

Rekomendacja nr 32/2019

z dnia 14 maja 2019 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Brineura (cerliponaza alfa) w ramach programu lekowego: Leczenie lipofuscynozy neuronalnej typu 2 (ICD-10: E75.4)

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Brineura (cerliponaza alfa, CER) w ramach programu lekowego: Leczenie lipofuscynozy neuronalnej typu 2 (ICD-10: E75.4) **pod warunkiem** obniżenia ceny zbytu netto oraz zastosowania korzystniejszego dla płatnika publicznego mechanizmu instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, opinie ekspertów klinicznych oraz rekomendacje refundacyjne uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanych technologii pod warunkiem obniżenia ceny zbytu netto oraz zastosowania korzystniejszego dla płatnika publicznego mechanizmu instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) polegającego na zapewnieniu zwrotu dotychczas poniesionych kosztów leczenia w przypadku pogorszenia stanu klinicznego pacjenta o 2 i więcej w skali ML CLN2.

Dostępne dowody naukowe na skuteczność i bezpieczeństwo leku pochodzą z jednego, prospektywnego, jednoramiennego badania eksperymentalnego (Schulz 2018) w populacji pacjentów z CLN2 w porównaniu z pacjentami z CLN2, u których stosowano BSC (historyczna grupa kontrolna). W okresie obserwacji wynoszącym 96 tyg. w grupie CER nie osiągnięto mediany czasu do trwałego 2-punktowego obniżenia w skali oceniającej funkcje motoryczne i językowe (ML CLN2), co wskazuje na stabilizację stanu klinicznego, przy czym w grupie poddanej leczeniu objawowemu (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, pod względem zmian średniego wyniku zarówno w wersji skali CLN2 uwzględniającej funkcje motoryczne i językowe, jak i w wersji uwzględniającej ocenę funkcji wzrokowych oraz pełnej oceny CLN2 zarówno w 48 jak i 96. tyg. obserwacji. Analiza bezpieczeństwa na podstawie badania Schulz 2018 wykazała, że działania i zdarzenia niepożądane zgłaszano u co najmniej 95% pacjentów. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi CER były

Należy jednak podkreślić, że analiza kliniczna obarczona jest ograniczeniami, do których należą m.in. zaczerpnięcie danych z analiz śródkresowych, czy brak badań obserwacyjnych umożliwiających praktyczną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa CER u chorych z CLN2.

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy, przeprowadzona metodą kosztów-użyteczności, wskazuje, że stosowanie wnioskowanej interwencji w miejsce BSC jest [REDAKTOWANE]

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wskazuje na [REDAKTOWANE]

Mając na względzie powyższe, ultra rzadki charakter choroby oraz brak innych form aktywnego leczenia CLN2, Prezes Agencji uważa za zasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii, jednakże pod warunkiem obniżenia ceny zbytu netto oraz zastosowania korzystniejszego dla płatnika publicznego mechanizmu instrumentu dzielenia ryzyka, w tym uwzględniającego komponent oparty na efektach terapii, zgodnie z uwagami w dalszej części rekomendacji.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych 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 – wnioskowana cena zbytu netto [REDAKTOWANE]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach nowego programu lekowego: „Leczenie lipofuscynozy neuronalnej typu 2 (ICD-10: E75.4)”. Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

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.

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. Następnym, jednoczasowym, głównym objawem klinicznym jest zahamowanie rozwoju psychoruchowego, poprzedzone zawsze mieszanymi zaburzeniami emocjonalnymi o różnym stopniu nasilenia w wieku 2-3 lat. 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.

Szybko rozwijającym się objawem klinicznym są zaburzenia widzenia, w miarę upływu czasu prowadzące do ślepoty. Pierwsze zaburzenia wzroku pojawiają się w wieku 3,5-5 lat, natomiast pełna ślepota jest rozpoznawana w wieku 5-6 lat.

Odnalezione dane epidemiologiczne dotyczące CLN2 wskazują, że wartość wskaźnika zapadalności wynosi 0,15-0,9 na 100 000 żywych urodzeń, natomiast wartość chorobowości wynosi 0,6-0,7 na 1 000 000 żywych urodzeń dla różnych krajów europejskich (Portugalia, Wielka Brytania, Niemcy, Szwecja).

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych liczebności populacji pacjentów z lipofuscynozą neuronalną typu 2 w Polsce wynosi od 10 do 30 osób.

Alternatywna technologia medyczna

Nie odnaleziono wytycznych oraz rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z CLN2.

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych aktualnie stosowane jest leczenie objawowe lipofuscynozy neuronalnej typu 2.

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla leku Brineura (cerliponaza alfa) we wnioskowanym wskazaniu wskazał najlepszą terapię wspomagającą (BSC, ang. *best supportive care*), obejmującą stosowanie

Opis wnioskowanego świadczenia

Cerliponaza alfa (CER) 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.

Aktywowany enzym proteolityczny (rhTPP1) rozszczepia tripeptydy z N-końca docelowego białka bez określonej swoistości substratowej. Nieodpowiednie stężenie TPP1 powoduje chorobę CLN2.

Produkt leczniczy Brineura (cerliponaza alfa) może być podawany wyłącznie przez odpowiednio przeszkolony personel medyczny, znający techniki podawania leków do komory mózgowej, w placówkach opieki medycznej.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Brineura, lek wskazany jest do leczenia ceroidolipofuscynozy neuronalnej typu 2 (CLN2) choroby, znanej również jako niedobór tripeptydylopeptydazy 1 (TPP1).

Wskazanie przyjęte we wniosku refundacyjnym obejmuje wskazanie rejestracyjne.

Produkt leczniczy Brineura posiada status leku sierocego w leczeniu chorych z CLN2. Przy czym, pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku Brineura zostało udzielone w procedurze dopuszczenia

w wyjątkowych okolicznościach. Podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany do dostarczenia określonych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania cerliponazy alfa.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Analiza kliniczna została oparta na jednym, jednoramiennym, prospektywnym, wielośrodowym badaniu open-label z historyczną grupą kontrolną - Schulz 2018, składającego się z dwóch etapów: badanie I/II fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania cerliponazy alfa (CER) w populacji pacjentów z lipofuscynozą neuronalną typu 2 przez co najmniej 48 tygodni oraz przedłużonego etapu badania (planowana data zakończenia: lipiec 2020 r.):

- kryterium włączenia do badania był wynik w skali ML CLN2:
 - do fazy podstawowej – wynik 3-6 pkt, z przynajmniej 1 pkt w każdej z dwóch domen (mowa i funkcje ruchowe);
 - do fazy przedłużonej – wynik powyżej 0 pkt;
- liczba pacjentów włączona do badania:
 - analiza skuteczności oraz przedłużenia badania – 23 pacjentów;
 - analiza bezpieczeństwa oraz ocena immunogenności – 24 pacjentów;
 - historyczna grupa kontrolna – 42 pacjentów;
- czas badania:
 - faza podstawowa – 48 tygodni;
 - faza przedłużona (trwająca) – 240 tygodni;
- interwencje:
 - faza podstawowa – CER co 2 tyg. w dawce 30 mg, 100 mg (eskalacja dawki) i 300 mg (stała dawka);
 - faza przedłużona – CER co 2 tyg. w dawce 300 mg oraz leczenie dodatkowe: leki antyhistaminowe, BSC;
 - historyczna grupa kontrolna – BSC;
- pierwszorzędowy punkt końcowy – czas do pierwszego trwałego 2-punktowego obniżenia w skali ML CLN2 (mowa i funkcje ruchowe) lub do osiągnięcia wyniku równego 0;
- pozostałe punkty końcowe, oceniane wyłącznie w grupie CER:
 - zmiany w obrazie MRI;
 - ocena immunogenności;
 - ocena jakości życia;

- ocena rozwoju w skali Denver II;
- profil bezpieczeństwa (oceniany we wszystkich grupach).

Ponadto do analizy włączono publikacje:

- Nickel 2018 – w publikacji opisano obserwacyjne badanie kohortowe, w którym przedstawiono naturalny przebieg CLN2 na podstawie danych m.in. z bazy danych pacjentów DEM-CHILD (opisane dane dla kohorty chorych stanowiły podstawę do utworzenia historycznej grupy kontrolnej dla grupy CER w badaniu Schulz 2018);
- Cherukuri 2018 – w publikacji dokonano oceny immunogenności CER u pacjentów z badania Schulz 2018 (analizowano 24 pacjentów). Średni czas ekspozycji na terapię wyniósł 96,4 tygodnie.

Ocena jakości badań została przeprowadzona za pomocą skali NICE:

- badanie Schulz 2018 zostało ocenione na 7/8 pkt;
- badanie opisujące historyczną grupę kontrolną opisane w Nickel 2018 zostało ocenione na 6/8 pkt.

W analizie klinicznej w celu oceny wyników zastosowano parametry:

- MD (ang. *mean difference*) – średnia różnic;
- HR (ang. *hazard ratio*) – iloraz hazardów.

Punkty końcowe odnosiły się do oceny w następujących skalach:





- skala CLN2 (skala hamburska) – skala oceny progresji choroby, składająca się z 4 domen: funkcje motoryczne, językowe, wzrokowe i drgawki. Wyższy wynik świadczy o lepszej sprawności chorego. Wyróżnia się również:
 - ML CLN2 (ang. *motor-language CLBN2 scale*) – skala składa się z 2 domen oceniających funkcje motoryczne oraz językowe;
 - MLV CLN2 (ang. *motor-language-vision CLBN2 scale*) – skala składa się z 3 domen oceniających funkcje motoryczne, językowe oraz wzrokowe
- test Denver – test mający na celu identyfikacji zaburzeń poznawczych i behawioralnych oraz oceny etapów rozwoju u niemowląt i dzieci w wieku przedszkolnym (od urodzenia do ukończenia 6. r.ż.). Wyższy wynik świadczy o lepszym rozwoju psychoruchowym dziecka.

Przedstawiono głównie wyniki analizy śródkresowej, w której czas leczenia CER w dawce 300 mg wyniósł co najmniej 96 tygodni (na podstawie publikacji Schulz 2018 – dla daty odcięcia 1 listopada 2016 r. (pacjenci otrzymywali lek co najmniej 96 tyg.)). Dla niektórych punktów końcowych przedstawiano dane dla 48-tygodniowego okresu leczenia.

Skuteczność

Porównanie z historyczną grupą kontrolną: CER vs BSC

Przeprowadzone porównanie grupy CER z grupą BSC wykazało istotne statystycznie różnice na korzyść ocenianej technologii w zakresie:

- braku trwałego 2-punktowego obniżenia w skali ML CLN2 (Schulz 2018):
 - ogółem – mniejsze o 92% ryzyko trwałego 2-punktowego obniżenia w skali ML CLN2 w grupie CER – HR=0,08 (95% CI: 0,02; 0,23);
 - funkcje motoryczne – mniejsze o 96% ryzyko trwałego 2-punktowego obniżenia w skali ML CLN2 w domenie funkcje motoryczne w grupie CER – HR=0,04 (95%CI: 0,00; 0,29);
 - funkcje językowe - mniejsze o 85% ryzyko trwałego 2-punktowego obniżenia w skali ML CLN2 w domenie funkcje językowe w grupie CER – HR=0,15 (95%CI: 0,04; 0,52);
- zmiany średniego wyniku w skali ML CLN2 względem wartości początkowych (96 tyg. leczenia):
 - ogółem:
 - wzrost średniego wyniku w skali ML CLN2 względem wartości początkowych w grupie CER – różnica średnich wynosiła MD=1,85 (95%CI: 1,51, 2,18) (Schulz 2018);



- skumulowanej zmiany średniego wyniku w skali ML CLN2 względem wartości początkowych (Schulz 2018):
 - dla 48. tygodni leczenia – skumulowany wzrost średniego wyniku w skali ML CLN2 w grupie CER – różnica średnich wynosiła MD=1,80 (95%CI: 1,33; 2,27);
 - dla 96. tygodni leczenia – skumulowany wzrost średniego wyniku w skali ML CLN2 w grupie CER – różnica średnich wynosiła MD=3,30 (95%CI: 2,81; 3,79);
- skumulowanej zmiany średniego wyniku w pełnej wersji skali CLN2 względem wartości początkowych (Schulz 2018):
 - dla 48. tygodni leczenia – skumulowany wzrost średniego wyniku w skali CLN2 w grupie CER – różnica średnich wynosiła MD=2,20 (95%CI: 1,21; 3,19);
 - dla 96. tygodni leczenia – skumulowany wzrost średniego wyniku w skali CLN2 w grupie CER – różnica średnich wynosiła MD=5,10 (95%CI: 3,83; 6,37);

-

W ramach przeprowadzonego porównania 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).

Wyniki badania jednoramiennego Schulz 2018 (grupa CER)

Jakość życia

Zmiany w obrazie MRI

Raportowano zmiany w objętości mózgu względem wartości początkowych, na niekorzyść ocenianej technologii. 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% i -12,4%).

Ocena etapu rozwojowego pacjenta wg testu Denver

Bezpieczeństwo

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. 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.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi CER były [redacted]

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)

Przeciwciała przeciwekowe ogółem w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) wykryto u 6 (25%) chorych, po 13 tyg. leczenia CER. Średnia miana wyniosła 35. 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. 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 i średnim mianem przeciwciał w surowicy.

Nie wykazano istotnej statystycznie zależności występowania przeciwciał do skuteczności leczenia w kontekście oceny funkcji motorycznych oraz językowych wg ML CLN2.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

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 płyn mózgowo rdzeniowy (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.

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Agencja ds. Żywności i Leków, ang. *Food and Drug Administration*- FDA; Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków - ADRReports) odnaleziono komunikaty dotyczące bezpieczeństwa stosowania cerliponazy alfa (CER).

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).

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących leku na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych – URPL.

Należy wskazać że zgodnie z informacjami dot. dopuszczenia leku do obrotu przez EMA, produkt Brineura podlega dodatkowemu monitorowaniu pod kątem bezpieczeństwa.

Ograniczenia

Na wiarygodność analizy klinicznej mają wpływ następujące ograniczenia:

- w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań klinicznych z równoczesną grupą kontrolną, a wykonanie porównania z komparatorem możliwe było wyłącznie z uwzględnieniem danych z historycznej grupy kontrolnej (analiza przeprowadzona w publikacji Schulz 2018), przy czym tego rodzaju porównanie cechuje się niższą wiarygodnością od przeprowadzonego bezpośrednio w ramach próby klinicznej;

- 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;
- wnioskowanie na temat skuteczności oraz bezpieczeństwa CER możliwe było na podstawie wyników dla grupy chorych o niewielkiej liczebności, co utrudnia uogólnianie wniosków wysnutych w oparciu o wyniki tej grupy; należy mieć jednak na uwadze rzadki charakter choroby co utrudnia przeprowadzenie szerzej zakrojonych badań klinicznych;
- interwencje stosowane w ramach BSC mogły być niejednorodne pomiędzy włączonymi badaniami:
 - w 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;
 - nie odnaleziono informacji na temat stosowanego BSC w grupie kontrolnej stanowiącej kohortę z bazy DEM-CHILD;
 - 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;
- powyższe utrudnia relatywną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii; nie odnaleziono badań obserwacyjnych umożliwiających praktyczną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa CER u chorych z CLN2;
- nie odnaleziono przeglądów systematycznych oceniających interwencję badaną w populacji docelowej;
- 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 jest tym samym danych dot. wpływu terapii na przeżycie pacjentów (co byłoby niezwykle istotne w kontekście rokowania w CLN2), wobec czego istnieje niepewność, czy efekt kliniczny obserwowany w badaniu będzie się przekładał na korzyść odnoszącą się do przeżycia.
- w głównym badaniu włączonym w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, brali udział pacjenci w wieku od ok. 3 do 9 r.ż., natomiast [redacted]
[redacted]
Ponadto, w ChPL zaznaczono, że nie są dostępne dane kliniczne dotyczące dzieci z zaawansowaną progresją choroby w momencie rozpoczęcia leczenia i w wieku poniżej 2 lat.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach przedstawionych analiz wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka (RSS – risk sharing scheme) [redacted]

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA). Oszacowania przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ i pacjent). Przyjęto dożywotni horyzont czasowy [redacted] W analizie porównywano cerliponazę alfa z BSC. [redacted]

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich medycznych: 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 (opieka specjalistyczna, rehabilitacja, terapia zajęciowa, opieka hospicyjna), koszty badania EKG, koszty leczenia napadów padaczkowych, koszty leczenia objawowego, koszty zgtębnika do żywienia.

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).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie wnioskowanej interwencji w miejsce BSC, w perspektywie NFZ oraz wspólnej, [redacted]

Przy oszacowanej wartości ICUR wartość progowa ceny zbytu netto, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) jest równy wysokości proggu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi:

Ograniczenia

Na niepewność wyników przedstawionych oszacowań mają wpływ następujące czynniki:

w modelu wnioskodawcy przyjęto dożywotni horyzont czasowy, natomiast cerliponaza alfa stanowi nową opcję terapeutyczną dla chorych z CLN2, a dane kliniczne obejmują okres kilkuletni (ok. 2 lat), na podstawie którego nie jest możliwe stwierdzenie wpływu terapii na wydłużenie czasu przeżycia chorych.

- nie włączono żadnej publikacji do oceny jakości życia chorych w stanach uwzględnionych w modelu wnioskodawcy, wobec czego nie można zweryfikować założeń wnioskodawcy.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 754)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia

wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) w 2-letnim horyzoncie czasowym. Oszacowana przez wnioskodawcę populacja docelowa wynosi [redacted]

W modelu 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 (opieka specjalistyczna, rehabilitacja, terapia zajęciowa, opieka hospicyjna);
- badania EKG;
- leczenia napadów padaczkowych;
- leczenia objawowego;
- zgłębnika do żywienia.

Wprowadzenie finansowania wnioskowanej technologii będzie wiązało się z inkrementalnymi kosztami w wysokości:

- z perspektywy NFZ:
 - z uwzględnieniem RSS:
 - ok. [redacted] w I roku refundacji;
 - ok. [redacted] w II roku refundacji;
 - bez uwzględnienia RSS:
 - ok. [redacted] w I roku refundacji;
 - ok. [redacted] w II roku refundacji;
- z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjent):
 - z uwzględnieniem RSS:
 - ok. [redacted] w I roku refundacji;
 - ok. [redacted] w II roku refundacji;
 - bez uwzględnienia RSS:
 - ok. [redacted] w I roku refundacji;
 - ok. [redacted] w II roku refundacji;

Wyniki analizy wrażliwości wykazały, że największy wpływ na wydatki inkrementalne płatnika publicznego w porównaniu z wynikami analizy podstawowej miała

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności dotyczących oszacowania liczebności populacji docelowej

Ponadto nie uwzględniono faktu, iż nie wszyscy pacjenci z CLN2 w Polsce spełnią kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego i jednocześnie nie spełnią kryteriów wyłączenia.

Ponadto przyjęte założenie, że jest założeniem arbitralnym i nie testowano go w ramach analizy wrażliwości.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Pomimo zastosowania RSS technologia nie jest efektywna kosztowo i wiąże się z wysokim poziomem wydatków płatnika publicznego. Jednocześnie z uwagi na rodzaj dostępnych dowodów naukowych w analizie klinicznej utrudniający pewne wnioskowanie o efektywności terapii, jak i warunkowe dopuszczenie leku do obrotu przez EMA, konieczne wydaje się szczególne monitorowanie wyników terapii w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej. Wobec powyższego w ocenie Prezesa Agencji zasadne jest znaczące pogłębienie propozycji RSS, poprzez działanie zarówno w zakresie kosztów związanych z ocenianą terapią, jak również wprowadzenie mechanizmu polegającego na zwrocie przez wnioskodawcę dotychczas poniesionych kosztów leczenia w przypadku pogorszenia stanu klinicznego pacjenta o 2 i więcej w skali ML CLN2.

Uwagi do programu lekowego

Kryteria włączenia do programu lekowego powinny być takie same jak w badaniu klinicznym, będącym podstawą wniosku refundacyjnego (wynik 3-6 pkt w skali ML CLN2, z przynajmniej 1 pkt w każdej z dwóch domen – mowa i funkcje ruchowe, wiek od 3 do 16 lat). Ponadto zasadne wydaje się dodanie oceny jakości życia pacjentów (opcjonalnie również rodziny pacjenta) przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie, z uwagi na konieczność uzyskania rzeczywistych danych z polskiej praktyki klinicznej.

W ChPL Birneura oraz dokumencie FDA (2017) wskazuje się m.in. na ryzyko nieprawidłowości w zapisie EKG i ryzyko rozwoju zaburzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów stosujących CER. W związku z powyższym konieczne jest uwzględnienie badania EKG podczas infuzji, jak również w ramach monitorowania leczenia, a także wprowadzenie wymogu wideo-rejestracji stanu klinicznego chorego.

Dodatkowo zasadna jest zmiana zapisu, dotyczącego wykonywania zabiegu implantacji zbiornika Rickhama z neurochirurga dziecięcego na neurochirurga.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W ramach analizy racjonalizacyjnej przedstawiono rozwiązanie polegające

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono wytycznych klinicznych dotyczących leczenia CLN2.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 4 rekomendacje dotyczące stosowania CER u pacjentów z CLN2.

- rekomendacje pozytywne:
 - Haute Autorité de Santé (HAS) 2018 (Francja) – rekomendacja pozytywna z uwagi na wysoką korzyść kliniczną leku Brineura dla ceroidolipofuscynozy neuronalnej typu 2 i umiarkowaną kliniczną wartość dodaną w leczeniu tej choroby. Wskazano, iż istnieją pewne wątpliwości dotyczące bezpieczeństwa stosowania cerliponazy alfa, związane z drogą podawania leku do komórek mózgowych oraz z długotrwałą skutecznością. Lek Brineura został przeznaczony do użytku szpitalnego i został przypisany do III kategorii ASMR (umiarkowane postępy w leczeniu);
 - Gemeinsamer Bundesausschuss / Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (G-BA / IQWiG) 2017 (Niemcy) – wskazano, że w przypadku leków sierocych dodatkowe korzyści medyczne uznaje się za udowodnione przez fakt zatwierdzenia do stosowania danego leku;
- rekomendacje negatywne:
 - National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) 2019 (Irlandia) – rekomendacja negatywna ze względu na brak danych potwierdzających długoterminowe korzyści ze stosowania cerliponazy alfa;
 - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2017 (Australia) - cerliponaza alfa nie jest rekomendowana w leczeniu CLN2 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.

Na stronie National Institute for Health and Care Excellence (NICE) odnaleziono informację o trwających pracach nad rekomendacją dotyczącą stosowania cerliponazy alfa u pacjentów z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2 (planowana data ukończenia publikacji dokumentu: 29 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.

Odnaleziono również informację o wyłączeniu z dniem 13.07.2017 r. z finansowania produktu leczniczego Brineura (cerliponaza alfa) przez All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) powołując się na aktualnie trwającą ocenę NICE. Dodatkowo, odnaleziono informację o trwającej ocenie produktu leczniczego Brineura (cerliponaza alfa) w leczeniu pacjentów z CLN2 przeprowadzanej przez Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)

Produkt leczniczy Brineura jest aktualnie finansowany w 11 krajach UE i EFTA (Austria, Chorwacja, Czechy, Dania, Francja, Niemcy, Węgry, Włochy, Holandia, Słowacja, Szwecja), w tym w 3 o PKB *per capita* porównywalnym do Polski (Chorwacja, Słowacja, Węgry).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 21.02.2019 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.3928.2018.10.PB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Brineura (cerliponaza alfa) w ramach programu lekowego: Leczenie lipofuscynozy neuronalnej typu 2 (ICD-10: E75.4), na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2019 poz. 784 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 34/2019 z dnia 6 maja 2019 roku w sprawie oceny leku Brineura (cerliponaza alfa) w ramach programu lekowego: Leczenie lipofuscynozy neuronalnej typu 2 (ICD-10: E75.4).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 34/2019 z dnia 6 maja 2019 roku w sprawie oceny leku Brineura (cerliponaza alfa) w ramach programu lekowego: Leczenie lipofuscynozy neuronalnej typu 2 (ICD-10: E75.4).
2. Raport nr OT.4331.6.2019. Wniosek o objęcie refundacją leku Brineura (cerliponaza alfa) w ramach programu lekowego: Leczenie lipofuscynozy neuronalnej typu 2 (ICD-10: E75.4). Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 26.04.2019 r.