wynosił ≤ 140 dni lub ≥ 710 dni)	5 (6,8)	54 (81,8)	
Chłopcy, n (%)		35 (47,3)	28 (42,4)	
Genotyp, n (%)	Mutacja heterozygotyczna c.622C>T i c.509-1G>C	12 (16,2)	14 (21,2)	
	Mutacja homozygotyczna c.622C>T lub c.509-1G>C	30 (40,5)	22 (33,3)	
	Inne mutacje c.622C>T i c.509-1G>C	Ogółem	32 (43,2)	30 (45,5)
		W tym rzadziej występujące mutacje	14 (18,9)	6 (9,1)
Kraj pochodzenia, n (%)	Główne państwa	Niemcy: 29 (39,2); Włochy: 11 (14,9); Polska: 8 (10,8)	Stany Zjednoczone: 32 (48,5);	

Baza DEM-CHILD (publikacja Nickel 2018, Schulz 2018, raport EMA 2017, [26, 28, 29, 30])			
			Kanada: 7 (10,6); Anglia: 7 (10,6)
	Pozostałe	26 (35,1)	20 (30,3)
Wiek w momencie wystąpienia pierwszych klinicznych objawów choroby, mediana (IQR) [mies.]**		35,0 (24,0; 38,5)***	
Wiek w momencie wystąpienia pierwszych drgawek, mediana (IQR) [mies.]		37,0 (35,0; 42,0)^	
Wiek w momencie rozpoznania choroby, mediana (IQR) [mies.]		54,0 (47,5; 60,0)^	
Czas od wystąpienia pierwszych objawów do rozpoznania choroby, średnia (SD) [mies.]		22,7 (9,8)	
Dane demograficzne^^^			
Parametr		Grupa badana (BSC)	
Liczba chorych ogółem z bazy DEM-CHILD z rozpoznaniem CLN2 (Schulz 2018)		69	
Liczba chorych włączonych do historycznej grupy kontrolnej	Publikacja Schulz 2018	42	
	EMA 2017 (data zbierania danych – marzec 2015 r.)	41	
	EMA 2017 (data zbierania danych – 11 sierpnia 2016 r.)	49	
Liczba chorych dopasowanych	Publikacja Schulz 2018	17	
	EMA 2017	22	
Ośrodek, n (%) – dane z Schulz 2018	Hamburg (Niemcy)	58 (84,1)	
	Werona (Włochy)	11 (15,9)	
Ośrodek, n (%) – dane z EMA 2017	Hamburg (Niemcy)	33 (80,5)	
	Werona (Włochy)	8 (19,5)	
Wiek w momencie rozpoczęcia choroby#	Średnia (SD) [lata]##	2,98 (0,75)	
	Mediana (zakres) [lata]##	3,0 (1,5; 4,5)	
Wiek w momencie rozpoznania choroby#	Średnia (SD) [lata]##	4,98 (1,41)	
	Mediana (zakres) [lata]##	4,8 (2,9; 9,8)	
Liczba chorych		■	
Mężczyźni, n (%)		■	
Wiek w momencie włączenia do badania	Średnia (SD) [lata]	■	
	Mediana (zakres) [lata]	■	
Wynik w skali ML CLN2 w momencie rozpoczęcia leczenia, n (%)	6	■	
	5	■	
	4	■	
	3	■	
	2	■	
	1	■	

Baza DEM-CHILD (publikacja Nickel 2018, Schulz 2018, raport EMA 2017, [26, 28, 29, 30]) *		
Genotyp, n (%)	Dwa allele c.622C>T	██████
	Dwa allele c.509-1G>C	██████
	c.622C>T, c.509-1G>C	██████
	c.622C>T i inna	██████
	c.622C>T i brak danych	██████
	c.509-1G>C i inna	██████
	Dwa rzadko występujące allele	██████
INTERWENCJA		
Zarówno w publikacji Schulz 2018, jak i w raporcie EMA 2017 nie podano informacji na temat terapii stosowanych u chorych. Jednakże warto podkreślić, iż są to chorzy z historycznej grupy kontrolnej (opis naturalnego przebiegu choroby), leczeni objawowo, tj. podawano leki zgodnie z występującymi objawami choroby. Należy zatem przyjąć, iż chorzy otrzymywali BSC, zgodnie z praktyką kliniczną w danym ośrodku.		
PUNKTY KOŃCOWE		
Punkty końcowe uwzględnione w analizie – punkty końcowe spójne z wynikami dla grupy CER z badania Schulz 2018:		
<ul style="list-style-type: none"> ⊕ odpowiedź na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> ⊙ częstość występowania odpowiedzi na leczenie; ⊙ czas do progresji choroby; ⊙ zmiana wyniku w skali CLN2. 		
Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:		
<ul style="list-style-type: none"> ⊕ brak. 		

*dane na temat naturalnego przebiegu choroby (dane dla 2 kohort DEM-CHILD i WCMC), stanowiące podstawę do utworzenia historycznej grupy kontrolnej zostały opisane w publikacji Nickel 2018, natomiast szczegółowe dane na temat historycznej grupy kontrolnej przedstawiono na podstawie publikacji Schulz 2018, raportu EMA 2017 i ██████████

**w kohorcie DEM-CHILD pierwszymi objawami były: drgawki – 52 (70,3%), utrudnienia mowy – 42 (56,8%), utrudnienia motoryczne – 30 (40,5%), zaburzenia behawioralne – 12 (16,2%) oraz demencja – 7 (9,5%)

***mediana wieku [mies.] w momencie wystąpienia pierwszych objawów choroby była zbliżona niezależnie od występującej mutacji: mutacje na obu allelach c.622C>T i c.509-1G>C – 32,0 (IQR: 24,0; 36,0); 2 mutacje na jednym allelu c.622C>T lub c.509-1G>C: 36,0 (IQR: 26,0; 42,0); brak 2 najczęściej występujących mutacji – 28,5 (IQR: 24,0; 40,0)

^mediana wieku [mies.] w momencie wystąpienia pierwszych drgawek różniła się w zależności od występującej mutacji: mutacja homozygotyczna lub heterozygotyczna na obu allelach c.622C>T i c.509-1G>C – 36,0 (IQR: 34,0; 42,0); mutacja heterozygotyczna oraz inna nieczęsta mutacja: 39,0 (IQR: 36,0; 44,0); brak 2 najczęściej występujących mutacji – 41,0 (IQR: 36,0; 46,0)

^^mediana wieku [mies.] w momencie rozpoznania choroby w zależności od występującej mutacji: mutacja homozygotyczna lub heterozygotyczna na obu allelach c.622C>T i c.509-1G>C – 52,0 (IQR: 45,0; 57,0); mutacja heterozygotyczna oraz inna nieczęsta mutacja: 56,0 (IQR: 49,0; 69,0); brak 2 najczęściej występujących mutacji – 56,0 (IQR: 49,0; 62,5)

^^^dane demograficzne dla chorych zakwalifikowanych do historycznej grupy kontrolnej; w publikacji Schulz 2018 oraz w raporcie EMA 2017 nie odnaleziono szczegółowych informacji na temat charakterystyki wstępnej chorych (dane demograficzne), pozwalających m.in. na określenie nasilenia objawów choroby ██████████

###informacja o wieku w momencie rozpoczęcia i rozpoznania choroby była dostępna tylko dla 32 z 41 włączonych chorych

7.6. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 46.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>NIHR 2015</i> [35]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.
<i>Markham 2017</i> [34]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy.

7.7. Skale oceny jakości badań

Tabela 47.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 48.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 49.
Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> – badanie z randomizacją = jakość wysoka – badanie obserwacyjne = jakość niska – jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania – ważna niezgodność wyników (–1) – umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych – nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1)

– duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (–1)
Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo <0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1) – bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo <0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2) – wykazanie zależności efektu od dawki (+1) – wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)

Tabela 50.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

-
- ¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;
- ² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;
- ³ Kontrolowana próba kliniczna;
- ⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;
- ⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania
-

7.8. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

Tabela 51.
Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji, [mies.]	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
GRADE: jakość danych –, waga punktu końcowego –								

Tabela 52.
Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji, mediana [mies.]	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
		Średnia, (SD)	N	Średnia, (SD)	N		
GRADE: jakość danych –, waga punktu końcowego							

7.9. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań






Tabela 53.

Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	TAK Rozdział 3.3 i 3.4
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	TAK Rozdział 3.3.3
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	TAK Rozdział 3.8
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	TAK Rozdział 3.4.3
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	TAK Rozdział 7.3 i 7.4
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	TAK Rozdział 3.3.3, 3.4.3 i 7.6
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemiejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	TAK Rozdział 3.6.1, 7.5

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	TAK Rozdział 3.6.1, 7.5
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	TAK Rozdział 3.6.1, 7.5
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	TAK Rozdział 3.6.1, 7.5
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	TAK Rozdział 3.6.1, 7.5
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	TAK Rozdział 7.5
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	TAK Rozdział 7.5
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	TAK Rozdział 7.5
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	TAK Rozdział 3.8, 3.9, 3.10 i 3.11, 3.12, 7.1
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	TAK Rozdział 3.14

8. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I	22
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II	26
Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do analizy	36
Tabela 4 Różnice zapisu kryteriów zmodyfikowanej skali ML CLN (grupa badana) oraz oryginalnej skali Hamburgskiej CLN2 (historyczna grupa kontrolna)	40
Tabela 5. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy	42
	
	49
Tabela 7. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	54
Tabela 8. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w skali ML CLN2 w porównaniu z historyczną grupą kontrolną	59
	
	
	60
Tabela 10. Czas do progresji choroby (wg skali ML CLN2) w porównaniu z historyczną grupą kontrolną (brak dopasowania chorych)	62
Tabela 11. Zmiana średniego wyniku w skali CLN2 względem wartości początkowych w porównaniu z historyczną grupą kontrolną dopasowaną w stosunku 1:1 (wyniki dla populacji ITT z badania Schulz 2018)	63
Tabela 12. Zmiana średniego wyniku w skali CLN2 względem wartości początkowych w porównaniu z historyczną grupą kontrolną (brak dopasowania chorych)	66
Tabela 13. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w skali ML CLN2	69

[REDACTED]	70
[REDACTED]	72
[REDACTED]	73
Tabela 17. Zmiana objętości mózgu w obrazie MRI względem wartości początkowych	76
[REDACTED]	79
[REDACTED]	80
[REDACTED]	81
[REDACTED]	81
Tabela 22. Częstość występowania zgonów	82
[REDACTED]	83
Tabela 24. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	84
Tabela 25. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania związanych z nadwrażliwością	88
Tabela 26. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania związanych z urządzeniem dokomorowym	91
[REDACTED]	93
Tabela 28. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	95
Tabela 29. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Brineura®	106
Tabela 30. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych CER	110

<u>Tabela 31. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w skali ML CLN2 w porównaniu z historyczną grupą kontrolną dopasowaną w stosunku 1:1 (wyniki dla populacji ITT z badania Schulz 2018)</u>	126
<u>Tabela 32. Zmiana średniego wyniku w skali CLN2 względem wartości początkowych w porównaniu z historyczną grupą kontrolną dopasowaną w stosunku 1:1 (wyniki dla populacji ITT z badania Schulz 2018)</u>	128
<u>Tabela 33. Zmiana średniego wyniku w skali CLN2 względem wartości początkowych w porównaniu z historyczną grupą kontrolną (brak dopasowania chorych)</u>	129
<u>Tabela 34. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w skali ML CLN2</u>	130
<u>Tabela 35. Zmiana średniego wyniku w skali ML CLN2 względem wartości początkowych</u>	131
<u>Tabela 36. Zmiana objętości mózgu w obrazie MRI względem wartości początkowych</u>	132
<u>Tabela 37. Zmiana jakości życia względem wartości początkowych</u>	135
<u>Tabela 38. Częstość występowania działań niepożądanych</u>	137
<u>Tabela 39. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania występujących w czasie i bezpośrednio po infuzji</u>	139
<u>Tabela 40. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania związanych ze stanem padaczkowym</u>	140
<u>Tabela 41. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania związanych zaburzeniami układu nerwowego</u>	141
<u>Tabela 42. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych</u>	141
<u>Tabela 43. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dotyczące stosowania CER u chorych na CLN2</u>	145
<u>Tabela 44. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap</u>	147
<u>Tabela 45. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych</u>	147

Tabela 46. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap	158
Tabela 47. Kryteria Cook	159
Tabela 48. Ocena jakości danych wg skali NICE	159
Tabela 49. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE	159
Tabela 50. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹	160
Tabela 51. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych	162
Tabela 52. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych	162
Tabela 53. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	163

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I	24
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II	31
Rysunek 3 Analiza Kaplana-Meier’a przeżycia dla 53 chorych z bazy DEM-CHILD	56
Rysunek 4 Zmiana wyniku w skali ML CLN2 dla 41 chorych z bazy DEM-CHILD	57

10. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, 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
3. Brzezińska K., Ziaja M., *Struktura i funkcje bariery krew-mózgu*, Postępy biologii komórki 2012, 39 (1): 84-99
4. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*, Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)
5. Cook D. J., Mulrow C. D., Haynes R. B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126 (5): 376-80
6. 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
7. [REDACTED]
8. Food and Drug Administration, *Statistical Review and Evaluation Brineura (cerliponase alfa) Injection*, 2017, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761052Orig1s000StatR.pdf (data dostępu: 10.10.2018 r.)
9. 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
10. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, BMJ 2004; 328:1490
11. Higgins J. P. T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, www.handbook.cochrane.org (data dostępu 10.10.2018 r.)
12. 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
13. 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
 14. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D. G., *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement*, PLoS Med 2009, 6 (7), <http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&type=printable> (data dostępu: 10.10.2018 r.)
 15. Payakachat N., Ali M., Tilford J., *Can The EQ-5D Detect Meaningful Change? A Systematic Review*, Pharmacoeconomics 2015, 33 (11): 1137-1154
 16. Quality assessment for Case series, *Formularz NICE*, <https://www.nice.org.uk/guidance/NG45> (data dostępu 10.10.2018 r.)
 17. *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*
 18. Shankar G., Arkin S., Cocea L. I in., *Assessment and Reporting of the Clinical Immunogenicity of Therapeutic Proteins and Peptides Harmonized Terminology and Tactical Recommendations*, The AAPS Journal 2014, 16 (4): 658-673
 19. Strona internetowa CLN2connection, <https://www.cln2connection.com/en-uk/> (data dostępu: 10.10.2018 r.)
 20. Strona internetowa Our Promise to Nicholas Foundation, *Symptoms*, <http://ourpromisetonicholas.com/about-batten-disease/> (data dostępu: 10.10.2018 r.)
 21. Turska W., Skowron A., *Metodyka oceny jakości życia*, Farm Pol 2009, 65 (8): 572-580
 22. *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
 23. van Reenen m., Janssen B., *EQ-5D-5L User Guide, version 2.1. 2015*, https://euroqol.org/wp-content/uploads/2016/09/EQ-5D-5L_UserGuide_2015.pdf (data dostępu: 10.10.2018 r.)

24. 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
25. Williams R. E., Adams H. R., Blohm M. i in., *Management Strategies for CLN2 Disease*, *Pediatr Neurol* 2017, 69: 102-112

Badania włączone do analizy:



26. Cherukuri A., Cahan H., Hart G. et al. *Immunogenicity to cerliponase alfa intracerebroventricular enzyme replacement therapy for CLN2 disease: Results from a Phase 1/2 study*, *Clinical Immunology* 2018, 197: 68-76
27. European Medicines Agency, *Assessment report Brineura*, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004065/WC500229800.pdf (data dostępu: 10.10.2018 r.)
28. 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
29. Schulz A., Temitayo A., Specchio N. i in., *Study of Intraventricular Cerliponase Alfa for CLN2 Disease*, *N Engl J Med* 2018, 378: 1898-1907

Dodatkowe bezpieczeństwo:

30. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Brineura®*, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brineura-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 28.03.2019 r.)
31. Dane zgłoszone do Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, <http://www.adrreports.eu/pl/> (data dostępu: 10.10.2018 r.)
32. Food and Drug Administration, *Highlights of prescribing information: Brineura*, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761052lbl.pdf (data dostępu: 10.10.2018 r.)

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów:

33. Markham A., *Cerliponase Alfa: First Global Approval*, *Drugs* 2017, 77 (11): 1247-1249

34. National Institute for Health Research, *Cerliponase alfa for neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2 disease)*, Horizon Scanning Research & Intelligence Centre, University of Birmingham 2015
