Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

Nr: OT.422.65.2019

Data ukończenia: 28 sierpnia 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniami 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.*

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

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AMSTAR 2	narzędzie do krytycznej oceny przeglądów systematycznych
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
bd	brak danych
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CER	cerliponaza alfa
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
Ci-MPR, M6P/IGF2	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)
CLN	ceroidolipofuscynoza neuronalna (ang. neuronal ceroid lipofuscinosis)
CLN2, NCL2	ceroidolipofuscynoza neuronalna typu 2 (ang. late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis type 2)
CLN2 QoL	kwestionariusz oceny jakości życia w CLN2 (ang. CLN2 Quality of Life Questionnaire)
EEG	elektroencefalografia
EKG	elektokardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ERG	elektroretinogram
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GUMed	Gdański Uniwersytet Medyczny
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ITT	wyniki w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intention to treat)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
ML CLN2	skala CLN2 oceniająca funkcje motoryczne i językowe (ang. motor-language CLN2 scale)
MLV CLN2	skala CLN2 oceniająca funkcje motoryczne, językowe i wzrokowe (ang. motor-language-vision CLN2 scale)
MRI, RM	rezonans magnetyczny (ang. magnetic resonance imaging)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	liczba pacjentów w grupie / badaniu
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
NO	nie osiągnięto
NSVF	Norwegian Speilmeyer-Vogt Association
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PedsQL	pediatryczny model jakości życia (ang. The Pediatric Quality of Life Model)
PedsQL FIM	kwestionariusz oceny wpływu choroby na rodzinę pacjenta (ang. PedsQL Family Impact Module)
PedsQL PRT	kwestionariusz oceny jakości życia pacjenta wykonany przez rodzica
PMR	płyn mózgowo-rdzeniowy
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
rhTPP1	rekombinowana ludzka tripeptydylopeptydaza 1 (ang. ang. recombinant human tripeptidyl peptidase-1)
RM/MRI	rezonans magnetyczny
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.)
TK	tomografia komputerowa
TPP1	enzym tripeptydylo-peptydaza 1 (ang. tripeptidyl peptidase 1)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa – Prawo farmaceutyczne	Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2019 poz. 499 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.)
Wytyczne AOTMiT	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.
ZN	zdarzenia niepożądane

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów **3**
Spis treści **5**
1. Podstawowe informacje o zleceniu **6**
2. Podsumowanie **7**
3. Przedmiot i historia zlecenia **9**
4. Problem decyzyjny **10**
4.1. Problem zdrowotny 10
4.2. Technologia wnioskowana 11
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii 11
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii 12
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją **13**
6. Skuteczność kliniczna i praktyczna **15**
6.1. Opis metodyki 15
6.2. Wyniki 16
6.2.1. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo 16
6.2.2. Skuteczność praktyczna 20
7. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie **21**
8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania **22**
9. Konkurencyjność cenowa **23**
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców **24**
11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania **25**
12. Piśmiennictwo **26**
13. Załączniki **27**
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji 27
13.2. Diagram selekcji badań 28

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

05.08.2019 r., PLD.46434.3115.2019.AK

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:

- Brineura (cerliponaza alfa), roztwór do infuzji, fiolka á 150 mg.

- Wnioskowane wskazanie:

ceroidolipofuscynoza typu 2 (ICD-10: E75.4) – pacjent pediatryczny

Typ zlecenia:

- [x] **art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cykli leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
- [ ] **art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cykli leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu

Wartość netto wnioskowanej terapii:

[redacted] PLN (całkowity koszt 3 miesięcznej terapii).

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Brineura (cerliponaza alfa), roztwór do infuzji, fiolka á 150 mg we wskazaniu: ceroidolipofuscynoza typu 2 (ICD-10: E75.4) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Zlecenie wystosowano w oparciu o art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach.

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 spichrzanie 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 dla różnych krajów europejskich (Portugalia, Wielka Brytania, Niemcy, Szwecja).

Wczesnymi objawami CLN2 są napady padaczkowe o różnej morfologii. Najczęściej pierwszy jest o charakterze napadu uogólnionego toniczno-klonicznego, rzadziej połowiczego lub mioklonicznо-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. Dochodzi do stanu odkorowania w wieku 6-8 lat. Zgon chorych na tę chorobę następuje najczęściej miedzy 6. a 12. r.ż.

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją

Według eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję, następstwem ocenianego stanu klinicznego jest: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia.

Zastosowanie ocenianej technologii lekowej według eksperta jest: ratujące życie i prowadzące do pełnego wyzdrowienia lub poprawy stanu zdrowia oraz zapobiegające przedwczesnemu zgonowi.

Szczegóły dotyczące wpływu na jakość życia pacjentów przedstawiono w rozdz. 5 niniejszego opracowania.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W związku z tym, że produkt leczniczy Brineura w kwietniu 2019 r. był już oceniany w Agencji we wskazaniu lipofuscynoza typu 2, a problem decyzyjny uwzględniony w tamtejszej strategii wyszukiwania odpowiadał wnioskowanemu przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego. W jego wyniku odnaleziono przegląd systematyczny CADTH 2019. Ponadto, przedstawiono wyniki z publikacji Schulz 2018 (obejmującej badania 190-201 – jednoramienne badanie prospektywne i 190-202 – przedłużenie badania 190-201) porównującej terapię cerliponazą alfa z historycznągrupą kontrolną oraz Cherukuri 2018 (oceniające immunogenność pacjentów z badań 201/202), które pochodzą z AWA Brineura.

W badaniach 190-201/202 u 87% pacjentów przyjmujących CER raportowano brak trwałego 2-punktowego obniżenia lub wynik 0 w skali ML CLN2 (uwzględniającej funkcje motoryczne i językowe) po 48 i 96 tyg. oraz brak trwałego 1-punktowego obniżenia w skali ML CLN2 w 96 tyg. u 52% pacjentów (CADTH 2019).

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)) (Schulz 2018). 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. Raportowano redukcję objętości mózgu o 4,3%, istoty szarej mózgu o 12,4% i istoty białej o 2,7% (CADTH 2019). Ponadto, różnice między CER a BSC były istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji w punktach końcowych dotyczących zmian średniego wyniku względem wartości początkowych: zarówno w wersji skali ML CLN2, jak i w wersji uwzględniającej pełną ocenę w skali CLN2 (funkcje motoryczne, językowe, wzrokowe i drgawki) w 48 jak i 96. tyg. obserwacji (Schulz 2018).

Bezpieczeństwo stosowania

We wszystkich badaniach oceniających wnioskowaną terapię (data odcięcia kwiecień 2018) nie raportowano zgonów (CADTH 2019). Zdarzenia niepożądane (ZN) zgłaszano z u 100%, a ciężkie ZN – u 83% pacjentów przyjmujących CER. Wśród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych po podaniu 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%). Do najczęściej występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych po podaniu CER należały zakażenia i zarażenia pasożytnicze (54%).

Według ChPL Brineura najczęstsze (> 20%) działania niepożądane to: gorączka, małe stężenie białka w PMR, zmiany w zapisie EKG, wymioty, zakażenia górnych dróg oddechowych i nadwrażliwość. Do bardzo częstych działań niepożądanych (≥1/10), oprócz ww. należały także: drażliwość, napady drgawek, ból głowy, pleocytoza płynu mózgowo-rdzeniowego, zmniejszone stężenie białka w PMR, problem z igłą (wysunięcie się igły infuzyjnej).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Ekspert kliniczny ankietowany przez Agencję wskazał, że „pacjenci leczeni mają szansę na zatrzymanie postępu choroby a pacjenci włączeni do leczenia w okresie bezobjawowym na normalny rozwój".

Oceniane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym. Europejska Agencja ds. Leków wskazała, że całkowity stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu Brineura w CLN2 jest pozytywny. Zwróciła uwagę, że ważne jest wczesne rozpoczęcie leczenia tej 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).

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcznej terapii produktem Brineura (cerliponaza alfa) wyniesie [redacted] (cena leku za opakowanie [redacted]).

W AWA, w której oceniano produkt Brineura w ramach wniosku refundacyjnego cena leku była niższa niż w przedmiotowym zleceniu.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Liczebność populacji w analizie wpływu na budżet została przyjęta na podstawie opinii eksperta klinicznego, otrzymanej przez Agencję.

Koszt finansowania ze środków publicznych 1 cyklu ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 3 pacjentów wyniesie [redacted], koszt 6 cykli terapii (wskazany w zleceniu MZ czas terapii) wyniesie [redacted], natomiast koszt 1 roku terapii u 3 pacjentów wyniesie [redacted].

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianych leków w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

Biorąc pod uwagę odnalezione dowody naukowe, treść zlecenia MZ oraz opinię eksperta klinicznego, w Polsce nie ma dostępnej technologii alternatywnej dla ocenianej terapii

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem o znaku PLD.46434.3115.2019.AK (data pisma: 02.08.2019, data wpływu do AOTMiT: 05.08.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji, na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Brineura (cerliponaza alfa) roztwór do infuzji, fiolka á 150 mg we wskazaniu: ceroidolipofuscynoza typu 2 (ICD-10: E75.4) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Ponadto we wniosku, dołączonym do ww. pisma podano, że przedmiotowy pacjent jest pacjentem pediatrycznym (wiek 4 lata) i nie ma alternatywnych technologii medycznych.

Produkt leczniczy Brineura we wskazaniu lipofuscynoza neuronalna typu 2 był przedmiotem oceny Agencji w 2019 r. w ramach programu lekowego („Leczenie lipofuscynozy neuronalnej typu 2 (ICD-10: E75.4)". Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji uznali objęcie refundacją ww. technologii za zasadne. [REK 32/2019, SRP 34/2019]

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definicja

Lipofuscynoza neuronalna typu 2 (ang. *late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis type 2*, CLN2) 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. [AWA Brineura]

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). [AWA Brineura]

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 miedzy 6. a 12. r.ż.

Wczesnymi objawami CLN2 są napady padaczkowe o różnej etiologii. Najczęściej pierwszy ma charakter napadu uogólnionego toniczno-klonicznego, rzadziej połowiczego 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 Lennoxa-Gastauta oporny na leki. Morfologia napadów padaczkowych ulega zmianie w czasie rozwoju choroby. W okresie kolejnych kilkunastu miesięcy obserwuje się stałe klinicznie napady mioklonicznе, które stają się jedynym typem napadów u dzieci powyżej 7 r.ż.

Następnym, 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. Stopniowo dochodzi do zupełnego zaniku prawidłowo wcześniej rozwiniętej mowy u wszystkich dzieci w wieku 4-5 lat.

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 już w wieku 5-6 lat. [AWA Brineura]

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 patogennej 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 patogennych trans w genie TPP1/CLN2.

W diagnozowaniu CLN2 znajdują również zastosowanie: czułe badania neurofizjologiczne (elektroencefalogram (EEG) oraz elektroretinogram (ERG)), badania neuroobrazowe (osiowa tomografia komputerowa (TK) mózgu 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.

[AWA Brineura]

W poniższej tabeli przedstawiono opis skali CLN2, wykorzystanej do oceny skuteczności klinicznej cerliponazy alfa (CER) w publikacjach, uwzględnionych w niniejszym opracowaniu.

Tabela 1. Skala CLN2 (skala Hamburska) [AWA Brineura, FDA 2017]

Funkcja	Wynik	Opis
Funkcje motoryczne (M)	3	Całkowicie prawidłowy chód.
	2	Nieprawidłowy chód. Częste upadki. Widoczna niezdarność w poruszaniu.
	1	Utrata umiejętności samodzielnego chodzenia lub możliwość jedynie czołgania.
	0	Całkowity brak mobilności.
Funkcje językowe (L)	3	Zdolności językowe w normie (prawidłowe dla wieku chorego).
	2	Pojawiające się widoczne błędy językowe (pogorszenie w porównaniu z indywidualnymi zdolnościami chorego).
	1	Trudności w zrozumieniu mowy chorego.
	0	Chory porozumiewa się w sposób całkowicie niezrozumiały lub w ogóle nie mówi.
Funkcje wzrokowe (V)	3	Rozpoznawanie przedmiotów i chwytanie ich.
	2	Nieskoordynowane chwytanie obiektów.
	1	Reakcja na światło.
	0	Brak reakcji na bodźce wzrokowe.
Drgawki (S)	3	Brak drgawek w ciągu 3 miesięcy.
	2	1-2 napady drgawkowe w ciągu 3 miesięcy.
	1	1 napad drgawkowy w ciągu 1 miesiąca.
	0	>1 napad drgawkowy w ciągu 1 miesiąca.

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. *Charakterystyka wnioskowanej technologii*

Tabela 2. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych [ChPL Brineura, zlecenie MZ]

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Brineura, roztwór do infuzji, fiolka á 150 mg, EAN: 5909991350994
Kod ATC	A16AB17 (inne leki stosowane w chorobach przewodu pokarmowego i zaburzeniach metabolizmu, enzymy, cerliponaza alfa)
Substancja czynna	cerliponaza alfa
Wnioskowane wskazanie	ceroidolipofuscynoza typu 2 (ICD-10: E75.4)
Dawkowanie	300 mg co 2 tygodnie
Droga podania	„dokomorowo przez zbiornik do OUN”
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 miesiące
Mechanizm działania na podstawie ChPL	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 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, która prowadzi do neurodegeneracji, utraty funkcji neurologicznych i śmierci w dzieciństwie.

4.2.2. *Status rejestracyjny wnioskowanej technologii*

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Brineura, EMA]

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	30 maja 2017 r. (rejestracja centralna)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Brineura jest wskazany do leczenia ceroidolipofuscynozy neuronalnej typu 2 (CLN2) choroby, znanej również jako niedobór tripeptydylo-peptydazy 1 (TPP1).
Status leku sierocego	tak z dnia 12 marca 2013 r. - leczenie chorych z CLN2
Warunki dopuszczenia do obrotu	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. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. 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.

Oceniane wskazanie jest wskazaniem zarejestrowanym leku Brineura.

5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją

W toku przygotowywania niniejszego opracowania wystąpiono do 3 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano opinię od 1 z nich.

Przedstawione w niniejszym opracowaniu opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 4. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego wg ekspertów klinicznych

	dr hab. n. med. Maria Mazurkiewicz-Bełdzińska, prof. nadzw. GUMed Przewodnicząca Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych
Przedwczesny zgon	x
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	x
Niezdolność do pracy	x
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	x
Obniżenie jakości życia	x

Tabela 5. Rokowanie pacjentów i konsekwencje choroby wg ekspertów klinicznych

dr hab. n. med. Maria Mazurkiewicz-Bełdzińska, prof. nadzw. GUMed Przewodnicząca Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych
Rokowania pacjentów
„Bez leczenia następuje szybki regres rozwoju, otępienie, ślepota, napady padaczkowe i zgon około 8-12 roku życia”.
Najbardziej dotkliwe objawy, konsekwencje choroby
„Jak wyżej – jest to postępująca choroba i jeśli jest nieleczona rokowanie jest bardzo złe”.

Tabela 6. Istotność wnioskowanej technologii medycznej wg ekspertów klinicznych

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	dr hab. n. med. Maria Mazurkiewicz-Bełdzińska, prof. nadzw. GUMed Przewodnicząca Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	x
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	x
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	x
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	

Tabela 7. Jakość życia pacjentów we wnioskowanym wskazaniu (stan przed rozpoczęciem / po rozpoczęciu leczenia ocenianą technologią)

Ekspert/uzyskany stan		dr hab. n. med. Maria Mazurkiewicz-Bełdzińska, prof. nadzw. GUMed Przewodnicząca Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych	
		stan przed leczeniem	stan po leczeniu
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem		x
	Jakieś problemy z chodzeniem	x	
	Brak możliwości chodzenia		
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką		x

Ekspert/uzyskany stan		dr hab. n. med. Maria Mazurkiewicz-Bełdzińska, prof. nadzw. GUMed Przewodnicząca Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych	
		stan przed leczeniem	stan po leczeniu
	Jakieś problemy z samoopieką	x	
	Brak możliwości mycia lub ubierania się		
	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności		x
Zwykłe czynności	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności życiowych	x	
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności życiowych		
	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu	x	x
Ból / dyskomfort	Umiarkowany ból lub dyskomfort		
	Krańcowy ból lub dyskomfort		
	Brak niepokoju i przygnębienia	x	x
Niepokój / przygnębienie	Umiarkowany niepokój i przygnębienie		
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie		

6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

6.1. Opis metodyki

W związku z tym, że produkt leczniczy Brineura w kwietniu 2019 r. był już oceniany w Agencji we wskazaniu lipofuscynoza typu 2, a problem decyzyjny uwzględniony w tamtejszej strategii wyszukiwania odpowiadał wnioskowanemu, przeprowadzono aktualizację ówczesnego przeglądu od daty 01.03.2019 r. (lub 2019 r. jeśli określenie dokładnej daty nie było możliwe). W celu odnalezienia badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania cerliponazy alfa u pacjentów z ceroidolipofuscynozą typu 2 dokonano aktualizacji przeszukiwania w bazach informacji medycznej: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 19 sierpnia 2019 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13.1. niniejszego opracowania. Strategię wyszukiwania przygotowała i zaimplementowała w ww. bazach 1 osoba.

Kryteria selekcji publikacji do niniejszego opracowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	Cerliponaza alfa	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Komparator	Dowolny	-
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa	Punkty końcowe oceniające parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne
Typ badań	W pierwszej kolejności włączano dowody naukowe z najwyższego poziomu wiarygodności: • opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy), • eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją, • eksperymentalne badania kliniczne bez randomizacji, • prospektywne badania obserwacyjne; • badania retrospektywne; • serie i opisy przypadków.	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym: • prace poglądowe; • przeglądy niesystematyczne.
Inne	• publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim; • publikacje dostępne w pełnym tekście.	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym: • badania dostępne jedynie w postaci abstraktów/posterów konferencyjnych; • badania opubl kowane jedynie w postaci protokołów z badań (dotyczące ty ko metodyki).

Selekcję badań wykonywało 2 analityków pracujących niezależnie. Aktualizację przeglądu prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu. Osiągnięto 100% zgodności między analitykami. W wyniku aktualizacji przeglądu odnaleziono jeden przegląd systematyczny CADTH z 2019 r. (przeprowadzony na potrzeby oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa, obejmujący badania 190-201, 190-202 i 190-203).

Ponadto, w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki z publikacji Schulz 2018 (obejmującej badania 190-201 i 190-202) oraz Cherukuri 2018 (oceniające immunogenność pacjentów z badań 201/202), które pochodzą z AWA „Wniosek o objęcie refundacją leku Brineura (cerliponaza alfa) w ramach programu lekowego: Leczenie lipofuscynozy neuronalnej typu 2 (ICD-10: E75.4). [AWA Brineura].

Należy mieć na uwadze, że większość danych z badań 190-201, 190-202 i 190-203 nadal nie została opublikowana.

6.2. Wyniki

6.2.1. *Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo*

Wyniki przeglądu systematycznego

Tabela 9. Charakterystyka przeglądu i opis głównych wyników

<table>
<tr><th>Badanie</th><th>Metodyka</th><th>Wyniki</th></tr>
<tr>
<td>CADTH 2019

Źródło finansowania: fundusze rządowe Kanady</td>
<td>Przegląd systematyczny przeprowadzony 23.08.2018 r. (aktualizacja: 16.01.2019 r.) w bazach: MEDLINE via Ovid (od 1946), Embase (od 1974) i PubMed. Wyszukiwania nie ograniczano ze względu na typ badania, rok oraz język publikacji.

P: pacjenci pediatryczni z CLN2 (ze szczególnym podkreśleniem: nasilenia choroby na początku leczenia, czasu rozpoznania choroby, grupy wiekowej);
I: cerliponaza alfa;
C: placebo lub BSC;
O: W zakresie skuteczności: przeżycie; wpływ na objawy neuropsychologiczne, widzenie, drgawki, ból lub wystąpienie poprawy w zakresie objawów przynoszących wyraźną korzyść dla pacjenta; jakość życia; ocena obciążenia opiekuna; zmiany w obrazie MRI.
W zakresie bezpieczeństwa: ciężkie zdarzenia niepożądane (CZN); zdarzenia niepożądane (ZN); przerwania z powodu ZN; ZN szczególnego zainteresowania: związane z podaniem leku, pleocytoza płynu mózgowo-rdzeniowego, związane z przewodem pokarmowym, gorączka, nadwrażliwość.
S: badania randomizowane lub bez randomizacji.</td>
<td>Do przeglądu włączono 3 badania: 201 (zakończone), 202 oraz 203 (trwające).Większość wyników z badań 202 i 203 była nieopubl kowana.
Badanie 201 wraz z przedłużeniem (202) jest wieloośrodkowym, prospektywnym otwartym badaniem jednoramiennym oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo cerliponazy alfa w populacji pacjentów z CLN2 (N=24) (Schulz 2018: charakterystyka w tabeli 10. niniejszego opracowania).
Badanie 203 dotyczyło rodzeństwa pacjentów z ww. badań. Dostępność danych dotyczących skuteczności w badaniu 203 jest ograniczona. W publ kacji wskazano, że dane z 203 były spójne z 201 i 202.
Poniżej opisano wyniki pacjentów przyjmujących CER, które dotyczyły najdłuższego okresu obserwacji i/lub wcześniej nie były opublikowane (pozostałe wyn ki z badania 201/202 opisano w dalszej części niniejszego opracowania na podstawie AWA Brineura i publ kacji źródłowej Schulz 2018).
- We wszystkich badaniach u pacjentów otrzymujących terapię CER (data odcięcia kwiecień 2018 r.) nie raportowano zgonów.
- W badaniu 201/202 u 87% pacjentów (n/N=20/23), którzy przyjmowali CER raportowano brak trwałego 2-punktowego obniżenia lub wynik 0 w skali ML CLN2 po 48 i 96 tyg.; brak trwałego 1-punktowego obniżenia w skali ML CLN2 w 96 tyg. raportowano u 52% pacjentów.
- Średnia zmiana (baseline vs 49 tyg.) wyniku w skali ML CLN2 u pacjentów otrzymujących terapię CER wyniosła -0,5 pkt; w skali MLV CLN2 – -0,6 pkt; w pełnej skali CLN2 – -0,2 pkt.
- Raportowano redukcję objętości mózgu o 4,3%, istoty szarej mózgu o 12,4% i istoty białej o 2,7%.

Tabela 10. Średnia zmiana w skali CLN2 – analiza par dopasowanych
<table>
<tr><th rowspan="2">Punkt końcowy</th><th rowspan="2">Tyg.</th><th>201/202
N=17</th><th>grupa historyczna
N=17</th></tr>
<tr><th colspan="2">średnia (SD)</th></tr>
<tr><td rowspan="2">zmiana z baseline w skali ML CLN2</td><td>48</td><td>–0,20 (0,67)</td><td>–1,90 (1,23)</td></tr>
<tr><td>96</td><td>–0,50 (0,71)</td><td>–2,80 (1,10)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">zmiana z baseline w pełnej wersji skali CLN2</td><td>48</td><td>+0,30 (1,70)</td><td>–2,80 (2,04)</td></tr>
<tr><td>96</td><td>+0,40 (2,08)</td><td>–4,30 (2,26</td></tr>
</table>
Tabela 11. Ocena jakości życia
<table>
<tr><th>Skala</th><th>201/202
Średnia zmiana wyniku po 97 tyg. w porównaniu z baseline
średnia (SD) n=21</th></tr>
<tr><td>PedsQL PRT – ocena wykonana przez rodzica</td><td>-5,7 (18,9)</td></tr>
<tr><td>PedsQL FIM – wpływ na jakość życia rodziny</td><td>-1,1 (19,6)</td></tr>
<tr><td>CLN2 QoL</td><td>+3,1 (14,4)</td></tr>
</table>
Ograniczenia badań: mała liczebność prób; brak równoczasowej grupy kontrolnej; niespójność w skalach stosowanych do porównania leczonych pacjentów z historycznymi kontrolami (Skala Hamburska vs skala Weill-Cornell – obie skale obejmują 4 domeny, natomiast skala Weill-Cornell oprócz chodu i funkcji językowych ocenia mioklonie i przyjmowanie pokarmów, a skala Hamburska funkcje wzrokowe i drgawki. W związku z tym, główne punkty końcowe oceniano w skali obejmującej tylko ocenę funkcji motorycznych i językowych).
Przegląd został oceniony jako umiarkowanej jakości według skali AMSTAR 2[1].</td>
</tr>
</table>

[1] https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews.

Wyniki z publikacji Schulz 2018

Tabela 12. Charakterystyka badania pierwotnego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Schulz 2018 Źródło finansowania: BioMarin Pharmaceuticals	Jednoramienne, prospektywne, wieloośrodkowe badanie open-label z historyczną grupą kontrolną, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania CER w populacji pacjentów z CLN2 (190-201) + przedłużony etap badania (190-202, planowana data zakończenia: lipiec 2020 r.) Czas badania: - faza podstawowa: 48 tygodni, - faza przedłużona (trwająca): 240 tygodni. Typ hipotezy (dla porównania względem historycznej grupy kontrolnej): *superiority* Interwencja: Grupa interwencji: - faza podstawowa: cerliponaza alfa podawana w postaci infuzji do komory mózgowej co 2 tyg. w dawce 30 mg, 100 mg (eskalacja dawki)[A] i 300 mg (stała dawka), - faza przedłużona: cerliponaza alfa podawana w postaci infuzji do komory mózgowej co 2 tyg. w dawce 300 mg. Leczenie dodatkowe: leki antyhistaminowe, BSC[B]. Historyczna grupa kontrolna: - BSC – nie określono szczegółowych substancji czynnych stosowanych w ramach BSC.	Kryteria włączenia: - wiek od 3 do 16 lat; - rozpoznanie CLN2; - wynik 3-6 pkt w skali ML CLN2, z przynajmniej 1 pkt w każdej z dwóch domen (mowa i funkcje ruchowe[C]); - do fazy przedłużonej badania: wynik powyżej 0 pkt w skali CLN2. Kryteria wykluczenia: - współwystępowanie innych dziedzicznych chorób neurologicznych lub innych chorób prowadzących do zaniku funkcji poznawczych; - uprzednio przeprowadzony przeszczep komórek macierzystych, terapia genowa lub enzymatyczna terapia zastępcza w celu leczenia CLN2; - przeciwwskazania do zabiegu neurochirurgicznego lub badania rezonansem magnetycznym (MRI); - uogólnione stany padaczkowe lub ciężkie infekcje w ciągu 4 tygodni przed podaniem pierwszej dawki leku w badaniu; - nadwrażliwość na którykolwiek składnik leku. Liczba pacjentów: Grupa interwencji: - analiza skuteczności oraz przedłużenie badania = 23, - analiza bezpieczeństwa, ocena immunogenności = 24[D]. Historyczna grupa kontrolna = 42.	Pierwszorzędowy: - czas do pierwszego trwałego 2-punktowego obniżenia w skali ML CLN2 (mowa i funkcje ruchowe) lub do osiągnięcia wyniku równego 0. Pozostałe (oceniane wyłącznie w grupie CER, poza profilem bezpieczeństwa): - zmiany w obrazie MRI mózgu; - ocena immunogenności (publ kacja Cherukuri 2018). - ocena jakości życia; - ocena rozwoju w skali Denver II; - profil bezpieczeństwa.

[A] „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 najwyżej dawki 300 mg przez 48 tygodni."

[B] w ramach BSC podawano w różnych połączeniach: acetaminofen (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].

[C] 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.

[D] Uwzględniono pacjenta, który po otrzymaniu jednej dawki CER został utracony z badania z powodu niestosowania się do procedur.

Czas terapii początkowo wynosił 48 tyg., przy czym leczenie kontynuowano przez kolejne 240 tyg. (badanie niezakończone). Poniżej przedstawiono głównie wyniki analizy śródokresowej, 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.

Poniżej przedstawiono porównanie populacji ITT grupy CER (n = 23) z grupą BSC (n = 42). Ponadto, w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki wyłącznie ogólnodostępne w oparciu o AWA Brineura.

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności – porównanie CER vs BSC [Schulz 2018]

Punkt końcowy	CER [N=23]	BSC [N=42]	MD (95% CI)
	średnia (SD)		
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 – porównanie CER vs BSC [Schulz 2018]

Punkt końcowy		CER [N=23] vs BSC [N=42]
		HR (95% CI)
brak trwałego 2-punktowego obniżenia w skali ML CLN2	ogółem	**0,08 (0,02; 0,23)**
	funkcje motoryczne	**0,04 (0,00; 0,29)**
	funkcje językowe	**0,15 (0,04; 0,52)**

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 – porównanie CER vs BSC [Schulz 2018]

Punkt końcowy	Czas obserwacji [tyg.]	CER		BSC		MD (95% CI)
		średnia (SD)	N	średnia (SD)	N	
zmiana średniego wyniku ogółem w skali ML CLN2 względem wartości początkowych	96	-0,27 (0,35)	23	-2,12 (0,98)	42	**1,85 (1,51; 2,18)**
skumulowana zmiana średniego wyniku w skali ML CLN2 względem wartości początkowych	48	-0,4 (0,79)	23	-2,2 (1,09)	39	**1,80 (1,33; 2,27)**
	96	-0,6 (0,80)	23	-3,9 (1,13)	36	**3,30 (2,81; 3,79)**
skumulowana zmiana średniego wyniku w pełnej wersji skali CLN2 względem wartości początkowych	48	-0,1 (1,93)	23	-2,3 (1,89)	39	**2,20 (1,21; 3,19)**
	96	-0,1 (2,46)	23	-5,2 (2,27)	33	**5,10 (3,83; 6,37)**

Wartości ujemne oznaczają spadek (niekorzystny dla pacjenta), 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 wersji skali CLN2 uwzględniającej funkcje motoryczne i językowe, jak i w wersji uwzględniającej pełną ocenę w skali CLN2 (funkcje motoryczne, językowe, wzrokowe i drgawki).

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności – zmiany w obrazie MRI mózgu – ramię CER [Schulz 2018]

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

bd – brak danych
[A] wynik SD pochodzi z AR EMA 2017
[B] wyniku MD (SD) nie zidentyfikowano w badaniu Schulz 2018

Po terapii CER 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)).

Ocena bezpieczeństwa

Okres obserwacji dla oceny bezpieczeństwa CER wyniósł 117 tyg.

Tabela 17. Wyniki analizy bezpieczeństwa [Schulz 2018]

Punkt końcowy			CER [N=24] n (%)
Zgony ogółem			0
Przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych			0
Zdarzenia niepożądane (ZN)	ogółem		24 (100)
	≥ 3. stopnia		14 (58)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	ogółem		20 (83)
	4. stopnia		1 (4)
Zdarzenia specjalnego zainteresowania[A]	związane z nadwrażliwością	ogółem	15 (63)
		ciężkie lub 3. stopnia[B]	8 (33)
	związane z urządzeniem	ogółem	12 (50)
		3. stopnia	4 (17)

[A] Do ZN specjalnego zainteresowania zgodnie z protokołem badania należą: stany padaczkowe, wodogłowie, zapalenie opon mózgowych, niespodziewany nagły spadek w skali CLN2, którego nie można powiązać z inną przyczyną oraz reakcje związane z infuzją.

[B] 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 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 urządzeniem – 50% pacjentów.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla zdarzeń niepożądanych dotyczących poszczególnych układów i narządów.

Tabela 18. Wyniki analizy bezpieczeństwa [Schulz 2018]

Punkt końcowy			CER [N=24] n (%)
Zdarzenia niepożądane	zakażenia i zarażenia pasożytnicze		24 (100)
	zaburzenia układu immunologicznego		10 (42)
	zaburzenia psychiczne		14 (58)
	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)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	zakażenia i zarażenia pasożytnicze		13 (54)
	zaburzenia układu immunologicznego		7 (29)
	zaburzenia metabolizmu i odżywiania		1 (4)

Punkt końcowy		CER [N=24] n (%)
	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)

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 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 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 przeciwlekowe 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 przeciwlekowe 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).

6.2.2. *Skuteczność praktyczna*

Tabela 19. Skuteczność praktyczna wg eksperta klinicznego

dr hab. n. med. Maria Mazurkiewicz-Bełdzińska, prof. nadzw. GUMed Przewodnicząca Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych
„Badania wykazały bardzo dobrą skuteczność terapii Brineurą”[2].

[2] „Kohlschutter A, et al., Current and Emerging Treatment Strategies for Neuronal Ceroid Lipofuscinoses. CS Drugs, 2019. 33(4): p. 315-325.
Schulz A, et al., Study of intraventricular cerliponase alfa for CLN2 disease. New England Journal of Medicine, 2018. 378(20): p. 1898-1907.”

7. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Według ChPL Brineura najczęstsze (> 20%) działania niepożądane zaobserwowane podczas badań klinicznych oceniających zastosowanie przedmiotowego produktu leczniczego u chorych z CLN2 to: gorączka, małe stężenie białka w PMR, zmiany w zapisie EKG, wymioty, zakażenia górnych dróg oddechowych i nadwrażliwość. Żaden z pacjentów nie musiał przerwać leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Do bardzo częstych działań niepożądanych (≥1/10), oprócz ww. należały także: drażliwość, napady drgawek[3], ból głowy, pleocytoza płynu mózgowo-rdzeniowego, zmniejszone stężenie białka w PMR, problem z igłą (wysunięcie się igły infuzyjnej).

W dniu 19.08.2019 r. wykonano wyszukanie dotyczące dodatkowych informacji o bezpieczeństwie stosowania produktu Brineura na stronach internatowych agencji rejestracyjnych, takich jak: Urząd Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), European Medicines Agency (EMA) i Food and Drug Administration (FDA). W jego wyniku nie odnaleziono żadnych, dodatkowych informacji.

[3] Atoniczne napady padaczkowe, drgawki kloniczne, upadki, padaczka, uogólnione napady toniczno-kloniczne, padaczka mioklonicznа, napady częściowe, napady małe, napady drgawkowe, napady gromadne i status epilepticus.

8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

EMA w swoim raporcie oceniającym wskazała, że całkowity stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu Brineura w CLN2 jest pozytywny. Zwróciła uwagę, że ważne jest wczesne rozpoczęcie leczenia tej 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). [AR EMA 2017]

Tabela 20. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii wg opinii ekspertów

dr hab. n. med. Maria Mazurkiewicz-Bełdzińska, prof. nadzw. GUMed **Przewodnicząca Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych**
Jak wynika z przywołanego przez ekspertkę badania Schulz[4], „(…) pacjenci leczeni mają szansę na zatrzymanie postępu choroby a pacjenci włączeni do leczenia w okresie bezobjawowym na normalny rozwój.”

[4] „Schulz A, et al., Study of intraventricular cerliponase alfa for CLN2 disease. New England Journal of Medicine, 2018. 378(20): p. 1898-1907.”

9. Konkurencyjność cenowa

Poniżej przedstawiono koszty leczenia ocenianą technologią lekową. Koszt dla Brineura przyjęto zgodnie z danymi wskazanymi w zleceniu MZ.

Dawkowanie przyjęto na podstawie zlecenia MZ oraz ChPL Brineura (300 mg cerliponazy alfa, podawanej w infuzji do komory mózgowej raz na dwa tygodnie).

Na podstawie odnalezionych wytycznych klinicznych oraz informacji ze zlecenia i opinii eksperta klinicznego nie istnieją alternatywne technologie niż oceniana, możliwe do zastosowania w ocenianym wskazaniu. W związku z czym nie zostały one uwzględnione w niniejszym rozdziale opracowania Agencji.

Tabela 21. Dane kosztowe dla technologii ocenianej

Parametry	Brineura (cerliponaza alfa)
	na podstawie danych ze zlecenia MZ dot. całkowitego kosztu terapii
Dawkowanie	300 mg cerliponazy alfa, podawanej w infuzji do komory mózgowej raz na dwa tygodnie (1 cykl)
Postać leku, zawartość opakowania	roztwór do infuzji, 150 mg/5 ml, 300 mg, 2 fiol. 5 ml + 1 fiol. 5 ml roztw., przepłukującego
Cena leku za opakowanie* [PLN]	[redacted]
Cena leku za cykl leczenia* [PLN]	[redacted]
Koszt 3 miesięcznej terapii* [PLN]	[redacted]

* w zleceniu MZ nie wskazano, czy podany całkowity koszt terapii przedstawia koszty netto czy brutto. Wystąpiono do MZ z prośbą o doprecyzowanie tej kwestii, ale do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano odpowiedzi.

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: [redacted] za opakowanie.

10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie opinii eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję:

- dr hab. n. med. Maria Mazurkiewicz-Bełdzińska wskazała: ”CLN2 jest chorobą ultra rzadką, nowe zachorowania ok 3 przypadki na rok.”

Na podstawie powyższej odpowiedzi przyjęto, że rocznie liczba pacjentów wyniesie 3.

Tabela 22. Szacowane koszty płatnika

Populacja	Koszt produktu Brineura (cerliponazy alfa) [PLN]
	na podstawie danych ze zlecenia MZ*
na 3 pacjentów za 1 cykl	[redacted]
na 3 pacjentów za 6 cykli terapii (3 miesiące)	[redacted]
na 3 pacjentów na rok	[redacted]

*w zleceniu MZ nie wskazano, czy podany całkowity koszt terapii przedstawia koszty netto czy brutto. Wystąpiono do MZ z prośbą o doprecyzowanie tej kwestii, ale do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano odpowiedzi.

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

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowanie terapeutycznego u pacjentów z ceroidolipofuscynozą typu 2 w dniu 19.08.2019 r., przeszukano następujące strony internetowe:

- 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 Instituite for Heath 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/

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

Tabela 23. Technologie alternatywne według eksperta klinicznego

Technologie alternatywne	dr hab. n. med. Maria Mazurkiewicz-Bełdzińska, prof. nadzw. GUMed Przewodnicząca Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych
aktualnie stosowane w Polsce	„Brak dostępnego leczenia”
najtańsza	„Brak dostępnego leczenia”
najskuteczniejsza	Jako jedyną dostępną terapię w ocenianym schorzeniu ekspertka wskazała cerliponazę alfa.
rekomendowane w wytycznych klinicznych	„Jedyną na tą chwilę dostępną na świecie metodą leczenia jest stosowanie terapii cerliponazą alfa (Brineura), która jest terapią zastępującą „nieczynny” enzym powodujący ceroidolipofuscynozę”[5]

W przedmiotowym zleceniu MZ wskazano, że aktualnie nie ma alternatywnych technologii medycznych w stosunku do wnioskowanej technologii.

Istnienie alternatywnych technologii możliwych do zastosowania w danym wskazaniu

Na podstawie przeprowadzonego wyszukiwania w kierunku wytycznych klinicznych oraz informacji ze zlecenia MZ i opinii otrzymanej od eksperta klinicznego w stosunku do ocenianego produktu leczniczego nie istnieją technologie alternatywne możliwe do zastosowania w ocenianym wskazaniu. Wszelkie doniesienia naukowe, tj. międzynarodowy konsensus grupy ekspertów z 2017 r. (Williams 2017) i opracowanie norweskiej grupy ekspertów z 2016 r. (NSVF 2016) wśród aktualnie dostępnych opcji leczenia wskazują leczenie objawowe, które jest w Polsce refundowane.

[5] „Williams RE, et al., Management Strategies for CLN2 Disease. Pediatric Neurology, 2017, 69: p. 102-112. Markham A, Cerliponase Alfa: First Global Approval. Drugs, 2017. 77(11): p. 1247-1249.”

12. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
CADTH 2019	Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Clinical Review Report: Cerliponase Alfa (Brineura): (Biomarin Pharmaceutical (Canada) Inc.): Indication: For the treatment of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2) disease, also known as tripeptidyl peptidase 1 (TPP1) deficiency; 2019 Jun.
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
Schulz 2018	Schulz A, et al., Study of Intraventricular Cerliponase Alfa for CLN2 Disease, N Engl J Med 2018; 378:1898-1907
Pozostałe publikacje	
AR EMA 2017	EMA, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Assessment report: Brineura, EMA/31226/2017
AWA Brineura	Wniosek o objęcie refundacją leku Brineura (cerliponaza alfa) w ramach programu lekowego: Leczenie lipofuscynozy neuronalnej typu 2 (ICD-10: E75.4), OT.4331.6.2019, kwiecień 2019.
ChPL Brineura	Charakterystyka Produktu Leczniczego Brineura
FDA 2017	Center for Drug Evaluation and Research (FDA), Statistical Review and Evaluation, Application number: 761052orig1s000, Review Completion Date: April 26, 2017.
NSVF 2016	Sommerfelt C, et al., Guide to Symptomatic Treatment of Neuronal Ceroid Lipofuscinosis, 01.12.2016, https://www.nsvf.org/Om-NCL-sykdommene/Medisinsk-informasjon-og-oppfølging/Medisinsk-veileder/2016%20Guide%20to%20Symptomatic%20Treatment%20of%20NCL.pdf (data dostępu: 23.08.2019)
REK 32/2019	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)
SRP 34/2019	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)”
Williams 2017	Williams RE, et al., Management Strategies for CLN2 Disease, Pediatr Neurol. 2017 Apr;69:102-112. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.034

13. Załączniki

13.1. Strategie aktualizacji wyszukiwania publikacji

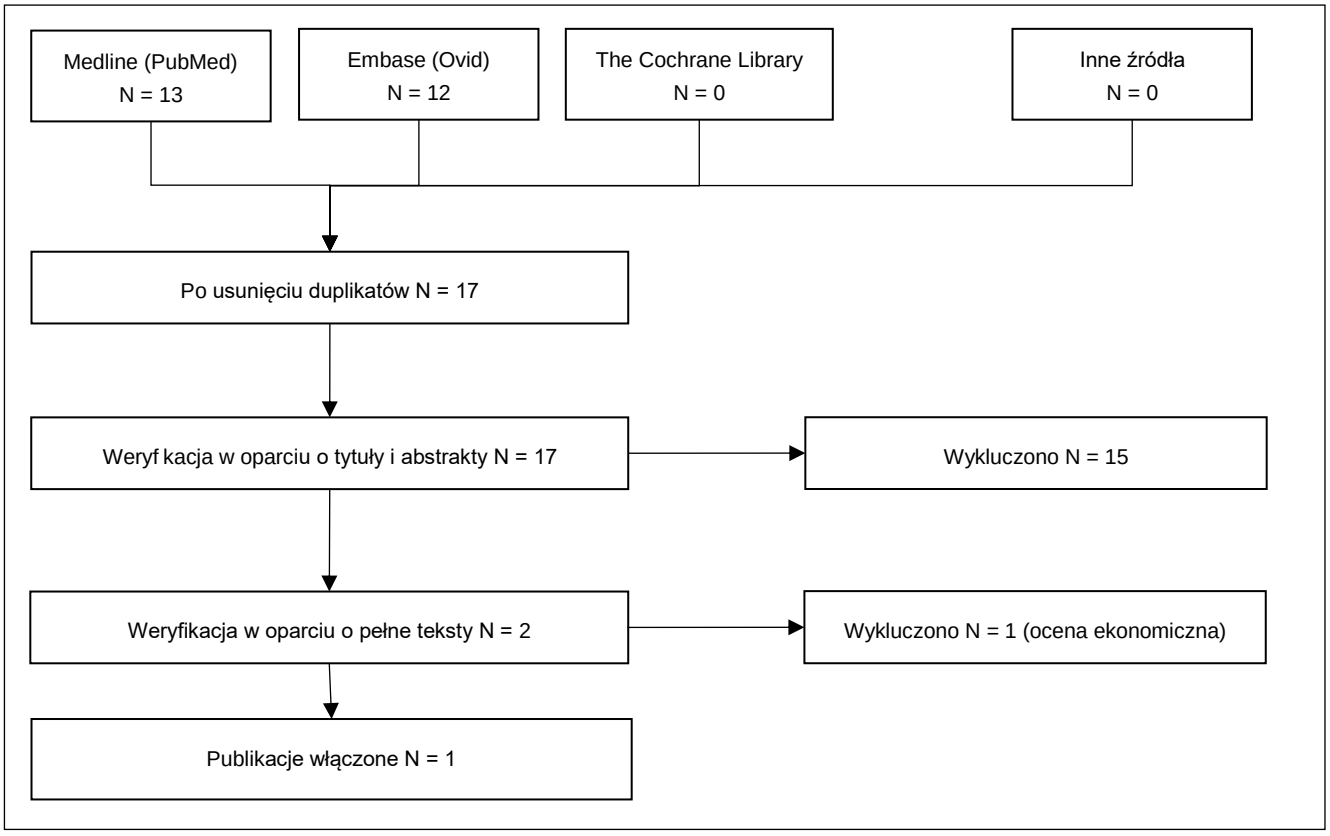
Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 19.08.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#8	Search (((((((lipofuscinos*) AND ceroid)) OR ((Jansky) AND Bielschowsky)) OR "Neuronal Ceroid-Lipofuscinoses"[Mesh]) OR CLN2) OR LINCL)) AND (((((((((cerliponas*) OR rhTPP1) OR Brineura) OR BMN190) OR BMN 190) OR tripeptidyl$peptidase) OR tripeptidylpeptidase) OR tripeptidyl$peptide) OR tripeptidylpeptide) Filters: Publication date from 2019/03/01	13
#7	Search (((((((lipofuscinos*) AND ceroid)) OR ((Jansky) AND Bielschowsky)) OR "Neuronal Ceroid-Lipofuscinoses"[Mesh]) OR CLN2) OR LINCL)) AND (((((((((cerliponas*) OR rhTPP1) OR Brineura) OR BMN190) OR BMN 190) OR tripeptidyl$peptidase) OR tripeptidylpeptidase) OR tripeptidyl$peptide) OR tripeptidylpeptide)	235
#6	Search ((((((lipofuscinos*) AND ceroid)) OR ((Jansky) AND Bielschowsky)) OR "Neuronal Ceroid-Lipofuscinoses"[Mesh]) OR CLN2) OR LINCL	2874
#5	Search (lipofuscinos*) AND ceroid	2550
#4	Search (Jansky) AND Bielschowsky	57
#3	Search "Neuronal Ceroid-Lipofuscinoses"[Mesh]	1922
#2	Search (((((((cerliponas*) OR rhTPP1) OR Brineura) OR BMN190) OR BMN 190) OR tripeptidyl$peptidase) OR tripeptidylpeptidase) OR tripeptidyl$peptide) OR tripeptidylpeptide	506
#1	Search "cerliponase alfa" [Supplementary Concept]	2

Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 19.08.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp tripeptidyl peptidase I/	299
2	"cerliponas*".ab,kw,ti.	32
3	rhTPP1.ab,kw,ti.	7
4	Brineura.ab,kw,ti.	5
5	BMN190.ab,kw,ti.	0
6	BMN 190.ab,kw,ti.	8
7	tripeptidyl$peptidase.ab,kw,ti.	20
8	tripeptidylpeptidase.ab,kw,ti.	20
9	tripeptidyl$peptide.ab,kw,ti.	0
10	tripeptidylpeptide.ab,kw,ti.	0
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	323
12	exp lipofuscinosis/	427
13	CLN2.ab,kw,ti.	649
14	LINCL.ab,kw,ti.	183
15	Jansky.ab,kw,ti.	52
16	Bielschowsky.ab,kw,ti.	567
17	15 and 16	45
18	"lipofuscinos*".ab,kw,ti.	2493
19	ceroid.ab,kw,ti.	2764
20	18 and 19	2398
21	12 and 19	245
22	13 or 14 or 17 or 20 or 21	2743
23	11 and 22	215
24	23 and 2019:2020.(sa_year)	12

Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 19.08.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(cerliponas*):ti,ab,kw OR (rhTPP1):ti,ab,kw OR (Brineura):ti,ab,kw OR (BMN190):ti,ab,kw OR (BMN 190):ti,ab,kw	11
#2	(tripeptidyl$peptidase):ti,ab,kw OR (tripeptidylpeptidase):ti,ab,kw OR (tripeptidyl$peptide):ti,ab,kw OR (tripeptidylpeptide):ti,ab,kw	10
#3	#1 OR #2	11
#4	MeSH descriptor: [Neuronal Ceroid-Lipofuscinoses] explode all trees	5
#5	(lipofuscinos*):ti,ab,kw AND (ceroid):ti,ab,kw	12
#6	(Jansky):ti,ab,kw AND (Bielschowsky):ti,ab,kw	0
#7	(CLN2):ti,ab,kw OR (LINCL):ti,ab,kw	10
#8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	22
#9	#3 AND #8 with Cochrane Library publication date from Mar 2019 to present	0

13.2. **Diagram selekcji badań**