



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

---

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Brineura (cerliponaza alfa)  
w ramach programu lekowego:  
Leczenie lipofuscynozy neuronalnej typu 2  
(ICD-10: E75.4)**  
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.6.2019

Data ukończenia: 26 kwietnia 2019

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (BioMarin International Limited).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem BioMarin International Limited o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** BioMarin International Limited

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ADRReports</b>	europańska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ang. European database of suspected adverse drug reaction reports)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>ALAT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>APD</b>	analiza problemu decyzyjnego
<b>ASMR</b>	ocena korzyści terapeutycznych (fr. Amelioration du Service Medical Rendu)
<b>AspAT</b>	aminotransferaza asparaginianowa
<b>ATC</b>	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
<b>AW</b>	analiza wrażliwości
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>bd</b>	brak danych
<b>BSC</b>	najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CER, BMN 190, BMN190, BMN-190</b>	cerliponaza alfa
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>Ci-MPR, M6P/IGF2</b>	niezależny od kationu receptor mannozo-6-fosforanu (ang. cation-independent mannose 6-phosphate receptor), znany też jako M6P/IGF2 (ang. Mannose-6- Phosphate/Insulin-like Growth Factor 2 Receptor)
<b>CLN</b>	ceroidolipofuscynoza neuronalna (ang. neuronal ceroid lipofuscinosis)
<b>CLN2, NCL2</b>	ceroidolipofuscynoza neuronalna typu 2 (ang. late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis type 2)
<b>CLN2 QoL</b>	kwestionariusz oceny jakości życia w CLN2 (ang. CLN2 Quality of Life Questionnaire)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
<b>DEM-CHILD</b>	baza danych pacjentów
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>DN</b>	działania niepożądane
<b>DSM</b>	Departament do Spraw Służb Mundurowych
<b>DSOZ</b>	Departament Świadczeń Opieki Zdrowotnej
<b>EEG</b>	elektroencefalografia
<b>EFTA</b>	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. European Free Trade Association)
<b>EKG</b>	elektrokardiografia
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>EQ VAS</b>	wizualna skala analogowa kwestionariusza EQ-5D (ang. Euro-Quality Visual Analogue Scale)
<b>EQ-5D-5L</b>	kwestionariusz oceny jakości życia (ang. 5-level Euro-Quality of Life Questionnaire version) życia EuroQoL-5D wersja 5L
<b>ERG</b>	elektroretinogram

<b>EURD</b>	wykaz unijnych dat referencyjnych (ang. European Union Reference Dates)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>PedsQL GCS</b>	formularz - pediatryczny model jakości życia wersja 4.0 (ang. PedsQL Generic Core Scales Version 4.0)
<b>GUMed</b>	Gdański Uniwersytet Medyczny
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
<b>IPCZD</b>	Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>IS</b>	istotne statystycznie
<b>ITT</b>	wyniki w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intention to treat)
<b>JGP</b>	jednorodne grupy pacjentów
<b>K+</b>	potas
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>LSDP</b>	program dotyczący finansowania leków ratujących życie (ang. Life Saving Drugs Program)
<b>MD</b>	różnica średnich (ang. mean difference)
<b>MeSH</b>	system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce (ang. Medical Subject Headings)
<b>ML CLN2</b>	skala CLN2 oceniająca funkcje motoryczne i językowe (ang. motor-language CLN2 scale)
<b>MLV CLN2</b>	skala CLN2 oceniająca funkcje motoryczne, językowe i wzrokowe (ang. motor-language-vision CLN2 scale)
<b>MRI, RM</b>	rezonans magnetyczny (ang. magnetic resonance imaging)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>N</b>	liczba pacjentów w grupie / badaniu
<b>n</b>	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NLPZ</b>	niesteroidowe leki przeciwzapalne
<b>NO</b>	nie osiągnięto
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
<b>P+</b>	fosfor
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee

<b>PBS</b>	System Przywilejów Farmaceutycznych, system refundacji leków w Australii (ang. pharmaceutical benefits scheme)
<b>PedsQL</b>	pediatryczny model jakości życia (ang. The Pediatric Quality of Life Model)
<b>PedsQL FIM</b>	kwestionariusz oceny wpływu choroby na rodzinę pacjenta (ang. PedsQL Family Impact Module Version 2.0)
<b>PICO</b>	populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, typ badań (ang. population, intervention, comparator, outcomes, study design)
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PL</b>	program lekowy
<b>PMR</b>	płyn mózgowo-rdzeniowy
<b>POChP</b>	przewlekła obturacyjna choroba płuc
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>rhTPP1</b>	rekombinowana ludzka tripeptydylopeptydaza 1 (ang. ang. recombinant human tripeptidyl peptidase-1)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TK</b>	osiowa tomografia komputerowa mózgu
<b>TPP1</b>	enzym tripeptydylo-peptydaza 1 (ang. tripeptidyl peptidase 1)
<b>UE</b>	Unia Europejska
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
<b>WCMC</b>	baza Uniwersytetu Weill Cornell w Nowym Jorku (ang. Weill Cornell Medical College)
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
<b>ZN</b>	zdarzenia niepożądane

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	13
3.2. Problem zdrowotny .....	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	16
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	17
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	17
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>19</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	19
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	19
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	22
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	22
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	23
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	24
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	25
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	25
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	25
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	25
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	28
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	31
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	31

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	31
4.3.	Komentarz Agencji .....	31
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>33</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	33
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	33
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	34
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	36
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	36
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	37
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	37
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	39
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	40
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	40
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	41
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	41
5.4.	Komentarz Agencji .....	41
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>42</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	42
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	42
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	42
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	44
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	45
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	46
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	47
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	49
6.4.	Komentarz Agencji .....	49
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>50</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>51</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>52</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>54</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>55</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>58</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>59</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>60</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>62</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 21.02.2019  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.3928.2018.10.PB

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Brineura (cerliponaza alfa) roztwór do infuzji, 150 mg/5 ml, 300 mg, 2 fiol. 5 ml + 1 fiol. 5 ml roztw., przepłukującego, kod EAN 5909991350994
  - Wnioskowane wskazanie:  
zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie lipofuscynozy neuronalnej typu 2 (ICD-10: E75.4)”
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- 
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK      \_ NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
  - inne: analiza problemu decyzyjnego
- 

Podmiot odpowiedzialny

BioMarin International Limited

Shanbally, Ringaskiddy

County Cork

Irlandia

---

Wnioskodawca

BioMarin International Limited

2 Grand Canal Square, 6th Floor,

Dublin, 2, Ireland

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 21.02.2019 r., znak PLR.4600.3928.2018.10.PB (data wpływu do AOTMiT 21.02.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2017 poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Brineura (cerliponaza alfa) roztwór do infuzji, 150 mg/5 ml, 300 mg, 2 fiol. 5 ml + 1 fiol. 5 ml roztw., przepłukującego, kod EAN 5909991350994, w ramach programu lekowego: „Leczenie lipofuscynozy neuronalnej typu 2 (ICD-10: E75.4)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 15.03.2019 r., znak OT.4331.6.2019.JM.KP.ALW.KMu.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 07.04.2019 pismem znak PLR.4600.3928.2018.14.MS z dnia 05.04.2019.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Brineura (cerliponaza alfa) stosowanego w leczeniu lipofuscynozy neuronalnej typu 2 (ICD-10: E75.4), [REDACTED], Warszawa 05.04.2019, wersja 1.1;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Brineura (cerliponaza alfa) stosowanego w leczeniu lipofuscynozy neuronalnej typu 2 (ICD-10: E75.4), [REDACTED], Warszawa 05.04.2019, wersja 1.1;
- Analiza ekonomiczna dla leku Brineura (cerliponaza alfa) stosowanego w leczeniu lipofuscynozy neuronalnej typu 2 (ICD-10: E75.4), [REDACTED], Warszawa 05.04.2019, wersja 1.1;
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Brineura (cerliponaza alfa) stosowanego w leczeniu lipofuscynozy neuronalnej typu 2 (ICD-10: E75.4), [REDACTED], Warszawa 05.04.2019, wersja 1.1;
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Brineura (cerliponaza alfa) stosowanego w leczeniu lipofuscynozy neuronalnej typu 2 (ICD-10: E75.4), [REDACTED] Warszawa 05.04.2019, wersja 1.1.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Brineura (cerliponaza alfa) roztwór do infuzji, 150 mg/5 ml, 300 mg, 2 fiol. 5 ml + 1 fiol. 5 ml roztw., przepłukującego, kod EAN 5909991350994;															
<b>Kod ATC</b>	A16 AB 17 (inne leki stosowane w chorobach przewodu pokarmowego i zaburzeniach metabolizmu, enzymy, cerliponaza alfa)															
<b>Substancja czynna</b>	cerliponaza alfa															
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Zgodne z kryteriami włączenia do programu lekowego „Leczenie lipofuscynozy neuronalnej typu 2 (ICD-10: E75.4)”															
<b>Dawkowanie</b>	<p>Produkt leczniczy Brineura może być podawany wyłącznie przez odpowiednio przeszkolony personel medyczny, znający techniki podawania leków do komory mózgowej, w placówkach opieki medycznej.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Zalecana dawka to 300 mg cerliponazy alfa, podawanej w infuzji do komory mózgowej raz na dwa tygodnie.</p> <p>W przypadku pacjentów w wieku poniżej 2 lat, zaleca się mniejsze dawki, patrz poniżej punkt <i>Dzieci i młodzież</i>.</p> <p>Zaleca się podanie leków przeciwhistaminowych, wraz z lekami przeciwgorączkowymi lub bez, na 30–60 minut przed rozpoczęciem infuzji.</p> <p>Długotrwałe leczenie powinno być regularnie oceniane klinicznie, aby upewnić się, że korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla poszczególnych pacjentów.</p> <p><u>Dostosowanie dawki</u></p> <p>Może być konieczne rozważenie dostosowania dawki u pacjentów, którzy nie tolerują infuzji. Można zmniejszyć dawkę o 50% i (lub) zmniejszyć szybkość infuzji.</p> <p>Jeśli infuzja została przerwana na skutek reakcji alergicznej, należy ją wznowić, przy czym szybkość infuzji należy zredukować do około 1/2 szybkości, przy której wystąpiła reakcja alergiczna.</p> <p>Infuzję należy przerwać i (lub) zwolnić szybkość infuzji u pacjentów, u których w ocenie lekarza leczącego, mógł wystąpić wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego podczas infuzji, na podstawie objawów, takich jak bóle głowy, nudności, wymioty lub obniżenie stanu psychicznego. Te środki ostrożności są szczególnie istotne w przypadku pacjentów w wieku poniżej 3 lat.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Brineura u dzieci w wieku poniżej 3 lat. Dostępne dane dla dzieci w wieku 2 lat są ograniczone. Nie istnieją żadne dane kliniczne dotyczące dzieci w wieku poniżej 2 lat. Dawkowanie zaproponowane dla dzieci w wieku poniżej 2 lat oszacowano na podstawie masy mózgu.</p> <p>W badaniach klinicznych rozpoczynano leczenie produktem leczniczym Brineura dzieci w wieku 2 do 8 lat. Dostępne dane kliniczne dotyczące dzieci w wieku powyżej 8 lat są ograniczone. Leczenie powinno opierać się na ocenie korzyści i ryzyka u konkretnego pacjenta, dokonanej przez lekarza.</p> <p>Dawkowanie jest zależne od wieku pacjentów w czasie leczenia i wymaga odpowiedniego dostosowywania (patrz tabela 2). W przypadku pacjentów w wieku poniżej 3 lat, zalecana dawka jest określona na podstawie dawek stosowanych w prowadzonym badaniu klinicznym 190-203.</p> <p><b>Tabela 2: Dawka i objętość produktu leczniczego Brineura</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Grupy wiekowe</th> <th>Całkowita dawka podawana co drugi tydzień (mg)</th> <th>Objętość roztworu produktu leczniczego Brineura (ml)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Od urodzenia do &lt; 6 miesięcy</td> <td>100</td> <td>3,3</td> </tr> <tr> <td>Od 6 miesięcy do &lt; 1 roku</td> <td>150</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Od 1 roku do &lt; 2 lat</td> <td>200 (pierwsze 4 dawki) 300 (kolejne dawki)</td> <td>6,7 (pierwsze 4 dawki) 10 (kolejne dawki)</td> </tr> <tr> <td>2 lata i powyżej</td> <td>300</td> <td>10</td> </tr> </tbody> </table>	Grupy wiekowe	Całkowita dawka podawana co drugi tydzień (mg)	Objętość roztworu produktu leczniczego Brineura (ml)	Od urodzenia do < 6 miesięcy	100	3,3	Od 6 miesięcy do < 1 roku	150	5	Od 1 roku do < 2 lat	200 (pierwsze 4 dawki) 300 (kolejne dawki)	6,7 (pierwsze 4 dawki) 10 (kolejne dawki)	2 lata i powyżej	300	10
Grupy wiekowe	Całkowita dawka podawana co drugi tydzień (mg)	Objętość roztworu produktu leczniczego Brineura (ml)														
Od urodzenia do < 6 miesięcy	100	3,3														
Od 6 miesięcy do < 1 roku	150	5														
Od 1 roku do < 2 lat	200 (pierwsze 4 dawki) 300 (kolejne dawki)	6,7 (pierwsze 4 dawki) 10 (kolejne dawki)														
2 lata i powyżej	300	10														
<b>Droga podania</b>	<u>Sposób podawania</u> Podanie do komory mózgowej.															

	<p><i>Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego</i></p> <p>Należy ściśle przestrzegać zasad aseptyki w trakcie przygotowywania i podawania.</p> <p>Produkt leczniczy Brineura i roztwór przeplukujący należy podawać tylko do komory mózgowej. Wszystkie fioleki produktu leczniczego Brineura i roztworu przeplukującego są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku.</p> <p>Produkt leczniczy Brineura podaje się do płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) przez infuzję za pomocą wszczepionego chirurgicznie zbiornika i cewki (urządzenie podające do komory mózgowej). Urządzenie podające do komory mózgowej należy wszczepić przed pierwszą infuzją. Wszczepione urządzenie podające do komory mózgowej powinno zapewniać dostęp do komór mózgowych w celu podania produktu leczniczego.</p> <p>Po podaniu infuzji produktu leczniczego Brineura, należy użyć obliczonej ilości roztworu przeplukującego do przepłukania zestawu infuzyjnego oraz urządzenia podającego do komory mózgowej, aby podać pełną dawkę produktu leczniczego Brineura i zapewnić drożność urządzenia podającego do komory mózgowej. Fiolki z produktem leczniczym Brineura i roztworem przeplukującym należy rozmrozić przed podaniem. Szybkość infuzji produktu leczniczego Brineura i roztworu przeplukującego to 2,5 ml na godzinę. Całkowity czas infuzji produktu leczniczego Brineura i roztworu przeplukującego wynosi około od 2 do 4,5 godzin, w zależności od dawki i objętości.</p>
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Cerliponaza alfa jest rekombinowaną formą ludzkiej tripeptydylopeptydazy 1 (rhTPP1). Cerliponaza alfa to proteolityczny, nieaktywny proenzym (zymogen), który jest aktywowany w lizosomie. Cerliponaza alfa jest pobierana przez komórki docelowe i przenoszona do lizosomów przez niezależny od kationu receptor mannozo-6-fosforanu (Ci-MPR, znany również jako receptor M6P/IGF2). Profil glikozylacji cerliponazy alfa powoduje spójny wychwyty komórkowy i skierowanie do lizosomu w celu aktywacji.</p> <p>Aktywowany enzym proteolityczny (rhTPP1) rozszczepia tripeptydy z N-końca docelowego białka bez określonej swoistości substratowej. Nieodpowiednie stężenie TPP1 powoduje chorobę CLN2, która prowadzi do neurodegeneracji, utraty funkcji neurologicznych i śmierci w dzieciństwie.</p>

Źródło: ChPL Brineura

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	z dnia 30 maja 2017 r. (rejestracja centralna)
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy Brineura jest wskazany do leczenia ceroidolipofuscynozy neuronalnej typu 2 (CLN2) choroby, znanej również jako niedobór tripeptydylo-peptydazy 1 (TPP1).
<b>Status leku sierocego</b>	z dnia 12 marca 2013 r. - leczenie chorych z CLN2
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	<p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p>
<b>Szczególne zobowiązania po wprowadzeniu do obrotu</b>	Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku Brineura zostało udzielone w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach (zgodnie z art. 14 ust. 8 rozporządzenia (WE) nr 726/2004). Podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany do dostarczenia określonych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania cerliponazy alfa.

Źródło: ChPL Brineura EMA (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/brineura>, dostęp: 24.04.2019)

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Brineura we wnioskowanym wskazaniu jest po raz pierwszy przedmiotem oceny Agencji

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	
-------------------------------------	--

<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	program lekowy
<b>Poziom odpłatności</b>	bezpłatny
<b>Grupa limitowa</b>	nowa grupa limitowa
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	

### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Zgodne z kryteriami włączenia do programu lekowego
<b>Kryteria kwalifikacji</b>	
<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	
<b>Kryteria wyłączenia</b>	4)
<b>Badania przy kwalifikacji</b>	

	<p>[Redacted text]</p> <p>10)</p>
Monitorowanie leczenia	<p>[Redacted text]</p> <p>2.</p>

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy włączenia do refundacji produktu leczniczego Brineura w ramach programu lekowego „Leczenie lipofuscynozy neuronalnej typu 2 (ICD-10: E 75.4).

Analizy przedłożone przez wnioskodawcę obejmują populację docelową zgodną z zapisami zaproponowanego programu lekowego. Ponadto, populacja wnioskowana jest zgodna ze wskazaniem zarejestrowanym produktu Brineura. Przy czym, warto zauważyć, że aktualnie nie ma dostępnych dowodów dla dzieci w wieku poniżej 2 r.ż. (dla których zgodnie z ChPL, zaleca się zmniejszenie dawki).

Produkt leczniczy Brineura ma być dostępny w ramach programu lekowego, co pozwoli na włączenie/wyłączenie z niego dokładnie określonej populacji, która potencjalnie może osiągnąć największą korzyść z jego stosowania oraz ogranicza możliwości jego nadużywania. Program lekowy umożliwia także systematyczne monitorowanie leczenia. Ze względu na kategorię dostępności refundacyjnej lek, jak i większość świadczeń realizowanych w ramach programu lekowego, będą bezpłatne dla pacjenta.

Wnioskodawca proponuje finansowanie leku w ramach nowej grupy limitowej, a zaproponowany przez wnioskodawcę RSS jest możliwy do wprowadzenia.

Eksperti kliniczni, ankietowani przez Agencję jako potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii lekowej wskazali:

- „członkowie zespołu obsługujący terapię muszą być opłacani” (dr Emich-Widera);
- „ze względu na to, że ceroidolipofuscynoza t. II jest chorobą ultra-rzadką konieczne dla jej skutecznego leczenia jest szybkie rozpoznanie, co nie zawsze jest łatwe (prof. Mazurkiewicz-Beldzińska);
- „z punktu widzenia medycznego – jedynie trudność z ustaleniem liczby żyjących pacjentów zachorowania 2-4 l., zgon +/- 10 l.” (prof. Szczepanik).

Eksperti kliniczni, ankietowani przez Agencję wskazali następujące rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów z wnioskowanej populacji:

- „Metoda proponowana jest jedyną do tej pory, ale wymaga wysokich nakładów finansowych jak w innych chorobach ultrarazadkich. Pacjentów do leczenia w Polsce w chwili obecnej jest poniżej 10.” (dr Emich-Widera);
- „Refundacja i rejestracja<sup>1</sup> BRINEURY w Polsce” (prof. Mazurkiewicz-Bełdzińska);
- „1) wprowadzenie terapii cerliponazą – alfa lub terapii genowej; 2) szybka diagnostyka genetyczna” (prof. Szczepanik).

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Lipofuscynoza neuronalna typu 2 (ang. *late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis type 2*, CLN2), zwana również chorobą Jansky'ego-Bielschowsky'ego, jest rzadką lizosomalną chorobą spichrzeniową z grupy ceroidolipofuscynoz neuronalnych. Jest to grupa uwarunkowanych genetycznie chorób ośrodkowego układu nerwowego, w których patogenezie odgrywa rolę nadmierne spichrzenie ceroidu i lipofuscyny w lizosomach. Stanowią jedną z najczęstszych uwarunkowanych genetycznie chorób metabolicznych układu nerwowego w wieku dziecięcym.

[Kmieć 2007, Sommerfelt 2017, Williams 2017]

### Epidemiologia

Nie ma opublikowanych polskich danych epidemiologicznych dotyczących występowania CLN2. Odnalezione w literaturze wartości wskaźnika zapadalności wynoszą 0,15-0,9/100 000 żywych urodzeń, natomiast wartości wskaźnika chorobowości wynoszą 0,6-0,7/1 000 000 żywych urodzeń dla różnych krajów europejskich (Portugalia, Wielka Brytania, Niemcy, Szwecja).

[Williams 2017]

### Obraz kliniczny i rokowanie

W okresie od 1 do 1,5 roku, od pojawienia się pierwszych objawów choroby, u pacjentów diagnozuje się: zahamowanie rozwoju psychoruchowego, napady padaczkowe, ataksję, mioklonie, zanik mowy, zaburzenia widzenia, zanik funkcji chodu. W dalszym etapie postępu choroby zanika kontakt słowno-emocjonalny, wzrokowy, pojawiają się trudności w karmieniu i we wchłanianiu (następuje znaczny ubytek masy ciała), następuje uogólniony zanik mięśni i wyniszczenie somatyczne. Powoli dochodzi do stanu odkorowania w wieku 6-8 lat. Zgon chorych na tę chorobę następuje najczęściej między 6 a 12 r.ż.

Wczesnymi objawami CLN2 są napady padaczkowe o różnej etiologii. Najczęściej pierwszy ma charakter napadu uogólnionego toniczno-klonicznego, rzadziej połowicznego lub miokloniczno- atonicznego, w wieku 3 lat. Powyżej 4 r.ż. u dzieci występują głównie napady o typie miokloniczno-atonicznym i często rozpoznaje się zespół padaczkowy Lennox-Gastauta oporny na leki. Morfologia napadów padaczkowych ulega zmianie w czasie rozwoju choroby. W okresie kolejnych kilkunastu miesięcy obserwuje się stałe klinicznie napady miokloniczne, które stają się jedynym typem napadów u dzieci powyżej 7 r.ż.

Następnym, jednoczasowym, głównym objawem klinicznym jest zahamowanie rozwoju psychoruchowego, poprzedzone zawsze mieszanymi zaburzeniami emocjonalnymi o różnym stopniu nasilenia w wieku 2-3 lat. Zaburzenia procesów emocjonalnych w 1 i 2 r.ż. to nadpobudliwość psychoruchowa, osłabienie kontroli emocji, łatwa drażliwość i wybuchy złości. Opisane objawy nadpobudliwości psychoruchowej wiążą się wyraźnie z obserwowanym przez najbliższe otoczenie i rodziców zahamowaniem rozwoju psychoruchowego i umysłowego o tak szybkim przebiegu, że można je określić ostrą psychodegradacją. Stopniowo dochodzi do zupełnego zaniku prawidłowo wcześniej rozwiniętej mowy u wszystkich dzieci w wieku 4-5 lat.

Kolejnym objawem choroby, pojawiającym się w wieku 3-4 lat, jest ataksja, polegająca na niezborności ruchowej i zaburzeniach równowagi. Ten dość widoczny objaw kliniczny maskowany jest często miokloniami i zespołem piramidowym. W wieku 4-5 lat najczęściej dzieci już nie potrafią samodzielnie chodzić.

Bardzo ważnym i szybko rozwijającym się objawem klinicznym są zaburzenia widzenia, w miarę upływu czasu prowadzące do ślepoty, która w ewidentny sposób jeszcze bardziej upośledza psychoruchowo dziecko. Pierwsze zaburzenia wzroku pojawiają się w wieku 3,5-5 lat, natomiast pełna ślepota jest rozpoznawana w wieku 5-6 lat.

<sup>1</sup> Komentarz analityka Agencji: Brineura jest zarejestrowana centralnie, co oznacza zarejestrowanie produktu leczniczego również w Polsce.

Z uwagi na narastające zaburzenia wzrokowe, u dzieci występują trudności w nawiązywaniu kontaktów społecznych, negatywizm i wycofywanie się z kontaktów z rówieśnikami, co łącznie z postępującym zanikiem mowy przypomina cechy zachowań autystycznych.

[Kmieć 2007, Sommerfelt 2017, Williams 2017]

### Diagnostyka

Prawidłowa diagnostyka choroby następuje zwykle po 2-3 latach od wystąpienia jej pierwszych objawów. W celu potwierdzenia rozpoznania CLN2 zaleca się wykonanie badań laboratoryjnych wykazujących deficyt aktywności enzymu TPP1, a następnie badań molekularnych, które umożliwią wykrycie mutacji patogenicznej w każdym allelu genu TPP1/CLN2. Jeżeli wykonanie powyższych badań jest niemożliwe, w celu potwierdzenia diagnozy CLN2 zaleca się wykonanie badania wykazującego deficyt aktywności enzymu TPP1 w leukocytach lub fibroblastach albo wykrycie dwóch mutacji patogenicznych trans w genie TPP1/CLN2.

W diagnozowaniu CLN2 znajdują również zastosowanie: czułe badania neurofizjologiczne (elektroencefalogram (EEG) oraz elektretinogram (ERG)), badania neuroobrazowe (osiowa tomografia komputerowa mózgu (TK) oraz rezonans magnetyczny (RM)), badanie oftalmoskopowe dna oka, badanie ultrastrukturalne wycinka spojówki lub skóry w celu znalezienia nagromadzonego nieprawidłowo materiału spichrzeniowego ceroidolipofuscyny pod postacią ciałek skrętolinijnych,

[Kmieć 2007, Sommerfelt 2017, Williams 2017]

W poniższej tabeli przedstawiono opis skali ML CLN2, wykorzystanej do oceny skuteczności klinicznej cerliponazy alfa (CER) w badaniach klinicznych, uwzględnionych w niniejszej AWA. Opis wszystkich skal wykorzystywanych przy ocenie postępów CLN2 (skala Hamburgska, skala Weill Cornell) znajduje się w APD wnioskodawcy (rozdz. 3.5.3, tab. 1 s. 19-20).

**Tabela 6. Skala ML CLN2**

Funkcja	Wynik	Opis
Funkcje motoryczne	3	Całkowicie prawidłowy chód (nie występuje widoczna ataksja, nie występują upadki patologiczne).
	2	Nieprawidłowy chód. Chory jest w stanie przejść samodzielnie 10 kroków. Częste upadki. Widoczna niezdarność w poruszaniu.
	1	Utrata umiejętności samodzielnego chodzenia lub możliwość jedynie czołgania. Chory nie jest w stanie przejść samodzielnie 10 kroków.
	0	Całkowity brak mobilności (brak możliwości chodzenia lub czołgania).
Funkcje językowe	3	Całkowicie prawidłowe zdolności językowe (dla wieku chorego). Brak odnotowanego pogorszenia zdolności językowych.
	2	Pojawiające się widoczne błędy językowe (pogorszenie w porównaniu z indywidualnymi zdolnościami chorego). Może formułować krótkie zdania wyrażające pomysły, prośby czy potrzeby.
	1	Trudności w zrozumieniu mowy chorego (niewiele zrozumiałych słów).
	0	Chory porozumiewa się w sposób całkowicie niezrozumiały lub w ogóle nie mówi.

[APD Brineura 2019]

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie liczebności populacji pacjentów z lipofuscynozą neuronalną typu 2 (ICD-10: E75.4).

**Tabela 7. Oszacowania liczebności populacji wg ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję**

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
dr hab. n. med. Ewa Emich-Widera Konsultant Krajowa w dziedzinie neurologii dziecięcej	„około 10”	„0-2 na rok”	„4-8”	„Własne IPCZD”

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
dr hab. n. med. Maria Mazurkiewicz-Będziańska prof. nadzw. GUMed Ordynator Kliniki Neurologii Rozwojowej – Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku	„~30”	„~3-4”	„100%”	„szacunek własny”
prof. nadzw. dr hab. n. med. Elżbieta Szczepanik Kierownik Kliniki Neurologii Dzieci i Młodzieży w Warszawie	„nie do oceny (dotąd zdiagnozowano >100, większość nie żyje”	„~0,5:100 000 urodzeń +/- 2”	„2 osoby rocznie”	na podstawie opinii ekspertów (komentarz analityka Agencji)

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę dzieci (<18 r.ż.) z szerszym wskazaniem niż oceniane, czyli z lipofuscynozą neuronalną (różnego typu), którym jako rozpoznanie główne lub współistniejące przypisano ICD-10: E75.4. Poniższe informacje przygotowano w oparciu o dane otrzymane z NFZ (znak pisma: DGL.4450.90.2019.20400.PD, data otrzymania: 08.04.2019).

**Tabela 8. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: E75.4 (lipofuscynozą neuronalną) wg danych NFZ**

Rok	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	styczeń-luty 2019
Liczba pacjentów	1	8	9	10	11	16	20	22	25	27	25	23	13

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Trip Database: <https://www.tripdatabase.com/>
- G.I.N Database <https://www.g-i-n.net/>
- Polskie Towarzystwo Neurologiczne: <https://ptneuro.pl/>
- American Academy of Neurology: <https://www.aan.com/>
- National Institute for Health and Clinical Excellence: <https://www.nice.org.uk/>
- Association of British Neurologists: <https://www.theabn.org/>
- European Paediatric Neurology Society <https://www.epns.info/>
- Child Neurology Society <https://www.childneurologysociety.org/>

Wyszukiwanie przeprowadzono 25 kwietnia 2019 r., w jego wyniku nie odnaleziono żadnych wytycznych oraz rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z CLN2.

#### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W ramach prac nad niniejszą AWA wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano 3 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.



Poniższe opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

**Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych**

Ekspert	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza
dr hab. n. med. Ewa Emich-Widera Konsultant Krajowa w dziedzinie neurologii dziecięcej	„nie ma”	-	-
dr hab. n. med. Maria Mazurkiewicz-Beldzińska prof. nadzw. GUMed Ordynator Kliniki Neurologii Rozwojowej – Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku	„BRAK”	-	-
prof. nadzw. dr hab. n. med. Elżbieta Szczepanik Kierownik Kliniki Neurologii Dzieci i Młodzieży w Warszawie	„nie ma leczenia”		

Wszyscy eksperci jednogłośnie wskazali, że obecnie nie ma terapii, które są stosowane w leczeniu lipofuscynoza neuronalnej t. 2. Dostępne jest wyłącznie leczenie objawowe.

Jeśli chodzi o rozwiązania, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów, eksperci wskazali wprowadzenie terapii cerliponazą alfa (prof. Mazurkiewicz-Beldzińska, prof. Szczepanik), terapii genowej oraz szybkiej diagnostyki genetycznej (prof. Szczepanik).

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu leków refundowanych aktualnie we wskazaniu lipofuscynoza neuronalna typu 2 (ICD-10: E75.4) nie są refundowane żadne technologie medyczne.

Wnioskodawca w rozdz. 3.7.4. APD przedstawił sposób i poziom finansowania przykładowych opcji terapeutycznych w ramach BSC, które mogą być stosowane we wnioskowanym wskazaniu.

Zgodnie z danymi otrzymanymi z NFZ, wśród substancji czynnych znajdujących się w zestawieniu świadczeń aptecznych udzielonych pacjentom z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: E75.4 (lipofuscynoza neuronalna) zrefundowanych przez NFZ w refundacji aptecznej w latach 2005-2019 znajdują się te wymienione przez wnioskodawcę w ramach BSC. Należy jednak zaznaczyć, że ilość substancji czynnych przedstawiona w danych NFZ z uwagi na leczenie dobierane indywidualnie jest dużo szersza.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Aktualnie w Polsce nie jest finansowane żadne przyczynowe leczenie pacjentów z CLN2. Wszystkie leki finansowane w leczeniu tej populacji stanowią leczenie wspomagające (ang. best supportive care, BSC). W analizach wnioskodawcy BSC, które można zastosować we wnioskowanej populacji pacjentów ustalono na podstawie ankiet, przeprowadzonych wśród ekspertów klinicznych. W poniższej tabeli przedstawiono substancje lecznicze stosowane w leczeniu BSC pacjentów z CLN2, które mogą być finansowane w populacji docelowej.

**Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru**

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
		W związku z charakterem aktualnie prowadzonego leczenia pacjentów z CLN2 – indywidualnie dobierane

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
[redacted]	[redacted]	leczenie objawowe, nie jest możliwe jednoznaczne określenie stosowanych w ramach BSC leków. Wskazane przez wnioskodawcę substancje zostały wymienione w danych NFZ dotyczących leczenia pacjentów z CLN, udostępnionych Agencji.
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	

[redacted]

[redacted]

[redacted]

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej (AKL) wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii cerliponazą alfa (CER) u pacjentów z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2 (CLN2).

Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny w dwóch etapach. W pierwszym etapie poszukiwano opracowań wtórnych, tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanalizy. W drugim etapie poszukiwano badań pierwotnych oraz dodatkowych informacji o skuteczności i bezpieczeństwie.

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, dotyczącego odnalezienia badań pierwotnych, które miałyby umożliwić ocenę skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych technologii. Kryteria włączenia do przeglądu dotyczącego przeglądów systematycznych znajdują się w rozdz. 3.3. tabela 1. AKL wnioskodawcy. W obu przeglądach uwzględniono identyczne kryteria włączenia dla populacji i interwencji.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	„Chorzy z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2.” Komentarz wnioskodawcy: „Średnia długość życia osób z CLN2 wynosi około 8-12 lat (...), dlatego też populację docelową stanowią chorzy z populacji pediatrycznej.”	„Niezgodna z kryteriami włączenia, np. inne choroby neurologiczne, tj. epileptyczna encefalopatia.”	Komentarz wnioskodawcy, w którym populację docelową określa się jako pediatryczną znajdując potwierdzenie w opiniach ekspertów ankietowanych przez Agencję oraz w weryfikowanych doniesieniach naukowych, natomiast z metodologicznego punktu widzenia, założenie to jest nieprawidłowe - [redacted]
<b>Interwencja</b>	„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.”	Brak uwag.
<b>Komparatory</b>	„Brak aktywnego leczenia ze stosowaniem najlepszego leczenia wspomagającego (BSC), m.in.: [redacted] Dawkowanie leków stosowanych w ramach BSC zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) dla poszczególnych leków. (...) Powyższe leki stanowią jedynie przykłady leków stosowanych w populacji docelowej w ramach BSC.” „W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.” „Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.”	„Inna niż wymieniona.”	Wymienione w kryteriach włączenia leki stosowane w ramach BSC są jedynie przykładowe. Według dostarczonych przez NFZ danych, ilość substancji czynnych, które znajdują się w zestawieniu świadczeń aptecznych udzielonych pacjentom z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym E75.4 zrefundowanych przez NFZ w refundacji aptecznej w latach 2005-2019 jest dużo większa.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Punkty końcowe</b>	„Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: - jakość życia; - ocena progresji choroby (m.in. wyniki w skali Hamburgskiej (skala CLN2), ocena aktywności choroby za pomocą wyników badania rezonansu magnetycznego (...); - profil bezpieczeństwa.”	„Niezgodne z założeniami.”	Wśród ocenionych w AKL wnioskodawcy punktów końcowych [redacted]. Ekspert ankietowany przez Agencję jako istotny klinicznie punkt końcowy wskazał poprawę stanu klinicznego lub brak progresji choroby, przy czym jako minimalną różnicę odczuwalną przez chorego wskazał redukcję częstości napadów oraz poprawę komunikacji.
<b>Typ badań</b>	„Badania eksperymentalne lub obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i praktycznej oraz ocena bezpieczeństwa).” „Badania jednoramiennie dla interwencji badanej.” „Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.”	„Przeglądy, opisy przypadków, opracowania pogładowe.”	Wnioskodawca nie przedstawił uzasadnienia dla uwzględnienia w przeglądzie systematycznym jedynie badań, w których udział brało co najmniej 10 pacjentów, szczególnie, że CLN2 jest chorobą ultrazadką.
<b>Inne kryteria</b>	„Publikacje pełnotekstowe w językach: polskim lub angielskim.”	„Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.”	Brak uwag.

W odniesieniu do grup pacjentów, które mogłyby bardziej skorzystać ze stosowania wnioskowanej technologii lekowej eksperci podali:

- „pacjenci, u których choroba jest wcześniej zdiagnozowana lub pacjenci bezobjawowi z rozpoznaniem CLN2” (prof. Mazurkiewicz-Beldzińska);
- „każdy przypadek mimo tej samej mutacji będzie indywidualny, co może wynikać z istniejącej aktywności deficytu enzymu lizosomalnego TPP-1. (...) Dopiero stosowanie terapii pozwoli na ocenę populacji obciążonej chorobą NCL2., po 10-18 m-cach leczenia” (dr Emich-Widera);
- „pacjenci z jak najmniej zaawansowaną chorobą” (prof. Szczepanik).

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid), The Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 04.10.2018 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo. Natomiast, wnioskodawca w rozdz. 3. swojej AKL twierdzi, iż w strategii wyszukiwania wykorzystano hasła słownikowe (Medical Subject Headings – MeSH oraz EmTree - Tool), przy czym w samej strategii nie zostało to przedstawione szczegółowo (brak charakterystycznych kwerend wyszukiwania, wskazujących na zastosowania haseł słownikowych).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid), The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji oraz populacji docelowej przedmiotowego wniosku. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 05.03.2019 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które spełniały kryteria selekcji przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono pierwotnych badań klinicznych z randomizacją. Natomiast, włączono 1 eksperymentalne, jednoramienne badanie prospektywne **Schulz 2018** oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania CER w populacji pacjentów z CLN2. Badanie to składało się z dwóch etapów, tj.: badania I/II fazy oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo CER u chorych z CLN2 przez co najmniej 48 tyg. oraz przedłużonego etapu badania (niezakończonego). W publikacji „przeprowadzono porównanie wyników dla chorych otrzymujących CER z historyczną grupą kontrolną (...). 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).” Historyczną grupę kontrolną dobrano zgodnie z określonymi w badaniu Schulz 2018 kryteriami włączenia na podstawie charakterystyk pacjentów opisanych w publikacji Nickel 2018 (w publikacji opisano m.in. bazę danych DEM-CHILD (patrz niżej)).

Do analizy wnioskodawcy włączono również:

- obserwacyjne badanie kohortowe opisane w publikacji **Nickel 2018** (włączona na podstawie odniesień bibliograficznych), w którym przedstawiono naturalny przebieg choroby CLN2 na podstawie danych m.in. z bazy DEM-CHILD (publikacja ta nie spełniała kryteriów włączenia do analizy, ale opisano w niej dane dla kohorty chorych, którzy stanowili podstawę do utworzenia historycznej grupy kontrolnej dla grupy CER w badaniu Schulz 2018);
- publikację **Cherukuri 2018**, w której dokonano oceny immunogenności terapii CER u pacjentów z badania Schulz 2018.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Schulz 2018</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> BioMarin Pharmaceuticals</p>	<p>Jednoramienne, prospektywne, wieloośrodkowe badanie open-label z historyczną grupą kontrolną, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania CER w populacji pacjentów z CLN2 + przedłużony etap badania (planowana data zakończenia: lipiec 2020 r.)</p> <p><u>Czas badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- faza podstawowa: 48 tygodni,</li> <li>- faza przedłużona (trwająca): 240 tygodni</li> </ul> <p><u>Typ hipotezy</u> (dla porównania względem historycznej grupy kontrolnej): <i>superiority</i></p> <p><u>Interwencja:</u></p> <p>Grupa interwencji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- faza podstawowa: cerliponaza alfa podawana w postaci infuzji do komory mózgowej co 2 tyg. w dawce 30 mg, 100 mg (eskalacja dawki)<sup>A</sup> i 300 mg (stała dawka)</li> <li>- faza przedłużona: cerliponaza alfa podawana w postaci infuzji do komory mózgowej co 2 tyg. w dawce 300 mg</li> </ul> <p>Leczenie dodatkowe: leki antyhistaminowe, BSC<sup>B</sup></p> <p>Historyczna grupa kontrolna:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- BSC – nie określono szczegółowych substancji czynnych stosowanych w ramach BSC (<b>w AKL wnioskodawcy przyjęto założenie, że pacjenci ci otrzymywali zindywidualizowane leczenie zgodne z praktyką kliniczną w danym ośrodku, patrz. rozdz. 4.1.3.2. AWA: ograniczenia analizy według wnioskodawcy</b>).</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek od 3 do 16 lat;</li> <li>- rozpoznanie CLN2;</li> <li>- wynik 3-6 pkt w skali ML CLN2, z przynajmniej 1 pkt w każdej z dwóch domen (mowa i funkcje ruchowe<sup>C</sup>).</li> <li>- do fazy przedłużonej badania: wynik powyżej 0 pkt w skali CLN2.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- współwystępowanie innych dziedzicznych chorób neurologicznych lub innych chorób prowadzących do zaniku funkcji poznawczych;</li> <li>- uprzednio przeprowadzony przeszczep komórek macierzystych, terapia genowa lub enzymatyczna terapia zastępcza w celu leczenia CLN2;</li> <li>- przeciwwskazania do zabiegu neurochirurgicznego lub badania rezonansem magnetycznym (MRI);</li> <li>- uogólnione stany padaczkowe lub ciężkie infekcje w ciągu 4 tygodni przed podaniem pierwszej dawki leku w badaniu;</li> <li>- nadwrażliwość na którykolwiek składnik leku.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>Grupa interwencji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- analiza skuteczności oraz przedłużenie badania = 23</li> <li>- analiza bezpieczeństwa, ocena immunogenności = 24<sup>D</sup></li> </ul> <p>Historyczna grupa kontrolna = 42<sup>E</sup></p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- czas do pierwszego trwałego 2-punktowego obniżenia w skali ML CLN2 (mowa i funkcje ruchowe) lub do osiągnięcia wyniku równego 0.</li> </ul> <p><u>Pozostałe (oceniane wyłącznie w grupie CER, poza profilem bezpieczeństwa):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiany w obrazie MRI mózgu;</li> <li>- ocena immunogenności (publikacja Cherukuri 2018).</li> <li>- ocena jakości życia;</li> <li>- ocena rozwoju w skali Denver II;</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

<sup>A</sup> „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. Pozostałych 14 (58,3%) chorych rozpoczęło leczenie po zakończeniu etapu eskalacji dawki, od najwyższej dawki 300 mg przez 48 tygodni.”

<sup>B</sup> w ramach BSC podawano w różnych połączeniach: acetyaminofen (paracetamol) (92% pacjentów), propofol (79% pacjentów), midazolam (75% pacjentów), walproinian sodu (75% pacjentów), diazepam (71% pacjentów), cetyryzynę (67% pacjentów), ibuprofen (67% pacjentów), lewetyracetam (50% pacjentów), prednizolon (50% pacjentów), sewofluran (46% pacjentów), kwas walproinowy (46% pacjentów) [AR EMA 2017].

<sup>C</sup> Skala CLN2 składa się z czterech domen: oceny mowy, oceny funkcji ruchowych, oceny napadów drgawkowych oraz oceny wzroku. Domen dotyczących napadów drgawkowych i wzroku nie uwzględniano w ramach pierwszorzędowego punktu końcowego. Wskazano, że napady drgawkowe są uzależnione od prowadzonej terapii przeciwdrgawkowej i opieki nad pacjentem, natomiast czas utraty wzroku jest u większości pacjentów opóźniony w czasie w porównaniu do strat motorycznych i językowych.

<sup>D</sup> Uwzględniono pacjenta, który po otrzymaniu jednej dawki CER został utracony z badania z powodu niestosowania się do procedur.

<sup>E</sup> Większość wyników porównywano z grupą 42 pacjentów BSC, natomiast przeprowadzono również porównanie z grupą par dopasowanych. Liczba chorych w analizie par dopasowanych wyniosła 17 pacjentów wg Schulz 2018, 22 wg AR EMA 2017 oraz ██████████. Szczegółowy opis doboru pacjentów do historycznej grupy kontrolnej przedstawiono w rozdz. 3.6.1. AKL wnioskodawcy.

Powyższa tabela przedstawia jedynie skrótową charakterystykę badania, jego szczegółowy opis znajduje się m.in. w rozdziale 7.5. AKL wnioskodawcy.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach AKL wnioskodawca ocenił jakość uwzględnionych w przeglądzie systematycznym badań. Ocene przeprowadzono za pomocą skali NICE. Badanie Schulz 2018 oceniono na 7/8 pkt. Powodem obniżenia punktacji był brak przedstawienia wyników w podziale na podgrupy chorych. Badanie opisujące historyczną grupę kontrolną Nickel 2018 oceniono na 6/8 pkt, punktację obniżono z powodu braku stwierdzenia, że chorzy byli włączani do badania kolejno oraz z powodu braku przedstawienia wyników w podziale na podgrupy chorych (rozdz. 3.6. AKL wnioskodawcy). Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację oceny powyższych badań i odpowiadała ona ocenie wnioskodawcy.

##### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „(...) 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. [redacted]. 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 (tj. w AKL wnioskodawcy - komentarz analityka Agencji) 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];”
- „wnioskowanie na temat skuteczności oraz bezpieczeństwa CER możliwe było na podstawie wyników dla grupy chorych o niewielkiej liczebności (...)” Wnioskodawca zaznaczył jednak, że CLN2 jest chorobą rzadką o szybko postępującym charakterze i śmiertelnością chorych w młodym wieku;
- „do badania Schulz 2018 włączono chorych w wieku powyżej 3 lat” (średnia wieku w momencie rozpoczęcia badania wynosiła 5 lat (mediana: 4,8, zakres: 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 (...), dane dla dzieci powyżej 9. roku życia mogą być dostępne jedynie w przypadku kilkuletniego stosowania enzymatycznej terapii zastępczej, powodującej spowolnienie progresji 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 (...)”.

##### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:



dane dot. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania CER pochodzą z analiz śródkresowych (czas terapii CER w dawce 300 mg początkowo wynosił 48 tyg., po czym leczenie kontynuowano przez kolejne 240 tyg. - badanie niezakończone; w publikacji Schulz 2018 przedstawiono wyniki z daty odcięcia: 1 listopada 2016 roku, dla której chorzy otrzymywali leczenie przez co najmniej 96 tyg.);

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „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;”
- „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.”

##### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- brak dowodów naukowych pozwalających na długoterminową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania cerliponazy alfa we wnioskowanym wskazaniu, szczególnie w perspektywie przyjmowania leku przez całe życie (dane z najdłuższego okresu terapii dotyczą 96 tyg. dla skuteczności i 117 tyg. dla bezpieczeństwa);
- brak badań oceniających efektywność kliniczną CER w porównaniu z równoczesną grupą kontrolną;

część wyników z badania Schulz 2018 nadal nie została opublikowana, a w analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono dane pochodzące [redacted]. Wśród materiałów dostarczonych przez wnioskodawcę, nie zidentyfikowano wszystkich wyników, które uwzględniono w przedłożonej analizie (m.in. dot. jakości życia czy oceny etapu rozwojowego pacjenta wg testu Denver); synteza wyników na podstawie dostarczonych materiałów zawierających dane poszczególnych pacjentów, nie była możliwa również z uwagi na brak informacji, którzy z pacjentów włączonych do badania, byli włączeni do syntezy wyników w analizie skuteczności (pacjent utracony z badania z powodu niestosowania się do procedur).

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W ramach podstawowej AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki porównania CER z BSC. W ramach analizy dodatkowej AKL wnioskodawcy uwzględniono: „wszystkie analizowane punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dla CER, dla których niemożliwe było porównanie z grupą kontrolną”, wyniki z AR EMA 2017 oraz wyniki opisane w publikacji Cherukuri 2018 dotyczące immunogenności podczas stosowania CER.

W ramach AKL wnioskodawcy omawiano wyniki analiz śródkresowych: na podstawie publikacji Schulz 2018 i materiałów od wnioskodawcy – dla daty odcięcia 1 listopada 2016 r. (pacjenci otrzymywali lek co najmniej 96 tyg.) oraz na podstawie AR EMA 2017 – dla daty odcięcia 3 czerwca 2016 r. (pacjenci otrzymywali lek co najmniej 72 tyg.).

Wyniki z krótszego okresu obserwacji były zgodne z wynikami przedstawionymi poniżej, toteż w niniejszej części AWA przedstawiono wyniki wybranych punktów końcowych umożliwiających porównanie CER z BSC dotyczące najdłuższego czasu leczenia. Ponadto, przedstawiono wyniki dot. jakości życia, zmian w obrazie MRI i oceny etapu rozwojowego pacjenta, dla których nie przeprowadzono porównania z BSC.

Wyniki istotne statystycznie przedstawiono w tabelach pogrubioną czcionką.

#### **Porównanie z historyczną grupą kontrolną: CER vs BSC**

Czas terapii początkowo wynosił 48 tyg., przy czym leczenie kontynuowano przez kolejne 240 tyg. (badanie niezakończone). Poniżej przedstawiono głównie wyniki analizy śródkresowej, w której czas leczenia CER

w dawce 300 mg wyniósł co najmniej **96 tygodni** (średnia: 115 tyg., zakres 1; 145; średnia czasu leczenia CER bez względu na dawkę: 117 tyg., zakres 1; 161), natomiast dla punktu końcowego dotyczącego zmiany średniego wyniku w skali CLN2 przedstawiono również dane dla 48 tyg.

W AKL wnioskodawcy przeprowadzono porównanie populacji ITT grupy CER (n = 23) z grupą BSC (n = 42) oraz porównanie par dopasowanych pod względem 3 czynników (wyników początkowych skali ML CLN2, różnicy wieku  $\leq 3$  mies., genotypu): CER n = 17, BSC n = 17 (Schulz 2018) [redacted]).

W związku z tym, że kierunek zmian w analizie populacji ITT oraz par dopasowanych był zbieżny odstąpiono od przedstawienia wyników par dopasowanych w niniejszym rozdziale. Wyniki par dopasowanych przedstawiono w rozdz. 3.9 AKL wnioskodawcy.

**Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności**

Źródło	Punkt końcowy	CER [N=23]	BSC [N=42]	MD (95% CI)
		średnia (SD)		
Schulz 2018	mediana czasu do trwałego 2-punktowego obniżenia w skali ML CLN2	NO	345 dni (49,3 tyg.)	bd

NO – nie osiągnięto; bd – brak danych

W grupie CER nie osiągnięto mediany czasu do trwałego 2-punktowego obniżenia w skali ML CLN2, natomiast w grupie BSC czas ten wyniósł 345 dni. W grupie CER w tym czasie (345 dni) trwałe pogorszenie o co najmniej 2 punkty raportowano u 9% pacjentów (n=2).

**Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności**

Źródło	Punkt końcowy	CER [N=23]	BSC [N=42]	HR (95% CI)
		n (%)		
Schulz 2018 <sup>A</sup>	brak trwałego 2-punktowego obniżenia w skali ML CLN2	ogółem	bd	<b>0,08 (0,02; 0,23)</b>
		funkcje motoryczne	bd	<b>0,04 (0,00; 0,29)</b> p=0,002
		funkcje językowe	bd	<b>0,15 (0,04; 0,52)</b>

bd – brak danych

<sup>A</sup> wyniki HR pochodzą z publikacji Schulz 2018, natomiast dotyczące [redacted]

Różnice między CER a BSC były istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji zarówno w ocenie ogólnej jak i poszczególnych funkcji (motorycznych i językowych), odpowiednio HR = 0,08 (95% CI: 0,02; 0,23), HR = 0,04 (95% CI: 0,00; 0,29) i HR = 0,15 (95% CI: 0,04; 0,52).

**Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności**

Źródło	Punkt końcowy	Czas obserwacji [tyg.]	CER		BSC		MD (95% CI)
			średnia (SD)	N	średnia (SD)	N	
Schulz 2018	zmiana średniego wyniku w skali ML CLN2 względem wartości początkowych	ogółem	-0,27 (0,35)	23	-2,12 (0,98)	42	<b>1,85 (1,51; 2,18)</b>
[redacted]			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Schulz 2018	skumulowana zmiana średniego wyniku w skali ML CLN2 względem wartości początkowych	48	-0,4 (0,79)	23	-2,2 (1,09)	39	<b>1,80 (1,33; 2,27)</b>
		96	-0,6 (0,80)	23	-3,9 (1,13)	36	<b>3,30 (2,81; 3,79)</b>
	skumulowana zmiana średniego wyniku w pełnej wersji skali	48	-0,1 (1,93)	23	-2,3 (1,89)	39	<b>2,20 (1,21; 3,19)</b>

Źródło	Punkt końcowy	Czas obserwacji [tyg.]	CER		BSC		MD (95% CI)
			średnia (SD)	N	średnia (SD)	N	
	CLN2 względem wartości początkowych		-0,1 (2,46)	23	-5,2 (2,27)	33	5,10 (3,83; 6,37)

Wartości ujemne oznaczają spadek, wartości dodatnie – wzrost w wyniku mierzonego skalą CLN2. Różnice między CER a BSC były istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji w każdym z analizowanych powyżej punktów końcowych dotyczących zmian średniego wyniku względem wartości początkowych: zarówno w (ogółem i ), jak i w wersji uwzględniającej również oraz pełnej oceny CLN2 (funkcje motoryczne, językowe, wzrokowe, drgawki).

### **Wyniki badania jednoramiennego – dot. grupy interwencji**

Wyniki, dla których nie przeprowadzono porównania z BSC zaprezentowano w rozdz. 3.10. AKL wnioskodawcy, większość z nich pochodziła z , w związku z tym w niniejszej części AWA opisano wybrane punkty końcowe dla 48 i 96 tyg. obserwacji.

### **Jakość życia:**

Jakość życia oceniano na podstawie oraz . Szczegółowy opis skal wykorzystanych w niniejszym rozdziale znajduje się w tabeli 5 rozdz. 3.6.2. AKL wnioskodawcy.

**Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności – jakość życia wg**

Źródło	Punkt końcowy	Czas obserwacji [tyg.]	CER n (%)

raportowano u leczonych CER.

W odniesieniu do skal redukcja wyniku oznacza pogorszenie jakości życia.

**Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności – jakość życia wg**

Źródło	Punkt końcowy	Czas obserwacji [tyg.]	Wynik początkowy (SD)	N	Wynik końcowy (SD)	N	MD (SD)

Źródło	Punkt końcowy	Czas obserwacji [tyg.]	Wynik początkowy (SD)	N	Wynik końcowy (SD)	N	MD (SD)

### Zmiany w obrazie MRI:

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności – zmiany w obrazie MRI mózgu

Źródło	Punkt końcowy	Czas obserwacji [tyg.]	Wynik początkowy (SD) [cm <sup>3</sup> ]	N	Wynik końcowy (SD) [cm <sup>3</sup> ]	N	Średnia % zmiana (SD)	MD (SD)
Schulz 2018	objętość istoty szarej mózgu	48	452,0 (87,70)	23	408,3 (88,53)	23	-9,7 (8,08)	-43,70 (30,70 <sup>A</sup> )
		96			393,2 (93,35)	21	-12,4 (9,22)	-58,8 (bd) <sup>B</sup>

bd – brak danych

<sup>A</sup> wynik SD pochodzi z AR EMA 2017

<sup>B</sup> wyniku MD (SD) nie zidentyfikowano w badaniu Schulz 2018

Raportowano zmiany w objętości mózgu względem wartości początkowych. Największa redukcja dotyczyła objętości istoty szarej – o ponad 12% po 96 tygodniach leczenia CER. Porównując wyniki z 48 tyg. do 96 tyg. zmniejszenie objętości istoty szarej mózgu miało charakter postępujący (średnia zmiana wyniosła odpowiednio: -9,7% (SD = 8,08) i -12,4% (SD = 9,22)). Pozostałe, szczegółowe punkty końcowe dotyczące zmian w obrazie MRI mózgu znajdują się w rozdz. 3.10.1. AKL wnioskodawcy.

### Ocena etapu rozwojowego pacjenta wg testu Denver:

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności – ocena etapu rozwojowego

Źródło	Punkt końcowy	Czas obserwacji [tyg.]	CER n (%)

. Porównując wyniki z 48 tyg. do 96 tyg. brak zmiany wyniku dotyczył mniejszego odsetka chorych (odpowiednio: 95,7% i 91,3%).

### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie wyników dla ramienia interwencji z badania Schulz 2018. Okres obserwacji dla oceny bezpieczeństwa wyniósł **117 tygodni**. Poniżej przedstawiono wybrane najważniejsze punkty końcowe. Pozostałe, szczegółowe punkty końcowe dotyczące oceny bezpieczeństwa znajdują się w rozdz. 3.11. AKL wnioskodawcy.

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Źródło	Punkt końcowy	CER [N=24] n (%)
Schulz 2018	Zgony ogółem	0
	Przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych	0

Źródło	Punkt końcowy	CER [N=24] n (%)	
<b>Działania niepożądane (DN)</b>			
<b>Zdarzenia niepożądane (ZN)</b>			
Schulz 2018	ogółem	24 (100)	
	≥ 3. stopnia	14 (58)	
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>			
Schulz 2018	ogółem	20 (83)	
	4. stopnia	1 (4)	
<b>Zdarzenia specjalnego zainteresowania<sup>A</sup></b>			
Schulz 2018	związane z nadwrażliwością	ogółem	15 (63)
		ciężkie lub 3. stopnia <sup>B</sup>	8 (33)
	związane z urządzeniem	ogółem	12 (50)
		3. stopnia	4 (17)

<sup>A</sup> Do ZN specjalnego zainteresowania zgodnie z protokołem badania należą: stany padaczkowe, wodogłowie, zapalenie opon mózgowych, niespodziewany nagły spadek w skali NCL2, którego nie można powiązać z inną przyczyną oraz reakcje związane z infuzją.

<sup>B</sup> w tym 1 ciężkie zdarzenie niepożądane 4. stopnia: dotyczyło ono trwającego 45 minut stanu padaczkowego, który wystąpił 7 dni po ostatniej infuzji.

W badaniu Schulz 2018 nie raportowano zgonów oraz żaden pacjent nie przerwał badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Zgłaszano natomiast działania i zdarzenia niepożądane u co najmniej [redacted] pacjentów ([redacted] i 100% dla ZN). Ciężkie działania niepożądane dotyczyły [redacted] pacjentów, a ciężkie zdarzenia – 83%. Wśród zdarzeń specjalnego zainteresowania [redacted], zdarzenia związane z nadwrażliwością ogółem – 63%, a związane z urządzeniem – 50% pacjentów.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla zdarzeń i działań niepożądanych dotyczących poszczególnych układów i narządów; wyniki szczegółowe (m.in. w rozbiciu na stopnie nasilenia) dostępne są w rozdziale 3.11. AKL wnioskodawcy.

**Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa**

Źródło	Punkt końcowy	CER [N=24] n (%)
<b>Działania niepożądane</b>		
<b>Zdarzenia niepożądane</b>		
Schulz 2018	zakażenia i zarażenia pasożytnicze	24 (100)
	zaburzenia układu immunologicznego	10 (42)
	zaburzenia psychiczne	14 (58)

Źródło	Punkt końcowy	CER [N=24] n (%)	
	zaburzenia układu nerwowego	24 (100)	
	zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	12 (50)	
	zaburzenia żołądka i jelit	20 (83)	
	zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	19 (79)	
	zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych	zwiększona liczba leukocytów w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR)	4 (17)
		przejściowe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi (w > 2 kolejnych pomiarach)	8 (33)
	urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	19 (79)	
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>			
Schulz 2018	zakażenia i zarażenia pasożytnicze	13 (54)	
	zaburzenia układu immunologicznego	7 (29)	
	zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1 (4)	
	zaburzenia układu nerwowego	8 (33)	
	zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2 (8)	
	zaburzenia żołądka i jelit	2 (8)	
	zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1 (4)	
	zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1 (4)	
	zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	2 (8)	
	urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	2 (8)	
	zgłoszenia związane z wadliwością produktu	2 (8)	

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi CER były

Wśród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych raportowano: zakażenia i zarażenia pasożytnicze oraz zaburzenia układu nerwowego (po 100% pacjentów), zaburzenia żołądka i jelit (83%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (po 79%), zaburzenia psychiczne (58%).

Do najczęściej występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych po podaniu CER należały zakażenia i zarażenia pasożytnicze występujące u 54% pacjentów (w tym bakteryjne zapalenie gardła, zakażenia *Propionimacterium acnes*, *Staphylococcus epidemidis*, koronawirusem, rinowirusem, adenowirusem, rzekomobłoniaste zapalenie jelit, zakażenia związane z urządzeniem, zapalenie płuc, zapalenie skóry), zaburzenia układu nerwowego raportowane u 33% chorych (padaczka, napady toniczno-kloniczne uogólnione, krwotok śródczaszkowy, hemipareza, zaburzenia ruchowe, pleocytoza, drgawki) oraz zaburzenia układu immunologicznego – u 29% pacjentów (nadwrażliwość).

#### **Ocena immunogenności (Cherukuri 2018):**

Ocenę immunogenności przeprowadzono w publikacji Cherukuri 2018. Analizowano 24 chorych z badania Schulz 2018. Średni czas ekspozycji na terapię wyniósł 96,4 tyg. (0,1; 129 tyg.).

Przeciwciała przeciwekowe ogółem w PMR wykryto u 6 (25 %) chorych, po 13 tyg. leczenia CER. Średnia miana wyniosła 35 (0 – 3 350). Po upływie 133 tyg. przeciwciała raportowano u 2 pacjentów.

Przeciwciała przeciwekowe ogółem w surowicy krwi raportowano u 19 (79%) chorych po 5 tyg. leczenia CER. Średnie miano przeciwciał między 73. a 133. tyg. leczenia CER wynosiło 22 490 (0 – 299 000). Po upływie 133 tyg. poziom przeciwciał utrzymywał się u 12 (50%) pacjentów, a u 7 (29%) raportowano redukcję.

Raportowano 5 zdarzeń niepożądanych związanych z nadwrażliwością u 5 chorych z ujemnym mianem przeciwciał oraz 31 zdarzeń u 19 chorych z dodatnim mianem (w ciągu 133 tyg.). Nie wykazano zależności pomiędzy mianem przeciwciał a ilością zdarzeń niepożądanych związanych z nadwrażliwością czy ich ciężkością.

Wykazano brak istotnej statystycznie korelacji pomiędzy wystąpieniem zdarzeń niepożądanych związanych z nadwrażliwością a okresem leczenia ( $r = -0,14$ ) i średnim mianem przeciwciał w surowicy.

Nie wykazano istotnej statystycznie zależności występowania przeciwciał do skuteczności leczenia (w ocenie ML CLN2).

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach wyszukiwania własnego analitycy Agencji nie odnaleźli innych publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania cerliponazy alfa we wnioskowanym wskazaniu.

##### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Brineura do działań niepożądanych występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ) należą: infekcje górnych dróg oddechowych, nadwrażliwość, drażliwość, napady drgawek, ból głowy, pleocytoza płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR), wymioty, gorączka, zwiększone lub zmniejszone stężenie białka w PMR, nieprawidłowości zapisu EKG, wysunięcie się igły infuzyjnej.

Wśród specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania niniejszej technologii lekowej wymienia się powikłania związane z urządzeniem (obserwowano m.in. zakażenia związane z urządzeniem podającym do komory mózgowej, w tym zapalenie opon mózgowych) i w związku z tym należy rutynowo testować PMR w kierunku zakażeń podklinicznych oraz kontrolować miejsce infuzji i drożności w celu wykrycia wszelkich nieprawidłowości urządzenia podającego. Ponadto wskazano, że u pacjentów z zaburzeniami przewodzenia lub chorobami serca należy monitorować zapis EKG podczas infuzji (u pacjentów z normalną czynnością serca zapis EKG należy monitorować co 6 miesięcy). Zaznaczono, że nie są dostępne dane kliniczne dotyczące dzieci z zaawansowaną progresją choroby w momencie rozpoczęcia leczenia i w wieku poniżej 2 lat (u których integralność bariery krew-mózg może być zaburzona), a w związku z tym, działanie które lek może wywierać na struktury obwodowe, nie jest znane.

Wnioskodawca dodatkową ocenę bezpieczeństwa przeprowadził na podstawie informacji z ChPL Brineura, danych pochodzących z FDA oraz z bazy ADRReports (przeszukania dokonano m.in. na stronach FDA, URPL i EMA).

W dokumencie FDA z 2017 r. zwrócono uwagę na powikłania związane z zastosowaniem urządzenia podającego do komory mózgowej, ryzyko rozwoju zaburzeń sercowo-naczyniowych oraz reakcje nadwrażliwości po infuzji leku – należy monitorować chorego podczas oraz bezpośrednio po infuzji oraz przerwać infuzję w przypadku wystąpienia reakcji. Jako najczęściej występujące działania niepożądane ( $\geq 8\%$ ) wskazano: gorączkę, zmiany w zapisie EKG, niskie/wysokie stężenie białka w PMR, wymioty, drgawki, nadwrażliwość, krwaki, ból głowy, drażliwość, pleocytozę, zakażenia związane z urządzeniem, bradykardię, roztrzęsienie, niedociśnienie.

Informacje o zdarzeniach niepożądanych z bazy ADRReports obejmują okres do września 2018 r. Ogółem zgłoszono 57 przypadków zdarzeń niepożądanych u 25 pacjentów. Wśród zgłoszonych najliczniej raportowano: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (15 przypadków, głównie gorączka), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (11 przypadków), nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (7 przypadków), zaburzenia układu nerwowego (6 przypadków), zaburzenia żołądka i jelit (6 przypadków).

W ramach wyszukiwania własnego (dnia 24.04.2019 r. przeszukano strony URPL, EMA oraz FDA) nie odnaleziono innych dokumentów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Brineura. W związku z powyższym informacje przedstawione przez wnioskodawcę uznano za kompletne.

### 4.3. Komentarz Agencji

**Należy podkreślić, że część wyników AKL wnioskodawcy pochodzi z [redacted]. Przy czym, wśród materiałów dostarczonych przez wnioskodawcę, nie zidentyfikowano wszystkich wyników, które przedstawiono w części AKL wnioskodawcy.**

Do pozostałych głównych ograniczeń analizy klinicznej wnioskodawcy należy brak badań oceniających skuteczność CER w porównaniu z równoczesną grupą kontrolną. Porównanie z komparatorem możliwe było wyłącznie z uwzględnieniem danych z historycznej grupy kontrolnej. Należy zaznaczyć, że w głównym badaniu

włączonym w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, brali udział pacjenci w wieku od ok. 3 do 9 r.ż., natomiast [redacted]. Ponadto, warto zauważyć, że w badaniu Nickel 2018 nie określono szczegółowych substancji czynnych stosowanych w ramach BSC. W związku z powyższym wnioskodawca przyjął założenie, że pacjenci w ramieniu komparatora byli leczeni zgodnie z aktualną praktyką kliniczną. Ograniczeniem, na które wskazuje m.in. NICE (2019 r.) w swojej ocenie jest brak dowodów naukowych pozwalających na ocenę długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania cerliponazy alfa we wnioskowanym wskazaniu [NICE 2019].

W okresie obserwacji wynoszącym 96 tyg. w grupie CER nie osiągnięto mediany czasu do trwałego 2-punktowego obniżenia w skali ML CLN2, przy czym w grupie BSC czas ten wyniósł 345 dni. Różnice między CER a BSC były istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji w ocenie ogólnej skali ML CLN2, funkcji motorycznych i językowych (odpowiednio HR = 0,08 (95% CI: 0,02; 0,23), HR = 0,04 (95% CI: 0,00; 0,29) i HR = 0,15 (95% CI: 0,04; 0,52)). Ponadto, różnice między CER a BSC były istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji w punktach końcowych dotyczących zmian średniego wyniku względem wartości początkowych: zarówno [redacted] oraz pełnej oceny CLN2 (funkcje motoryczne, językowe, wzrokowe, drgawki) zarówno w 48 jak i 96. tyg. obserwacji.

W badaniu Schulz 2018 okres obserwacji dla oceny bezpieczeństwa wyniósł 117 tyg. Nie raportowano zgonów. Działania i zdarzenia niepożądane zgłaszano u co najmniej 95% pacjentów ([redacted] dla DN i 100% dla ZN). Ciężkie działania niepożądane dotyczyły [redacted] pacjentów, a ciężkie zdarzenia – 83%. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były [redacted]

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań umożliwiających ocenę praktyczną wnioskowanej technologii.



## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem przeprowadzonej analizy ekonomicznej (AE) było „określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Brineura (cerliponaza alfa) w leczeniu chorych z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2.”

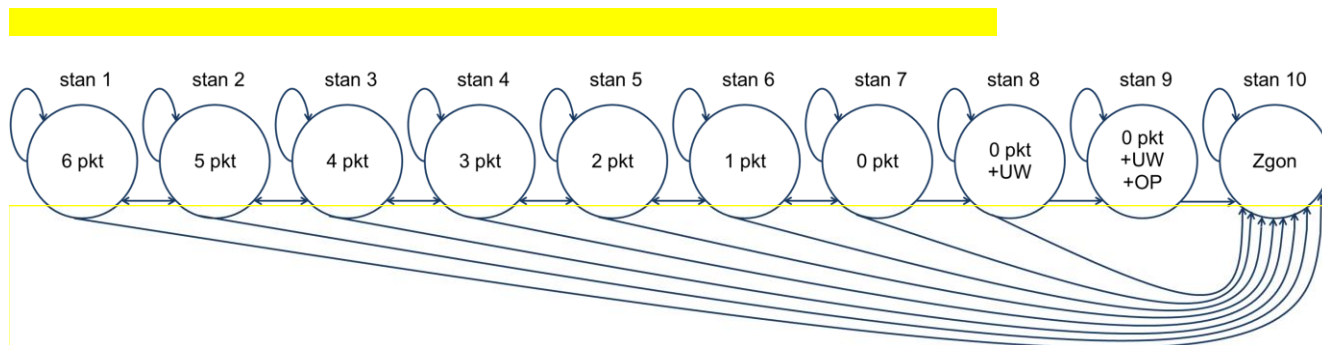
Jako komparator dla cerliponazy alfa w AE wnioskodawcy wskazano „podawanie BSC, którego głównymi obszarami terapeutycznymi jest leczenie objawów padaczki, dystonii, mioklonii, spastyczności, a także dolegliwości bólowych, zaburzeń funkcji wydzielniczych czy zaburzeń oddychania, snu i odżywiania.”

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy wykonano analizę kosztów-użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA). W uzasadnieniu wnioskodawca wskazał, iż „Biorąc pod uwagę (...) istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY), w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna kosztów-użyteczności”.

Analizę przeprowadzono z perspektywy: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz wspólnej (NFZ i pacjent).

Analizę wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym [REDACTED].

Obliczenia przeprowadzono z wykorzystaniem zaadaptowanego do polskiej praktyki klinicznej modelu Markowa, skonstruowanego w programie Microsoft Office Excel. Pojedynczy cykl modelu trwał 2 tygodnie i uwzględniono w nim korektę połowy cyklu.



### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Skuteczność kliniczna

[Redacted content]

W modelu AE wnioskodawcy założono, iż oceniany preparat będzie stosowany przez wszystkich pacjentów w dawce 300 mg co 2 tygodnie.

W AE wnioskodawcy uwzględniono modelowanie 3 typów śmiertelności: śmiertelność związaną z chorobą (określone na podstawie opinii ekspertów), śmiertelność związaną z zaburzeniami neurologicznymi (określone na podstawie śmiertelności chorych z urazowym uszkodzeniem mózgu) oraz śmiertelność związaną z wiekiem (określona na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) z 2017 r.)

Odsetek chorych doświadczających, wybranych przez wnioskodawcę, działań niepożądanych związanych z leczeniem CER (gorączki, nadwrażliwości, bólu głowy i wymiotów) został oszacowany na podstawie wyników, uwzględnionego w AKL, badania 190-202. W modelu uwzględniono również infekcje spowodowane przez urządzenie podające lek do komory mózgowej. Działania niepożądane związane z leczeniem nie zostały uwzględnione w ramieniu BSC.

### Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne (nie uwzględniono żadnych kosztów niemedycznych oraz pośrednich):

- koszty leczenia:
  - koszt leku Brineura;
  - koszt urządzenia podającego lek do komory mózgowej;
  - koszt hospitalizacji w ramach podania leku;
  - koszt kwalifikacji do programu lekowego;
  - koszt monitorowania;
- koszty stanów zdrowia;
- koszty badania EKG;
- koszty leczenia napadów padaczkowych;
- koszty leczenia objawowego;
- koszty zgłębnika do żywienia;

W wariantcie podstawowym założono, iż koszty leczenia zdarzeń niepożądanych są ponoszone w ramach kosztów hospitalizacji związanej z podaniem leku. Ich odrębne finansowanie testowano w ramach analizy wrażliwości (AW).

Wymienione powyżej kategorie kosztowe uznano za całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne. Pozostałe kategorie kosztów zostały uznane za nieróżniące i nie zostały uwzględnione w obliczeniach wnioskodawcy (w analizach wnioskodawcy nie wskazano szczegółowo, jakie koszty zostały uznane za nieróżniące).

Cenę [redacted] dla ocenianej technologii lekowej otrzymano od wnioskodawcy. W analizie wnioskodawcy założono, iż w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej, będzie ona finansowana w ramach programu lekowego.

„Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego chorego w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: ChPL Brineura, danych otrzymanych wraz z modelem od Zamawiającego, opisu programu lekowego dla leku Brineura, ankiet przeprowadzonych wśród polskich ekspertów klinicznych, raportu EMA, publikacji Cohen-Pfeffer 2017.”

„Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie: Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych (z dnia 29 sierpnia 2018 r. – komentarz analityka Agencji), danych refundacyjnych publikowanych przez NFZ, statystyk JGP, Informatora o umowach NFZ, Obwieszczenia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie taryf świadczeń gwarantowanych w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna, średnich cen publikowanych na stronie

Medycyny Praktycznej, Zarządzenia Nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ, Zarządzenia Nr 74/2018/DGL Prezesa NFZ, Zarządzenia Nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ, Zarządzenia Nr 60/2018/DSOZ Prezesa NFZ, Zarządzenia Nr 42/2018/DSOZ Prezesa NFZ, Zarządzenia Nr 41/2018/DSOZ Prezesa NFZ, Zarządzenia Nr 16/2018/DSM Prezesa NFZ, Zarządzenia Nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ, Zarządzenia Nr 38/2019/DSOZ Prezesa NFZ, cenników prywatnych ośrodków rehabilitacyjnych zlokalizowanych w Polsce.”

### Użyteczności stanów zdrowia

W ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę wyszukiwania nie odnaleziono publikacji pozwalających przypisać użyteczności stanom zdrowotnym uwzględnionym w przedmiotowym modelu.

### Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowane alternatywne stopy dyskontowe (0% dla kosztów i efektów zdrowotnych).

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 22. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	bez RSS (z RSS)	
	CER	BSC
Efekt [QALY]*		
Efekt inkrementalny [QALY]*		
<b>Perspektywa NFZ</b>		
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
ICUR [PLN /QALY]		
<b>Perspektywa wspólna</b>		
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
ICUR [PLN /QALY]		

Dane dotyczące efektów zdrowotnych odnoszą się do perspektywy NFZ i wspólnej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie CER względem BSC, w perspektywie NFZ oraz wspólnej,

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), jest równy wysokości progu<sup>2</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

W związku z brakiem aktualnie finansowanych aktywnych form leczenia ocenianego wskazania, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca, w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała deterministyczną, jednokierunkową analizę wrażliwości i jej wyniki (ICUR) zaprezentowano w poniższej tabeli. Pogrubioną czcionką zaznaczono warianty skrajne. Szczegółowe wyniki (zmiany kosztów i użyteczności) dla wszystkich testowanych parametrów przedstawiono w rozdz. 11 AE wnioskodawcy.

**Tabela 23. Wybrane wyniki analizy wrażliwości – wartości ICUR dla porównania CER vs BSC**

Testowany parametr / założenie	Wartość parametru / źródło danych	ICUR bez RSS (z RSS) [PLN/QALY]	
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna

<sup>2</sup> Wnioskodawca oszacował cenę progową przy uwzględnieniu nieaktualnego progu opłacalności (tj. 134 514 PLN/QALY). Analitycy Agencji w toku weryfikacji analiz wnioskodawcy, uaktualnili obliczenia wnioskodawcy zgodnie z progiem wynoszącym 139 953 PLN/QALY.

Testowany parametr / założenie	Wartość parametru / źródło danych	ICUR bez RSS (z RSS) [PLN/QALY]	
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wnioskodawca nie przeprowadził probabilistycznej analizy wrażliwości. Jako uzasadnienie wskazał: „W związku z tym, że modelowanie rozkładów pojedynczych parametrów w ramach AW miałyby potencjalnie niewielki wpływ na wynik ICUR, odstąpiono od wykonania analizy probabilistycznej w ramach niniejszego raportu.”

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 24. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	W opisie AE populację określono zgodnie z wnioskiem.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	W AE jako komparator wskazano BSC
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, rozporządzeniem ws wymagań minimalnych oraz ustawą o refundacji.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	?	W AE wnioskodawcy założono, iż lek będzie skuteczny przez cały horyzont czasowy analizy [redacted] – po 96 tyg. u pacjentów leczonych CER nie następuje postęp CLN2. Jednocześnie w opiniach ekspertów klinicznych otrzymanych przez Agencję wskazano iż: <ul style="list-style-type: none"> <li>• skuteczność leczenia nie będzie się utrzymywać całe życie (1 ekspert);</li> <li>• brak danych, aby to ocenić (1 ekspert);</li> <li>• skuteczność leczenia będzie się utrzymywać całe życie (1 ekspert).</li> </ul> Ze względu na brak wystarczających danych, pozwalających na przyjęcie dożywotniej skuteczności CER, krótszy horyzont czasowy (np. zgodny z badaniem Schulz 2018) powinien zostać przetestowany w ramach AW.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	W związku z brakiem danych literaturowych dla ocenianego wskazania, użyteczności poszczególnych stanów zdrowia oszacowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych oraz danych dla innych jednostek chorobowych, w przebiegu których występują podobne objawy.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	?	Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, jednak nie przeprowadzono testów wszystkich założeń obarczonych ryzykiem, m.in. nie testowano zmian użyteczności pacjentów zgodnie z wynikami badania Schulz 2018.

#### Ograniczenia wnioskodawcy

„W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy niż uwzględniony w badaniach horyzont czasowy (dożywotni). Wiąże się to z niepewnością. Cerliponaza alfa stanowi nową opcję terapeutyczną dla chorych z CLN2 (...), a dane kliniczne (...) obejmują okres kilkuletni (~2 lata – komentarz analityka Agencji), na podstawie którego nie jest możliwe stwierdzenie wpływu terapii na wydłużenie czasu przeżycia chorych. (...) Początkowy rozkład chorych w różnych stanach zdrowia wpływający na rozkład w kolejnych cyklach został zwalidowany przez polskich ekspertów klinicznych (...). [redacted]”

„Kolejnym ograniczeniem analizy jest fakt, że niektóre założenia oraz wartości parametrów zostały ustalone arbitralnie w ramach modelu otrzymanego od Zamawiającego, który zaadaptowano do polskiej praktyki klinicznej. W związku z powyższym dla tych parametrów i założeń, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki, przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy.

. Założenia i wartości parametrów charakterystyczne dla polskiej populacji zostały zwalidowane przez polskich ekspertów klinicznych (...).”

„W ramach ograniczeń analizy należy także wymienić fakt, że w wyniku przeglądu systematycznego baz informacji medycznej i po przeprowadzeniu selekcji abstraktów oraz pełnych tekstów do analizy nie włączono żadnej publikacji do oceny jakości życia chorych w stanach uwzględnionych w modelu.

„W przypadku oszacowań poszczególnych kategorii kosztowych (...), które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki, przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy. Warto jednak zauważyć, że koszt leku Brineura, a zatem najistotniejsza z punktu widzenia wyniku ICUR składowa kosztów uwzględnionych w analizie (stanowiąca ponad 99% kosztów różniących w ramieniu CER), nie jest obciążony niepewnością

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy wykonano analizę kosztów-użyteczności, powołując się na wyniki analizy klinicznej. Zdaniem analityków Agencji wykonano prawidłowy typ analizy – CER jest pierwszym leczeniem przyczynowym CLN2.

Oceniana technologia jest pierwszym aktywnym leczeniem zarejestrowanym do leczenia CLN2 w związku z czym przyjęcie BSC jako komparatora było uzasadnione.

Duże wątpliwości wzbudzają przyjęte w AE wnioskodawcy założenia dotyczące czasu życia pacjentów leczonych CER.

. Należy zwrócić uwagę, iż do tej pory nie opublikowano danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa CER dla dłuższego horyzontu czasowego.

Zróżnicowane zdanie na ten temat mieli również ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni (patrz rozdz. 5.3 AWA).

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W AE wnioskodawca wskazał, iż w związku z charakterem przedmiotowej jednostki chorobowej (choroba ultrazadka) nie było możliwe przeprowadzenie oszacowań AE wyłącznie na podstawie danych literaturowych, odnoszących się bezpośrednio do ocenianej populacji. Konieczne było wykorzystanie informacji pozyskanych od ekspertów klinicznych (ankiety i konsultacje) oraz danych odnoszących się do innych populacji (najczęściej innych zaburzeń neurologicznych). Wnioskodawca prawidłowo uzasadnił przyjęcie poszczególnych założeń.

Wartości parametrów testowanych w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości, podobnie jak w przypadku analizy podstawowej, pochodziły zarówno z danych literaturowych odnoszących się do przedmiotowej populacji,



jak i na podstawie opinii ekspertów klinicznych oraz danych dla innych jednostek chorobowych. Wnioskodawca prawidłowo uzasadnił przyjęcie poszczególnych założeń.

W AE wnioskodawcy nie wymieniono szczegółowo, jakie kategorie kosztów zostały uwzględnione w ramach kosztów nieróżniących.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W analizie wnioskodawca poinformował o przeprowadzeniu walidacji wewnętrznej, konwergencji i zewnętrznej, w celu ujawnienia ewentualnych błędów modelu.

W ramach walidacji konwergencji nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych, które dotyczyły ocenianej technologii medycznej.

W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca wskazał iż: „Ze względu na zastosowane podejście do modelowania i ograniczone długookresowe dowody dotyczące leczenia z wykorzystaniem CER, nie jest możliwe ustalenie, czy wyniki analizy uzyskane w ramieniu CER są porównywalne z wynikami uzyskiwanymi w praktyce klinicznej.”

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała błędów, które wpływają na przedstawione przez wnioskodawcę wyniki. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych (za wyjątkiem aktualizacji obliczeń dotyczących ceny progowej do aktualnie obowiązującej wartości proggu opłacalności – przedstawione w rozdz. 5.2.2 AWA).

## 5.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wskazały, że CER w porównaniu z komparatorem w ocenianym wskazaniu jest technologią

Największe niepewności związane z AE wnioskodawcy wynikają z braku dostępności danych dotyczących przedmiotowej populacji (m.in. dla: dłuższych niż ~2 lata dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii CER i jakości życia pacjentów z CLN2), w związku z czym konieczne było przyjęcie szeregu założeń oraz uwzględnienie danych odnoszących się do innych populacji.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego związanych z podjęciem pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Brineura (cerliponaza alfa) stosowanego w leczeniu pacjentów z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2 (CLN2).

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego: Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ). Przedstawiono także wydatki ponoszone z perspektywy wspólnej, tj. płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy (pacjenta).

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od maja 2019 r. do kwietnia 2021 r.

Na podstawie danych wnioskodawcy przyjęto założenie, iż terapia lekiem Brineura

Rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazował sytuację obecną, w której produkt leczniczy Brineura nie jest finansowany z budżetu płatnika publicznego, a pacjenci z populacji docelowej stosują najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care, BSC). W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której lek Brineura jest refundowany w leczeniu wnioskowanej populacji w ramach wnioskowanego programu lekowego. Założono utworzenie oddzielnej grupy limitowej.

W ABW wnioskodawcy, dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty, zależne od oszacowanej na kolejne lata wielkości populacji docelowej: minimalny, prawdopodobny i maksymalny. Przeprowadzono również analizę wrażliwości, w której testowano niepewne parametry analizy, które były rozpatrywane w ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy (poza: stopą dyskonta, kosztem hospitalizacji u dorosłych za osobodzień, kosztem leczenia na Oddziale Anestezjologii i Intensywnej terapii dla dorosłych, kosztem opieki hospicyjnej i leczenia psychiatrycznego oraz częstością występowania wymiotów w populacji leczonej CER, uwzględnieniem obniżek użyteczności) i mają potencjalny wpływ na budżet płatnika publicznego (rozdz. 11. AE wnioskodawcy).

Obliczenia analizy przeprowadzono w programie MS Excel 2016.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Według danych przedstawionych w AWB wnioskodawcy, populacja docelowa jest tożsama z populacją, w której wnioskowana technologia może być stosowana (zgodnie z ChPL Brineura) i stanowią ją pacjenci z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2.

Wielkość populacji docelowej w ABW wnioskodawcy określono na podstawie

W odniesieniu do II roku refundacji, założono, że przyrost liczby nowodiagnozowanych przypadków w każdym z wariantów będzie [redacted].

Jednocześnie w AWB wnioskodawcy uznano, że [redacted]. W związku z tym, [redacted].

W AWB wnioskodawcy założono, że [redacted] (zgodnie z ChPL Brineura).

W analizie uwzględniono następujące koszty:

- leczenia CER: koszt leku Brineura, koszt urządzenia podającego lek do komory mózgowej, koszt hospitalizacji w ramach podania leku, koszt kwalifikacji do programu lekowego oraz koszt monitorowania;
- stanów zdrowia;
- badania EKG;
- leczenia napadów padaczkowych;
- leczenia objawowego;
- zgłębnika dożywienia;
- leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych (testowane jedynie w ramach analizy wrażliwości).

Pozostałe koszty uznano za nieróżniące, w związku z czym nie zostały uwzględnione w AWB wnioskodawcy.

Cenę jednostkową produktu leczniczego Brineura uzyskano od wnioskodawcy. Szczegóły dotyczące kosztów uwzględnionych w AWB wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 25. Źródła danych kosztowych uwzględnione w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy**

Parametr	Wartość	Źródło
Cena zbytu netto za opakowanie leku Brineura	[redacted]	dane wnioskodawcy
[redacted]	[redacted]	dane wnioskodawcy
Koszt wszczepienia i wymiany urządzenia podającego do komory mózgowej	4 551,67 PLN	Zarządzenie Nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ, założenie (koszt 1 punktu wynosi 1,00 PLN)
Koszt hospitalizacji związanej z podaniem leku	540,80 PLN	Zarządzenie Nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ, założenie (koszt 1 punktu wynosi 1,00 PLN)
Koszt kwalifikacji do programu lekowego	3 578,00 PLN	Zarządzenie Nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ, Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ, założenie (koszt 1 punktu wynosi 1,00 PLN)
Koszt monitorowania w programie lekowym (średnia w cyklu leczenia)	32,08 PLN	Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ, założenie (koszt 1 punktu wynosi 1,00 PLN)
Koszt wizyt specjalistycznych	Tabele 26., 27., 28. w AE wnioskodawcy	Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ, Zarządzenie Nr 60/2018/DSOZ Prezesa NFZ, założenie (koszt 1 punktu wynosi 1,00 PLN), Zarządzenie Nr 42/2018/DSOZ Prezesa NFZ, cenniki prywatnych ośrodków rehabilitacyjnych zlokalizowanych w Polsce
Koszt leczenia na oddziale intensywnej terapii	Tabela 29. w AE wnioskodawcy	Zarządzenie Nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ, Zarządzenie Nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ, założenie (koszt 1 punktu wynosi 1,00 PLN)

Parametr		Wartość	Źródło
Koszt hospitalizacji	CER	Hospitalizacja zw. z wykonaniem programu u dzieci: 540,80 PLN	Zarządzenie Nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ, Zarządzenie Nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ, statystyki JGP
	BSC	Grupa JGP A35D (średni dobowy koszt hospitalizacji): 558,83 PLN, Grupa JGP P09 (średni dobowy koszt hospitalizacji): 412,33 PLN	
Koszt EKG		40,00 PLN	Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ
Koszt leczenia napadów padaczkowych		Tabela 35. w AE wnioskodawcy	obwieszczenie MZ, dane refundacyjne NFZ, średnie ceny publ kowane na stronie Medycyna Praktyczna
Koszt leczenia antyepileptycznego	perspektywa NFZ	[redacted]	obwieszczenie MZ, dane refundacyjne NFZ, średnie ceny publ kowane na stronie Medycyna Praktyczna
	perspektywa wspólna	[redacted]	
Koszt leczenia bólu		[redacted]	obwieszczenie MZ, dane refundacyjne NFZ, średnie ceny publ kowane na stronie Medycyna Praktyczna
Koszt leczenia dystonii		[redacted]	obwieszczenie MZ, dane refundacyjne NFZ, średnie ceny publ kowane na stronie Medycyna Praktyczna
Koszt leczenia mioklonii		[redacted]	obwieszczenie MZ, dane refundacyjne NFZ, średnie ceny publ kowane na stronie Medycyna Praktyczna
Koszt zgłębnika do żywienia		Koszt wstawienia: 262,50 PLN	Zarządzenie Nr 16/2018/DSM Prezesa NFZ, założenie (koszt 1 punktu wynosi 1,00 PLN)
Koszt leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych (testowany jedynie w ramach analizy wrażliwości)		Wariant uśredniony: 2 429,91 PLN, Wariant min: 1 839,54 PLN, Wariant max: 3 272,85 PLN	Zarządzenie Nr 38/2019/DSOZ Prezesa NFZ, założenie (koszt 1 punktu wynosi 1,00 PLN)

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji [redacted]

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[redacted]	[redacted]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

W analizie wnioskodawcy przedstawiono wyniki dla wariantów: prawdopodobnego, minimalnego oraz maksymalnego. W niniejszym rozdziale AWA przedstawiono wyłącznie wyniki dla [redacted] przedstawiono wraz z wynikami analizy wrażliwości (rozd. 6.3.2. niniejszej AWA).

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – [redacted]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ bez RSS / z RSS [PLN]		Perspektywa wspólna bez RSS / z RSS [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty CER	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ bez RSS / z RSS [PLN]		Perspektywa wspólna bez RSS / z RSS [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty sumaryczne				
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty CER				
Koszty pozostałe*				
Koszty sumaryczne				
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty CER				
Koszty pozostałe*				
Koszty sumaryczne				

\* W ramach kosztów pozostałych uwzględniono: koszt wizyt specjalistycznych, koszt leczenia na oddziale intensywnej terapii, koszt hospitalizacji, koszty badania EKG, koszty leczenia napadów padaczkowych, koszty leczenia antyepileptycznego, koszty leczenia bólu, koszty leczenia dystonii, koszty leczenia mioklonii, koszty zgłębnika do żywienia.

^

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazały, iż objęcie refundacją wnioskowanej technologii lekowej będzie związane z

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	<p>Do oszacowania liczebności populacji docelowej oraz populacji, w której wnioskowany lek będzie stosowany po wydaniu pozytywnej decyzji o refundacji,</p> <p>Wskazana populacja jest zgodna z zapisami w ChPL Brineura, natomiast jest szersza niż populacja wskazana we wnioskowanym programie lekowym:</p> <p>jednakże nie przedstawiono uzasadnienia przyjęcia takiego założenia. Nie testowano tego parametru w ramach analizy wrażliwości, ale należy zauważyć, że jest to podejście konserwatywne. Pozostałe ograniczenia dotyczące populacji opisano w rozdz. 6.3.1. niniejszej AWA.</p>

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca założył, iż 2-letni horyzont czasowy jest wystarczający do ustalenia się stanu równowagi i wskazał, że założenie to jest zgodne z zapisami ustawy o refundacji.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Aktualnie u pacjentów z CLN2 w Polsce dostępne jest jedynie BSC.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Aktualnie produkt leczniczy Brineura nie jest w Polsce refundowany. Natomiast, na podstawie informacji dostarczonych przez NFZ nie było możliwe wyodrębnienie danych dotyczących liczebności i kosztów leczenia populacji docelowej.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	–
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek ma być dostępny w ramach programu lekowego (bezpłatnie dla pacjenta).
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskowany lek miałby być dostępny w ramach nowo utworzonej odrębnej grupy limitowej.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	?	Przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych oraz analizę wrażliwości, ale nie testowano wszystkich parametrów, które mogłyby wiązać się z niepewnością (patrz rozdz. 6.3.1. niniejszej AWA).

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację)

#### Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

- „w (...) analizie wpływu na system ochrony zdrowia występują ograniczenia i założenia związane z modelowaniem kosztów, które zostały opisane w rozdz. 14. Analizy ekonomicznej” (**komentarz analityka Agencji**: ograniczenia te przedstawiono w rozdz. 5.3. niniejszej AWA).

#### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu. Poza wskazanymi ograniczeniami/wątpliwościami w ocenie analityków Agencji w modelu nie istnieją błędy, które powodowałyby nieprawidłowe działanie modelu.

W AWB wnioskodawcy populacja docelowa [redacted] Jednakże nie uwzględniono, iż nie wszyscy pacjenci z CLN2 w Polsce spełniają kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego i jednocześnie nie spełniają kryteriów wyłączenia.

[redacted] Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, obecna liczba pacjentów z CLN2 w Polsce może wynosić około 10-30 osób, a liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją może wynieść od 2 osób rocznie do 30 pacjentów z CLN2 (patrz rozdz. 3.3. niniejszej AWA). W związku z tym liczebność populacji docelowej może być większa niż oszacowano w AWB wnioskodawcy. Ponadto, wskazano, iż w analizie wnioskodawcy [redacted]

Jednakże nie oszacowano liczebności pacjentów z CLN2 aktualnie leczonych za granicą i mogących powrócić do Polski po objęciu refundacją cerliponazy alfa, a [REDACTED].

[REDACTED]. W związku z powyższym, należy uznać, iż oszacowania dotyczące liczebności populacji docelowej w AWB wnioskodawcy cechują się niepewnością. Należy też podkreślić wysoki koszt leczenia pojedynczego pacjenta cerliponazą alfa, więc wszelkie nieściśności związane z oszacowaniem populacji wpływają na oszacowane koszty.

Na podstawie [REDACTED].

W AWB przyjęto założenie, iż [REDACTED]. Jest to założenie arbitralne i nie testowano go w ramach analizy wrażliwości. Ponadto, w AWB wskazano, iż założenie to przyjęto na podstawie [REDACTED] [REDACTED] jednakże w ramach niniejszej AWA nie zidentyfikowano źródła tej informacji.

W modelu wnioskodawcy założono, iż w nowym scenariuszu udziały wnioskowanego produktu leczniczego wyniosą [REDACTED]. Parametr ten nie był testowany w ramach analizy wrażliwości. Należy jednak zauważyć, iż obecnie nie ma dostępnego w Polsce alternatywnego leczenia pacjentów z CLN2, a u pacjentów stosowane jest BSC (co zostało uwzględnione w modelu wnioskodawcy). W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji, wnioskowany produkt leczniczy będzie jedynym możliwym do zastosowania aktywnym leczeniem (patrz rozdz. 3.4. niniejszej AWA).

Dane dotyczące kosztów aktualnie finansowanych ze środków publicznych oraz przez pacjenta technologii medycznych stosowanych w ramach BSC we wnioskowanym wskazaniu oszacowano na podstawie obwieszczenia MZ oraz komunikatów DGL, DSM i DSOZ, statystyk JGP, zarządzeń Prezesa NFZ, a także cenników prywatnych ośrodków rehabilitacyjnych zlokalizowanych na terenie Polski. Jest to prawidłowe podejście.

W AWB wnioskodawcy nie uwzględniono kosztów leczenia działań i zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Brineura, pomimo wykazanych w ramach przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa w AKL działań i zdarzeń niepożądanych. Natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano wpływ kosztów leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych (zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia układu immunologicznego, zaburzenia układu nerwowego). Należy również zauważyć, iż w AWB wnioskodawcy nie testowano ryzyka i kosztów powikłań związanych z chirurgicznym wszczepieniem zbiornika i cewnika (urządzenia podającego oceniany lek do komory mózgowej). Jednakże biorąc pod uwagę opinie ekspertów ankietowanych przez Agencję (którzy wskazywali, iż zabieg ten obciążony jest niskim ryzykiem) można uznać, iż podejście wnioskodawcy nie wpłynie w znaczący sposób na wyniki AWB.

Oszacowania przedstawione w AWB wnioskodawcy odzwierciedlają sytuację rynkową zgodną z datą złożenia wniosku. Po dacie złożenia wniosku, zostało opublikowane nowe obwieszczenie MZ z dnia 27.02.2019 r., które wprowadza zmiany w zakresie niektórych cen oraz wysokości limitu finansowania refundowanych leków stosowanych w ramach leczenia objawowego CLN2. Zmiany te nie zostały uwzględnione w analizach przekazanych w ramach uzupełnień ws. wymagań minimalnych przekazanych przez wnioskodawcę. W opinii analityków Agencji zmiany te nie wpływają w istotny sposób na wyniki AWB, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia obliczeń własnych w tym zakresie.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W poniższej tabeli przedstawiono wybrane wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy – uwzględniono parametry, które w największym stopniu wpływały na wynik. Wszystkie wyniki analizy wrażliwości znajdują się w rozdz. 2 AWB wnioskodawcy (str. 27- 36).

Tabela 29. Wyniki analizy wrażliwości – koszty inkrementalne

Parametr	Perspektywa NFZ (bez RSS / z RSS) [PLN]		Perspektywa wspólna (bez RSS / z RSS) [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr	Perspektywa NFZ (bez RSS / z RSS) [PLN]		Perspektywa wspólna (bez RSS / z RSS) [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok

<sup>A</sup> scenariusz alternatywny 1: alternatywny wariant rozkładu początkowego populacji w momencie wejścia do modelu (większe odsetki chorych w 3 i 4 stanie zdrowotnym niż w analizie podstawowej)

<sup>B</sup> scenariusz alternatywny 2: alternatywny wariant rozkładu początkowego populacji w momencie wejścia do modelu

<sup>C</sup> scenariusz alternatywny 3: alternatywny wariant rozkładu początkowego populacji w momencie wejścia do modelu

W analizie wnioskodawcy analizę wrażliwości przeprowadzono dla trzech wariantów: prawdopodobnego, minimalnego i maksymalnego.

Analiza wrażliwości wnioskodawcy wykazała, że największy wpływ na wyniki AWB wnioskodawcy miała

[Redacted text block]



### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

### 6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na [redacted] w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej [redacted]

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności dotyczących oszacowania liczebności populacji docelowej, [redacted]

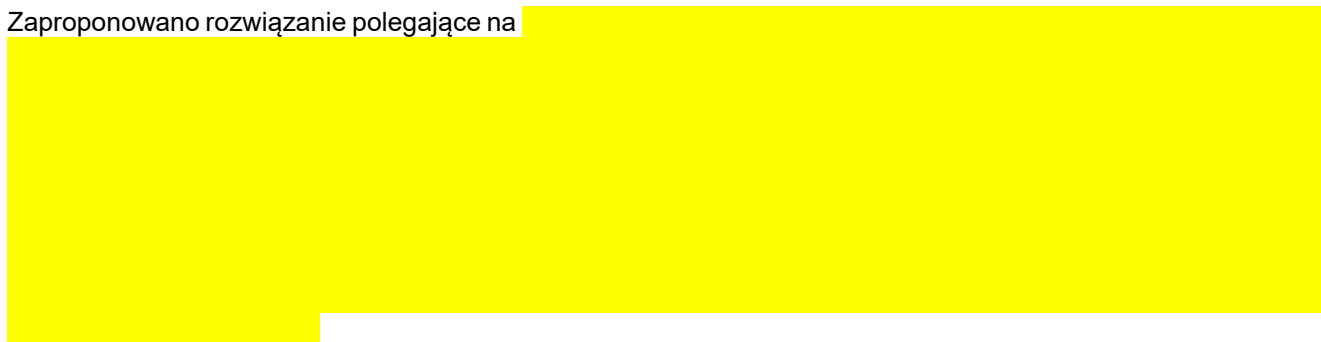
[redacted] Warto zauważyć, że jeden z ekspertów, ankietowanych przez Agencję, wskazał większą liczbę pacjentów z CLN2 w Polsce. Według opinii prof. Mazurkiewicz-Bęłdzińskiej obecna liczba chorych z CLN 2 w Polsce wynosi około 30 osób. Natomiast prof. Szczepanik wskazała, iż dotąd zdiagnozowano ponad 100 przypadków CLN2, jednakże większość z tych osób nie żyje.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy było wskazanie rozwiązań, które „spowodują uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów ponoszonych przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w związku z decyzją o zakwalifikowaniu cerliponazy alfa (Brineura) do finansowania ze środków publicznych w leczeniu chorych z ceroidolipofuscynozą typu 2”.

W analizie rozważano horyzont czasowy pokrywający się z horyzontem AWB wnioskodawcy, tj. obejmujący okres od maja 2019 r. do końca kwietnia 2021 r.

Zaproponowano rozwiązanie polegające na



W analizie refundacyjnej uwzględniono



Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 30. Wyniki analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy**

Zaproponowane rozwiązanie	Wygenerowane oszczędności w I i II roku analizy [PLN]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]



## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Oceniany program jest nowo zaproponowanym programem w leczeniu lipofuscynozy neuronalnej typu 2 (ICD-10: E75.4).

Analitycy Agencji proponują dodanie oceny jakości życia pacjentów (opcjonalnie również rodziny pacjenta) przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie, by uzyskać rzeczywiste dane z polskiej praktyki klinicznej.

Ponadto, w ChPL oraz w dokumencie FDA (2017) wskazano m.in. na ryzyko występowania nieprawidłowości w zapisie EKG i ryzyko rozwoju zaburzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów stosujących CER i w związku z tym podkreślono konieczność monitorowania zapisu EKG podczas infuzji (u pacjentów z normalną czynnością serca zapis EKG należy monitorować co 6 miesięcy).

Ponadto, w AE i BIA wnioskodawcy uwzględniono koszt badania EKG. Biorąc pod uwagę powyższe, sugeruje się dodanie do programu lekowego zapisu o konieczności badania EKG w ramach monitorowania leczenia.

Należy zwrócić szczególną uwagę na kryteria monitorowania leczenia – jeden z ekspertów wskazał, że skuteczność kliniczna ocenianego leku nie będzie utrzymywać się przez całe życie pacjenta (prof. Szczepanik).

**Tabela 31. Uwagi ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, do projektu programu lekowego**

<b>Część programu</b>	<b>dr hab. n. med. Ewa Emich-Widera Konsultant Krajowa w dziedzinie neurologii dziecięcej</b>	<b>dr hab. n. med. Maria Mazurkiewicz-Bełdzińska prof. nadzw. GUMed Ordynator Kliniki Neurologii Rozwojowej – Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku</b>	<b>prof. nadzw. dr hab. n. med. Elżbieta Szczepanik Kierownik Kliniki Neurologii Dzieci i Młodzieży w Warszawie</b>
Kryteria kwalifikacji	„Optymalnie dobre”	-	„zdiagnozowana genetycznie lub enzymatycznie CLN2”
Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania w programie	„Ustalane na podgrupie ponad 50 pacjentów (Szpitale Uniwersyteckie – Hamburg, Paryż, Rzym, Londyn”	„Neurochirurg, który będzie wszczepiał zbiornik Rickhama nie musi być neurochirurgiem dziecięcym, implantacja zbiornika jest zabiegiem podstawowym w neurochirurgii”	„nie znany”
Badania przy kwalifikacji do leczenia	„Wybrane są prawidłowo”	-	„potwierdzona genetycznie lub enzymatycznie CLN2”
Monitorowanie leczenia	„Prawidłowo opracowane”	-	-
Czas leczenia w programie	„Ustalony optymalnie. Jeśli pacjent zaprezentuje zatrzymanie postępu choroby to będzie musiał być leczony na stałe”	-	-
Kryteria wyłączenia	„Objawy kliniczne pogarszania stanu zdrowia i brak zatrzymania postępu choroby NCL2 w określonym i wyznaczonym okresie czasu leczenia”	-	„- inne ceroidlipofuscynozy - schyłkowe stadia”

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Brineura (cerliponaza alfa) w leczeniu pacjentów z lipofuscynozą neuronalną typu 2 (ICD-10 E75.4) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania (NICE) – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia (AWMSG) – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia (NCPE) – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada (CADTH) – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja (HAS) – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy (G-BA) – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 24.03.2019 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Brineura, cerliponase alfa. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (HAS 2018 oraz dokument G-BA / IQWiG 2017) i 1 rekomendację negatywną (PBAC 2018). W jednej rekomendacji pozytywnej wskazano, iż lek Brineura został przeznaczony do użytku szpitalnego i został przypisany do III kategorii ASMR (umiarkowane postępy w leczeniu). Zwrócono jednakże uwagę na istniejące wątpliwości dotyczące tolerancji długotrwałego podawania cerliponazy alfa do komór mózgowych i długoterminowej skuteczności, a także nieznaną optymalny czas terapii. Natomiast drugą pozytywną rekomendację oparto na założeniu, że w przypadku leków sierocych dodatkowo korzyści medyczne uznaje się za udowodnione przez fakt zatwierdzenia do stosowania danego leku. W obu negatywnych rekomendacjach zwrócono uwagę na niepewność, czy efekt kliniczny obserwowany w badaniu będzie się przekładał na korzyść odnoszącą się do przeżycia oraz nieznaną bezpieczeństwo podczas długotrwałego (przekraczającego 96 tygodni) stosowania cerliponazy alfa. Ponadto, w 1 rekomendacji negatywnej podkreślono nieakceptowalnie wysoką cenę preparatu.

Odnaleziono również informację o wyłączeniu z dniem 13.07.2017 r. z finansowania produktu leczniczego Brineura (cerliponaza alfa) przez AWMSG powołując się na ocenę NICE (komentarz analityka Agencji: aktualnie trwają prace nad rekomendacją NICE dotyczącą cerliponazy alfa – patrz informacje pod tabelą nr 23 niniejszej AWA).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 32. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Brineura**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>NCPE 2019</b> (Irlandia)	ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2 (CLN2), znana też jako niedobór tripeptydylo-peptydazy 1 (TPP1)	<b>Rekomendacja negatywna</b> Na podstawie wyników z badań, wykazano znaczący wpływ leczenia cerliponazą alfa na postęp choroby, mierzony wskaźnikiem odpowiedzi i szybkością spadku wyniku ML. Trwały efekt leczenia obserwowano do 96 tygodni. Jednakże, wskazano, iż dane przedstawione przez wnioskodawcę nie potwierdzają długoterminowych korzyści ze stosowania cerliponazy alfa (przekraczających okres obserwacji z badania, czyli > 96 tyg.). NCPE zaleca aby cerliponaza alfa nie była brana pod uwagę w refundacji. Wskazano, iż przy podejmowaniu decyzji refundacyjnej należy uwzględnić kryteria zawarte w irlandzkiej ustawie dotyczącej zdrowia.
<b>HAS 2018,</b> (Francja)	ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2 (CLN2), znana też jako niedobór tripeptydylo-peptydazy 1 (TPP1)	<b>Rekomendacja pozytywna</b> Wysoka korzyść kliniczna dla ceroidolipofuscynozy neuronalnej typu 2 i umiarkowana kliniczna wartość dodana w leczeniu tej choroby. Wyniki otwartego badania jednoramiennego dotyczącego cerliponazy alfa wskazują na spowolnienie postępów choroby u pacjentów z CLN2, na podstawie oceny funkcji motorycznych i językowych po 96 tygodniach leczenia, bez danych dotyczących śmiertelności. Wyniki te, w porównaniu z wynikami kohorty nieleczonych pacjentów, sugerują korzyści ze stosowania cerliponazy alfa w odniesieniu do wyników motoryczno-językowych pacjentów. Wskazano, iż istnieją pewne wątpliwości dotyczące bezpieczeństwa stosowania cerliponazy alfa, związane z drogą podawania leku do komór mózgowych oraz z długotrwałą skutecznością. Optymalny czas trwania terapii nie jest znany.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		Lek Brineura został przeznaczony do użytku szpitalnego i został przypisany do III kategorii ASMR (umiarkowane postępy w leczeniu).
<b>PBAC 2018</b> (Australia)	ceroidolipofuscynoza neuronalna typu 2 (CLN2), znana też jako niedobór TPP1	<b>Rekomendacja negatywna</b> PBAC nie rekomenduje finansowania cerliponazy alfa w leczeniu ceroidolipofuscynozy neuronalnej typu 2 ze względu na nieakceptowalnie wysoką cenę preparatu przedstawioną w analizie kosztów-efektywności. Zwrócono również uwagę na niepewność, czy efekt kliniczny obserwowany w badaniu będzie się przekładał na korzyść odnoszącą się do przeżycia. Uznano, iż ocena jedynie funkcji motorycznych i językowych wskazana jako pierwszorzędowy punkt końcowy nie jest wystarczająca do określenia korzyści w zakresie przeżycia. Wskazano na gorszy profil bezpieczeństwa cerliponazy alfa w porównaniu ze standardową opieką, zwłaszcza biorąc pod uwagę sposób podawania ocenianego leku (do komór mózgowych). Zwrócono uwagę na nieznanne bezpieczeństwo długotrwałego (przekraczającego 96 tygodni) stosowania cerliponazy alfa. W rekomendacji wskazano także, iż biorąc pod uwagę nasilenie i postępujący charakter choroby CLN2 oraz sposób podawania leku, może być klinicznie właściwe, by niektórzy pacjenci nie otrzymywali leczenia cerliponazą alfa. Konsultacje z klinicystami doświadczonymi w leczeniu pacjentów z CLN2 mogą doprowadzić do określenia bardziej szczegółowych kryteriów wykluczających pacjentów z leczenia cerliponazą alfa. W rekomendacji odnotowano, iż został złożony wniosek o uwzględnienie cerliponazy alfa w programie dotyczącym finansowania leków ratujących życie (ang. Life Saving Drugs Program, LSDP) w przypadku odrzucenia przez PBAC włączenia cerliponazy alfa na listę PBS (ang. pharmaceutical benefits scheme). W dokumencie PBAC podkreślono jednak dużą i pilną potrzebę leczenia CLN2, szczególnie ze względu na nasilenie tej rzadkiej choroby.
<b>G-BA / IQWiG 2017</b> (Niemcy)	ceroidolipofuscynoza neuronalna typu 2	<b>Rekomendacja pozytywna</b> Wspólny Komitet Federalny (G-BA) wskazał, iż w przypadku leków sierocych dodatkowe korzyści medyczne uznaje się za udowodnione przez fakt zatwierdzenia do stosowania danego leku. W związku z czym G-BA poddał ocenie jedynie liczebność populacji docelowej i analizę kosztów.
<b>AWMSG 2017</b> (Walia)	ceroidolipofuscynoza neuronalna typu 2 (CLN2), znana też jako niedobór tripeptydylo-peptydazy 1 (TPP1)	<b>Informacja o wykluczeniu</b> z dniem 13.07.2017 r. produktu leczniczego Brineura (cerliponaza alfa) z leczenia pacjentów z CLN2, powołując się na ocenę NICE oraz spełnienie przez oceniany produkt kryteriów wyłączenia AWMSG.

Na stronie NICE odnaleziono informację o trwających pracach nad rekomendacją dotyczącą stosowania cerliponazy alfa u pacjentów z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2 (planowana data ukończenia publikacji dokumentu: 15 maja 2019 r.) oraz projekt rekomendacji. Wskazano w nim, iż ze względu na brak długookresowych wyników badań klinicznych

oraz założenia dotyczące długoterminowej śmiertelności i stabilizacji choroby wiążą się ze znaczną niepewnością. Natomiast ostateczna decyzja dotycząca rekomendacji finansowej nie została jeszcze wydana.

Dodatkowo, odnaleziono informację o trwającej ocenie produktu leczniczego Brineura (cerliponaza alfa) w leczeniu pacjentów z CLN2 przeprowadzanej przez CADTH.

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

W poniższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB (+/- 15%).

**Tabela 33. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA**

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	nie podano	zgodnie z ChPL	nie
Belgia	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Bułgaria	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Chorwacja</b>	<b>brak w obrocie</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Cypr	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	nie podano	zgodnie z ChPL	nie
<b>Estonia</b>	<b>brak w obrocie</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Finlandia	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Grecja</b>	<b>brak w obrocie</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Hiszpania	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	nie podano	zgodnie z ChPL	nie
Irlandia	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Litwa</b>	<b>brak w obrocie</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Luksemburg	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Łotwa</b>	<b>brak w obrocie</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Malta	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	nie podano	zgodnie z ChPL	nie
Norwegia	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Portugalia</b>	<b>brak w obrocie</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
<b>Rumunia</b>	<b>brak w obrocie</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
<b>Słowacja</b>	<b>brak w obrocie</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Słowenia	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Węgry</b>	<b>brak w obrocie</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Wielka Brytania	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Włochy	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Brineura jest finansowany w 4 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), jednakże w materiałach wnioskodawcy nie podano informacji dotyczącej poziomu refundacji ze środków publicznych. We wszystkich krajach finansowanie leku Brineura jest ograniczone do zapisów z ChPL Brineura. W żadnym kraju nie są stosowane są instrumenty podziału ryzyka.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Brineura (cerliponaza alfa) roztwór do infuzji, 150 mg/5 ml, 3, 2 fiol. 5 ml + 1 fiol. 5 ml roztw., przepłukującego, kod EAN 5909991350994, w ramach programu lekowego: „Leczenie lipofuscynozy neuronalnej typu 2 (ICD-10: E75.4)”.

Wnioskodawca zaproponował finasowanie leku w ramach nowej grupy limitowej.

Produkt leczniczy Brineura nie był wcześniej przedmiotem oceny Agencji.

### Problem zdrowotny

Lipofuscynoza neuronalna typu 2 (ang. *late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis type 2*, CLN2), zwana również chorobą Jansky'ego-Bielschowsky'ego, jest rzadką lizosomalną chorobą spichrzeniową z grupy ceroidolipofuscynoz neuronalnych. Jest to grupa uwarunkowanych genetycznie chorób ośrodkowego układu nerwowego, w których patogenezie odgrywa rolę nadmierne spichrzenie ceroidu i lipofuscyny w lizosomach. Stanowią jedną z najczęstszych uwarunkowanych genetycznie chorób metabolicznych układu nerwowego w wieku dziecięcym

Nie ma opublikowanych polskich danych epidemiologicznych dotyczących występowania CLN2. Odnalezione w literaturze wartości wskaźnika zapadalności wynoszą 0,15-0,9/100 000 żywych urodzeń, natomiast wartości wskaźnika chorobowości wynoszą 0,6-0,7/1 000 000 żywych urodzeń wg różnych krajów europejskich (Portugalia, Wielka Brytania, Niemcy, Szwecja). Zgodnie z informacjami otrzymanymi od ankietowanych przez Agencję polskich ekspertów klinicznie aktualnie w kraju jest 10-30 chorych na CLN2, natomiast liczba nowych przypadków w ciągu roku wynosi od 0 do 4 chorych.

Wczesnymi objawami CLN2 są napady padaczkowe o różnej morfologii. Najczęściej pierwszy jest o charakterze napadu uogólnionego toniczno-klonicznego, rzadziej połowicznego lub miokloniczno- atonicznego, w wieku 3 lat. W okresie od 1 do 1,5 roku, od pojawienia się pierwszych objawów choroby, u pacjentów diagnozuje się: zahamowanie rozwoju psychoruchowego, napady padaczkowe, ataksję, mioklonie, zanik mowy, zaburzenia widzenia, zanik funkcji chodu. W dalszym etapie postępu choroby zanika kontakt słowno-emocjonalny, wzrokowy, pojawiają się trudności w karmieniu i we wchłanianiu (następuje znaczny ubytek masy ciała), następuje uogólniony zanik mięśni i wyniszczenie somatyczne. Powoli dochodzi do stanu odkorowania w wieku 6-8 lat. Zgon chorych na tę chorobę następuje najczęściej między 6 a 12 r.ż.

### Alternatywne technologie medyczne

Aktualnie, poza ocenianą technologią lekową, nie istnieje żadna inna metoda aktywnego leczenia CLN2. Wszystkie dotychczas wykorzystywane technologie lekowe były stosowane w ramach leczenia objawowego (BSC). Zakres leków uwzględnionych w ramach BSC w analizach wnioskodawcy został określony na podstawie ankiet wśród ekspertów klinicznych. Wskazane substancje pokrywają się z danymi otrzymanymi od NFZ, dotyczącymi technologii lekowych stosowanych u pacjentów z CLN.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

**Należy podkreślić, że część wyników AKL wnioskodawcy pochodzi z [redacted]. Przy czym, wśród [redacted], nie zidentyfikowano wszystkich wyników, które przedstawiono w części AKL wnioskodawcy.**

W wyniku przeglądu systematycznego wnioskodawcy odnaleziono 1 eksperymentalne, jednoramienne badanie prospektywne Schulz 2018 oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania CER w populacji pacjentów z CLN2, w którym zestawiono także wyniki z historyczną grupą kontrolną (dobraną na podstawie badania Nickel 2018). Badanie Schulz 2018 oceniono na 7/8 pkt, natomiast badanie Nickel 2018 oceniono na 6/8 pkt w skali NICE.

W okresie obserwacji wynoszącym 96 tyg. w grupie CER nie osiągnięto mediany czasu do trwałego 2-punktowego obniżenia w skali ML CLN2, przy czym w grupie BSC czas ten wyniósł 345 dni. Różnice między CER a BSC były istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji w ocenie ogólnej skali ML CLN2, funkcji motorycznych i językowych (odpowiednio HR = 0,08 (95% CI: 0,02; 0,23), HR = 0,04 (95% CI: 0,00; 0,29) i HR = 0,15 (95% CI: 0,04; 0,52)). Ponadto, różnice między CER a BSC były istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji w punktach końcowych dotyczących zmian średniego wyniku względem wartości początkowych: zarówno [redacted], jak i w wersji uwzględniającej [redacted]

[redacted] oraz pełnej oceny CLN2 (funkcje motoryczne, językowe, wzrokowe, drgawki) zarówno w 48 jak i 96. tyg. obserwacji.

### Analiza bezpieczeństwa

W badaniu Schulz 2018 okres obserwacji dla oceny bezpieczeństwa CER wyniósł 117 tyg. W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono danych dotyczących bezpieczeństwa dla BSC. W niniejszym badaniu nie raportowano zgonów. Działania i zdarzenia niepożądane zgłaszano u co najmniej [redacted] pacjentów ([redacted] dla DN i 100% dla ZN). Ciężkie działania niepożądane dotyczyły [redacted] pacjentów, a ciężkie zdarzenia – 83%. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były [redacted]

W dokumencie FDA z 2017 r. zwrócono uwagę na powikłania związane z zastosowaniem urządzenia podającego do komory mózgowej, ryzyko rozwoju zaburzeń sercowo-naczyniowych oraz reakcje nadwrażliwości po infuzji leku – należy monitorować chorego podczas oraz bezpośrednio po infuzji oraz przerwać infuzję w przypadku wystąpienia reakcji. Jako najczęściej występujące działania niepożądane ( $\geq 8\%$ ) wskazano: gorączkę, zmiany w zapisie EKG, niskie/wysokie stężenie białka w PMR, wymioty, drgawki, nadwrażliwość, krwiaki, ból głowy, drażliwość, pleocytozę, zakażenia związane z urządzeniem, bradykardię, roztrzęsienie, niedociśnienie. Wymienione w dokumencie FDA 2017 działania niepożądane są zbieżne z wskazanymi w ChPL Brineura działaniami niepożądanymi występującymi bardzo często ( $\geq 1/10$ ).

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem przeprowadzonej analizy ekonomicznej (AE) było „określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Brineura (cerliponaza alfa) w leczeniu chorych z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2.”

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie CER względem BSC, w perspektywie NFZ oraz wspólnej,

[redacted] Wyniki analizy wrażliwości nie zmieniały wnioskowania z analizy podstawowej.

Największe niepewności związane z AE wnioskodawcy wynikają z braku dostępności danych dotyczących przedmiotowej populacji (m.in. dla: dłuższego niż ~2 lata okresu obserwacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii CER i jakości życia pacjentów z CLN2), w związku z czym konieczne było przyjęcie szeregu założeń oraz uwzględnienie danych odnoszących się do innych populacji pacjentów.

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego związanych z podjęciem pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Brineura (cerliponaza alfa) stosowanego w leczeniu pacjentów z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2 (CLN2) w ramach wnioskowanego programu lekowego

Analiza została przeprowadzona z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ i pacjent). Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy obejmujący okres od maja 2019 r. do kwietnia 2021 r.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją wnioskowanej technologii lekowej będzie związane z [redacted]



Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania populacji docelowej, szczególnie aktualnej liczebności pacjentów ze zdiagnozowaną ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2 spełniających kryteria włączenia do programu i jednocześnie niespełniających kryteriów wyłączenia, a także liczebności pacjentów aktualnie leczonych poza granicami Polski i potencjalnie mogących powrócić do Polski po objęciu refundacją cerliponazy alfa.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Zdaniem analityków Agencji należy zwrócić uwagę na:

- dodanie oceny jakości życia pacjentów i rodziny pacjenta przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie,
- dodanie do programu lekowego zapisu o konieczności badania EKG w monitorowaniu leczenia.

W opiniach ekspertów ankietowanych przez Agencję:

- w zakresie kryterium kwalifikacji zaproponowano potwierdzenie genetycznie lub enzymatycznie choroby (w zaproponowanym programie jest: zdiagnozowanie enzymatycznie oraz genetycznie),
- w zakresie dawkowania wskazano, że neurochirurg wszczepiający zbiornik Rickhama nie musi być neurochirurgiem dziecięcym;
- w zakresie kryteriów wyłączenia wskazano inne ceroidolipofuscynozy lub stadia schyłkowe choroby.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne i 2 rekomendacje negatywne dotyczące stosowania cerliponazy alfa u pacjentów z CLN2. W jednej rekomendacji pozytywnej wskazano, iż lek Brineura został przeznaczony do użytku szpitalnego i został przypisany do III kategorii ASMR (umiarkowane postępy w leczeniu). Zwrócono jednakże uwagę na istniejące wątpliwości dotyczące tolerancji długotrwałego podawania cerliponazy alfa do komór mózgowych i długoterminowej skuteczności, a także nieznaną optymalny czas terapii. Natomiast drugą pozytywną rekomendację oparto na założeniu, że w przypadku leków sierocych dodatkowe korzyści medyczne uznaje się za udowodnione przez fakt zatwierdzenia do stosowania danego leku.

W obu negatywnych rekomendacjach zwrócono uwagę na niepewność, czy efekt kliniczny obserwowany w badaniu będzie się przekładał na korzyść odnoszącą się do przeżycia oraz nieznaną bezpieczeństwo podczas długotrwałego (przekraczającego 96 tygodni) stosowania cerliponazy alfa. Ponadto, w 1 rekomendacji negatywnej podkreślono nieakceptowalnie wysoką cenę preparatu.

Odnaleziono również informację o wyłączeniu z dniem 13.07.2017 r. z finansowania produktu leczniczego Brineura (cerliponaza alfa) przez AWMSG powołując się na ocenę NICE, a także informacje o trwających pracach nad rekomendacjami dotyczącymi stosowania CER u pacjentów z CLN2 przez NICE i CADTH.

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 34. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>„W ramach analizy wrażliwości nie testowano alternatywnych założeń dotyczących przebiegu choroby w grupie aktywnie leczonej preparatem Brineura, w szczególności nie testowano wariantu z uwzględnieniem wykazanego w badaniu klinicznym Schulz 2018 w grupie leczonej preparatem Brineura spadku sprawności w skali ML CLN2 (SD) m.in.: -0,20 (0,67) po 48 tyg. oraz -0,50 (0,71) po 96 tyg. Dostępne dowody naukowe, obejmujące ~2 letni okres obserwacji, nie stanowią wystarczającego uzasadnienia dla przyjęcia założenia o zachowaniu skuteczności terapii w dożywotnim horyzoncie czasowym. Jako dodatkowe uzasadnienia należy wskazać, iż aktualnie nie ma wiarygodnych danych dotyczących długości i jakości życia dorosłych pacjentów z lipofuscynozą neuronalną typu 2, co zwiększa ryzyko związane z przyjęciem założenia, iż: „chorzy pozostają w stanie zdrowia, który osiągnęli w 96. Tygodniu leczenia, do końca horyzontu czasowego analizy”. W związku z powyższym należy to założenie przetestować w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości”</p>	?	<p>Wnioskodawca przeprowadził oszacowania z uwzględnieniem postępu choroby po 96 tyg. leczenia, lecz jedynie dla podgrupy pacjentów u których zgodnie z założeniami modelu nastąpił postęp choroby między 16 i 96 tyg. terapii. Nie przeprowadzono oszacowań dla całej populacji.</p>

### 13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: Brak uwag.

Analiza problemu decyzyjnego: Brak uwag.

Analiza kliniczna:

- nie zapewniono dostępu do wszystkich danych źródłowych – część wyników AKL wnioskodawcy [redacted] [redacted] Przy czym, wśród [redacted], nie zidentyfikowano wyników, które przedstawiono w części AKL wnioskodawcy.

Analiza ekonomiczna:

- nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości i nie przedstawiono uzasadnienia dla takiego podejścia.

Analiza wpływu na budżet:

- populacja nie została określona prawidłowo - nie uwzględniono, że nie wszyscy pacjenci z CLN2 w Polsce spełniają kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego i jednocześnie nie spełniają kryteriów wyłączenia, nie oszacowano również liczebności pacjentów z CLN2 aktualnie leczonych za granicą i mogących powrócić do Polski po objęciu refundacją cerliponazy alfa.

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

Cherukuri 2018	Cherukuri A, et al., Immunogenicity to cerliponase alfa intracerebroventricular enzyme replacement therapy for CLN2 disease: Results from a Phase 1/2 study, Clin Immunol. 2018 Dec;197:68-76
Nickel 2018	Nickel M, et al., Disease characteristics and progression in patients with late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2) disease: an observational cohort study, 2 (8), P582-590, 2018
Schulz 2018	Schulz A, et al., Study of Intraventricular Cerliponase Alfa for CLN2 Disease, N Engl J Med 2018; 378:1898-1907

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

AWMSG 2017	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG): cerliponase alfa (Brineura). Reference No. 2871. Aprisal informations
CADTH 2018	<a href="https://www.cadth.ca/cerliponase-alfa">https://www.cadth.ca/cerliponase-alfa</a> (data dostępu: 14.03.2019 r.)
G-Ba / IQWiG 2017	Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG): [G17-06] Cerliponase alfa (neuronal ceroid lipofuscinosis) – Assessment according to §35a (para. 1., sentence 10) Social Code Book V
HAS 2018	Haute Autorité de Santé (HAS): Transparency Committee Opinion Summary. Brineura (cerliponase alfa), simple class. June 2018
NCPE 2019	<a href="http://www.ncpe.ie/drugs/cerliponase-alfa-brineura/">http://www.ncpe.ie/drugs/cerliponase-alfa-brineura/</a> (data dostępu: 14.03.2019 r.)
NICE 2019	National Institute for Health and Care Excellence: Final evaluation determination – Cerliponase alfa for treating neuronal ceroid lipofuscinosis type 2. Issue date: February 2019
PBAC 2018	Cerliponase alfa, 150 mg/5mL vial for infusion, Brineura, Bopmarin. Public Summary Document – July 2018 PBAC Meeting

### Pozostałe publikacje

AR EMA 2017	EMA, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Assessment report: Brineura, EMA/31226/2017
Ara 2010	Ara R., Brazier J.E., Populating an Economic Model with Health State Utility Values: Moving toward Better Practice, Value Heal 2010;13:509–18
ChPL Brineura	Charakterystyka Produktu Leczniczego Brineura
dane refundacyjne NFZ	NFZ, Komunikaty DGL - Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń 2018 – czerwiec 2018)
Lotery 2007	Lotery A., Xu X., Zlatava G. i in., Burden of illness, visual impairment and health resource utilisation of patients with neovascular age-related macular degeneration: results from the UK cohort of a five-country cross-sectional study. Br J Ophthalmol 2007;91:1303-7
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2018 r.
Statystyki JGP	<a href="https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/AnalizaPrzekrojowaSzczegoly.aspx?id=762">https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/AnalizaPrzekrojowaSzczegoly.aspx?id=762</a> (data dostępu: 18.04.2019 r.)
Zarządzenie Nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ	Zarządzenie Nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 listopada 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne
Zarządzenie Nr 16/2018/DSM Prezesa NFZ	Zarządzenie Nr 16/2018/DSM Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie: świadczenia w szpitalnym oddziale ratunkowym oraz w zakresie: świadczenia w izbie przyjęć
Zarządzenie Nr 38/2019/DSOZ Prezesa NFZ	Zarządzenie Nr 38/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 marca 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne
Zarządzenie Nr 42/2018/DSOZ Prezesa NFZ	Zarządzenie Nr 42/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 23 maja 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzajach rehabilitacja lecznicza oraz programy zdrowotne w zakresie świadczeń - leczenie dzieci i dorosłych ze śpiączką

---

Zarządzenie 60/2018/DSOZ Prezesa NFZ	Nr	Zarządzenie Nr 60/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia z dnia 26 czerwca 2018 r. zmieniające zarządzenie zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzajach rehabilitacja lecznicza oraz programy zdrowotne w zakresie świadczeń - leczenie dzieci i dorosłych ze śpiączką
Zarządzenie 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ	Nr	Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia z dnia 29 czerwca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie 75/2018/DGL Prezesa NFZ	Nr	Zarządzenie Nr 75/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe

## 15. Załączniki

- Zał. 1. Brineura (cerliponaza alfa) w leczeniu chorych z ceroidolipofuscunozą neuronalną typu 2, Analiza problemu decyzyjnego, wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa 05.04.2019 r.
- Zał. 2. Brineura (cerliponaza alfa) w leczeniu chorych z ceroidolipofuscunozą neuronalną typu 2, Analiza kliniczna, wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa 05.04.2019 r.
- Zał. 3. Brineura (cerliponaza alfa) w leczeniu chorych z ceroidolipofuscunozą neuronalną typu 2, Analiza ekonomiczna, wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa 05.04.2019 r.
- Zał. 4. Brineura (cerliponaza alfa) w leczeniu chorych z ceroidolipofuscunozą neuronalną typu 2, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa 05.04.2019 r.
- Zał. 5. Brineura (cerliponaza alfa) w leczeniu chorych z ceroidolipofuscunozą neuronalną typu 2, Analiza racjonalizacyjna, wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa 05.04.2019 r.