



Opinia nr 70/2019

z dnia 4 sierpnia 2019 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Brineura (cerliponaza alfa) we wskazaniu: ceroidolipofuscynoza typu 2 (ICD-10: E75.4) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Brineura (cerliponaza alfa) we wskazaniu: ceroidolipofuscynoza typu 2 (ICD-10: E75.4) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje kliniczne uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

Jednocześnie podkreślenia wymaga, że produkt leczniczy Brineura (cerliponaza alfa, CER) był już przedmiotem oceny Agencji i otrzymał pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii w ramach programu lekowego: Leczenie lipofuscynozy neuronalnej typu 2 (ICD-10: E75.4).

Analizę kliniczną oparto na przeglądzie systematycznym CADTH 2019, oceniającym skuteczność stosowania cerliponazy alfa (CER) w porównaniu z placebo lub BSC w populacji pacjentów pediatrycznych z CLN2, a także publikacjach Schulz 2018 i Cherukuri 2018.

Przegląd CADTH 2019 wskazał na niejednoznaczne wyniki dot. oceny jakości życia – wykazano pogorszenie jakości życia zarówno pacjentów jak i opiekunów przy zastosowaniu kwestionariuszy PedsQL PRT (ocena wykonana przez rodzica) oraz PedsQL, zaś w skali CLN2 QoL na poprawę jakości życia.

Publikacja Schulz 2018 wykazała, że 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 CLN2



oraz skali ML CLN2 (odnoszącej się wyłącznie do 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 publikacji Schulz 2018 wykazała, że zdarzenia niepożądane zgłaszano u 100%, a ciężkie zdarzenia niepożądane u 83% pacjentów przyjmujących CER.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Brineura (cerliponaza alfa), roztwór do infuzji, fiolka á 150 mg, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

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 spichrzanie 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, 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 liczebność populacji pacjentów z lipofuscynożą neuronalną typu 2 w Polsce wynosi od 3 do 10 osób.

Alternatywne technologie medyczne

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.

Biorąc pod uwagę powyższe, w przypadku ocenianego wskazania, brak jest technologii alternatywnej.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

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 wychwyt 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.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W analizie klinicznej uwzględniono:

- przegląd systematyczny CADTH 2019, oceniający skuteczność stosowania cerliponazy alfa (CER) w porównaniu z placebo lub BSC w populacji pacjentów pediatrycznych z CLN2. Do przeglądu włączono 3 badania:
 - badanie 201 (zakończone), wraz z przedłużeniem (badanie 202, trwające) – wielośrodkowe, prospektywne otwarte badanie jednoramienne oceniających skuteczność i bezpieczeństwo cerliponazy alfa u 24 pacjentów z CLN2;
 - badanie 203 (trwające) – badanie dotyczące rodzeństwa pacjentów z badań 201 i 202. Dostępność danych dotyczących skuteczności w badaniu jest ograniczona. W publikacji wskazano, że dane z 203 były spójne z 201 i 202. W związku z powyższym w niniejszej opinii nie odnoszono się do tych wyników.
- publikację Schulz 2018 (obejmującą badania 190-201 i 190-202) – publikacja opisująca prospektywne, wielośrodkowe badanie open-label z historyczną grupą kontrolną składające 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;
- jakość badania została oceniona na 7/8 pkt wg skali NICE;
- publikację Cherukuri 2018 – w publikacji dokonano oceny immunogenności CER u pacjentów z badania Schulz 2018 (analizowano 24 pacjentów z badań 201/202). Średni czas ekspozycji na terapię wyniósł 96,4 tygodnie.

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

Punkty końcowe odnosiły się do oceny w następujących skalach:

- kwestionariuszu PedsQL (ang. *The Pediatric Quality of Life Model*) GCS – kwestionariusz oceny jakości życia u dzieci zawierający 23 stwierdzeń służących do oceny jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia dzieci i młodzieży zdrowych lub przewlekle chorych, uwzględniający obszary/domeny: funkcjonowanie fizyczne, emocjonalne, społeczne oraz funkcjonowanie w szkole. Wyższy wynik kwestionariusza świadczy o lepszej jakości życia;
- kwestionariuszu PedQL FIM (ang. *PedsQL Family Impact Module Version 2.0*) – kwestionariusz składający się z 36 stwierdzeń mierzących wpływ chronicznej choroby dziecka na rodzinę, uwzględniający 8 obszarów/domen: funkcjonowanie fizyczne, emocjonalne, społeczne, poznawcze, komunikacja, poziom obaw, codzienne czynności oraz relacje w rodzinie. Wyższy wynik kwestionariusza świadczy o mniejszym negatywnym wpływie chronicznej choroby dziecka na rodzinę;
- kwestionariuszu CLN2 QoL (ang. *CLN2 Quality of Life Questionnaire*) – kwestionariusz oceny jakości życia w CLN2 składający się z 28 stwierdzeń obejmujących sześć obszarów związanych z chorobą: drgawki, przyjmowanie pokarmów, sen, zachowanie, codzienne czynności. Wyższy wynik wg kwestionariusza CLN2 QoL świadczy o lepszej jakości życia chorych;

- 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

W analizie klinicznej w celu oceny wyników zastosowano parametry:

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

Skuteczność

CADTH 2019

W ramach przeglądu systematycznego CADTH 2019 wykazano:

- we wszystkich badaniach włączonych do przeglądu, u pacjentów otrzymujących terapię CER nie raportowano zgonów;
- w badaniu 201/202:
 - u 87% pacjentów przyjmujących CER raportowano brak trwałego 2-punktowego obniżenia lub wynik 0 w skali ML CLN2 po 48 i 96 tyg.;
 - u 52% pacjentów przyjmujących CER raportowano brak trwałego 1-punktowego obniżenia w skali ML CLN2 w 96 tyg.;
- średnia zmiana (baseline vs 49 tyg.) wyniku u pacjentów otrzymujących terapię CER wynosiła:
 - -0,5 pkt w skali ML CLN2;
 - -0,6 pkt w skali MLV CLN2;
 - -0,2 pkt w pełnej skali CLN2;
- redukcję objętości mózgu o 4,3%, istoty szarej mózgu o 12,4% i istoty białej o 2,7%.

Ocena jakości życia w badaniu 201/202 wykazała średnią zmianę wyniku po 97 tyg. w porównaniu z baseline:

- średnia (SD)=-5,7 (18,9) wg skali PedsQL PRT – ocena wykonana przez rodzica;
- średnia (SD)=-1,1 (19,6) wg skali PedsQL FIM – wpływ na jakość życia rodziny;
- średnia (SD)=+3,1 (14,4) wg CLN2 QoL.

Schulz 2018

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:
 - 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) – odnotowano wzrost średniego wyniku: różnica średnich wynosiła MD=1,85 (95%CI: 1,51, 2,18);
- skumulowanej zmiany średniego wyniku w skali ML CLN2 względem wartości początkowych:
 - dla 48. tygodni leczenia – odnotowano skumulowany wzrost średniego wyniku: różnica średnich wynosiła MD=1,80 (95%CI: 1,33; 2,27);
 - dla 96. tygodni leczenia – odnotowano skumulowany wzrost średniego wyniku: różnica średnich wynosiła MD=3,30 (95%CI: 2,81; 3,79);
- skumulowanej zmiany średniego wyniku w pełnej wersji skali CLN2 względem wartości początkowych:
 - dla 48. tygodni leczenia – odnotowano skumulowany wzrost średniego wyniku: różnica średnich wynosiła MD=2,20 (95%CI: 1,21; 3,19);
 - dla 96. tygodni leczenia – odnotowano skumulowany wzrost średniego wyniku: 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).

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%).

Bezpieczeństwo

W publikacji Schulz 2018 nie raportowano zgonów oraz żaden pacjent nie przerwał terapii z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Zgłaszano natomiast zdarzenia niepożądane u 100% pacjentów, którzy otrzymali CER. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem dotyczyły 83% pacjentów przyjmujących CER. Wśród zdarzeń specjalnego zainteresowania, zdarzenia związane z nadwrażliwością ogółem dotyczyły 63% pacjentów, a związane z urażeniem – 50% pacjentów.

Wśród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych po leczeniu CER 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%).

Ponadto w publikacji Schulz 2018 podano, że 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 urażeniem, 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 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.

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.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna. Ponadto w raporcie podkreślono, że ważne jest wczesne rozpoczęcie leczenia ww. choroby oraz, że ograniczone są dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa jej stosowania (ze względu na małą populację docelową w tej chorobie rzadkiej, ograniczony czas ekspozycji na lek, niekontrolowany projekt badania, trudności w interpretowaniu przyczynowości zdarzeń niepożądanych).

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.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność analizy klinicznej mają wpływ następujące ograniczenia:

- 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 publikacji 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 szerszej zakrojonych badań klinicznych;
- brak dowodów naukowych pozwalających na długoterminową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania cerliponazy alfa we wnioskowanym wskazaniu. Tym samym brak jest 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 odnalezionych dowodach naukowych będzie się przekładał na korzyść odnoszącą się do przeżycia.
- dwa badania włączone do przeglądu CADTH 2019 (badania 202 oraz 203) nie zostały zakończone, co ogranicza możliwość wiarygodnego wnioskowania na ich podstawie.

Efektywność technologii alternatywnych

Nie zidentyfikowano aktywnych komparatorów dla ocenianej technologii medycznej możliwych do zastosowania.

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie z przedstawionym wnioskiem koszt trzymiesięcznej terapii wynosi [REDAKTOWANE] (12 opakowań leku), tj. [REDAKTOWANE] za opakowanie.

Produkt leczniczy Brineura był wcześniej przedmiotem prac Agencji w ramach wniosku refundacyjnego. Wskazane w analizach wnioskodawcy ceny preparatu były niższe niż te w przedmiotowym zleceniu MZ i wynosiły: [REDAKTOWANE] za opakowanie.

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

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych populacja pacjentów z CLN2 obejmuje około 3 pacjentów rocznie.

Na podstawie przyjętych założeń, koszt finansowania ze środków publicznych u 3 pacjentów 1 cyklu ocenianej technologii lekowej wyniesie [REDAKTOWANE], koszt 6 cykli terapii (3 miesiące) wyniesie [REDAKTOWANE], natomiast koszt 1 roku terapii wyniesie [REDAKTOWANE].

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

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

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 2.08.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.3115.2019.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Brineura (cerliponaza alfa), roztwór do infuzji, fiołka á 150 mg, we wskazaniu: ceroidolipofuscynoza typu 2 (ICD-10: E75.4), na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 1373, z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 274/2019 z dnia 2 września 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Brineura (cerliponaza alfa) we wskazaniu: ceroidolipofuscynoza typu 2 (ICD-10: E75.4), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, oraz raportu nr OT.422.65.2019 „Brineura (cerliponaza alfa) we wskazaniu: ceroidolipofuscynoza typu 2 (ICD-10: E75.4) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych”. Data ukończenia: 28 sierpnia 2019 r.