

BRINEURA® (cerliponaza alfa) w leczeniu chorych z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA sp. z o. o.
ul. Modra 90/111
02-661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
BioMarin International Limited

Warszawa, 13.05.2026 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

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

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Dokument przygotowany w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OTOW.4131.2.2026.6.AM z dnia 23 kwietnia 2026 r. Pierwotnie analiza została zakończona 22.12.2025 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	- Koncepcja analizy; - Kontrola jakości;
[REDACTED]	- Kontrola jakości. - Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy;
[REDACTED]	- Modelowanie; - Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; - Analiza wrażliwości; - Opracowanie wyników; - Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; - Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych; - Wnioski i dyskusja;
[REDACTED]	Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy BioMarin International Limited, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	9
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	14
2. Perspektywa	15
3. Strategia analityczna.....	16
4. Technika analityczna.....	17
5. Modelowanie.....	19
5.1. Struktura modelu.....	19
5.2. Charakterystyka populacji	23
5.3. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami uwzględnionymi w modelu	27
5.3.1. Prawdopodobieństwa przejść między stanami HS1-7	27
5.3.2. Wczesna stabilizacja stanu zdrowia i spowolniona progresja w ramieniu CER	31
5.3.3. Prawdopodobieństwa przejść między stanami HS7-9	32
5.3.4. Dyskontynuacja cerliponazy alfa	34
5.3.5. Śmiertelność	36
5.3.6. Przebiegi Markowa.....	37
5.4. Jakość życia w modelu Markowa	40
5.4.1. Mnożniki jakości życia	44
5.4.2. Jakość życia w przypadku występowania zdarzeń niepożądanych.....	46
5.4.3. Jakość życia opiekunów rodzinnych.....	50
5.4.4. Jakość życia rodzeństwa.....	52

5.5. Horyzont czasowy	54
5.6. Dyskontowanie.....	55
6. Analiza kosztów.....	56
6.1. Koszt leku BRINEURA®	58
6.1.1. Dawkowanie leku BRINEURA®	58
6.1.2. Koszt jednostkowy leku BRINEURA®	59
6.1.3. Koszt leku BRINEURA®	60
6.2. Koszt podania leku BRINEURA®	60
6.2.1. Koszt urządzenia podającego lek do komory mózgowej.....	60
6.2.2. Koszt hospitalizacji w ramach podania CER.....	61
6.2.3. Koszt substancji stosowanych przed podaniem CER	62
6.2.4. Koszt badania EKG	63
6.3. Koszty stanów zdrowia.....	63
6.4. Koszt monitorowania w programie lekowym.....	70
6.4.1. Koszt kwalifikacji do programu lekowego	70
6.4.2. Koszt monitorowania	72
6.5. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.....	75
6.6. Koszty symptomów związanych z CLN2	77
6.6.1. Koszty leczenia bólu	80
6.6.2. Koszty leczenia dystonii	81
6.6.3. Koszty leczenia mioklonii	81
6.6.4. Koszty zgłębnika do żywienia.....	82

6.6.5. Koszty leczenia antyepileptycznego	83
6.6.6. Koszty leczenia napadów padaczkowych.....	84
6.6.7. Koszt utraty wzroku	86
6.7. Całkowity koszt różniący	86
7. Założenia i dane wejściowe	89
8. Wyniki analizy	111
8.1. Analiza kosztów-użyteczności	111
8.2. Analiza CUR	113
9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości	115
9.1. Analiza wartości skrajnych	115
10. Wielokierunkowa analiza wrażliwości	139
10.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej	141
10.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)	141
11. Walidacja modelu	144
11.1. Walidacja wewnętrzna.....	144
11.2. Walidacja konwergencji.....	145
11.3. Walidacja zewnętrzna	150
12. Ograniczenia	152
13. Podsumowanie i wnioski końcowe	159
14. Dyskusja	161
15. Załączniki	163
15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	163
15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych ..	163
15.1.2. Strategia wyszukiwania	163

15.1.3. Selekcja badań.....	164
15.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	165
15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	166
15.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	168
15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	168
15.2.2. Strategia wyszukiwania	169
15.2.3. Selekcja badań.....	170
15.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	171
15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	172
15.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań.....	173
16. Spis tabel	176
17. Spis rysunków	181
18. Bibliografia.....	182

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
ALT/ALAT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
AST/AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
AW	analiza wrażliwości
AWW	wielokierunkowa analiza wrażliwości
b.d.	brak danych
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> - Kanadyjska Agencja ds. Leków i Technologii w Ochronie Zdrowia
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
CEAC	ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i> – krzywe opłacalności kosztowej
CER	cerliponaza alfa
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CLN2	ang. <i>neuronal ceroid lipofuscinosis type 2</i> – ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2
CLN2 QoL	ang. <i>CLN2 Quality of Life Questionnaire</i> – kwestionariusz oceny jakości życia w CLN2
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
DEMQL-U	ang. <i>Dementia Quality of Life Utility</i> - kwestionariusz jakości życia osób z demencją
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
EEG	elektroencefalogram
EKG	elektrokardiogram
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach
EQ-5D-3L	ang. <i>3-level Euro-Quality of Life Questionnaire</i> – kwestionariusz oceny jakości życia EuroQoL-5D wersja 3L
EQ-5D-5L	ang. <i>5-level Euro-Quality of Life Questionnaire</i> – kwestionariusz oceny jakości życia EuroQoL-5D wersja 5L
EQ VAS	ang. <i>Euro-Quality Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa kwestionariusza EQ-5D
GBP	ang. <i>Great Britain Pound</i> – funt brytyjski
HS	ang. <i>health state</i> – stan zdrowia
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
HUI-3	ang. <i>Health Utilities Index version 3</i> – kwestionariusz oceny użyteczności związanej ze zdrowiem wersja 3

Skrót	Rozwinięcie
ICD-10	ang. <i>International Classification of Diseases-10</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
JGP	Jednolite Grupy Pacjentów
LY	ang. <i>life years</i> – lata życia
ML	ang. <i>motor-language</i> – funkcje motoryczne i językowe (w uproszczonej skali CLN2)
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
PedsQL	ang. <i>The Pediatric Quality of Life Model</i> – pediatryczny model jakości życia
PedsQL FIM	ang. <i>PedsQL™ Family Impact Module Version 2.0</i> – kwestionariusz oceny wpływu choroby na rodzinę
PedsQL GCS	ang. <i>PedsQL™ Generic Core Scales Version 4.0</i> – pediatryczny model jakości życia wersja 4.0
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PL	program lekowy
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
R&D	ang. <i>research and development</i> – badanie i rozwój
RM	rezonans magnetyczny
RSD	ang. <i>Serbian Dinar</i> – dinar serbski
SG	ang. <i>standard gamble</i> – metoda loterii
SF-6D	ang. <i>Short Form Health Survey</i> – kwestionariusz oceny jakości życia
TTO	ang. <i>Time trade-off</i> – kompromis czasowy
USD	ang. <i>United States dollar</i> – dolar amerykański
VFQ-25	ang. <i>Visual Function Questionnaire 25</i> – kwestionariusz jakości życia związanej z funkcjami wzrokowymi
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku BRINEURA® (CER, cerliponaza alfa) w leczeniu chorych z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2 (CLN2, ang. *neuronal ceroid lipofuscinosis type 2*).

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią chorzy z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2. Wnioskowane wskazanie obejmuje populację tożsamą z zarejestrowanym wskazaniem określonym w *Charakterystyce Produktu Leczniczego BRINEURA® (ChPL BRINEURA®)*.

METODYKA

W analizie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek, po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie finansowany w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie cerliponazę alfa porównano z komparatorem wskazanym w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC, ang. *best supportive care*), którego głównymi obszarami terapeutycznymi są leczenie objawów napadów padaczkowych, dystonii, mioklonii, spastyczności, bólu, zaburzeń funkcji wydzielniczych oraz zaburzeń oddychania, snu i odżywiania. Terapia BSC nie skupia się jednak na funkcjach ruchowych i językowych, co stanowi niezaspokojoną potrzebę chorych z CLN2, z uwagi na progresję chorych w tych obszarach.

Do oceny opłacalności stosowania cerliponazy alfa względem powyższego komparatora wykonano analizę użyteczności kosztów (CUA, ang. *cost-utility analysis*). Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, *incremental cost-utility ratio*), w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością (QALY, *quality-adjusted life year*). Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj. na wynikach następujących badań klinicznych:

- wieloośrodkowe badanie obserwacyjne 1 i 2 fazy (190-201/202),

- wieloośrodkowe badanie obserwacyjne 2 fazy (190-203) oraz
- dodatkowe, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne (190-504)

dotyczących przebiegu choroby w kohorcie cerliponazy alfa, oraz badania (190-901) dotyczącego naturalnego przebiegu choroby.

Dodatkowo, zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu, obliczono wartości współczynników kosztów-użyteczności.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. W modelu Markowa dostosowano dane kosztowe oraz komparator odpowiedni dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszt leku BRINEURA®, koszt podania leku BRINEURA® (koszt urządzenia podającego lek do komory mózgowej, koszt hospitalizacji w ramach podania leku), koszt stanów zdrowia, koszt monitorowania w programie lekowym, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, koszt symptomów związanych z CLN2 (napady padaczkowe, leczenie antyepileptyczne, ból, dystonia, mioklonie, zgłębnik do żywienia, utrata wzroku).

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny), z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) oraz z perspektywy społecznej (płatnik publiczny, pacjent oraz opiekunowie rodinni i rodzeństwo pacjenta) w dożywotnim horyzoncie czasowym. W perspektywie społecznej nie uwzględniano kosztów pośrednich, a różnica względem perspektywy wspólnej dotyczy wyłącznie uwzględnienia wpływu na jakość życia opiekunów rodzinnych i rodzeństwa pacjenta.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

WYNIKI

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA)

Kategoria	Cerliponaza alfa vs najlepsze leczenie wspomagające		
	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	Perspektywa społeczna
Całkowity koszt inkrementalny (PLN)			
Inkrementalny wynik zdrowotny (QALY)			
ICUR (PLN/QALY)	2 117 084,31	2 118 569,48	2 020 844,41
Progowa cena zbytu netto za opak. leku BRINEURA® (PLN)			

[REDACTED]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Cerliponaza alfa jest pierwszą terapią dedykowaną chorym z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2. Jej zastosowanie związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi, wychodząc naprzeciw wysokim niezaspokojonym potrzebom chorych, co wykazano w *Analizie klinicznej*.

Analiza skuteczności CER względem BSC wykazała znamienne przewagę aktywnego leczenia dla kluczowych efektów zdrowotnych, ocenianych na podstawie odpowiedzi na leczenie w skali CLN2, zmodyfikowanego testu Denver oraz czasu do zgonu w długim okresie obserwacji. Co więcej, uzupełniające dane jednoramienne dla CER na temat skuteczności leku jednoznacznie wskazują na korzyści ze stosowania produktu leczniczego BRINEURA[®], również w ocenie zmian w obrazach MRI oraz jakości życia.

Wykazano, że BRINEURA[®] istotnie spowalnia oraz stabilizuje postęp choroby poprzez utrzymanie funkcji motoryczno-językowych, co przekłada się na możliwość osiągania kamieni milowych rozwoju, zmniejszenie częstości napadów padaczkowych, podtrzymanie jakości życia związanej ze zdrowiem oraz poprawę przeżycia.

Ponadto BRINEURA[®] charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, bez obserwowanego negatywnego wpływu na jakość życia, co potwierdza zasadność jej długotrwałego stosowania u chorych z CLN2.

Obecnie praktyką kliniczną stosowaną w Polsce u chorych z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2 jest leczenie objawowe, wspomagające oraz paliatywne, szeroko rozumiane jako najlepsze leczenie wspomagające. Terapia ta nie prowadzi do wyleczenia, utrzymania ani spowolnienia postępu choroby, a jedynie do złagodzenia występujących tymczasowo objawów, ze szczególnym nakierowaniem na objawy padaczkowe, objawy związane z mioklonią, spastycznością, dystonią i bólem, utratę funkcji motorycznych oraz problemy z przyjmowaniem pokarmów i konieczność aspiracji (gastrostomia).

Obecna praktyka kliniczna wskazuje na duże niezaspokojone potrzeby medyczne w leczeniu pacjentów z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2, którzy otrzymują wyłącznie leczenie wspomagające.

Lek BRINEURA[®] stanowi przełom w praktyce klinicznej u chorych z CLN2 na całym świecie. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują jednoznacznie na klinicznie istotny wpływ terapii cerliponazą alfa na spowolnienie progresji choroby. Korzyść obserwuje się przede wszystkim w odniesieniu do oceny poprawy funkcji motorycznych oraz językowych, które są najlepszymi wskaźnikami progresji choroby.

Warto również podkreślić, iż dane kliniczne dla leku BRINEURA[®] obejmują okres [REDACTED]. Biorąc pod uwagę skuteczność leczenia uzyskaną w tym okresie, skutkującą spowolnieniem

rozwoju niepełnosprawności, jak również bezpieczeństwo terapii i niską śmiertelność, należy oczekiwać, iż jego wieloletnie stosowanie przyczyni się do wydłużenia u chorych czasu przeżycia całkowitego oraz utrzymania wielofunkcyjności, niezależności i wyższej jakości życia przez dłuższy czas.

Ograniczenie progresji CLN2 poprzez stosowanie technologii wnioskowanej ma pozytywny wpływ na obciążenie skutkami choroby również rodziców, opiekunów i rodzeństwa chorego (Analiza problemu decyzyjnego). Obecnie rodzice chorych muszą często rezygnować z pracy, aby opiekować się chorym dzieckiem, a choroba ma wpływ emocjonalny, psychiczny i fizyczny na wszystkich wokół nich.

Wczesna terapia lekiem BRINEURA® może również utrzymać chorych we wczesnym stadium choroby, zmniejszając zapotrzebowanie na zasoby opieki zdrowotnej, czas personelu medycznego i opiekę społeczną. Należy podkreślić, że chorzy bezobjawowi, którzy rozpoczęli leczenie z wykorzystaniem leku BRINEURA®, pomimo doświadczania dłuższego przebiegu choroby, potrzebują sumarycznie mniej opieki zdrowotnej i pomocy społecznej niż pacjenci, u których choroba została zdiagnozowana później lub jest bardziej zaawansowana.

Biorąc pod uwagę ultra-rzadkie wskazanie do stosowania leku BRINEURA®, wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia w modyfikowaniu przebiegu choroby oraz brak alternatywnego leczenia, finansowanie cerliponazy alfa z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne.

W analizie wykazano, że koszty dodatkowego roku życia skorygowanego jakością uzyskane przy zastosowaniu wnioskowanej technologii zamiast komparatora są wyższe od obowiązującego progu opłacalności (ustalonego na poziomie 244 821 PLN), czego oczekuje się i co często ma miejsce w przypadku porównań technologii nakierowanych na leczenie chorób ultra-rzadkich z niskokosztowym leczeniem wspomagającym.

Finansowanie cerliponazy alfa u chorych z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2 przyczyni się do wprowadzenia nowego i jedyne standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu wnioskowanej populacji docelowej.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku BRINEURA® (cerliponaza alfa) w leczeniu chorych z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe).

POPULACJA	chorzy z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2;
INTERWENCJA	BRINEURA® (CER, cerliponaza alfa);
KOMPARATOR	najlepsze leczenie wspomagające (BSC);
WYNIKI	- koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN) - efekty zdrowotne mierzono za pomocą: - lat życia; - lat życia skorygowanych o jakość - inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) - progowe ceny zbytu netto za opakowanie leku (ceny gwarantujące opłacalność kosztową).

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu CLN2 [Analiza kliniczna] oraz *Danych od Wnioskodawcy*.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej*.

2. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia);
- ⊕ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

Dodatkowo, z uwagi na znaczący wpływ choroby na jakość życia opiekunów rodzinnych i rodzeństwa chorych, analiza została przeprowadzona także z perspektywy społecznej.

3. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na dostosowanym do warunków polskich modelu Markowa (model otrzymano od Wnioskodawcy), w którym uwzględniono wyniki porównania terapii z wykorzystaniem CER względem najlepszego leczenia wspomagającego (BSC). BSC jest interwencją, w ramach której stosuje się leczenie objawów napadów padaczkowych, dystonii, mioklonii, spastyczności, bólu, zaburzeń funkcji wydzielniczych oraz zaburzeń oddychania, snu i odżywiania. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto lata życia (LY) oraz lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto o wyniki badań uwzględnionych w *Analizie klinicznej*, badań odnalezionych w przeglądzie do jakości życia oraz danych od Wnioskodawcy.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model Markowa zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości i scenariuszy wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

4. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice dotyczące skuteczności klinicznej pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a najlepszym leczeniem wspomagającym oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Ponadto zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA).

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej nad komparatorem refundowanym w danym wskazaniu, obliczono wartości współczynników kosztów-użyteczności (CUR), tj. koszty uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY) dla wnioskowanej technologii oraz komparatora, a także skalkulowano cenę zbytu netto technologii wnioskowanej w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji*. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto*). Określono, że zgodnie z

Obwieszczeniem Prezesa GUS PKB per capita wyniosło w Polsce 81 607 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **244 821 PLN**.

5. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania technologii wnioskowanej względem komparatora w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano model Markowa otrzymany od Wnioskodawcy, który dostosowano do warunków polskich. W modelu tym uwzględniono dane kosztowe oraz komparator odpowiedni dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia [REDACTED]

[REDACTED].

5.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym, tj. do osiągnięcia przez modelowaną kohortę wieku 101 lat (rozdział 5.5.), co przekłada się na [REDACTED] horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365,25 dni¹). Na zakończeniu horyzontu czasowego modelowane przeżycie chorych wynosi [REDACTED]. Przemawia to za wysoką wiarygodnością przyjętego czasu modelowania. Oceniono, że przyjęcie horyzontu czasowego krótszego niż dożywotni wiązałoby się z niedoszacowaniem efektów zdrowotnych oraz kosztów.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel.

[REDACTED]

¹ Przyjęto, że rok ma 365,25 dni, uwzględniając rok przestępny $((3 \cdot 365 + 366) / 4)$.

Pełna wersja skali aktywności CLN2, znanej również pod nazwą skala Hamburgska, składa się z czterech domen oceniających funkcje motoryczne, językowe, wzrokowe i napady padaczkowe (szczegółowy opis skali przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*). Lekarz ocenia sprawność chorego w każdym z tych obszarów w skali od 0 do 3 punktów, gdzie 0 oznacza najmniejszą sprawność, a 3 największą. Wynik oblicza się, sumując liczbę punktów uzyskanych w każdym obszarze, zatem możliwy wynik wynosi od 0 do 12 punktów (w skali uproszczonej, wynik ML wynosi od 0 do 6 punktów). Wyższy wynik świadczy o lepszej sprawności chorego (mniejszym natężeniu objawów choroby), a wynik utrzymujący się w czasie należy interpretować jako zahamowanie progresji choroby.

W opinii zagranicznych oraz polskich ekspertów klinicznych najbardziej odpowiednim narzędziem do uchwycenia progresji choroby są wyniki uproszczonej wersji skali oceny aktywności CLN2 obejmującej ocenę w domenie motorycznej i językowej. Domeny służące do oceny funkcji wzrokowych oraz napadów padaczkowych zostały uznane za mało znaczące w opisie stanów modelu ze względu na ich niejasny związek z postępem progresji choroby [NICE 2018; NICE 2026].

Opis uproszczonej skali CLN2 został przedstawiony w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Opis uproszczonej skali aktywności CLN2

Domena	Punktacja	Objawy
Funkcje motoryczne	3	Całkowicie normalny chód bez widocznej ataksji czy patologicznych upadków
	2	Samodzielny chód zdefiniowany jako zdolność chodzenia bez podpierania na dystansie 10 kroków; sporadyczne upadki podczas chodzenia
	1	Utrata zdolności samodzielnego chodzenia (wymaga asysty) lub możliwość jedynie czołgania
	0	Utrata zdolności chodzenia lub czołgania
Funkcje językowe	3	Umiejętność wypowiadania się prawidłowa; wypowiedzi zrozumiałe i odpowiednie dla wieku chorego; brak oznak zanikania umiejętności mówienia
	2	Wypowiedzi chorego wyraźnie odbiegające od normy; tylko niektóre słowa są zrozumiałe i pozwalają tworzyć krótkie zdania wyrażające prośby lub potrzeby; wynik oznaczający spadek z wcześniejszego poziomu umiejętności mówienia (z indywidualnego maksimum osiągniętego przez dziecko)

Domena	Punktacja	Objawy
	1	Poważne trudności w zrozumieniu wypowiedzi chorego; niewiele słów wypowiedzianych w sposób zrozumiały
	0	Wypowiedzi chorego całkowicie niezrozumiałe lub chory w ogóle nie mówi

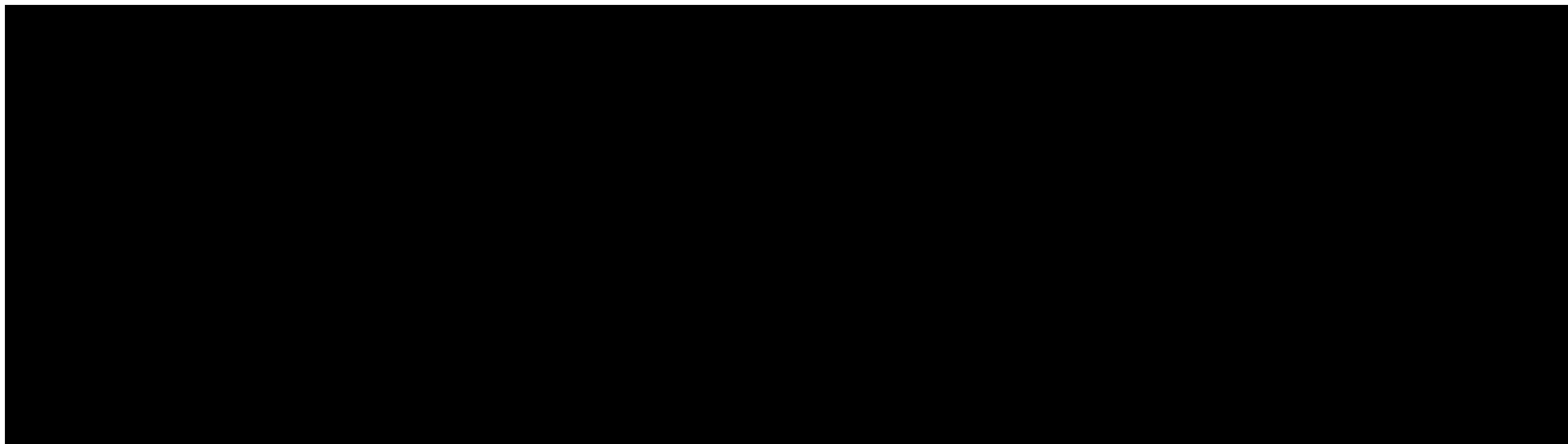
Podsumowanie stanów zdrowia, 
 uwzględnionych w modelu
przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Zestawienie stanów uwzględnionych w modelu

Stan zdrowia	
HS1	
HS2	
HS3	
HS4	
HS5	
HS6	
HS7	
HS8	
HS9	
Zgon	

Zmiana pomiędzy stanami zdrowia może zachodzić w cyklach 2-tygodniowych w horyzoncie dożywotnim. 2-tygodniowa długość cyklu została przyjęta zgodnie z częstością podawania cerliponazy alfa.

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.



[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ponadto, w każdym stanie zdrowia może nastąpić zgon chorego. Wówczas chory przechodzi do stanu *zgon*, który jest stanem pochłaniającym. Oznacza to, że chory nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego.

Zdarzenia, takie jak poprawa, progresja choroby albo zgon, mogą nastąpić w dowolnym momencie poza końcem cyklu. Aby to uwzględnić, zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, w modelu zastosowano korektę połowy cyklu. Każdorazowo wyznaczano liczbę chorych na początku danego cyklu i po jego zakończeniu oraz wyznaczono średnią liczbę tych chorych. Korekta polegała na uwzględnieniu kosztu i jakości życia nie dla liczby chorych na początku danego cyklu a dla obliczonej średniej.

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia oraz lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 5.4.

5.2. Charakterystyka populacji

Populacja modelowanych chorych odzwierciedla populację polskich nowo zdiagnozowanych chorych z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2, ze względu na to, że decyzja o rozpoczęciu odpowiedniej terapii (CER lub BSC) będzie podejmowana bezpośrednio po zdiagnozowaniu choroby.

[REDACTED]

Przyjęcie w analizie ekonomicznej charakterystyki obecnej populacji polskich chorych z CLN2 (a więc również tych, którzy zostali zdiagnozowani w przeszłości) wiązałaby się z niedoszacowaniem efektów zdrowotnych dla chorych z CLN2 nowo diagnozowanych w przyszłości. Mimo to, wykorzystanie charakterystyki obecnych chorych testowano w analizie wrażliwości.

Wiek początkowy

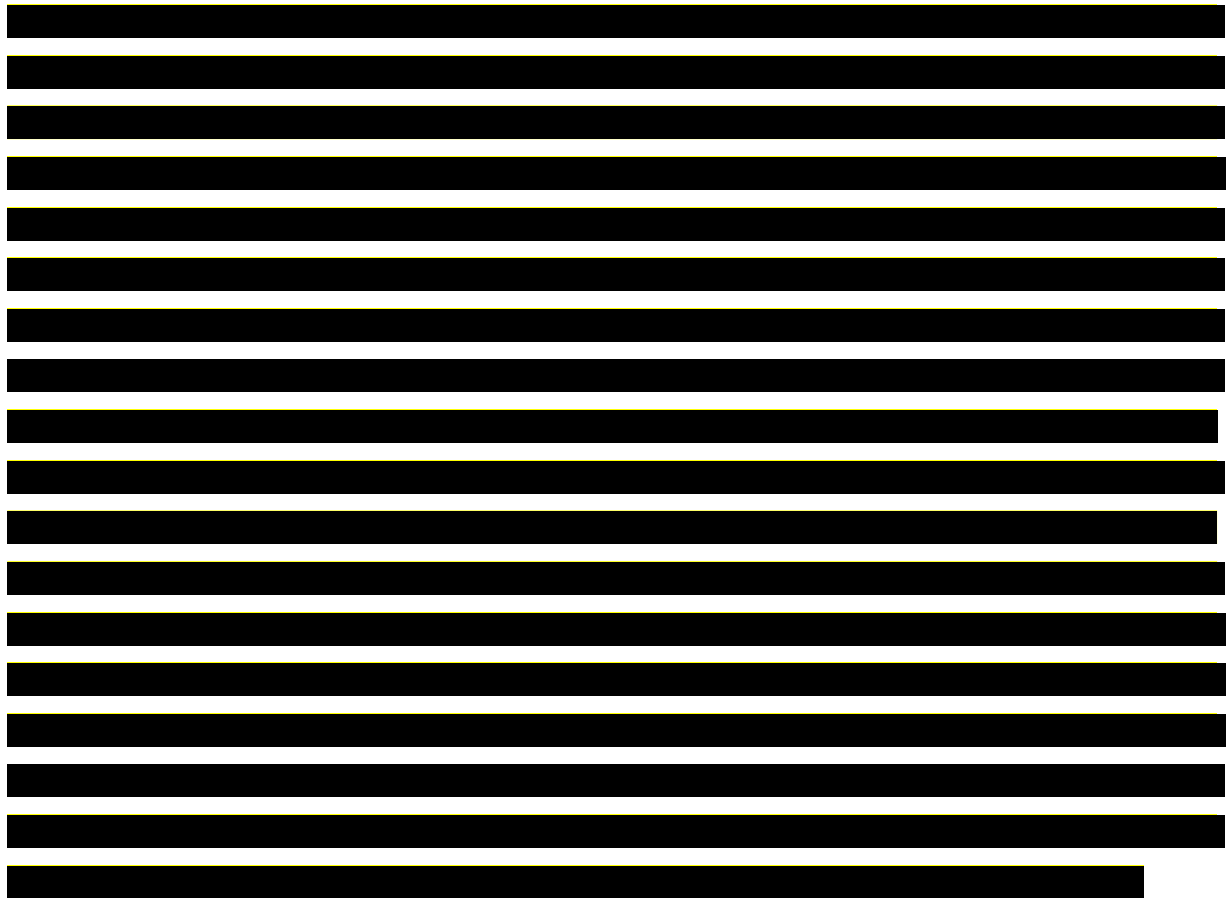
[illegible]

W analizie wrażliwości testowano alternatywne wartości przyjęte dla wieku wyjściowego chorych, tj.

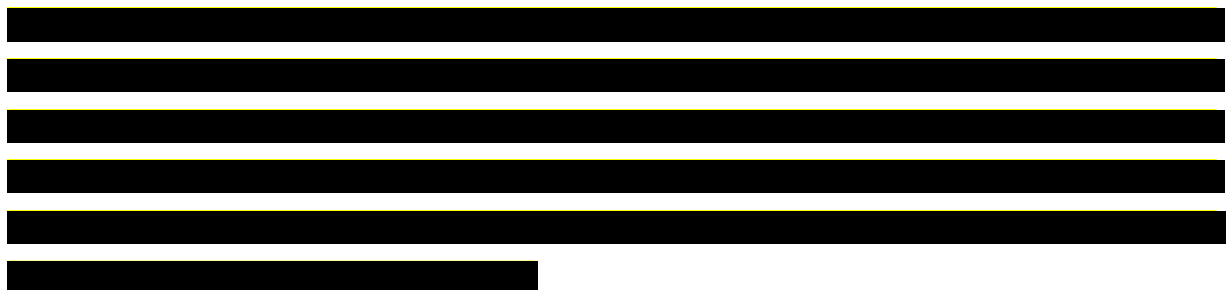
- ⊕ średni wiek nowo zdiagnozowanej populacji chorych z CLN2 w Polsce, oszacowany na podstawie *Badania ankietowego* [REDACTED]
- ⊕ średni wiek początkowy całej kohorty chorych w badaniu 190-203 (n=14) [REDACTED]
- [Dane od Wnioskodawcy];

Podsumowanie przyjętych wariantów przedstawiono w dalszej części niniejszego rozdziału (Tabela 3.).

Początkowy rozkład stanów zdrowia



W analizie podstawowej początkowy rozkład stanów zdrowia modelowanych pacjentów określono na podstawie kohorty pacjentów w wieku <3 lat w badaniu 190-203, z uwagi na to, że ta kohorta najlepiej odzwierciedla populację nowo zdiagnozowanych chorych, [REDACTED]. Założenie to jest również spójne z wariantem przyjętym w raporcie *NICE 2026*. [REDACTED]



Analogicznie jak w przypadku wieku wyjściowego, w analizie wrażliwości testowano inne warianty początkowego rozkładu stanów zdrowia.

Zestawienie początkowych rozkładów stanów zdrowia, które wykorzystano w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości, wraz z wiekiem początkowym przyjętym w danym scenariuszu, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3.
Warianty początkowej charakterystyki chorych w modelu Markowa

Scenariusz, źródło	Początkowy udział w stanie zdrowia									Wiek początkowy
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Analiza podstawowa, Badanie 190-203 (<3 lata)										
Analiza wrażliwości, Badanie ankietowe (nowo zdiagnozowani chorzy)										
Analiza wrażliwości, Badanie 190-203 (pełna kohorta)										

Na podstawie zapisów *Programu lekowego* przyjęto, że

Rozkład płci

Na podstawie opinii zagranicznych ekspertów klinicznych stwierdzono, że nie ma różnicy w częstości występowania CLN2 w zależności od płci [NICE 2018; NICE 2026]. W związku z tym przyjęto, że odsetek płci żeńskiej wśród chorych z CLN2 wynosi 50%. W analizie wrażliwości sprawdzono arbitralnie jak płeć chorego wpływa na wyniki analizy, tj. testowano 0% i 100% odsetek płci żeńskiej wśród chorych z CLN2.

Ze względu na niewielką liczebność chorych w badaniu 190-203 (N=14) w niniejszej analizie nie uwzględniano rozkładu płci na podstawie tego badania.

Liczba opiekunów rodzinnych

Ze względu na uwzględnienie, w perspektywie społecznej, jakości życia opiekunów rodzinnych w zależności od stanu zdrowia chorego, w ramach charakterystyki populacji modelowano średnią liczbę opiekunów rodzinnych, którzy doświadczają wpływu choroby podopiecznego.

Liczba opiekunów (wymagana liczba pełnych etatów) oraz odsetek opieki wykonywanej przez członków rodziny chorego, w zależności od stanu zdrowia i kohorty leczenia, zostały oszacowane na podstawie wyników *Badania ankietowego* i przedstawione w rozdziale 5.4.3.

Liczba rodzeństwa chorego

Średnia liczba rodzeństwa chorego została oszacowana na podstawie liczby urodzeń według kolejności urodzenia dziecka w 2023 roku w Polsce (średnia dla populacji ogólnej) i przedstawione w rozdziale 5.4.4.

5.3. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami uwzględnionymi w modelu

Zgodnie z opisem przedstawionym w rozdziale 5.1. chorzy przechodzą pomiędzy stanami uwzględnionymi w modelu, a zmiana stanu może zajść w każdym z 2-tygodniowych cykli w horyzoncie dożywotnim.

5.3.1. Prawdopodobieństwa przejść między stanami HS1-7

Uwzględnione badania kliniczne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Prawdopodobieństwa przejść na podstawie danych jednostkowych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wybór źródła danych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5 [Redacted footnote text]

[Redacted text block]

Podsumowanie prawdopodobieństw przejść między stanami HS1-7

Tabela 4.
Prawdopodobieństwa przejść dla stanów HS1-7

Stan wyjściowy	Przejście do stanu	Cerliponaza alfa		Najlepsze leczenie wspomagające	
		analiza podstawowa	analiza wrażliwości	analiza podstawowa	analiza wrażliwości
HS1	bez zmiany				
	H2				
HS2	H1				
	bez zmiany				
	H3				
HS3	H2				
	bez zmiany				
	H4				
HS4	H3				
	bez zmiany				
	H5				
HS5	H4				
	bez zmiany				
	H6				
HS6	H5				
	bez zmiany				
	H7				
HS7	H6				
	bez zmiany				

[REDACTED]

5.3.2. Wczesna stabilizacja stanu zdrowia i spowolniona progresja w ramieniu CER

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Podsumowanie przejść między stanami zdrowia (HS1-7) dla chorych doświadczających stabilizacji stanów zdrowia przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 5.
Prawdopodobieństwa przejść dla chorych uzyskujących wczesną stabilizację stanu zdrowia

Tabela 6.
Prawdopodobieństwa przejść dla chorych doświadczających spowolnionej progresji

Progresja wyniku w skali ML	Przejście między stanami zdrowia	Prawdopodobieństwo przejścia (na cykl)
Z 0 do 1	Przejście z HS7 do HS6	
Z 1 do 0	Przejście z HS6 do HS7	
Z 1 do 2	Przejście z HS6 do HS5	
Z 2 do 1	Przejście z HS5 do HS6	
Z 2 do 3	Przejście z HS5 do HS4	
Z 3 do 2	Przejście z HS4 do HS5	
Z 3 do 4	Przejście z HS4 do HS3	
Z 4 do 3	Przejście z HS3 do HS4	
Z 4 do 5	Przejście z HS3 do HS2	
Z 5 do 4	Przejście z HS2 do HS3	
Z 5 do 6	Przejście z HS2 do HS1	
Z 6 do 5	Przejście z HS1 do HS2	

5.3.3. Prawdopodobieństwa przejść między stanami HS7-9

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Podsumowanie przejść między stanami HS7-9 przedstawiono w poniższej tabeli.

W ramach przeprowadzonego w Brazylii panelu eksperckiego 5/8 ekspertów było zgodnych, że osiągnięcie wyniku 0 w skali oceny aktywności CLN2 jest odpowiednim kryterium wyłączenia z leczenia; pozostali trzej eksperci wybrali kryterium obniżenia wyniku w skali oceny aktywności CLN2 o 1 punkt względem stanu wyjściowego; w drugiej rundzie eksperci byli zgodni, że nie ma wystarczających danych do uzgodnienia uniwersalnego kryterium wyłączenia z leczenia [Sampaio 2023].

Według 2 ekspertów klinicznych, których zapytano w ramach opracowania kanadyjskiego raportu CDA-AMC 2025, postęp choroby oraz preferencje pacjentów, opiekunów lub rodzin odgrywają kluczową rolę w podejmowaniu decyzji o przerwaniu leczenia. Jeden z ekspertów wskazał, że leczenie można przerwać, jeżeli chory całkowicie utraci funkcje językowe, motoryczne, wzrokowe i związane z napadami padaczkowymi (tj. osiągnięcie wyniku 0/12 w pełnej skali CLN2) oraz jeżeli występuje znaczne obciążenie opiekuna, lub jeżeli pacjent doświadcza powtarzających się infekcji ośrodkowego układu nerwowego, wymagających długotrwałej hospitalizacji i leczenia. Inne czynniki, które mogą prowadzić do przerwania leczenia, to konieczność wykonania poważnych zabiegów, nasilenie napadów padaczkowych lub pogorszenie funkcji poznawczych. Raport podsumowano stwierdzeniem, że żadne wytyczne kliniczne dot. CLN2 nie pozwalają bezpośrednio zdefiniować kryteriów przerwania leczenia. Żadna z wytycznych nie zawierała jasnych informacji na temat dowodów, na których opiera swoje zalecenia, a związek między zaleceniami a dowodami je potwierdzającymi był niejasny. Sugeruje to potrzebę ostrożnej interpretacji różnych wytycznych dot. dyskontynuacji CER [CDA-AMC 2025].

Warto zaznaczyć, że dyskontynuacja w przypadku osiągnięcia wyniku ML 0 nie jest spójna z projektem *Programu lekowego*, natomiast z uwagi na konstrukcję modelu ekonomicznego, to założenie jest najbliższe realizacji kryteriów wyłączenia z leczenia. Z powyższego względu, w analizie wrażliwości testowano arbitralnie wariant dyskontynuacji CER w przypadku osiągnięcia stanu zdrowotnego HS6 (wynik 1 w skali oceny aktywności CLN2) oraz wariant braku dyskontynuacji CER, tj. dyskontynuacja jest jednoznaczna ze zgonem chorego. Ponadto, kryteria kwalifikacji do programu lekowego, pozwalają choremu, który dyskontynuował leczenie z powodu braku skuteczności leczenia, ponowne zakwalifikowanie się do leczenia w Programie lekowym (o ile nie chory przekracza wieku <18 lat). Biorąc pod

uwagę [REDACTED]
[REDACTED] nie należy
spodziewać się istotnego wpływu tego kryterium na wyniki analizy kosztów-opłacalności.

5.3.5. Śmiertelność

W niniejszej analizie modelowano śmiertelność związaną z chorobą ([REDACTED]), śmiertelność ogólną, śmiertelność związaną z zaburzeniami neurologicznymi oraz śmiertelność związaną z infekcjami ([REDACTED]).

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

Na podstawie danych GUS dla 2024 roku [Tablice trwania życia 2024] oszacowano prawdopodobieństwo zgonu (śmiertelność związana z wiekiem), którą przypisano chorym we wszystkich stanach HS, w zależności od wieku i płci chorego.

[REDACTED]
[REDACTED]

Wobec braku jakichkolwiek danych specyficznych dla CLN2, przyjęto, że to dodatkowe ryzyko śmiertelności jest zgodne z obserwowanym u chorych z urazowym uszkodzeniem mózgu [Cameron 2008]. Wartości mnożników przedstawiających zwiększone ryzyko śmiertelności z powodu zaburzeń neurologicznych względem populacji ogólnej przedstawiono w poniższej tabeli w podziale na grupy stanów zdrowia.

Tabela 8.
Mnożniki ryzyka śmiertelności chorych z CLN2 z powodu zaburzeń neurologicznych w porównaniu do populacji generalnej, przyjęte [REDACTED] na podstawie Cameron 2008

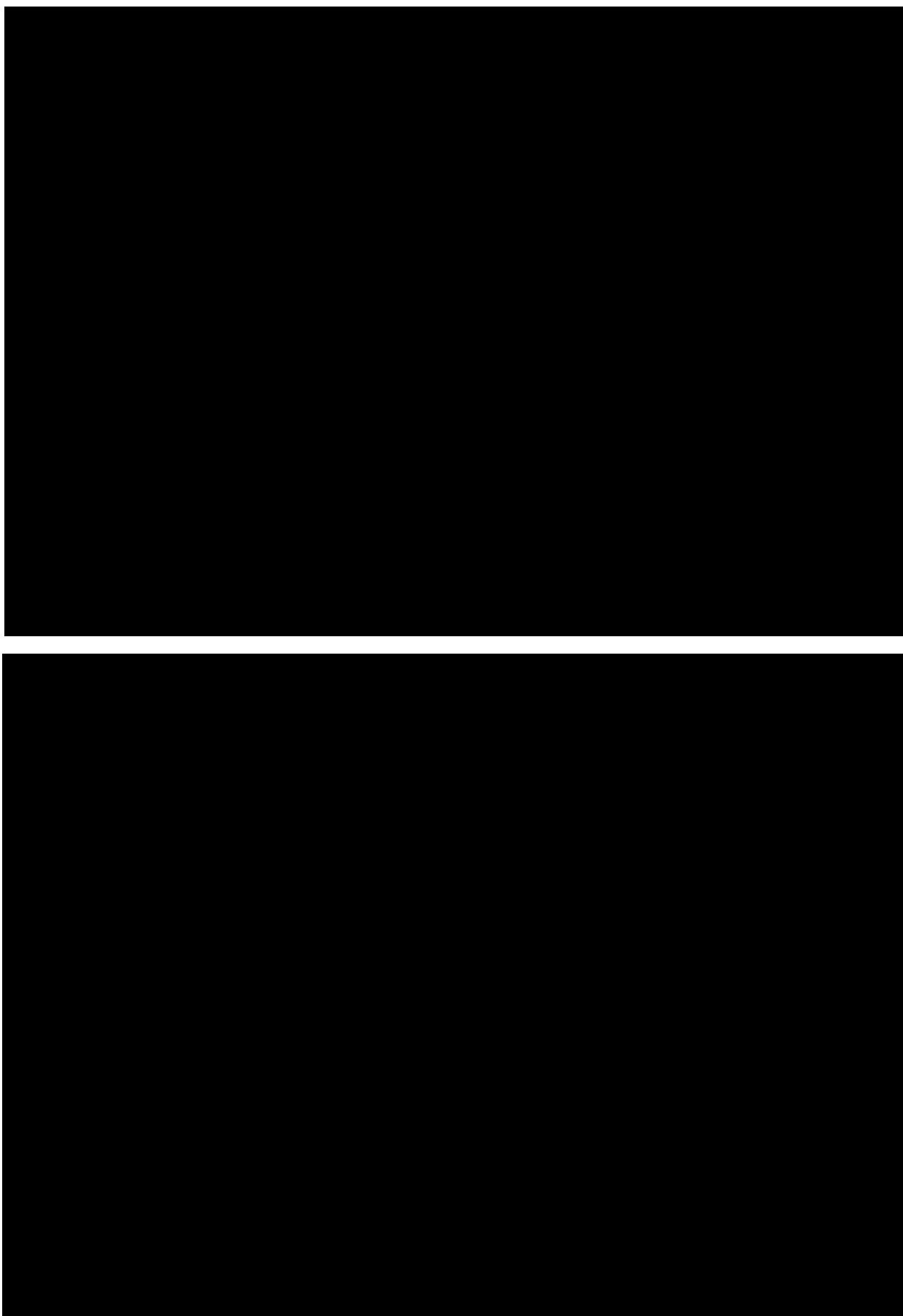
Stany zdrowia CLN2	Odpowiadająca populacja	Mnożnik ryzyka względem populacji generalnej
HS1-2	Łagodne urazowe uszkodzenie mózgu (n=786)	1,12
HS3-5	Umiarkowane urazowe uszkodzenie mózgu (n=81)	2,00*
HS6-8	Ciężkie urazowe uszkodzenie mózgu (n=314)	10,30
HS9		

*mnożnik modelu nieskorygowanego, ze względu na brak zbieżności w modelu skorygowanym

u najciężej chorych zastosowano mnożnik śmiertelności (względem śmiertelności dla populacji ogólnej) ze względu na zwiększone ryzyko infekcji z dowolnej przyczyny (założono, że nie ma to związku ze stosowaniem CER, z wyjątkiem scenariusza, w którym pacjenci stosują terapię CER aż do śmierci). Częstość infekcji z dowolnej przyczyny u chorych z wynikiem 0 w skali ML została zatem zrównana z odsetkiem dla chorych, którzy są osadzeni w łóżku ze względu na ciężki stan zdrowia, tj. 71,3% [Chen 2021]. Mnożnik śmiertelności w przypadku chorych doświadczających infekcji wynosi 3,6, zgodnie z publikacją *Whitley 1991*. Zatem u chorych z wynikiem 0 w skali ML, tj. w stanach zdrowia HS7-8, zastosowano dodatkowy mnożnik śmiertelności równy 2,85.

5.3.6. Przebiegi Markowa

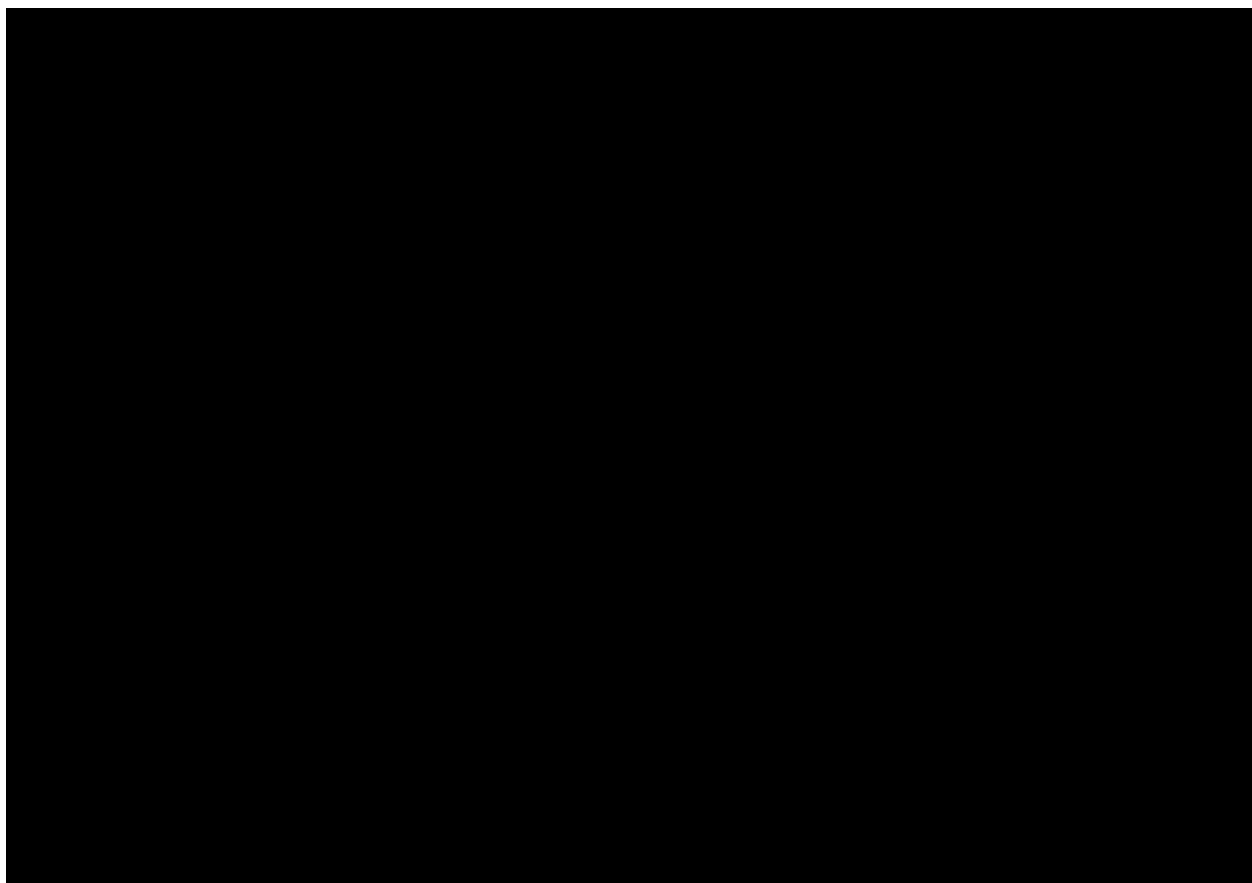
Przebiegi Markowa odzwierciedlają rozkład stanów zdrowia w horyzoncie czasowym analizy. W każdym punkcie czasowym odsetki we wszystkich stanach zdrowia sumują się do 100%. Przebiegi dotyczące analizy podstawowej zaprezentowano osobno dla ramienia CER oraz dla ramienia BSC.





Średni wynik w skali ML

Na poniższym wykresie przedstawiono zmianę średniego wyniku w skali ML. Dane dla kohorty CER przedstawiono uwzględniając oraz nie uwzględniając chorych dyskontynuujących leczenie CER. Ponadto, przedstawiono krzywe skorygowane o nieżywych chorych (przypisano wynik 0 w skali ML).



5.4. Jakość życia w modelu Markowa

Dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu Markowa (rozdział 5.1.) konieczne było określenie wartości jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (w związku z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Preferowaną przez AOTMiT (*Wytyczne AOTMiT*) oraz NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach). EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions*) jest kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W każdej z kategorii na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Odpowiedzi na pięć pytań opisowych można przekształcić w wartości jakości życia przy użyciu zestawów wartości właściwych dla danego kraju, przy czym wartość 1 oznacza życie w pełnym zdrowiu, 0 oznacza śmierć oraz możliwe są również wartości poniżej zera (odpowiadające stanowi zdrowia „gorszego niż śmierć”).

W związku z powyższym, w analizie brano przede wszystkim pod uwagę jakość życia chorych mierzoną za pomocą EQ-5D.

Biorąc pod uwagę fakt, że udowodniono statystycznie istotną przewagę w skuteczności terapii CER nad BSC (*Analiza kliniczna*) oraz wybraną technikę analityczną kosztów-użyteczności (CUA), należy wykazać różnice w wyniku zdrowotnym (QALY) pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem. W niniejszej analizie wykazanie tychże różnic zostało oparte na przypisaniu zróżnicowanych wartości jakości życia stanom zdrowotnym rozpatrywanym w modelu.

Jakość życia chorych z CLN2 w badaniach klinicznych

⁷ zarówno uwzględniając jak i nie uwzględniając chorych dyskontynuujących

Dane dotyczące jakości życia uzyskane z badania 190-203, tj. wyniki w skali PedsQL i skali CLN2 QoL (*Wex 2023; Due 2024*) lub przemapowane ze skali PedsQL do wartości jakości życia EQ-5D-5L (*NICE 2018*) nie zostały wykorzystane w modelu, ze względu na małą liczbę obserwacji oraz wybrakowane wartości jakości życia dla niektórych stanów zdrowia w modelu (szczególnie dla cięższych stanów zdrowia). Należy pokreślić, że skale PedsQL i CLN2 QoL nie są oparte na preferencjach, więc nie mogą służyć do generowania wartości jakości życia w analizie kosztów-użyteczności. Ponadto nie były dostępne żadne dane dot. wartości jakości życia chorych leczonych BSC. Dane te także nie odzwierciedlają w pełni zakresu stadiów progresji CLN2 uwzględnionych w analizie.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wartości uzyskane z kwestionariusza zmapowano do wartości jakości życia EQ-5D-5L na podstawie najbardziej aktualnego polskiego zestawu bezpośrednio mierzonych wartości. Zestaw ten został opracowany na podstawie 12 520 indywidualnych ocen kompromisu czasowego (TTO, ang. *time trade-off*), uzyskanych od 1 252 osób w różnych grupach wiekowych i płci, przy użyciu znormalizowanej technologii EuroQol Valuation Technology (EQ-VT 2.0). Mapowanie zostało oparte na danych TTO uwzględniając preferencje zdrowotne, a także pewną specyfikę polskiego społeczeństwa (tj. niechęć do kompromisu czasowego przez osoby religijne). Opisany zestaw wartości charakteryzuje się: szerokim zakresem wartości jakości życia: od -0,590 (skrajne ograniczenia we wszystkich wymiarach EQ-5D-5L) do 1,000 (brak ograniczeń zdrowotnych); średnią wartością stanów EQ-5D-5L równą 0,476; odsetkiem 4,4% wszystkich stanów zdrowia (208 na 3 125) postrzeganych przez polskich respondentów jako gorsze niż śmierć (wartość jakości życia < 0); oraz ciągłością skali (druga najwyższa wartość to 0,982 dla stanu 11112) [Golicki 2019]. Zestaw ten wykorzystano również w największym badaniu jakości życia w populacji ogólnej Polski (Golicki 2021).

Zatem, odpowiedzi [REDACTED] przemapowano do wartości jakości życia, a następnie obliczono średnią i odchylenie standardowe [REDACTED]. Uzyskane wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9.
Wartości jakości życia uzyskane z [REDACTED]
przemapowane na podstawie badania Golicki 2019

Stan zdrowia	Jakość życia w kohorcie CER		Jakość życia w kohorcie BSC	
	Średnia	SD	Średnia	SD
HS1	[REDACTED]			
HS2				
HS3				
HS4				
HS5				
HS6				
HS7				

Stan zdrowia	Jakość życia w kohorcie CER		Jakość życia w kohorcie BSC	
	Średnia	SD	Średnia	SD
HS8				
HS9				

W przypadku zgonu choremu przypisano zerową jakość życia.

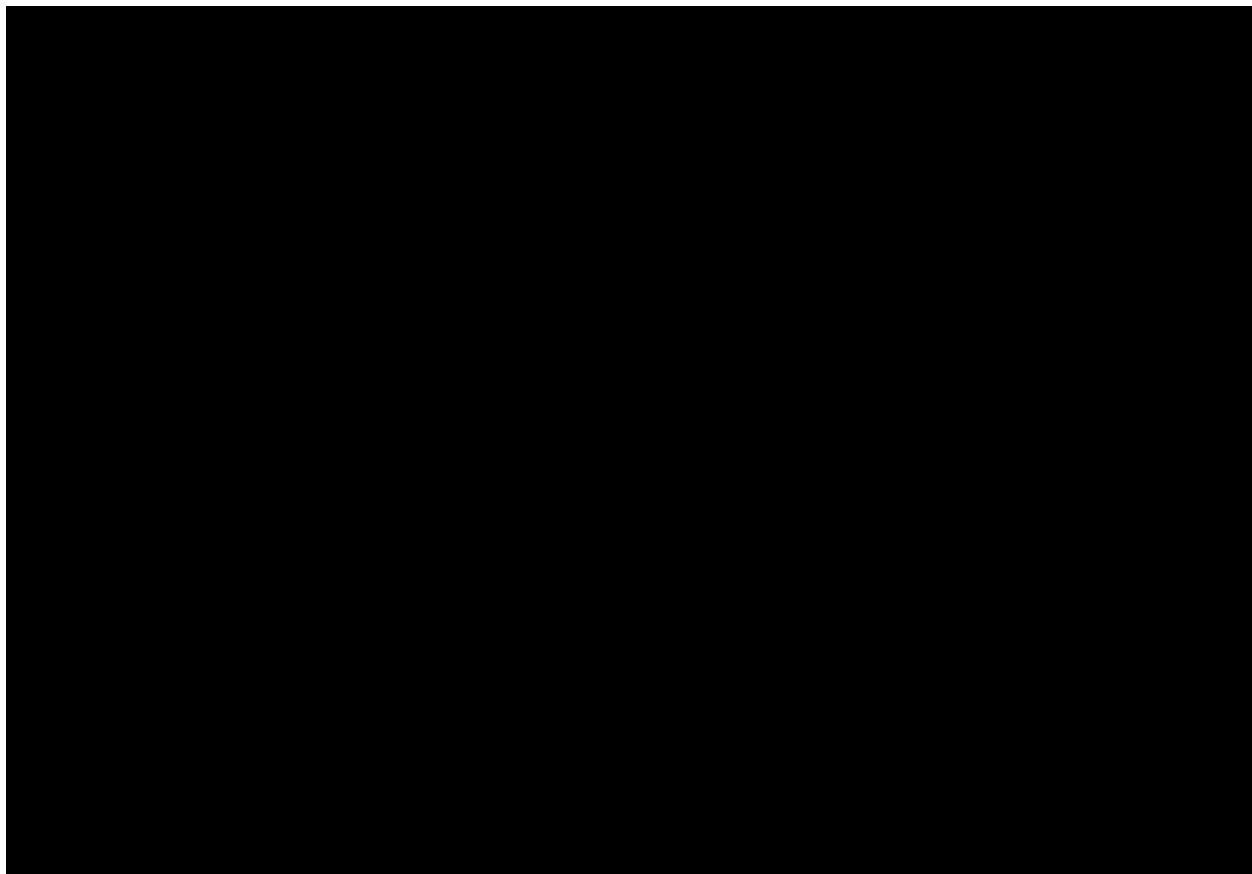
--

W analizie wrażliwości testowano 4 dodatkowe scenariusze, opisane w publikacji *Gissen 2021*, które wykorzystują inne (niż polskie) algorytmy mapujące dane jednostkowe wykorzystane w badaniu *Gissen 2021* () do wartości jakości życia. Średnie wartości jakości życia wykorzystane w analizie wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10.
Wartości jakości życia przedstawione w publikacji *Gissen 2021*

Stan zdro-wia	CER				BSC			
	EQ-5D-5L brytyjski zestaw wartości	EQ-5D-5L niemiecki zestaw wartości	EQ-5D-5L hiszpański zestaw wartości	EQ-5D-5L brytyjski zestaw wartości mapowany do EQ-5D-3L	EQ-5D-5L brytyjski zestaw wartości	EQ-5D-5L niemiecki zestaw wartości	EQ-5D-5L hiszpański zestaw wartości	EQ-5D-5L brytyjski zestaw wartości mapowany do EQ-5D-3L
HS1	0,990	0,996	0,990	0,985	1,000	1,000	1,000	1,000
HS2	0,850	0,893	0,823	0,762	0,814	0,863	0,782	0,731
HS3	0,745	0,810	0,706	0,629	0,660	0,730	0,631	0,553
HS4	0,502	0,612	0,474	0,464	0,327	0,430	0,302	0,341
HS5	0,474	0,572	0,443	0,424	0,174	0,191	0,140	0,131
HS6	0,338	0,391	0,298	0,218	0,158	0,147	0,139	0,065
HS7	0,129	0,117	0,084	-0,163	-0,140	-0,326	-0,164	-0,358
HS8	0,119	0,066	0,053	-0,198	-0,082	-0,256	-0,116	-0,326
HS9	0,104	-0,006	0,041	-0,211	-0,124	-0,348	-0,181	-0,389

Wartości wykorzystane w analizie podstawowej oraz scenariuszach analizy wrażliwości przedstawiono na poniższym wykresie.



5.4.1. Mnożniki jakości życia

Mnożnik zależny od wieku

Ze względu na to, że wartości jakości życia oszacowane w powyższych sekcjach dotyczą chorego z CLN2 w wieku wyjściowym, w analizie uwzględniono mnożnik jakości życia zależny od wieku.

Średnie wartości jakości życia dotyczące populacji ogólnej Polski w wybranych grupach wiekowych, wybranej płci zostały oszacowane na podstawie publikacji *Golicki 2021*, która dotyczyła opracowania za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L norm populacyjnych dotyczących jakości życia Polaków. W badaniu *Golicki 2021* wzięło udział 3 963 respondentów w wieku od 18 do 87 lat, a próba była reprezentatywna dla populacji ogólnej Polski pod względem wieku, płci, lokalizacji geograficznej, poziomu wykształcenia oraz grupy społeczno-zawodowej. Średnia wartość jakości życia dla danej grupy wiekowej, uzyskana z publikacji

Golicki 2021, została ważona rozkładem płci, przyjętym w niniejszej analizie (rozdział 5.2.). Dla grupy wiekowej <18 lat przyjęto takie same wartości jak dla najmłodszej grupy (18-24 lata). Wartości te podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 11.
Wartości jakości życia przedstawione w publikacji *Golicki 2021*

Grupa wiekowa	Populacja badania Golicki 2021				Średnia wartość jakości życia
	N, kobiety	Średnia (SE), kobiety	N, mężczyźni	Średnia (SE), mężczyźni	
<18	n/d	n/d	n/d	n/d	0,983
18 - 24	218	0,981 (0,003)	238	0,985 (0,002)	0,983
25 - 34	306	0,973 (0,004)	311	0,978 (0,004)	0,976
35 - 44	352	0,966 (0,003)	302	0,969 (0,004)	0,968
45 - 54	317	0,924 (0,009)	295	0,947 (0,007)	0,936
55 - 64	418	0,908 (0,006)	379	0,890 (0,008)	0,899
65 - 74	297	0,845 (0,012)	228	0,880 (0,011)	0,863
≥75	202	0,749 (0,016)	100	0,780 (0,022)	0,765
Ogólnie	2 110	0,913 (0,003)	1 853	0,932 (0,003)	0,983

Mnożnik jakości życia w danym wieku oszacowano zatem jako iloraz wartości jakości życia dla danej grupy wiekowej oraz wartości jakości życia dla wieku wyjściowego przyjętego w niniejszej analizie (rozdział 5.2.).

Mnożnik utraty wzroku

W ramach analizy uwzględniono także obniżenie wartości jakości życia spowodowaną utratą wzroku. W związku z tym, że nie odnaleziono danych dot. bezwzględnego obniżenia jakości życia chorych z CLN2 spowodowanego przez utratę wzroku, w niniejszej analizie przyjęto wartość względną (mnożnik) na podstawie danych z publikacji *Lotery 2007*. W publikacji tej przedstawiono wyniki badania jakości życia chorych ze zwyrodnieniem plamki żółtej w Wielkiej Brytanii. Iloraz wartości jakości życia EQ-5D chorych z tym zwyrodnieniem oraz jakości życia reprezentatywnej populacji ogólnej wynosił 0,87 ($p = 0,0273$), zatem w niniejszej analizie przypisano go do mnożnika całkowitej utraty wzroku. W przypadku niecałkowitej utraty wzroku

mnożnik ten przeskalowywano liniowo, tj. mnożnik 1,00 dla 0% utraty wzroku i 0,87 dla 100% utraty wzroku.

[REDACTED]

5.4.2. Jakość życia w przypadku występowania zdarzeń niepożądanych

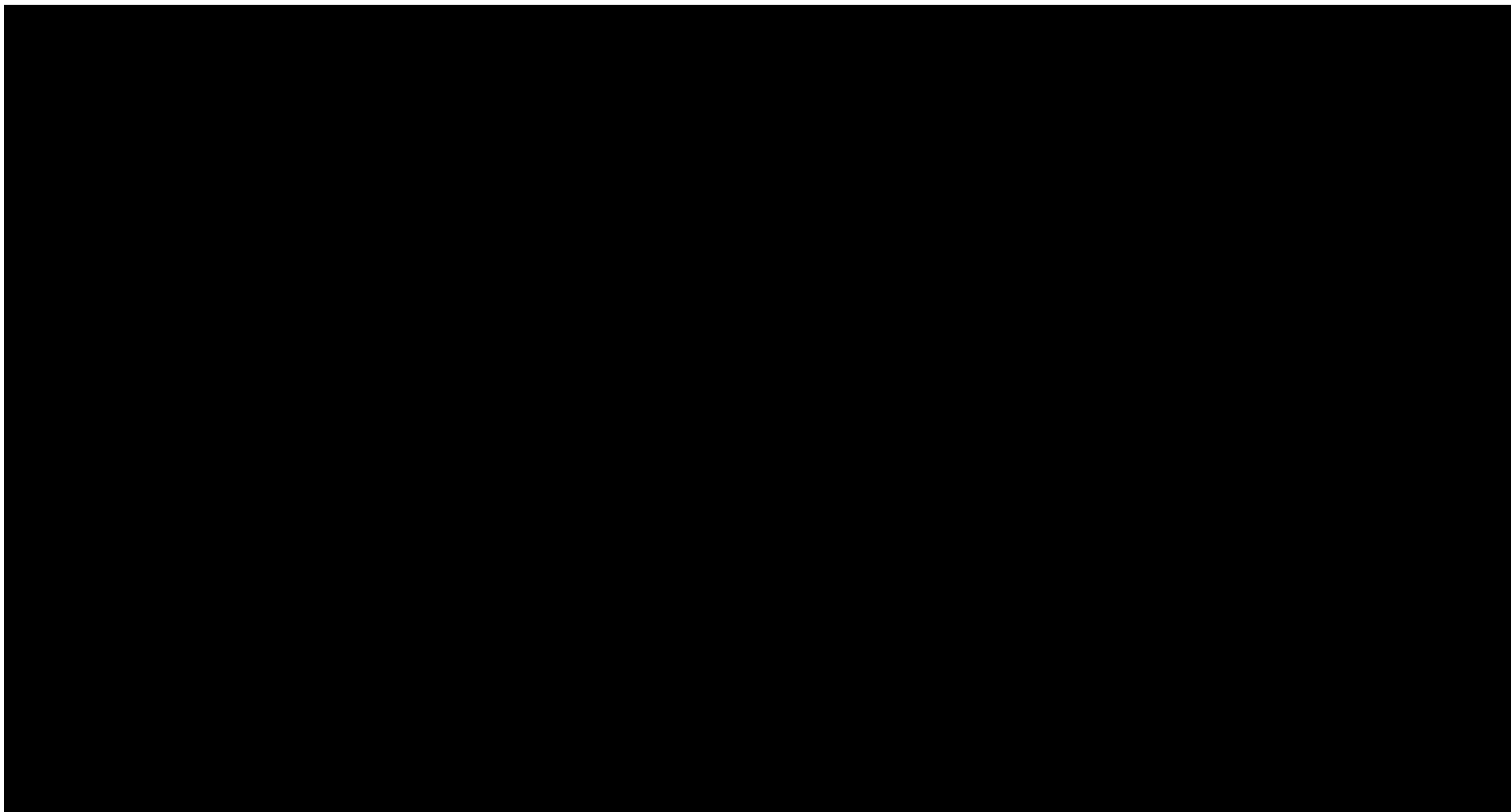
Częstość występowania uwzględnionych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem CER (tj. gorączki, nadwrażliwości, bólu głowy, wymiotów, niedokrwistości, pleocytozy, wysypki oraz infekcji związanych z urządzeniem podającym CER) został oszacowany na podstawie

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 12.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem CER





Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem BSC zostały uznane za nieróżniące pomiędzy porównywalnymi kohortami, co jest założeniem konserwatywnym.

Okresowe obniżenie jakości życia w przypadku wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych zostało oszacowane na podstawie danych zaczerpniętych z literatury. Średnią utratę QALY w przeliczeniu na pojedyncze zdarzenie oszacowano jako iloczyn okresowego obniżenia jakości życia i długości trwania tego zdarzenia (liczba dni) podzielonego przez liczbę dni w roku. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13.
Utrata jakości życia związana z występowaniem uwzględnionych zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane (AE)	Okresowe obniżenie jakości życia	Źródło okresowego obniżenia jakości życia	Średni czas trwania epizodu AE (dni)	Źródło czasu trwania epizodu AE	Utrata QALY na zdarzenie
Gorączka	0,117	<i>Beusterien 2010</i>			
Nadwrażliwość	0,033	<i>Kauf 2010</i>	1,0	Założenie, NICE 2018, NICE 2026	0,00009
Ból głowy	0,115	<i>Maniadakis 2013</i>	1,0		0,00031
Wymioty	0,057	<i>Beusterien 2010</i>	1,0		0,00016
Trombocyto-penia	0,159	<i>GBD 2019</i>	1,0	Założenie	0,00044
Pleocytoza	0,159	<i>GBD 2019</i> (Ciężkie zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, krwi i immunologiczne)	1,0		0,00044
Wysypka	0,188	<i>GBD 2019</i> (Umiarkowane kontaktowe zapalenie skóry)	1,0		0,00051
Uczucie roztrzęsienia	0,133	<i>GBD 2019</i> (Lęk lub inne zaburzenia psychiczne, stopień umiarkowany)	1,0		0,00036
Infekcje związane z urządzaniem podającym lek	0,200	<i>Song 2012</i>	14,0	Założenie, cała długość cyklu po podaniu leku	0,00767

Następnie, średnią całkowitą utratę QALY związaną z występowaniem zdarzeń niepożądanych (na cykl) oszacowano jako iloczyn częstości danego zdarzenia (Tabela 12.) i utraty QALY na zdarzenie (Tabela 13.), zsumowany dla wszystkich uwzględnionych zdarzeń. Ostatecznie utrata QALY związana z AE wynosi w analizie podstawowej [REDACTED] oraz 0,00 na cykl, w którym chory stosuje wyłącznie leczenie BSC.

5.4.3. Jakość życia opiekunów rodzinnych

Postęp choroby CLN2 wiąże się z rosnącą zależnością chorego od opiekunów. Negatywny wpływ choroby CLN2 na jakość życia rodziny chorych jest niepodważalny [Analiza problemu decyzyjnego].

W niniejszej analizie uwzględniono możliwość oszacowania jakości życia opiekunów rodzinnych chorych na CLN2 w ramach kalkulacji całkowitej jakości życia w cyklu. Natomiast całkowita użyteczność uwzględniająca opiekunów rodzinnych chorego została uwzględniona wyłącznie z perspektywy społecznej. Założono, że opieka nad chorym nie ma wpływu na jakość życia opiekunów formalnych, dla których opieka nad chorym stanowi pracę zawodową.

Tabela 14.

Liczba formalnych i rodzinnych opiekunów wymaganych w ramach opieki nad chorym z CLN2

Wynik w skali ML CLN2	Liczba pełnoetatowych opiekunów	Jaka część opieki może być sprawowana przez członków rodziny	Liczba pełnoetatowych opiekunów z rodziny uwzględniona w modelu	Liczba pełnoetatowych opiekunów spoza rodziny uwzględniona w modelu
6				
5				
4				
3				
2				
1				
0				
0 wraz z utratą wzroku				

Wartość obniżenia jakości życia opiekunów rodzinnych została uzyskana z raportu na temat trudności związanych z życiem i opieką nad dzieckiem chorym na CLN2 [ICON 2016].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 15.

Obniżenie jakości życia przypisane opiekunom rodzinnym chorych z [REDACTED] w perspektywie społecznej

Stan zdrowia	Średnia liczba opiekunów rodzinnych (Badanie ankietowe)	Obniżenie jakości życia opiekuna rodzinnego		Całkowite obniżenie jakości życia opiekunów rodzinnych	
		BSC	CER (50% redukcja)	BSC	CER
HS1					
HS2					
HS3					
HS4					
HS5					
HS6					
HS7					
HS8					
HS9					

5.4.4. Jakość życia rodzeństwa

Podobnie jak w przypadku opiekunów rodzinnych, obniżenie jakości życia rodzeństwa chorych z CLN2 zostały uwzględnione w perspektywie społecznej.

Średnia liczba rodzeństwa chorych na CLN2 została ustalona na poziomie 1,47 w oparciu o obliczenia na podstawie danych GUS dotyczących kolejności urodzenia dziecka w 2023 roku (liczba rodzeństwa w rodzinie n-dzietnej ważona udziałem liczby dzieci w rodzinie n-dzietnej) [GUS urodzenia 2024].

Tabela 16.

Oszacowanie średniej liczby rodzeństwa chorych na CLN2

[illegible]

*arbitralnie przyjęto, że rodziny 10+ dzieci mają średnio 12 dzieci. Przyjęcie alternatywnych wartości (10; 15) ma znikomy wpływ na średnią liczbę rodzeństwa

Wartość obniżenia jakości życia rodzeństwa została uzyskana z raportu na temat trudności związanych z życiem i opieką nad dzieckiem chorym na CLN2 [ICON 2016].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 17.
Obniżenie jakości życia przypisane rodzeństwu chorych z CLN2 w perspektywie społecznej

Stan zdrowia	Średnia liczba rodzeństwa (GUS urodzenia 2024)	Obniżenie jakości życia rodzeństwa		Całkowite obniżenie jakości życia rodzeństwa	
		BSC	CER (50% redukcja)	BSC	CER
HS1	[REDACTED]				

Stan zdrowia	Średnia liczba rodzeństwa (GUS urodzenia 2024)	Obniżenie jakości życia rodzeństwa		Całkowite obniżenie jakości życia rodzeństwa	
		BSC	CER (50% redukcja)	BSC	CER
HS2					
HS3					
HS4					
HS5					
HS6					
HS7					
HS8					
HS9					

5.5. Horyzont czasowy

Zgodnie w Wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w czasie całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu chorego, co jest tożsame z przyjęciem dożywotniego horyzontu czasowego.

W związku z powyższym horyzont czasowy analizy został określony jako dożywotni, natomiast uwzględnienie w analizie podstawowej horyzontu dokładnie [REDAKTOWANE] jest rozwiązaniem technicznym, zależnym od początkowego wieku chorego - po osiągnięciu przez chorego wieku 101 lat założono śmiertelność równą 100%. Zgodnie ze strukturą modelu otrzymanego od Wnioskodawcy przyjęto, że [REDAKTOWANE] horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej.

Wnioskodawca nie jest w posiadaniu żadnych wytycznych (polskich lub zagranicznych), które zalecałyby wykonanie analizy dla innego horyzontu czasowego niż dożywotni, w tym horyzontu czasowego odpowiadającego okresowi trwania badań klinicznych. W związku z tym niniejsza analiza nie obejmuje wariantu kalkulacji dla horyzontu czasowego odpowiedniego dla horyzontu badania klinicznego.

Należy pamiętać, że podstawowy efekt zdrowotny determinujący wynik analizy ujawnia się już w okresie badania, jednak inkrementalny efekt krańcowy (w horyzoncie dożywotnim) jest równie istotny i zgodnie z metodyką modelowania w chorobach śmiertelnych powinien zostać naliczony. Implikuje to niewłaściwość przyjęcia horyzontu czasowego krótszego niż dożywotni.

Natomiast testowanie wartości arbitralnych dla długości horyzontu czasowego w celu weryfikacji stabilności wyniku w analizie wrażliwości wydaje się być uzasadnione.

5.6. Dyskontowanie

W decyzji dotyczącej finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne, jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych, natomiast brak dyskontowania testowano w analizie wrażliwości.

6. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej, w analizie uwzględniono koszty, odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się chorego do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W analizie, w celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej*, struktury modelu otrzymanego od Wnioskodawcy oraz przestudiowaniu praktyki klinicznej leczenia (*Programu lekowego* oraz *Analizy problemu decyzyjnego*), w analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊕ koszt leku BRINEURA®;
- ⊕ koszt podania leku BRINEURA® (koszt urządzenia podającego lek do komory mózgowej, koszt hospitalizacji w ramach podania leku);
- ⊕ koszt stanów zdrowia;
- ⊕ koszt monitorowania w programie lekowym (koszt kwalifikacji, koszt co 6-miesięczny, koszt co 12-miesięczny);
- ⊕ koszt leczenia zdarzeń niepożądanych;
- ⊕ koszt symptomów związanych z CLN2 (napady padaczkowe, leczenie antyepileptyczne, ból, dystonia, mioklonie, zgłębnik do żywienia, utrata wzroku).

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne. Pozostałe kategorie kosztów uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego chorego w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: *ChPL BRINEURA®*, danych od Wnioskodawcy, opisu programu lekowego dla leku BRINEURA® [Program lekowy],

Statystyk NFZ oraz danych WHO.

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy [Dane od Wnioskodawcy]. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *Wykazu leków refundowanych, Danych refundacyjnych NFZ* oraz średnich cen publikowanych na stronie Medycyny Praktycznej [MP 2026]. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ [Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Zarządzenie leczenie szpitalne, Zarządzenie opieka paliatywna i hospicyjna, Zarządzenie opieka psychiatryczna, Zarządzenie programy lekowe, Zarządzenie rehabilitacja lecznicza]. Wycenę punktów dla uwzględnionych świadczeń określono na podstawie *Informatora o umowach NFZ* za 2025 rok i przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18.

Wycena średniej wartości punktu, w zależności od przyjętej formy opieki medycznej, na podstawie Informatora o umowach NFZ za 2025 rok

Forma opieki medycznej (wszystkie rodzaje)	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu w 2025 roku	Sumaryczna kwota kontraktu dla produktu w 2025 roku	Średnia cena produktu
Ambulatoryjna opieka specjalistyczna	3 023 860 999	5 315 360 949	1,76
ANESTEZJOLOGIA I INTENSYWNA TERAPIA - HOSPITALIZACJA	24 216 758	44 057 257	1,82
ŚWIADCZENIA PSYCHIATRYCZNE AMBULATORYJNE DLA DOROSŁYCH			16,05
ŚWIADCZENIA PSYCHIATRYCZNE AMBULATORYJNE DLA DZIECI I MŁODZIEŻY			17,32
ŚWIADCZENIA W ODDZIALE MEDYCyny PALIATYWNEJ/HOSPICJUM STACJONARNYM			119,81
PROGRAM LEKOWY - LECZENIE CHOROBY FABRYEGO			1,87
PROGRAM LEKOWY - LECZENIE CHOROBY GAUCHERA TYPU I ORAZ TYPU III			1,86
PROGRAM LEKOWY - LECZENIE CHORYCH Z NIEDOBOREM KWAŚNEJ SFINGOMIELINAZY (ASMD) TYPU A/B I B			1,73
FIZJOTERAPIA AMBULATORYJNA			1,50
BADANIA REZONANSU MAGNETYCZNEGO (RM)			1,88
A13 ŚREDNIE ZABIEGI WEWNĄTRZCZASZKOWE *			1,88
A35C CHOROBY ZWYRODNINIOWE OUN			1,88
A66 PADACZKA - DIAGNOSTYKA I LECZENIE			1,88
A67 PADACZKA - DIAGNOSTYKA I LECZENIE > 3 DNI			1,96
P23 PADACZKA			1,89
S55E GORĄCZKA NIEJASNEGO POCHODZENIA > 65 R.Ż.			1,87
S33 CHOROBY ALERGICZNE >17 R.Ż.			1,88
A59 BÓLE GŁOWY			1,94
S43 ZATRUCIE LEKKIE			1,88

Koszt pozostałych świadczeń oszacowano w oparciu o *Cenniki ośrodków rehabilitacyjnych* oraz danych *Business Insider Polska 2021*.

6.1. Koszt leku BRINEURA[®]

6.1.1. Dawkowanie leku BRINEURA[®]

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w *ChPL BRINEURA[®]* cerliponaza alfa powinna być podawana w infuzji do komory mózgowej raz na dwa tygodnie. Wielkość pojedynczej dawki przedstawiono w tabeli poniżej [ChPL BRINEURA[®]].

Tabela 19.

Dawkowanie leku BRINEURA[®] uwzględnione w analizie

Wiek	Pojedyncza dawka (mg)	Liczba fiolek
od urodzenia do < 6 miesięcy	100	0,67
od 6 miesięcy do < 1 roku	150	1,00
1 rok (pierwsze 4 dawki)	200	1,33
od 1 roku (kolejne dawki)	300	2,00

W celu uwzględnienia dokładniejszego dawkowania leku w modelu przyjęto, że dawkowanie w danym cyklu odpowiada rozkładowi normalnemu wieku, ze średnią odpowiadającą wiekowi w modelu Markowa (początkowo [REDACTED] oraz odchyleniu standardowym odpowiadającemu kohorcie chorych w wieku <3 lat w badaniu 190-203 (SD = [REDACTED]). W analizie wrażliwości przyjęto, że wiek chorych w danym cyklu jest stały, zgodnie z konstrukcją modelu Markowa [REDACTED]. Dawkowanie to było również stosowane w badaniach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej* oraz w innych analizach ekonomicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego (rozdział 15.2.).

Zgodnie z *ChPL BRINEURA[®]* w przypadku nietolerancji *może być konieczne rozważenie dostosowania dawki u pacjentów, którzy nie tolerują infuzji [...] Można zmniejszyć dawkę o 50%.* [REDACTED]

[REDACTED] w niniejszej analizie przyjęto, że wszyscy chorzy stosujący CER dobrze tolerują ten lek i nie wymagają zmniejszenia dawki.

W analizie podstawowej przyjęto *compliance* dotyczący stosowania cerliponazy alfa równy

Zgodnie z raportem NICE 2026 wartość ta wynosi 99,74%, co odpowiada 776 na 778 planowanych dawek.

W analizie wrażliwości testowano założenie braku opuszczonych dawek (*compliance* równy 100%). Testowano również najmniejszy odnaleziony średni *compliance*

6.1.2. Koszt jednostkowy leku BRINEURA[®]

Obecnie lek BRINEURA[®] nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w *Programie lekowym* i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Ponadto uwzględniono finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*.

Cenę zbytu netto leku BRINEURA[®] otrzymano od Wnioskodawcy i wynosi ona [redacted] za opakowanie leku *BRINEURA[®] 150 mg roztwór do infuzji*, zawierającego 2 fiolki cerliponazy alfa (150 mg/fiol.) [Dane od Wnioskodawcy]. Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu oraz cenę hurtową brutto.

Poszczególne ceny leku zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

Tabela 20.

Ceny leku BRINEURA® uwzględnione w analizie (PLN)

Nazwa, postać i dawka leku	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Koszt płatnika publicznego
BRINEURA® 150 mg roztwór do infuzji (2 fiol.)					

6.1.3. Koszt leku BRINEURA®

W oparciu o cenę leku i dawkowanie, uwzględniające *compliance* na poziomie [REDACTED] wyznaczono średni koszt w cyklu leczenia (w przypadku braku dyskontynuacji). Wartość wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 21.

Koszt leku uwzględniony w analizie podstawowej (PLN)

Substancja	Koszt w cyklu
Cerliponaza alfa	

6.2. Koszt podania leku BRINEURA®

6.2.1. Koszt urządzenia podającego lek do komory mózgowej

Zgodnie z *ChPL BRINEURA®* cerliponazę alfa podaje się bezpośrednio do płynu mózgowo-rdzeniowego przez infuzję za pomocą wszczepionego chirurgicznie zbiornika i cewnika (urządzenie podające lek do komory mózgowej). Urządzenie podające lek do komory mózgowej należy wszczepić przed pierwszą infuzją. Wszczepione urządzenie podające lek do komory mózgowej powinno zapewniać dostęp do komór mózgowych w celu podania produktu leczniczego.

Koszt wszczepienia urządzenia podającego do komory mózgowej oszacowano w oparciu o średnią wycenę świadczenia *A13 Średnie zabiegi wewnątrzczaszkowe* (kod: 5.51.01.0001013) (hospitalizacja planowa) zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne*.

Tabela 22.

Koszt wprowadzenia cewnika do jamy czaszki uwzględniony w analizie podstawowej

Nazwa procedury	Kod ICD-9 procedury	Kod i nazwa grupy JGP	Wartość punktowa - hospitalizacja	Koszt świadczenia (PLN)	Źródło
Wprowadzenie cewnika do jamy czaszki	01.26	A13 Średnie zabiegi wewnątrzczaszkowe	11 002	20 666,72	<i>Zarządzenie leczenie szpitalne, Informator o umowach NFZ</i>

W analizie wrażliwości testowano wycenę hospitalizacji (nieplanowej) (wartość punktowa 11 959; koszt świadczenia 22 464,39 PLN).

Poza jednorazowym kosztem wszczepienia urządzenia podającego lek do komory mózgowej przyjęto, że raz na 4 lata (w przypadku braku infekcji) następuje wymiana urządzenia. Wymiany należy dokonać również w sytuacji wystąpienia infekcji wymagającej wymiany.

Średnią częstość wymiany urządzenia podającego lek do komory mózgowej oszacowano na podstawie oczekiwanej częstości wymiany (0,25/rok), skorygowanej poprzez uwzględnienie prawdopodobieństwa infekcji wymagającej wymiany urządzenia

W analizie wrażliwości testowano wariant nieuwzględniający możliwości przedwczesnych wymian urządzenia podającego lek do komory mózgowej (częstość wymiany równa 0,25/rok).

Przyjęto także, że koszt wszczepienia oraz wymiany urządzenia podającego do komory mózgowej jest taki sam i jest ponoszony przez płatnika publicznego.

6.2.2. Koszt hospitalizacji w ramach podania CER

Zgodnie z ChPL BRINEURA® całkowity czas infuzji leku i roztworu wynosi od 2 do 4,5 godzin, w zależności od dawki i objętości. W związku z tym założono, że podanie CER powinno odbywać się w warunkach szpitalnych. Koszt hospitalizacji związanej z infuzją leku BRINEURA® w programie lekowym oszacowano na podstawie wyceny świadczeń *hospitalizacja związana z wykonaniem programu* (kod: 5.08.07.0000001) oraz *hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci* (kod: 5.08.07.0000002) zgodnie z Zarządzeniem *programy lekowe*. W analizie podstawowej oszacowano koszt podania leku jako równy 930,24 PLN w przypadku dorosłych oraz 1 031,20 PLN w przypadku dzieci. Przyjęto także, że koszt ten jest ponoszony przez płatnika publicznego.

¹⁰ Konserwatywnie przyjęto, że odsetek infekcji wymagających wymiany urządzenia podającego lek jest równy 100%

Świadczenia do wyceny kosztu hospitalizacji związanej z infuzją leku.

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa za osobodzień	Koszt hospitalizacji (PLN)	Źródło
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	497,90	930,24	Zarządzenie programy lekowe, Informator o umowach NFZ
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci	551,94	1 031,20	

6.2.3. Koszt substancji stosowanych przed podaniem CER

Średnie koszty cetyryzyny i prednizolonu na infuzję obliczono przy założeniu dawkowania tych substancji na podstawie danych *WHO*. Średnie ceny poszczególnych leków oszacowano na podstawie *Wykazu leków refundowanych* przy uwzględnieniu udziałów poszczególnych prezentacji na podstawie liczby zrefundowanych mg od stycznia do grudnia 2025 roku według *danych refundacyjnych NFZ*. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu, zaś podsumowanie tych kosztów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24.

Oszacowanie kosztu substancji stosowanych przed podaniem CER

Substancja	Dawka na infuzję (PLN)	Koszt substancji (PLN/mg)	Odsetek infuzji, przed którymi podano substancję (n/N)	Koszt na infuzję (PLN)
Perspektywa płatnika publicznego				
Cetyryzyny dichlorowodorek	10	0,34		
Prednizolon	10	0,41		
Perspektywa wspólna/społeczna				
Cetyryzyny dichlorowodorek	10	0,55		

Substancja	Dawka na infuzję (PLN)	Koszt substancji (PLN/mg)	Odsetek infuzji, przed którymi podano substancję (n/N)	Koszt na infuzję (PLN)
Prednizolon	10	0,90		

6.2.4. Koszt badania EKG

Na podstawie *ChPL BRINEURA®* przyjęto, że badania EKG standardowo powinny być wykonywane u chorych z CLN2 co 6 miesięcy. W związku z tym, że u niektórych chorych mogą rozwinąć się zaburzenia pracy serca lub inne choroby serca, u tego typu chorych rekomendowane jest wykonywanie badania EKG podczas każdej infuzji CER [ChPL BRINEURA®].

Odsetek chorych leczonych CER, którzy wymagają badania EKG przy każdym podaniu założono jako równy 50%. Ze względu na arbitralny charakter tego założenia, w analizie wrażliwości testowano skrajne wartości tego parametru, tj. 0% i 100%. W przypadku pozostałych chorych, tj. chorych u których nie występują zaburzenia pracy serca, przyjęto, że EKG wykonywane będzie co 6 miesięcy [ChPL BRINEURA®].

Koszt EKG oszacowano na podstawie średniej wyceny badania *Elektrokardiografia z 1– 3 odprowadzeniami* rozliczanego w ramach *W11 Świadczenia specjalistycznego 1-go typu* oraz *Elektrokardiogram z 12 lub więcej odprowadzeniami (z opisem)* rozliczanego w ramach *W15 Świadczenia specjalistycznego 5-go typu* zgodnie z Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna. W analizie podstawowej uwzględniono średni koszt badania, a w analizie wrażliwości testowano przyjęcie wycen poszczególnych badań. Przyjęto także, że koszt badania jest ponoszony przez płatnika publicznego.

Tabela 25.
Koszt EKG uwzględniony w analizie podstawowej

Badanie	Kod ICD-9	Lista	Rozliczane w ramach świadczenia	Koszt badania (PLN)	Średni koszt badania (PLN)
Elektrokardiografia z 1– 3 odprowadzeniami	89.511	W1	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	77,34	87,89
Elektrokardiogram z 12 lub więcej odprowadzeniami (z opisem)	89.522	W8	W15 Świadczenie specjalistyczne 5-go typu	98,44	

6.3. Koszty stanów zdrowia

Zużycie zasobów

Tabela 26.

Roczne¹¹ zużycie zasobów opieki zdrowotnej w poszczególnych stanach zdrowia na podstawie wyników *Badania ankietowego*

Rodzaj świadczenia	Stadium CLN2
Wizyta u specjalisty	
Wizyta pielęgniarki	
Wizyta u lekarza medycyny ogólnej	
Wizyta u pediatry	
Wizyta u logopedy	
Wizyty u fizjoterapeuty	
Wizyty pracowników socjalnych	
Wizyta u okulisty	
Wizyta pielęgniarki środowiskowej	
Terapia zajęciowa	
Opiekun formalny (liczba etatów)	
Dzień na Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii	
Dzień na oddziale medycyny paliatywnej	
Korepetycje, wsparcie edukacyjne (wizyt tygodniowo)	
Dzień hospitalizacji	
Wizyta u psychiatry	

Konserwatywnie przyjęto, że liczba wizyt i świadczeń specjalistycznych w poszczególnych stanach zdrowia będzie taka sama w ramieniu CER oraz w ramieniu BSC; wyjątkiem są wizyty u kardiologa, które naliczono wyłącznie w ramieniu CER (założono średnio 1 wizytę rocznie)

¹¹ Poza wsparciem edukacyjnym

Przyjęto również, że wizyty psychiatryczne dotyczą chorych w wieku od 13 lat [NICE 2018; NICE 2026].

[REDACTED]

Tabela 27.
Roczne zużycie zasobów opieki zdrowotnej w poszczególnych stanach zdrowia na podstawie [REDACTED]

Rodzaj świadczenia	Stadium CLN2	Źródło
Wizyta u specjalisty		
Wizyta pielęgniarki		
Wizyta u lekarza medycyny ogólnej		
Wizyta u pediatry		
Wizyta u logopedy		
Wizyty u fizjoterapeuty		
Wizyty pracowników socjalnych		
Wizyta u okulisty		
Wizyta pielęgniarki środowiskowej		
Terapia zajęciowa		
Opiekun formalny (liczba etatów)		
Dzień na Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii		
Dzień na oddziale medycyny paliatywnej		
Korepetycje, wsparcie edukacyjne		
Dzień hospitalizacji		
Wizyta u psychiatry		

Koszty jednostkowe wizyt ambulatoryjnych

Przyjęto, że wizyty u lekarza medycyny ogólnej, pielęgniarki, specjalisty, pediatry, okulisty lub kardiologa będą rozliczane w ramach świadczenia *W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu* (kod: 5.30.00.0000011) (wycena punktowa: 44) obejmującego procedurę *89.00 Porada lekarska, konsultacja, asysta* [Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna]. Przyjęto także, że koszt ten ponoszony jest przez płatnika publicznego.

Przyjęto, że wizyta pielęgniarki środowiskowej będzie rozliczana w ramach świadczenia *W31 Porada udzielana w miejscu pobytu świadczeniobiorcy* (kod: 5.30.00.0000015) (wycena punktowa: 56) obejmującego procedurę *89.00 Porada lekarska, konsultacja, asysta* [Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna]. Przyjęto także, że koszt ten ponoszony jest przez płatnika publicznego.

Koszty jednostkowe wizyt nieambulatoryjnych

Koszt wizyty fizjoterapeutycznej oszacowano na podstawie średniej wyceny produktów *Wizyta fizjoterapeutyczna* (kod: 5.11.00.0000003) oraz *Wizyta fizjoterapeutyczna w warunkach domowych* (kod: 5.11.00.0000004) w ramach świadczenia *Fizjoterapia ambulatoryjna* [Zarządzenie rehabilitacja lecznicza], natomiast w analizie wrażliwości testowano przyjęcie wycen poszczególnych badań. Przyjęto także, że koszt ten ponoszony jest przez płatnika publicznego.

Koszt porady psychiatrycznej oszacowano na podstawie średniej wyceny wybranych produktów w ramach *świadczenia psychiatrycznego ambulatoryjnego dla dorosłych* (kod zakresu: 04.1700.001.02) oraz *świadczenia psychiatrycznego ambulatoryjnego dla dzieci i młodzieży* (kod zakresu: 04.1701.001.02) [Zarządzenie opieka psychiatryczna]. Doboru produktów rozliczeniowych dla tychże świadczeń dokonano na podstawie opisu przedstawionego w *Rozporządzeniu MZ w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień*. Przyjęto także, że koszt ten ponoszony jest przez płatnika publicznego. W analizie wrażliwości testowano minimalne i maksymalne wyceny produktów w ramach uwzględnionych świadczeń.

Koszt wsparcia edukacyjnego przyjęto w oparciu o średnią cenę zajęć stacjonarnych w Polsce, którą oszacowano na podstawie 213 189 ogłoszeń dot. korepetycji z 20 przedmiotów z 30 największych miast w Polsce [Business Insider Polska 2021]. W przypadku chorych powyżej

18 r.ż. założono zerowy koszt wsparcia edukacyjnego. Przyjęto także, że koszt ten ponoszony jest wyłącznie w perspektywie społecznej.

W ramach analizy nie wyceniono wizyt pracowników socjalnych ani opieki formalnej, ponieważ założono, że koszt ten nie jest pokrywany przez NFZ ani przez chorego.

Średni koszt terapii zajęciowej oszacowano jako średnią arytmetyczną z odnalezionych wycen wizyt prywatnych w ośrodkach rehabilitacyjnych zlokalizowanych w Polsce (60,00 PLN; 60,00 PLN) [Cenniki ośrodków rehabilitacyjnych]. Ze względu na to, że terapia zajęciowa nie jest rozliczana w ramach rozpoznania ICD-10 E75.4 Lipofuscynozą neuronalną, koszt ten jest ponoszony wyłącznie przez chorego.

Koszty jednostkowe pobytu na oddziale intensywnej terapii

Koszt leczenia na oddziale intensywnej terapii oszacowano, w przypadku chorych w wieku <18 lat, na podstawie średniej wyceny produktów rozliczeniowych *Leczenie w OAiIT dla dzieci - ocena według skali TISS-28* oraz, w przypadku dorosłych chorych, średniej wyceny produktów rozliczeniowych *Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28* oraz *Leczenie w OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28* [Zarządzenie leczenie szpitalne]. Przyjęto także, że koszt ten ponoszony jest przez płatnika publicznego. W analizie wrażliwości testowano minimalne i maksymalne wyceny produktów rozliczeniowych z powyższych grup produktów.

Koszty jednostkowe opieki paliatywnej i hospicyjnej

Dobowy koszt pobytu na oddziale medycyny paliatywnej lub w hospicjum stacjonarnym oszacowano na podstawie średniej wyceny *świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym* (kod: 5.15.00.0000146) [Zarządzenie opieka paliatywna i hospicyjna]. Przyjęto także, że koszt ten ponoszony jest przez płatnika publicznego.

Koszty jednostkowe hospitalizacji

Koszt doby hospitalizacji dorosłych i dzieci w ramieniu CER przedstawiono w rozdziale 6.2.2.

Średni koszt doby hospitalizacji dzieci w ramieniu BSC oszacowano w analizie podstawowej w oparciu o średnią, ważoną liczbą hospitalizacji dla chorych w wieku <18 lat, wycenę świadczeń A35C *Choroby zwyrodnieniowe OUN*, A66 *Padaczka - diagnostyka i leczenie*, A67 *Padaczka - diagnostyka i leczenie > 3 dni* oraz P23 *Padaczka*, z uwzględnieniem mediany

czasu leczenia [Zarządzenie leczenie szpitalne, Statystyki NFZ]. Przyjęto także, że koszt ten ponoszony jest przez płatnika publicznego. W analizie wrażliwości testowano wycenę wyłącznie świadczenia *P23 Padaczka* (ze względu na to, że stanowi on 97,7% udziałów hospitalizacji chorych w wieku <18 lat), z uwzględnieniem mediany czasu leczenia.

Średni koszt doby hospitalizacji dorosłych chorych w ramieniu BSC oszacowano w analizie podstawowej w oparciu o średnią, ważoną liczbą hospitalizacji dla chorych w wieku ≥18 lat, wycenę świadczeń *A35C Choroby zwyrodnieniowe OUN*, *A66 Padaczka - diagnostyka i leczenie* oraz *A67 Padaczka - diagnostyka i leczenie > 3 dni*, z uwzględnieniem mediany czasu leczenia [Zarządzenie leczenie szpitalne, Statystyki NFZ]. Przyjęto także, że koszty te ponoszone są przez płatnika publicznego. W analizie wrażliwości testowano wyceny w oparciu o pojedyncze świadczenia, z uwzględnieniem mediany czasu leczenia.

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie średniego dobowego kosztu hospitalizacji w ramieniu BSC.

Tabela 28.
Oszacowanie dobowego kosztu wybranych hospitalizacji

Kod i nazwa grupy JGP	Wartość punktowa świadczenia	Mediana czasu hospitalizacji (dni)	Koszt doby hospitalizacji (PLN)
A35C Choroby zwyrodnieniowe OUN	4 408	3	2 766,90
A66 Padaczka - diagnostyka i leczenie	4 117	4	1 938,51
A67 Padaczka - diagnostyka i leczenie > 3 dni	5 712	6	1 790,61
P23 Padaczka	3 502	2	3 431,96
Źródło	Zarządzenie leczenie szpitalne	Statystyki NFZ	Informator o umowach NFZ

Tabela 29.
Oszacowanie średniego dobowego kosztu hospitalizacji w ramieniu BSC

Kod i nazwa grupy JGP	Koszt doby hospitalizacji (PLN)	Liczba hospitalizacji w 2023 roku (<18 rż)	Liczba hospitalizacji w 2023 roku (≥18 rż)	Udziały hospitalizacji w 2023 roku (<18 rż)	Udziały hospitalizacji w 2023 roku (≥18 rż)
A35C Choroby zwyrodnieniowe OUN	2 766,90	93	3 884	0,5%	25,6%
A66 Padaczka - diagnostyka i leczenie	1 938,51	318	4 127	1,6%	27,2%
A67 Padaczka - diagnostyka i leczenie > 3 dni	1 790,61	62	7 172	0,3%	47,2%
P23 Padaczka	3 431,96	19 670	84	97,7%	n/d

Kod i nazwa grupy JGP	Koszt doby hospitalizacji (PLN)	Liczba hospitalizacji w 2023 roku (<18 rż)	Liczba hospitalizacji w 2023 roku (≥18 rż)	Udziały hospitalizacji w 2023 roku (<18 rż)	Udziały hospitalizacji w 2023 roku (≥18 rż)
Źródło	Tabela 29.	Statystyki NFZ			
Łącznie		20 143	15 183	100,0%	100,0%
Średni koszt doby hospitalizacji, ważony liczbą hospitalizacji dla chorych w wieku <18 / ≥18 lat				3 400,26	2 080,56

Podsumowanie kosztów jednostkowych

Wycenę świadczeń uwzględnionych w ramach kosztów stanów zdrowia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30.

Wycena jednostkowa świadczeń przyjęta w analizie podstawowej

Rodzaj wizyty	Koszt jednostkowy - dzieci (PLN)	Koszt jednostkowy - dorośli (PLN)	Źródło
Wizyta u specjalisty	77,34	77,34	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Informator o umowach NFZ
Wizyta pielęgniarki	77,34	77,34	
Wizyta u lekarza medycyny ogólnej	77,34	77,34	
Wizyta u pediatry	77,34	77,34	
Wizyta u logopedy	77,34	77,34	
Wizyta u okulisty	77,34	77,34	
Wizyta u kardiologa	77,34	77,34	
Wizyta pielęgniarki środowiskowej	144,14	144,14	
Wizyta u fizjoterapeuty	58,50	58,50	Zarządzenie rehabilitacja lecznicza, Informator o umowach NFZ
Wizyta pracowników socjalnych	0,00	0,00	Założenie
Opiekun formalny	0,00	0,00	Założenie
Terapia zajęciowa (wizyta)	60,00 (0,00 w perspektywie płatnika publicznego)	60,00 (0,00 w perspektywie płatnika publicznego)	Cenniki ośrodków rehabilitacyjnych
Dzień na Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii	6 241,13	6 346,15	Zarządzenie leczenie szpitalne, Informator o umowach NFZ
Dzień na oddziale medycyny paliatywnej	861,46	861,46	Zarządzenie opieka paliatywna i hospicyjna, Informator o umowach NFZ
Dzień w hospicjum stacjonarnym	861,46	861,46	

Rodzaj wizyty	Koszt jednostkowy - dzieci (PLN)	Koszt jednostkowy - dorośli (PLN)	Źródło
Wizyta u psychiatry	173,44 (od 13 r.ż.)	138,47	Zarządzenie opieka psychiatryczna, Informator o umowach NFZ, NICE 2018, NICE 2026
Korepetycje, wsparcie edukacyjne (wizyta)	46,82 (0,00 w perspektywie płatnika publicznego/ wspólnej)	0,00	Business Insider Polska 2021
Doba hospitalizacji związanej z wykonaniem programu	930,24	1 031,20	Zarządzenie programy lekowe, Informator o umowach NFZ
Doba hospitalizacji w ramieniu BSC	2 080,56	3 400,26	Zarządzenie leczenie szpitalne, Statystyki NFZ, Informator o umowach NFZ

6.4. Koszt monitorowania w programie lekowym

6.4.1. Koszt kwalifikacji do programu lekowego

Zgodnie z opisem programu lekowego dla leku BRINEURA® (*Program lekowy*) przy kwalifikacji do programu lekowego wykonuje się następujące badania:

- ⊕ badanie podmiotowe (w tym wywiad rodzinny) oraz badanie przedmiotowe (w tym ocena rozwoju ruchowego i obwodu głowy);
- ⊕ badanie aktywności enzymu tripeptydylo-peptydazy 1 w leukocytach krwi obwodowej lub fibroblastach skóry, lub w suchej kropli krwi;
- ⊕ wykrycie mutacji patogennych w każdym allelu genu TPP1/CLN2 lub wykrycie 2 mutacji patogennych trans w genie TPPI/CLN2;
- ⊕ rezonans magnetyczny mózgu (nie jest wymagany, jeżeli badanie zostało wykonane w okresie ostatnich 6 miesięcy);
- ⊕ badania biochemiczne oceniające funkcję wątroby:
 - ⊕ ALAT (aminotransferaza alaninowa),
 - ⊕ AspAT (aminotransferaza asparaginianowa),
 - ⊕ stężenie bilirubiny w surowicy;
- ⊕ badania biochemiczne oceniające funkcję nerek:
 - ⊕ stężenie kreatyniny;
 - ⊕ stężenie mocznika w surowicy;
 - ⊕ stężenia elektrolitów K⁺ i P⁺ w surowicy;
 - ⊕ stężenie kwasu moczowego w surowicy;
- ⊕ morfologia krwi z rozmazem;

- ⊗ badanie ogólne moczu;
- ⊗ EEG (elektroencefalogram);
- ⊗ ocena funkcji motorycznych i językowych w skali ML CLN2;
- ⊗ 12-kanalowy zapis EKG;
- ⊗ konsultacja neurologiczna;
- ⊗ konsultacja psychologiczna z oceną ilorazu inteligencji;
- ⊗ konsultacja okulistyczna - badanie dna oka oraz ostrości wzroku.

W niniejszej analizie założono, że koszty związane z diagnozą CLN2, tj. koszt badania aktywności enzyму tripeptydylo-peptydazy 1, wykrycia mutacji patogennych oraz rezonansu magnetycznego, nie powinny być uwzględniane w ramach kosztów kwalifikacji do programu lekowego z uwagi na to, że koszty te dotyczą każdego chorego z CLN2 w Polsce, niezależnie od tego czy rozpocząłby on terapię lekiem BRINEURA®. Przyjęto zatem, że wszyscy chorzy z CLN2 w Polsce to chorzy zdiagnozowani, u których przeprowadzono powyższe badania, a zatem koszty związane z diagnozą CLN2 można uznać za nieróżniące.

Przyjęto, że 10 badań z listy W1 oraz 1 badanie z listy W3 (Tabela 31.) będą rozliczane w ramach świadczenia *W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu* (kod: 5.30.00.0000014) (wycena punktowa: 172) [Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna]. Przyjęto także, że koszt ten ponoszony jest przez płatnika publicznego.

Przyjęto, że wizyty lekarskie będą rozliczane (osobno) w ramach świadczenia *W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu* (kod: 5.30.00.0000011) (wycena punktowa: 44) obejmującego procedurę *89.00 Porada lekarska, konsultacja, asysta* [Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna]. Przyjęto także, że koszt ten ponoszony jest przez płatnika publicznego.

Biorąc pod uwagę wszystkie wymienione wyżej badania, łączny koszt kwalifikacji do programu lekowego ponoszony przez płatnika publicznego wynosi 710,15 PLN. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31.
Wycena badań w ramach kwalifikacji do programu lekowego

Badanie	Kod ICD-9 procedury	Kod i nazwa grupy JGP / Świadczenie ambulatoryjne	Kod rozpoznania ICD-10	Koszt badania (PLN)
Aminotransferaza alaninowa (ALT, GPT) (lista W1)	I17	W14 Świadczenie	E75.4 Lipofuscy-	302,34

Badanie	Kod ICD-9 procedury	Kod i nazwa grupy JGP / Świadczenie ambulatoryjne	Kod rozpoznania ICD-10	Koszt badania (PLN)
Aminotransferaza asparaginianowa (AST) (lista W1)	I19	specjalistyczne 4-go typu	noza neuronalna	
Bilirubina całkowita (lista W1)	I87			
Kreatynina (lista W1)	M37			
Mocznik (lista W1)	N13			
Potas (K) (lista W1)	N45			
Fosforan nieorganiczny (lista W1)	L23			
Kwas moczowy (lista W1)	M45			
Morfologia krwi 8-parametrowa (lista W1)	C53			
Badanie ogólne moczu (profil) (lista W1)	A01			
Elektroencefalogram (EEG) (lista W3)	89.141			
Elektrokardiogram z 12 lub więcej odprowadzeniami (z opisem)	89.522	W15 Świadczenie specjalistyczne 5-go typu		98,44
Badanie podmiotowe, przedmiotowe, ocena funkcji motorycznych i językowych w skali ML CLN2	89.00 Porada lekarska, konsultacja, asysta	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu		77,34
Wizyta neurologiczna	89.00 Porada lekarska, konsultacja, asysta	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu		77,34
Wizyta psychologiczna	89.00 Porada lekarska, konsultacja, asysta	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu		77,34
Wizyta okulistyczna	89.00 Porada lekarska, konsultacja, asysta	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu		77,34

6.4.2. Koszt monitorowania

Zgodnie z opisem programu lekowego dla leku BRINEURA® (*Program lekowy*) w ramach monitorowania leczenia w programie lekowym wykonuje się następujące badania:

- ⊕ co 6 miesięcy:
 - ⊕ badanie podmiotowe (w tym wywiad rodzinny) oraz badanie przedmiotowe (w tym ocena rozwoju ruchowego i obwodu głowy);
 - ⊕ badania biochemiczne oceniające funkcję wątroby
 - ⊕ ALAT (aminotransferaza alaninowa),

- ⊕ AspAT (aminotransferaza asparaginianowa),
- ⊕ stężenie bilirubiny w surowicy;
- ⊕ badania biochemiczne oceniające funkcję nerek:
 - ⊕ stężenie kreatyniny;
 - ⊕ stężenie mocznika w surowicy;
 - ⊕ stężenia elektrolitów K⁺ i P⁺ w surowicy;
 - ⊕ stężenie kwasu moczowego w surowicy;
- ⊕ morfologia krwi z rozmazem;
- ⊕ badanie ogólne moczu;
- ⊕ EEG (elektroencefalogram);
- ⊕ ocena funkcji motorycznych i językowych w skali ML CLN2;
- ⊕ 12-kanalowy zapis EKG;
- ⊕ konsultacja neurologiczna;
- ⊕ co 12 miesięcy:
 - ⊕ rezonans magnetyczny mózgu (do decyzji lekarza prowadzącego);
 - ⊕ konsultacja psychologiczna z oceną ilorazu inteligencji;
 - ⊕ konsultacja okulistyczna - badanie dna oka oraz ostrości wzroku.

Przyjęto, że 10 badań z listy W1 oraz 1 badanie z listy W3 (Tabela 31.) będą rozliczane w ramach świadczenia *W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu* (kod: 5.30.00.0000014) (wycena punktowa: 172) [Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna]. Przyjęto także, że koszt ten ponoszony jest przez płatnika publicznego.

Przyjęto, że wizyty lekarskie będą rozliczane (osobno) w ramach świadczenia *W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu* (kod: 5.30.00.0000011) (wycena punktowa: 44) obejmującego procedurę 89.00 *Porada lekarska, konsultacja, asysta* [Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna]. Przyjęto także, że koszt ten ponoszony jest przez płatnika publicznego.

Przyjęto, że rezonans magnetyczny będzie rozliczany w ramach świadczenia *MR badanie głowy bez wzmocnienia kontrastowego* (kod: 5.03.00.0000075) (wycena punktowa: 305) lub *MR badanie głowy bez i ze wzmocnieniem kontrastowym* (kod: 5.03.00.0000078) (wycena punktowa: 650) [Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna]. Przyjęto także, że koszt ten ponoszony jest przez płatnika publicznego.

Biorąc pod uwagę wszystkie wymienione wyżej badania, łączny koszt monitorowania w programie lekowym ponoszony przez płatnika publicznego wynosi 555,47 PLN co 6 miesięcy oraz dodatkowo 512,81 PLN co 12 miesięcy. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32.
Wycena badań w ramach monitorowania w programie lekowym

Badanie	Kod ICD-9 procedury	Świadczenie ambulatoryjne	Kod rozpoznania ICD-10	Koszt badania (PLN)	
Badania co 6 miesięcy					
Aminotransferaza alaninowa (ALT, GPT) (lista W1)	I17	W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu	E75.4 Lipofuscy- noza neuronalna	302,34	
Aminotransferaza asparaginianowa (AST) (lista W1)	I19				
Bilirubina całkowita (lista W1)	I87				
Kreatynina (lista W1)	M37				
Mocznik (lista W1)	N13				
Potas (K) (lista W1)	N45				
Fosforan nieorganiczny (lista W1)	L23				
Kwas moczowy (lista W1)	M45				
Morfologia krwi 8-parametrowa (lista W1)	C53				
Badanie ogólne moczu (profil) (lista W1)	A01				
Elektroencefalogram (EEG) (lista W3)	89.141				
Ocena funkcji motorycznych i językowych w skali ML CLN2	89.00 Porada lekarska, konsultacja, asysta	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu		77,34	
Badania co 12 miesięcy					
Rezonans magnetyczny*	n/d	5.03.00.0000075 MR badanie głowy bez wzmocnienia kontrastowego	E75.4 Lipofuscy- noza neuronalna	716,25*	
		5.03.00.0000078 MR badanie głowy bez i ze wzmocnieniem kontrastowym			
Wizyta psychologiczna	89.00 Porada lekarska, konsultacja, asysta	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu			77,34
Wizyta okulistyczna	89.00 Porada lekarska, konsultacja, asysta	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu			77,34

*decyzja lekarza prowadzącego – założono, że będzie dotyczyć 50% chorych

Ze względu na to, że wizyty okulistyczne są naliczane również w ramach kosztów stanów zdrowia (rozdział 6.3.), koszt monitorowania naliczany co 12 miesięcy jest dostosowany odpowiednio, w celu uniknięcia podwójnego naliczania kosztów wizyt okulistycznych u chorych leczonych CER.

6.5. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Zgodnie z wynikami *Analizy klinicznej* wśród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w ramieniu CER notuje się gorączkę w 1. lub 2. stopniu nasilenia – 46% chorych. Stosunkowo często obserwowano drgawki (38%), wymioty (21%), a także padaczkę (17%) czy ból głowy (13%).

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych



Uwzględnione zdarzenia niepożądane wraz z ich częstością przedstawiono w rozdziale 5.4.2.

W ramieniu BSC przyjęto zerową częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Koszty jednostkowe leczenia zdarzeń

W analizie podstawowej naliczano koszty zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia, z których większość stanowiły zdarzenia 1. stopnia. W związku z powyższym koszt leczenia zdarzeń niepożądanych wyznaczono na podstawie świadczeń *W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu* (kod: 5.30.00.0000011) [Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna] i przedstawiono w tabeli poniżej. Przyjęto także, że koszt ten ponoszony jest przez płatnika publicznego.

Tabela 33.

Wycena leczenia zdarzeń niepożądanych przyjęta w analizie podstawowej

Zdarzenie niepożądane 3. lub 4. stopnia	Świadczenie, w ramach którego przyjęto rozliczenie danego zdarzenia niepożądanego	Wartość punktowa świadczenia	Koszt świadczenia (PLN)	Źródło
Gorączka	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	77,34	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna,
Nadwrażliwość	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	77,34	

Zdarzenie niepożądane 3. lub 4. stopnia	Świadczenie, w ramach którego przyjęto rozliczenie danego zdarzenia niepożądanego	Wartość punktowa świadczenia	Koszt świadczenia (PLN)	Źródło
Ból głowy	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	77,34	Informator o umowach NFZ
Wymioty	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	77,34	
Trombocytopenia	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	77,34	
Pleocytoza	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	77,34	
Wysypka	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	77,34	
Uczucie roztrzęsienia	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	77,34	

W analizie wrażliwości przyjęto średni koszt hospitalizacji związany z leczeniem wybranych zdarzeń niepożądanych w ramach odpowiednich grup JGP. Wartości te przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34.
Wycena leczenia zdarzeń niepożądanych testowana w analizie wrażliwości

Zdarzenie niepożądane	Kod i nazwa grupy JGP	Wartość punktowa hospitalizacji	Koszt hospitalizacji (PLN)
Gorączka	S55E Gorączka niejasnego pochodzenia <66 r.ż.	2 051	3 875,93
Nadwrażliwość	S33 Choroby alergiczne > 17 r.ż.	745	1 394,80
Ból głowy	A59 Bóle głowy	3 350	6 300,76
Wymioty	S43 Zatrucie lekkie	2 075	4 034,70
Wysypka	J49 Łagodne choroby dermatologiczne	1 611	3 029,54

W analizie uwzględniono również występowanie infekcji występujących przy podawaniu leku do komory mózgowej z częstością równą [REDACTED]

Farmakologiczny koszt leczenia infekcji występujących przy podawaniu leku do komory mózgowej za pomocą substancji zarejestrowanych w Polsce (0,00 PLN i 907,82 PLN/infekcję w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej/społecznej) oszacowano na podstawie Wykazu leków refundowanych, Danych refundacyjnych NFZ (rifampicyna) oraz średnich cen publikowanych na stronie Medycyny Praktycznej [MP 2026] (ceftriakson i

linezolid) i przedstawiono w poniższej tabeli. DDD i długość stosowania substancji czynnej przyjęto na podstawie danych WHO oraz charakterystyk produktów leczniczych: *ChPL Rifampicina TZF®*, *ChPL Ceftriaxone Actavis®* oraz *ChPL Linezolid Mylan®*.

Tabela 35.

Wycena leczenia farmakologicznego infekcji występujących przy podawaniu leku do komory mózgowej

Substancja czynna	DDD (mg/dobę)	Koszt w persp. płatnika pub. (PLN/mg)	Koszt w perspektywie wspólnej/ społecznej (PLN/mg)	Długość stosowania substancji czynnej	Koszt w perspektywie płatnika pub. (PLN/infekcję)	Koszt w perspektywie wspólnej/ społecznej (PLN/infekcję)
Rifampicin	600	0,00	0,0095	2	0,00	11,39
Cephalosporin (Ceftriaxone)	2 000	0,00	19,52	1	0,00	24,30
Linezolid	1 200	0,00	3 080,91	12	0,00	2 687,76
Średnia arytmetyczna					0,00	907,82

6.6. Koszty symptomów związanych z CLN2

W ramach oszacowań kosztów leczenia w modelu wzięto pod uwagę kilka dodatkowych objawów progresji choroby, które nie są uwzględniane w skali CLN2, tj. epilepsję, ból, dystonię, mioklonię, potrzebę żywienia z wykorzystaniem zgłębnika oraz utratę wzroku¹². Wybór objawów progresji choroby, dla których oszacowano koszty ich leczenia, został oparty o dane z publikacji Williams 2017.

W przypadku pozostałych objawów progresji choroby nie odnaleziono danych dotyczących odsetków chorych, u których wystąpiły wspomniane objawy podczas otrzymywania CER lub BSC.

wartości wykorzystane w analizie podstawowej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36.

Odsetek chorych z CLN2 doświadczających bólu, dystonii, mioklonii i wymagających żywienia z wykorzystaniem zgłębnika oszacowany na podstawie

Stan zdrowia	Odsetek chorych doświadczających bólu	Odsetek chorych doświadczających dystonii	Odsetek chorych doświadczających mioklonii	Odsetek chorych wymagających żywienia z wykorzystaniem zgłębnika
Cerliponaza alfa				
HS1				
HS2				
HS3				
HS4				
HS5				
HS6				
HS7				
HS8				
HS9				
Najlepsze leczenie wspomagające				
HS1				
HS2				
HS3				
HS4				
HS5				
HS6				
HS7				
HS8				
HS9				

Pomimo przyjmowania leków antyepileptycznych, część chorych z CLN2 i tak doświadcza przewlekłych napadów padaczkowych, w tym napadów wymagających leczenia. Średnia liczba napadów doświadczanych rocznie w poszczególnych stanach zdrowotnych została oszacowana na podstawie

Tabela 37.

Roczna liczba napadów padaczkowych oszacowana na podstawie

Stan zdrowia	Cerliponaza alfa		Najlepsze leczenie wspomagające	
	Roczna liczba napadów padaczkowych	Roczna liczba napadów padaczkowych wymagających podania leków ratunkowych	Roczna liczba napadów padaczkowych	Roczna liczba napadów padaczkowych wymagających podania leków ratunkowych
HS1				
HS2				
HS3				
HS4				
HS5				
HS6				
HS7				
HS8				
HS9				

Założono, że utrata wzroku u chorych w stanach HS1-7 wzrasta liniowo wraz z wiekiem, od 0% w wieku 6 lat do 100% (całkowitej utraty wzroku) w wieku 20 lat, zgodnie z modelowaniem mnożnika jakości życia z powodu utraty wzroku (zmniejszanie mnożnika o 0,01 rocznie od 6 roku życia do 0,87 dla 20 roku życia) wykorzystanym w analizie *NICE 2018* i *NICE 2026*.

Szczegółowe oszacowania kosztów leczenia antyepileptycznego, bólu, dystonii, mioklonii, zgłębnika do żywienia oraz utraty wzroku zostały szczegółowo omówione w kolejnych podrozdziałach.

W celu oszacowania średnich dawek niektórych leków stosowanych w ramach leczenia objawowego w poszczególnych przedziałach wiekowych wymagana jest znajomość masy ciała chorego. W związku z tym, że nie odnaleziono odpowiednich danych dot. masy ciała zależnej od wieku dla populacji polskiej, dawkowanie tych leków przyjęto w niniejszej analizie na podstawie danych *WHO*, a więc w sposób uproszczony, niezależny od wieku chorego. Należy jednak podkreślić, że koszty leków stosowanych w ramach leczenia bólu, dystonii, mioklonii oraz leczenia antyepileptycznego stanowi niewielki odsetek kosztów różniących (rozdział 6.7.).

6.6.1. Koszty leczenia bólu

W ramach oszacowań kosztów leczenia bólu uwzględniono leki wymienione w publikacji *Williams 2017*. Wykorzystanie poszczególnych form leczenia w polskiej praktyce klinicznej zostało zwalidowane przez polskich ekspertów w *Badaniu ankietowym*, tj. w przypadku niedostępności danego leku w Polsce przypisywano mu zerowy udział, a pozostałe udziały przeskalowano odpowiednio. W ramach leczenia bólu uwzględniono zatem

Nie odnaleziono jednak danych, które z leków są najczęściej stosowane w leczeniu bólu u chorych z CLN2, dlatego też założono jednorodny rozkład chorych stosujących każdy z uwzględnionych leków. Średnie roczne koszty leczenia bólu obliczono przy założeniu dawkowania leków na podstawie danych *WHO*. Średnie ceny poszczególnych leków oszacowano na podstawie *Wykazu leków refundowanych* przy uwzględnieniu udziałów poszczególnych prezentacji na podstawie liczby zrefundowanych mg od stycznia do grudnia 2025 roku według *danych refundacyjnych NFZ* (dla leków refundowanych) a także średnich cen publikowanych na stronie Medycyny Praktycznej [MP 2026] (dla leków nierefundowanych). Szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu, zaś podsumowanie tych kosztów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38.
Koszt leczenia przeciwbólowego

Kategoria	Roczny koszt leczenia (PLN)	Koszt leczenia w cyklu (PLN)
Koszt leczenia przeciwbólowego – perspektywa płatnika publicznego		
Koszt leczenia przeciwbólowego – perspektywa wspólna/społeczna		

6.6.2. Koszty leczenia dystonii

W ramach oszacowań kosztów leczenia dystonii uwzględniono leki wymienione w publikacji *Williams 2017*. Wykorzystanie poszczególnych form leczenia w polskiej praktyce klinicznej zostało zwalidowane przez polskich ekspertów w *Badaniu ankietowym*, tj. w przypadku niedostępności danego leku w Polsce przypisywano mu zerowy udział, a pozostałe udziały przeskalowano odpowiednio. W ramach leczenia dystonii uwzględniono zatem [REDACTED]. Nie odnaleziono jednak danych, które z leków są najczęściej stosowane w leczeniu dystonii u chorych z CLN2, dlatego też założono jednorodny rozkład chorych stosujących każdy z uwzględnionych leków. Średnie roczne koszty leczenia dystonii obliczono przy założeniu dawkowania leków na podstawie danych *WHO*. Średnie ceny poszczególnych leków oszacowano na podstawie *Wykazu leków refundowanych* przy uwzględnieniu udziałów poszczególnych prezentacji na podstawie liczby zrefundowanych mg od stycznia do grudnia 2025 roku według *danych refundacyjnych NFZ* (dla leków refundowanych) a także średnich cen publikowanych na stronie Medycyny Praktycznej [MP 2026] (dla leków nierefundowanych). Szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu, zaś podsumowanie tych kosztów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39.
Koszt leczenia dystonii

Kategoria	Roczny koszt leczenia (PLN)	Koszt leczenia w cyklu (PLN)
Koszt leczenia dystonii – perspektywa płatnika publicznego	[REDACTED]	
Koszt leczenia dystonii – perspektywa wspólna/społeczna		

6.6.3. Koszty leczenia mioklonii

W ramach oszacowań kosztów leczenia mioklonii uwzględniono leki wymienione w publikacji *Williams 2017*. Wykorzystanie poszczególnych form leczenia w polskiej praktyce klinicznej zostało zwalidowane przez polskich ekspertów w *Badaniu ankietowym*.

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

W ramach leczenia mioklonii uwzględniono zatem [REDAKTOWANE]. Średnie roczne koszty leczenia mioklonii obliczono przy założeniu dawkowania leków na podstawie danych WHO. Średnie ceny poszczególnych leków oszacowano na podstawie Wykazu leków refundowanych przy uwzględnieniu udziałów poszczególnych prezentacji na podstawie liczby zrefundowanych mg od stycznia do grudnia 2025 roku według danych refundacyjnych NFZ. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu, zaś podsumowanie tych kosztów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40.
Roczny koszt leczenia mioklonii

Kategoria	Roczny koszt leczenia (PLN)	Koszt leczenia w cyklu (PLN)
Koszt leczenia mioklonii – perspektywa płatnika publicznego	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt leczenia mioklonii – perspektywa wspólna/społeczna		

6.6.4. Koszty zgłębnika do żywienia

Koszty zgłębnika do żywienia zostały podzielone na koszty wstawienia (koszt jednorazowy w momencie rozpoczęcia leczenia) oraz koszty wymiany. Zgodnie z założeniem modelu dostarczonego przez Wnioskodawcę zgłębnik do żywienia wymaga wymiany co 2 lata.

Koszt wstawienia oraz wymiany zgłębnika do żywienia oszacowano na podstawie średniej wyceny procedury *Wymiana rurki gastrostomijnej* wykonanej na SOR (kod: 5.09.02.0000301; kategoria II; wycena punktowa: 514,26) lub na izbie przyjęć (kod: 5.09.04.0000160; kategoria IV; wycena punktowa: 1 549,02) [Zarządzenie leczenie szpitalne]. Zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne* dla szpitalnego oddziału ratunkowego oraz w izby przyjęć stawka za punkt wynosi 1 PLN w SOR i IP. W analizie podstawowej uwzględniono średnią arytmetyczną kosztu uwzględnionych procedur (1 031,64 PLN). W analizie wrażliwości testowano minimalne i maksymalne wyceny produktów w ramach uwzględnionych procedur. Przyjęto także, że koszt wstawienia oraz wymiany zgłębnika do żywienia jest taki sam i jest ponoszony przez płatnika publicznego.

Tabela 41.
Koszt wstawienia oraz wymiany zgłębnika do żywienia

Kategoria	Koszt (PLN)
Koszt wstawienia zgłębnika (jednorazowy koszt)	1 031,64
Koszt wymiany zgłębnika (na cykl)	19,77

6.6.5. Koszty leczenia antyepileptycznego

Wykorzystanie poszczególnych form leczenia w polskiej praktyce klinicznej zostało zwalidowane przez polskich ekspertów w *Badaniu ankietowym*, tj. w przypadku niedostępności danego leku w Polsce przypisywano mu zerowy udział, a pozostałe udziały przeskalowano odpowiednio.

Tabela 42.
Udziały leków przeciwpadaczkowych oraz przyjęte dla polskiej praktyki klinicznej

Substancja czynna	Udziały przyjęte dla polskiej praktyki klinicznej
Walproinian sodu (VI)	
Lamotrygina (Lm)	
Lewetyracetam (Lv)	
Topiramát (Tp)	
Klobazam (Cb)	
Zonisamid (Zn)	
Klonazepam (Cn)	
VI + Lm	
VI + Lv	
VI + Tp	
VI + Cb	
VI + Zn	
VI + Cn	
Lm + Lv	
Lm + Tp	
Lm + Cb	
Lm + Zn	
Lm + Cn	
Lv + Tp	
Lv + Cb	
Lv + Zn	
Lv + Cn	
Tp + Cb	
Tp + Zn	

Substancja czynna	Udziały przyjęte dla polskiej praktyki klinicznej	
Tp + Cn		
Cb + Zn		
Cb + Cn		
Zn + Cn		
VI + Lv + Zn		
VI + Lv + Cn		
VI + Lv + Lm		
VI + Lm + Zn		
VI + Lm + Cb		
VI + Lm + Tp		
VI + Zn + Cb		
VI + Cn + Tp		
Lv + Zn + Cb		
Lv + Lm + Tp		
Łącznie	100,0%	100,0%

Średnie roczne koszty leczenia antyepileptycznego obliczono przy założeniu dawkowania leków na podstawie danych WHO. Średnie ceny poszczególnych leków oszacowano na podstawie Wykazu leków refundowanych przy uwzględnieniu udziałów poszczególnych prezentacji na podstawie liczby zrefundowanych mg od stycznia do grudnia 2025 roku według danych refundacyjnych NFZ (dla leków refundowanych) a także średnich cen publikowanych na stronie Medycyny Praktycznej [MP 2026] (dla leków nierefundowanych). Szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu, zaś podsumowanie tych kosztów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 43.
Roczny koszt leczenia antyepileptycznego

Kategoria	Roczny koszt leczenia (PLN)	Koszt leczenia w cyklu (PLN)
Koszt leczenia antyepileptycznego – perspektywa płatnika publicznego		
Koszt leczenia antyepileptycznego – perspektywa wspólna/społeczna		

6.6.6. Koszty leczenia napadów padaczkowych

W niniejszej analizie wyłącznie napady padaczkowe wymagające podania leków ratunkowych zaliczono do kategorii kosztów różniących, uznając, że koszty związane z napadami padaczkowymi niewymagającymi podania leków ratunkowych są pomijalne. Założenie to jest

konserwatywnie z uwagi na większą liczbę napadów padaczkowych modelowaną w kohorcie BSC (Tabela 37.).

Wykorzystanie poszczególnych form leczenia w polskiej praktyce klinicznej zostało zwalidowane przez polskich ekspertów w *Badaniu ankietowym*, tj. w przypadku niedostępności danego leku w Polsce przypisywano mu zerowy udział, a pozostałe udziały przeskalowano odpowiednio.

Tabela 44.

Udziały leków stosowanych w przypadku napadów padaczkowych oraz przyjęte dla polskiej praktyki klinicznej

Substancja czynna	Udziały przyjęte dla polskiej praktyki klinicznej	
Diazepam (doodbytniczo)		
Lorazepam (dożylnie)		
Midazolam (dopoliczkowo)		
Fenobarbital (dożylnie)		
Fenytoina (doustnie)		
Łącznie	100,0%	100,0%

Średnie roczne koszty leczenia napadu padaczkowego wymagającego podania leków ratunkowych obliczono przy założeniu dawkowania leków na podstawie danych WHO. Średnie ceny poszczególnych leków oszacowano na podstawie *Wykazu leków refundowanych* przy uwzględnieniu udziałów poszczególnych prezentacji na podstawie liczby zrefundowanych mg od stycznia do grudnia 2025 roku według *danych refundacyjnych NFZ* (dla leków refundowanych) a także średnich cen publikowanych na stronie Medycyny Praktycznej [MP 2026] (dla leków nierefundowanych). Ponadto, w przypadku dożylnego podania lorazepamu napadów padaczkowych wymagających podania leków ratunkowych) naliczano koszt jednodniowej hospitalizacji (Tabela 30.). Szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu, zaś podsumowanie jednostkowego kosztu leczenia napadu padaczkowego wymagającego podania leków ratunkowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Koszt jednostkowy leczenia napadu padaczkowego wymagającego podania leków ratunkowych (PLN)

Kategoria	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna/społeczna
Jednostkowy koszt leczenia, dorośli, kohorta CER		
Jednostkowy koszt leczenia, dorośli, kohorta BSC		
Jednostkowy koszt leczenia, dzieci, kohorta CER		
Jednostkowy koszt leczenia, dzieci, kohorta BSC		

Koszt jednostkowy leczenia napadu padaczkowego wymagającego podania leków ratunkowych został następnie pomnożony przez średnią liczbą napadów w skali roku i uwzględniony w oszacowaniach rocznego kosztu leczenia napadów padaczkowych oraz kosztu leczenia napadów padaczkowych na cykl (Tabela 46.).

6.6.7. Koszt utraty wzroku

[illegible]

6.7. Całkowity koszt różniący

Koszty różniące oceniane technologie medyczne zostały podsumowane w poniższej tabeli. Przedstawione koszty dotyczą sytuacji, w której chorzy pozostają na aktywnej terapii. Należy

wziąć pod uwagę orientacyjny charakter poniższych wartości, który wynika z faktu, że w różnych cyklach modelu koszty te mogą się od siebie różnić.

Tabela 46.

Koszty różniące porównywane technologie w 2-tygodniowym cyklu leczenia (PLN)

Kategoria kosztowa	CER	BSC
Perspektywa płatnika publicznego		
Koszt leku BRINEURA®		
Koszt podania leku BRINEURA®		
w tym koszt urządzenia podającego lek do komory mózgowej		
w tym koszt hospitalizacji w ramach podania leku		
w tym koszt substancji stosowanych przed podaniem CER		
w tym koszt badania EKG		
Koszt stanów zdrowia		
Koszt monitorowania w programie lekowym		
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych		
Koszt symptomów związanych z CLN2		
w tym koszty bólu		
w tym koszty dystonii		
w tym koszty mioklonii		
w tym koszty zgłębnika do żywienia		
w tym koszty leczenia antyepileptycznego		
w tym koszty leczenia napadów padaczkowych		
w tym koszty utraty wzroku		
Całkowity koszt leczenia		
Perspektywa wspólna		
Koszt leku BRINEURA®		
Koszt podania leku BRINEURA®		
w tym koszt urządzenia podającego lek do komory mózgowej		
w tym koszt hospitalizacji w ramach podania leku		
w tym koszt substancji stosowanych przed podaniem CER		
w tym koszt badania EKG		
Koszt stanów zdrowia		
Koszt monitorowania w programie lekowym		

Kategoria kosztowa	CER	BSC
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych		
Koszt symptomów związanych z CLN2		
w tym koszty bólu		
w tym koszty dystonii		
w tym koszty mioklonii		
w tym koszty zgłębnika do żywienia		
w tym koszty leczenia antyepileptycznego		
w tym koszty leczenia napadów padaczkowych		
w tym koszty utraty wzroku		
Całkowity koszt leczenia		
Perspektywa społeczna		
Koszt leku BRINEURA®		
Koszt podania leku BRINEURA®		
w tym koszt urządzenia podającego lek do komory mózgowej		
w tym koszt hospitalizacji w ramach podania leku		
w tym koszt substancji stosowanych przed podaniem CER		
w tym koszt badania EKG		
Koszt stanów zdrowia		
Koszt monitorowania w programie lekowym		
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych		
Koszt symptomów związanych z CLN2		
w tym koszty bólu		
w tym koszty dystonii		
w tym koszty mioklonii		
w tym koszty zgłębnika do żywienia		
w tym koszty leczenia antyepileptycznego		
w tym koszty leczenia napadów padaczkowych		
w tym koszty utraty wzroku		
Całkowity koszt leczenia		

7. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy, na podstawie zebranych wartości i założeń alternatywnych. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 47.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość (alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Parametry podstawowe modelu					
Stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	alter	0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	Wartości rozpatrywane w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości są regulowane przez Wytyczne AOTMiT	Wytyczne AOTMiT
Horyzont czasowy (lata)	dożywotni	alter	5	Horyzont czasowy w analizie podstawowej został określony jako dożywotni (do osiągnięcia przez kohortę wieku 101 lat)	Założenie, Tablice trwania życia 2024
		alter	10		
		alter	20		
Próg opłacalności (PLN/QALY)	244 821	n/d	n/d	n/d	Obwieszczenie Prezesa GUS
Liczba dni w roku	365,25	n/d	n/d	n/d	Założenie
Długość cyklu (dni)	14,00	n/d	n/d	Długość cyklu jest zgodna z częstotliwością podawania CER	Założenie
Wiek początkowy oraz początkowy rozkład stanów zdrowia przyjęty na podstawie	Badanie 190-203 (<3 lata)	alter	Badanie 190-203	W analizie podstawowej wykorzystano dane najbardziej odpowiednie dla populacji nowo diagnozowanych chorych z CLN2, tj. kohortę chorych w wieku <3 lata w badaniu 190-203. W analizie wrażliwości testowano wariant dot. wszystkich chorych z badań klinicznych (190-203), dane odpowiednie dla brytyjskiej populacji CLN2 w 2025 roku oraz uśrednione dane z Badania ankietowego, dot. populacji nowo diagnozowanej, w celu sprawdzenia jak istotny wpływ na wynik opłacalności ma charakterystyka wyjściowa chorych	Badanie 190-203, [redacted] [redacted] Badanie ankietowe
		alter	[redacted]		
		alter	Badanie ankietowe (nowo zdiagnozowani chorzy)		
Wiek początkowy (lata)					
Odchylenie standardowe wieku (lata)					

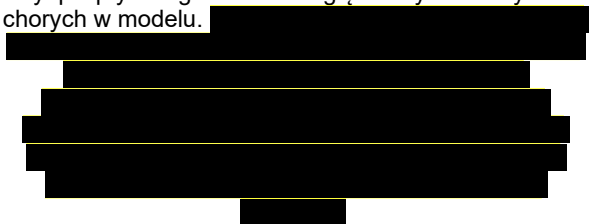
Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość (alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Odsetek płci żeńskiej	50,0%	alter		Przyjęto, że nie ma różnicy w częstości występowania CLN2 w zależności od płci.	NICE 2018, NICE 2026, Założenie
		min	0,0%		
		max	100,0%	Ponadto, w analizie wrażliwości sprawdzono arbitralnie jak płeć chorego wpływa na wyniki analizy.	
Liczba opiekunów (wymagana liczba pełnych etatów) oraz odsetek opieki wykonywanej przez członków rodziny chorego, w zależności od stanu zdrowia, zostały oszacowane na podstawie					
Liczba rodzeństwa chorego	1,47	n/d	n/d	Średnia liczba rodzeństwa w Polsce oszacowana na podstawie liczby urodzeń według kolejności urodzenia dziecka w 2023 roku w Polsce. Dotyczy wyłącznie perspektywy społecznej w ramach kalkulacji całkowitej jakości życia	GUS Urodzenia 2023
Zakończenie leczenia (dyskontynuacja ze względu na brak skuteczności) następuje w przypadku osiągnięcia wyniku ML≤	0	alter	1	Przyjęto w oparciu o zapisy Programu lekowego oraz wyniki Badania ankietowego. Ponadto kryterium to było uwzględnione w analizie CADTH 2019, NICE 2018 oraz NICE 2026. W analizie wrażliwości testowano arbitralnie wcześniejszą dyskontynuację oraz dożywotni brak dyskontynuacji	Program lekowy, Badanie ankietowe, CADTH 2019, NICE 2018, NICE 2026
		alter	brak dyskontynuacji		
Parametry kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo)					
Przejścia między stanami zdrowia HS1-7					
Przejścia między stanami zdrowia dla chorych leczonych CER o początkowym stanie HS2-7 oraz dla chorych leczonych					

Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość (alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
BSC o początkowym stanie HS1-7, oszacowano na podstawie przejść wynikami ML pacjentów w badaniach				
Brak możliwości poprawy stanu zdrowia				
CER - Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu HS1 do stanu HS2 (w cyklu)				
CER - Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu HS2 do stanu HS1 (w cyklu)				
CER - Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu HS2 do stanu HS3 (w cyklu)				
CER - Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu HS3 do stanu HS2 (w cyklu)				
CER - Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu HS3 do stanu HS4 (w cyklu)				
CER - Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu HS4 do stanu HS3 (w cyklu)				
CER - Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu HS4 do stanu HS5 (w cyklu)				
CER - Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu HS5 do stanu HS4 (w cyklu)				
CER - Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu HS5 do stanu HS6 (w cyklu)				

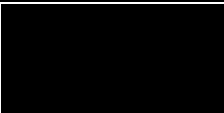
Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość (alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
CER - Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu HS6 do stanu HS5 (w cyklu)				
CER - Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu HS6 do stanu HS7 (w cyklu)				
CER - Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu HS7 do stanu HS6 (w cyklu)				
BSC - Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu HS1 do stanu HS2 (w cyklu)				
BSC - Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu HS2 do stanu HS1 (w cyklu)				
BSC - Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu HS2 do stanu HS3 (w cyklu)				
BSC - Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu HS3 do stanu HS2 (w cyklu)				
BSC - Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu HS3 do stanu HS4 (w cyklu)				
BSC - Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu HS4 do stanu HS3 (w cyklu)				
BSC - Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu HS4 do stanu HS5 (w cyklu)				
BSC - Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu HS5 do stanu HS4 (w cyklu)				
BSC - Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu HS5 do stanu HS6 (w cyklu)				

Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość (alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
BSC - Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu HS6 do stanu HS5 (w cyklu)				
BSC - Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu HS6 do stanu HS7 (w cyklu)				
BSC - Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu HS7 do stanu HS6 (w cyklu)				
Długość wczesnej stabilizacji stanu zdrowia (lata)				
Zmniejszenie ryzyka progresji podczas okresu spowolnionej progresji				
Przejścia między stanami zdrowia HS7-9				
Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu HS7 do stanu HS8 (w cyklu)				

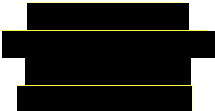
Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość (alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności	
Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu HS8 do stanu HS9 (w cyklu)					
Śmiertelność ze względu na chorobę (w cyklu; w stanie HS9)					
Śmiertelność ze względu na zaburzenia neurologiczne i infekcje (w cyklu; w stanie HS1-8)					
Śmiertelność związana z zaburzeniami neurologicznymi [REDACTED]					
Śmiertelność związana z infekcjami [REDACTED]					
Śmiertelność z innych przyczyn	taka sama jak w populacji ogólnej w Polsce w 2024 roku	n/d	n/d	Przypisano chorym we wszystkich stanach HS, w zależności od wieku i płci chorego	Tablice trwania życia 2024
Częstości symptomów związanych z CLN2 (epilepsja, ból, dystonia, mioklonia, potrzeba żywienia z wykorzystaniem [REDACTED])	Williams 2017 [REDACTED]	n/d	n/d	Wybór objawów progresji choroby, dla których oszacowano koszty ich leczenia, został oparty o dane z publikacji Williams 2017. Koszt leczenia	Williams 2017, [REDACTED]

Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość (alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
zglebnika) w zależności od stanu zdrowia HS zostały przyjęte na podstawie				antyepileptycznego został uwzględniony dla wszystkich chorych w modelu. 	
Częstości symptomów związanych z CLN2 w zależności od stanu zdrowia HS					
Utrata wzroku w stanach HS1-6	zależna od wieku	n/d	n/d	Przyjęto, że utrata wzroku wzrasta liniowo od 0% w wieku 6 lat do 100% w wieku 20 lat	Założenie
Utrata wzroku w stanach HS7-9					
Nasilenie utraty wzroku w kohorcie CER jest nie mniejsze niż w kohorcie BSC	Nie	alter	Tak	W analizie podstawowej przyjęto, że utrata wzroku jest zależna wyłącznie od stanu zdrowia oraz wieku. Natomiast w analizie wrażliwości testowano konserwatywny wariant, w którym mimo osiągnięcia przez chorych leczonych CER lepszych wyników efektywności, średnie nasilenie utraty wzroku w danym cyklu (w kontekście żywych chorych) jest w kohorcie CER nie mniejsze niż w kohorcie BSC	Założenie, NICE 2018
Źródło częstości występowania uwzględnionych zdarzeń niepożądanych					

Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej		Nowa wartość (alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	Częstość zdarzeń niepożądanych zgodna z badaniem klinicznym	alter	Podwójna częstość zdarzeń niepożądanych	Testowano arbitralne warianty zmniejszonej oraz zwiększonej częstości zdarzeń niepożądanych w celu sprawdzenia jej wpływu na wyniki niniejszej analizy	 Założenie
		alter	Zerowa częstość zdarzeń niepożądanych		

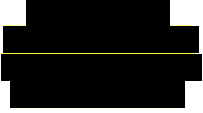
Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość (alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności		
Liczba zdarzeń niepożądanych w ramieniu CER (na cykl) - gorączka							
Liczba zdarzeń niepożądanych w ramieniu CER (na cykl) - nadwrażliwość							
Liczba zdarzeń niepożądanych w ramieniu CER (na cykl) - ból głowy							
Liczba zdarzeń niepożądanych w ramieniu CER (na cykl) - wymioty							
Liczba zdarzeń niepożądanych w ramieniu CER (na cykl) - niedokrwistość							
Liczba zdarzeń niepożądanych w ramieniu CER (na cykl) - pleocytoza							
Liczba zdarzeń niepożądanych w ramieniu CER (na cykl) - wysypka							
Liczba zdarzeń niepożądanych w ramieniu CER (na cykl) - infekcje związane z urządzeniem podającym CER							
Długość zdarzenia niepożądanego - gorączka (dni)							
Długość zdarzenia niepożądanego - nadwrażliwość, ból głowy, wymioty, niedokrwistość, pleocytoza, wysypka, infekcje związane z urządzeniem podającym CER (dni)	1,0	n/d	n/d	n/d	Założenie		
Parametry jakości życia							
Źródło wartości jakości życia w stanach zdrowia HS1-9	EQ-5D-5L polski zestaw wartości	alter	Gissen 2021 (EQ-5D-5L brytyjski zestaw wartości	Wartości jakości życia dla poszczególnych stanów zdrowia zostały określone na podstawie 			

Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość (alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
			mapowany do EQ-5D-3L)	[redacted] Odpowiedzi ekspertów klinicznych przemapowano do wartości jakości życia, zgodnie z algorytmem EQ-VT 2.0 dla danych TTO, uwzględniając preferencje zdrowotne oraz specyfikę polskiego społeczeństwa, [redacted] W analizie wrażliwości testowano wykorzystanie innych algorytmów mapujących (brytyjski, niemiecki, hiszpański), zgodnie z metodyką badania <i>Gissen 2021</i>	<i>Golicki 2019, Gissen 2021</i>
		alter	Gissen 2021 (EQ-5D-5L brytyjski zestaw wartości)		
		alter	Gissen 2021 (EQ-5D-5L niemiecki zestaw wartości)		
		alter	Gissen 2021 (EQ-5D-5L hiszpański zestaw wartości)		
Wartość jakości życia w stanie HS1 w ramieniu CER					[redacted] <i>Golicki 2019</i>
Wartość jakości życia w stanie HS2 w ramieniu CER					
Wartość jakości życia w stanie HS3 w ramieniu CER					
Wartość jakości życia w stanie HS4 w ramieniu CER					
Wartość jakości życia w stanie HS5 w ramieniu CER					
Wartość jakości życia w stanie HS6 w ramieniu CER					
Wartość jakości życia w stanie HS7 w ramieniu CER					
Wartość jakości życia w stanie HS8 w ramieniu CER					

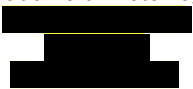
Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej			Nowa wartość (alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Wartość jakości życia w stanie HS9 w ramieniu CER						
Wartość jakości życia w stanie HS1 w ramieniu BSC						
Wartość jakości życia w stanie HS2 w ramieniu BSC						
Wartość jakości życia w stanie HS3 w ramieniu BSC						
Wartość jakości życia w stanie HS4 w ramieniu BSC						
Wartość jakości życia w stanie HS5 w ramieniu BSC						
Wartość jakości życia w stanie HS6 w ramieniu BSC						
Wartość jakości życia w stanie HS7 w ramieniu BSC						
Wartość jakości życia w stanie HS8 w ramieniu BSC						
Wartość jakości życia w stanie HS9 w ramieniu BSC						
Wartości jakości życia zależne od kohorty leczenia	Tak	alter	Nie		W analizie podstawowej przyjęto, że różnice w QoL pomiędzy CER i BSC, uwzględnione w odmiennych opisach winiet, odzwierciedlają niewychwycone na skali ML CLN2 różnice między porównywalnymi terapiami, ponieważ oparcie progresji choroby wyłącznie na połączonym wyniku w domenie ruchowej i językowej CLN2 może nie odzwierciedlać ważnych kamieni milowych postępu choroby. Natomiast w analizie wrażliwości testowano konserwatywny wariant, w którym wyniki QoL w	 założenie

Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość (alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
				kohorcje CER i BSC są takie same dla danego stanu zdrowia	
Tymczasowe zmniejszenie jakości życia w przypadku wystąpienia gorączki	0,117	n/d	n/d	n/d	<i>Beusterien 2010</i>
Tymczasowe zmniejszenie jakości życia w przypadku wystąpienia nadwrażliwości	0,033	n/d	n/d	n/d	<i>Kauf 2010</i>
Tymczasowe zmniejszenie jakości życia w przypadku wystąpienia bólu głowy	0,115	n/d	n/d	n/d	<i>Maniadakis 2013</i>
Tymczasowe zmniejszenie jakości życia w przypadku wystąpienia wymiotów	0,057	n/d	n/d	n/d	<i>Beusterien 2010</i>
Tymczasowe zmniejszenie jakości życia w przypadku wystąpienia niedokrwistości	0,159	n/d	n/d	n/d	<i>GBD 2019</i>
Tymczasowe zmniejszenie jakości życia w przypadku wystąpienia pleocytozy	0,159	n/d	n/d	Przyjęto wartość dla ciężkich zaburzeń immunologicznych	<i>GBD 2019</i>
Tymczasowe zmniejszenie jakości życia w przypadku wystąpienia wysypki	0,188	n/d	n/d	Przyjęto wartość dla kontaktowego zapalenia skóry o stopniu umiarkowanym	<i>GBD 2019</i>
Tymczasowe zmniejszenie jakości życia w przypadku wystąpienia infekcji związanych z urządzeniem podającym CER	0,200	n/d	n/d	n/d	<i>Song 2012</i>
Mnożnik jakości życia w przypadku utraty wzroku	0,87	n/d	n/d	Dotyczy utraty wzroku w stanach HS1-6. W przypadku niecałkowitej utraty wzroku mnożnik ten przeskalowywano liniowo, tj. mnożnik 1,00 dla 0% utraty wzroku i 0,87 dla 100% utraty wzroku	<i>Lotery 2007</i>
Zmniejszenie jakości życia rodzinnego opiekuna chorego, w zależności od stanu zdrowia chorego na podstawie, BSC					

Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość (alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Zmniejszenie jakości życia rodzeństwa chorego, w zależności od stanu zdrowia chorego na podstawie, BSC				
Zmniejszenie jakości życia rodzinnego opiekuna chorego oraz rodzeństwa chorego, w zależności od stanu zdrowia chorego, CER				
Parametry kosztowe				

Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość (alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
CZN BRINEURA® 150 mg roztwór do infuzji, 2 fiol. (PLN)		n/d	n/d	n/d	Dane od Wnioskodawcy
Liczba fiolek wymaganych w ramach pojedynczej dawki	2	n/d	n/d	Dotyczy chorych powyżej 2 r.ż.	ChPL BRINEURA®
Compliance CER		max	100,0%		 Założenie
Kalkulacja liczby fiolek dotyczy	Rozkładu wieku	alter	Chorego w danym wieku		
Wastage leku	Nieuwzględnione w ramach kosztów płatnika publicznego	alter	Uwzględnione w ramach kosztów płatnika publicznego	Z uwagi na to, że część chorych mogłaby stosować niepełną dawkę leku, powodując częściowe niewykorzystanie fiołki, arbitralnie testowano wariant, w którym płatnik publiczny ponosiłby koszt za wszystkie użyte fiołki leku BRINEURA®, tj. lek podany oraz wastage	Założenie
Koszt wszczepienia/wymiany urządzenia podającego lek do komory mózgowej (PLN)	20 666,72	max	22 464,39	Średni koszt oszacowano w analizie podstawowej w oparciu o średnią wycenę świadczenia A13 Średnie zabiegi wewnątrz-czaszkowe (hospitalizacja planowa).	Zarządzenie leczenie szpitalne -

Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość (alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
				W analizie wrażliwości testowano wycenę hospitalizacji (nieplanowej)	TISS, Informator o umowach NFZ
Częstość wymiany urządzenia podającego lek do komory mózgowej (1/rok)		min	0,25	Średnią częstość wymiany urządzenia podającego lek do komory mózgowej oszacowano na podstawie oczekiwanej częstości wymiany (w przypadku braku infekcji), tj. raz na 4 lata (0,25/rok), skorygowanej poprzez uwzględnienie prawdopodobieństwa infekcji wymagającej wymiany urządzenia [REDACTED]. W analizie wrażliwości testowano wariant nieuwzględniający możliwości przedwczesnych wymian urządzenia podającego lek do komory mózgowej	ChPL BRINEURA®, Dane od Wnioskodawcy
Koszt hospitalizacji, CER, dorośli (PLN/dobę)	930,24	min	202,08	W analizie podstawowej przyjęto wycenę świadczeń hospitalizacja związana z wykonaniem programu (kod: 5.08.07.0000001) oraz hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci (kod: 5.08.07.0000002). W analizie wrażliwości testowano minimalny koszt hospitalizacji w ramieniu CER, jako wyceny świadczenia przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (kod: 5.08.07.0000004)	Zarządzenie programy lekowe, Informator o umowach NFZ
Koszt hospitalizacji, CER, dzieci (PLN/dobę)	1 031,20	min	202,08		
Koszt hospitalizacji, BSC, dorośli (PLN/dobę)	2 080,56	min	1 790,61	Średni koszt hospitalizacji na dobę oszacowano w analizie podstawowej w oparciu o średnią, ważoną liczbą hospitalizacji dla chorych w wieku ≥18 lat, wycenę świadczeń A35C Choroby zwyrodnieniowe OUN, A66 Padaczka - diagnostyka i leczenie oraz A67 Padaczka - diagnostyka i leczenie > 3 dni, z uwzględnieniem mediany czasu leczenia. W analizie wrażliwości testowano wyceny w oparciu o pojedyncze świadczenia, z uwzględnieniem mediany czasu leczenia	Zarządzenie leczenie szpitalne, Statystyki NFZ, Informator o umowach NFZ
		max	2 766,90		
Koszt hospitalizacji, BSC, dzieci (PLN/dobę)	3 400,26	max	3 431,96	Średni koszt hospitalizacji na dobę oszacowano w analizie podstawowej w oparciu o średnią, ważoną	

Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość (alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
				liczbą hospitalizacji dla chorych w wieku <18 lat, wycenę świadczeń A35C Choroby zwyrodnieniowe OUN, A66 Padaczka - diagnostyka i leczenie, A67 Padaczka - diagnostyka i leczenie > 3 dni oraz P23 Padaczka, z uwzględnieniem mediany czasu leczenia. W analizie wrażliwości testowano wycenę wyłącznie świadczenia P23 Padaczka (98,2% udziałów hospitalizacji chorych w wieku <18 lat), z uwzględnieniem mediany czasu leczenia	
Koszt cetyryzyny przed podaniem CER (PLN/infuzję) (perspektywa NFZ)		n/d	n/d	n/d	Wykaz leków refundowanych, Dane refundacyjne NFZ, WHO, Badanie ankietowe, 
Koszt cetyryzyny przed podaniem CER (PLN/infuzję) (perspektywa wspólna/społeczna)		n/d	n/d	n/d	
Koszt prednizolonu przed podaniem CER (PLN/infuzję) (perspektywa NFZ)		n/d	n/d	n/d	
Koszt prednizolonu przed podaniem CER (PLN/infuzję) (perspektywa wspólna/społeczna)		n/d	n/d	n/d	
Odsetek chorych, którzy wymagają EKG podczas każdego podania CER	50%	min	0%	W związku z tym, że u niektórych chorych mogą rozwinąć się zaburzenia pracy serca lub inne choroby serca, założono, że w przypadku 50% chorych badanie EKG będzie wykonywane przy każdym podaniu CER. Testowano również wariant nieuwzględniający dodatkowego kosztu badania EKG przy podaniu leku oraz wariant maksymalnego odsetka takich chorych	ChPL BRINEURA®, Założenie
		max	100%		
Częstość EKG w przypadku pozostałych chorych stosujących CER	raz na 6 miesięcy	n/d	n/d	Przyjęto, że w przypadku pozostałych chorych, tj. chorych u których nie występują zaburzenia pracy serca, EKG wykonywane jest co 6 miesięcy	ChPL BRINEURA®
Koszt badania EKG (PLN)	87,89	min	77,34	Koszt EKG oszacowano na podstawie średniej wyceny badań <i>Elektrokardiografia z 1– 3 odprowadzeniami</i> (rozliczanego w ramach W11 Świadczenia	Zarządzenie ambulatoryjna opieka

Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość (alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
		max	98,44	<i>specjalistycznego 1-go typu) oraz Elektrocardiogram z 12 lub więcej odprowadzeniami (z opisem) (rozliczanego w ramach W15 Świadczenia specjalistycznego 5-go typu)</i>	<i>specjalistyczna, Informator o umowach NFZ</i>
Koszt wizyty u lekarza medycyny ogólnej, pielęgniarki, specjalisty, pediatry, okulisty lub kardiologa (PLN)	77,34	n/d	n/d	Przyjęto, że wizyta będzie rozliczana w ramach świadczenia W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (kod: 5.30.00.0000011) obejmującego procedurę 89.00 Porada lekarska, konsultacja, asysta	
Koszt wizyty pielęgniarki środowiskowej (PLN)	144,14	n/d	n/d	Przyjęto, że wizyta będzie rozliczana w ramach świadczenia W31 Porada udzielana w miejscu pobytu świadczeniobiorcy (kod: 5.30.00.0000015) obejmującego procedurę 89.00 Porada lekarska, konsultacja, asysta	
Koszt wizyty fizjoterapeutycznej (PLN)	58,50	min	45,70	Koszt wizyty fizjoterapeutycznej oszacowano na podstawie średniej wyceny produktów <i>Wizyta fizjoterapeutyczna</i> (kod: 5.11.00.0000003) oraz <i>Wizyta fizjoterapeutyczna w warunkach domowych</i> (kod: 5.11.00.0000004) w ramach świadczenia Fizjoterapia ambulatoryjna. W analizie wrażliwości testowano wyceny w oparciu o pojedyncze produkty	<i>Zarządzenie rehabilitacja lecznicza, Informator o umowach NFZ</i>
		max	71,30		
Koszt wizyt pracowników socjalnych (PLN)	0,00	n/d	n/d	W ramach analizy nie wyceniono wizyt pracowników socjalnych, ponieważ założono, że koszt ten nie jest pokrywany przez NFZ ani przez chorego	<i>Założenie</i>
Koszt terapii zajęciowej (PLN)	60,00	n/d	n/d	Średni koszt terapii zajęciowej oszacowano jako średnią arytmetyczną z odnalezionych wycen wizyt prywatnych w ośrodkach rehabilitacyjnych zlokalizowanych w Polsce. Ze względu na to, że terapia zajęciowa nie jest rozliczana w ramach rozpoznania ICD-10 E75.4 Lipofuscynozą neuronalną, koszt ten jest ponoszony przez chorego	<i>Cenniki ośrodków rehabilitacyjnych</i>
Koszt opieki formalnej (PLN)	0,00	n/d	n/d	W ramach analizy nie wyceniono opieki formalnej, ponieważ założono, że koszt ten nie jest pokrywany przez NFZ ani przez chorego	<i>Założenie</i>

Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość (alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Koszt leczenia na Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii dla dorosłych (PLN/dobę)	6 241,13	min	1 566,59	Koszt leczenia na oddziale intensywnej terapii oszacowano, w przypadku dorosłych chorych, na podstawie średniej wyceny produktów rozliczeniowych <i>Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 oraz Leczenie w OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28</i> , oraz, w przypadku chorych w wieku <18 lat, średniej wyceny produktów rozliczeniowych <i>Leczenie w OAiIT dla dzieci - ocena według skali TISS-28</i> . W analizie wrażliwości testowano skrajne wyceny produktów rozliczeniowych z powyższych grup produktów	Zarządzenie leczenie szpitalne, Informator o umowach NFZ
		max	8 925,68		
Koszt leczenia na Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii dla dzieci (PLN/dobę)	6 346,15	min	1 375,80		
		max	8 925,68		
Koszt przebywania na oddziale medycyny paliatywnej (PLN/dobę)	861,46	n/d	n/d	Dobowy koszt pobytu oszacowano na podstawie średniej wyceny świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym (kod: 5.15.00.0000146)	Zarządzenie opieka paliatywna i hospicyjna, Informator o umowach NFZ
Koszt wsparcia edukacyjnego (1 wizyta tygodniowo przez rok) (PLN) (perspektywa NFZ/wspólna)	0,00	n/d	n/d	Koszt wsparcia edukacyjnego przyjęto w oparciu o średnią cenę zajęć stacjonarnych w Polsce, którą oszacowano na podstawie 213 189 ogłoszeń dot. korepetycji z 20 przedmiotów z 30 największych miast w Polsce. W przypadku chorych powyżej 18 r.ż. założono zerowy koszt wsparcia edukacyjnego	Business Insider Polska 2021
Koszt wsparcia edukacyjnego (1 wizyta tygodniowo przez rok) (PLN) (perspektywa społeczna)	2 443,00	n/d	n/d		
Koszt wizyty u psychiatry dla dorosłych (PLN)	138,47	min	50,57	Koszt porady psychiatrycznej oszacowano na podstawie średniej wyceny wybranych produktów w ramach świadczenia psychiatrycznego ambulatoryjnego dla dorosłych (kod zakresu: 04.1700.001.02) oraz świadczenia psychiatrycznego ambulatoryjnego dla dzieci i młodzieży (kod zakresu: 04.1701.001.02). W analizie wrażliwości testowano minimalne i maksymalne wyceny produktów w ramach uwzględnionych świadczeń. Wsparcie psychiatryczne uwzględniono w przypadku wszystkich chorych w wieku co najmniej 13 lat będących w stanach zdrowia od HS1 do HS5, raz na kwartał	Zarządzenie opieka psychiatryczna, Informator o umowach NFZ, NICE 2018, NICE 2026
		max	240,82		
Koszt wizyty u psychiatry dla dzieci (PLN)	173,44	min	57,14		
		max	259,73		

Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość (alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Koszt przebywania w hospicjum stacjonarnym (PLN/dobę)	861,46	n/d	n/d	Dobowy koszt pobytu oszacowano na podstawie średniej wyceny świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym (kod: 5.15.00.0000146)	Zarządzenie opieka paliatywna i hospicyjna, Informator o umowach NFZ
Zużycie zasobów w stanach zdrowia przyjęte na podstawie					
Koszt kwalifikacji do programu lekowego (PLN)	710,15	n/d	n/d	Rozdział 6.4.1.	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Informator o umowach NFZ
Koszt monitorowania w programu lekowym (PLN) - co 6 miesięcy	555,47	n/d	n/d	Rozdział 6.4.2.	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Informator o umowach NFZ
Koszt monitorowania w programu lekowym (PLN) - co 12 miesięcy	512,81	n/d	n/d		
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowany na podstawie świadczeń	ambulatoryjnych	alter	leczenia szpitalnego	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych wyznaczono na podstawie świadczenia W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (kod: 5.30.00.0000011). W analizie wrażliwości przyjęto średni koszt hospitalizacji w ramach wybranych grup JGP	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Zarządzenie leczenie szpitalne, Informator o umowach NFZ
Koszt leczenia gorączki (PLN)	77,34	n/d	n/d		Zarządzenie ambulatoryjna
Koszt leczenia nadwrażliwości (PLN)	77,34	n/d	n/d		

Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość (alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Koszt leczenia bólu głowy (PLN)	77,34	n/d	n/d		opieka specjalistyczna, Informator o umowach NFZ
Koszt leczenia wymiotów (PLN)	77,34	n/d	n/d		
Koszt leczenia trombocytopenii (PLN)	77,34	n/d	n/d		
Koszt leczenia pleocytozy (PLN)	77,34	n/d	n/d		
Koszt leczenia wysypki (PLN)	77,34	n/d	n/d		
Koszt leczenia roztrzęsienia (PLN)	77,34	n/d	n/d		
Koszt leczenia infekcji występujących przy podawaniu leku do komory mózgowej (PLN) (perspektywa NFZ)	0,00	n/d	n/d	Koszty oszacowano w oparciu o średnie zużycie wybranych substancji czynnych stosowanych w Polsce w przypadku wystąpienia infekcji. Koszt płatnika publicznego naliczono wyłącznie w przypadku wyceny zużycia substancji refundowanych we wskazaniach Gruźlica. Dawkowanie przyjęto na podstawie danych WHO	Wykaz leków refundowanych, Dane refundacyjne NFZ, MP 2026, WHO, Badanie ankietowe
Koszt leczenia infekcji związanych z wymianą urządzenia podającego lek do komory mózgowej (PLN) (perspektywa wspólna/społeczna)	907,82	n/d	n/d		
Koszt leczenia bólu, w cyklu, w którym wystąpił (PLN) (perspektywa NFZ)		n/d	n/d	Koszty oszacowano w oparciu o średnie zużycie wybranych substancji czynnych stosowanych w Polsce w przypadku występowania bólu, dystonii, mioklonii oraz epilepsji. Koszt płatnika publicznego naliczono wyłącznie w przypadku wyceny zużycia substancji refundowanych we wskazaniach Umiarkowany lub silny ból, Padaczka, Padaczka oporna na leczenie lub Przedłużone, ostre napady drgawkowe u niemowląt, dzieci i młodzieży (od 6 miesięcy do 18 lat). Dawkowanie przyjęto na podstawie danych WHO	Badanie ankietowe, Wykaz leków refundowanych, Dane refundacyjne NFZ, MP 2026, WHO
Koszt leczenia bólu, w cyklu, w którym wystąpił (PLN) (perspektywa wspólna/społeczna)		n/d	n/d		
Koszt leczenia dystonii, w cyklu, w którym wystąpiła (PLN) (perspektywa NFZ)		n/d	n/d		
Koszt leczenia dystonii, w cyklu, w którym wystąpiła (PLN) (perspektywa wspólna/społeczna)		n/d	n/d		
Koszt leczenia mioklonii, w cyklu, w którym wystąpiła (PLN) (perspektywa NFZ)		n/d	n/d		
Koszt leczenia mioklonii, w cyklu, w którym wystąpiła (PLN) (perspektywa wspólna/społeczna)		n/d	n/d		

Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość (alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Koszt leków antyepileptycznych, w cyklu, w którym wystąpiła (PLN) (perspektywa NFZ)		n/d	n/d		
Koszt leków antyepileptycznych, w cyklu, w którym występują napady padaczkowe wymagające leków antyepileptycznych (PLN) (perspektywa wspólna/społeczna)		n/d	n/d		
Koszt zgłębnika do żywienia (jednorazowy koszt wstawienia) (PLN)	1 031,64	min	514,26	Koszt oszacowano na podstawie średniej wyceny procedury <i>Wymiana rurki gastrostomijnej</i> wykonanej na SOR (kod: 5.09.02.0000301; kategoria II) lub na izbie przyjęć (kod: 5.09.04.0000160; kategoria IV). W analizie wrażliwości testowano minimalne i maksymalne wyceny produktów w ramach uwzględnionych procedur. Przyjęto, że zgłębnik do żywienia wymaga wymiany co 2 lata	<i>Zarządzenie leczenie szpitalne - szpitalny oddział ratunkowy oraz w izba przyjęć, Informator o umowach NFZ</i>
		max	1 549,02		
Koszt leczenia napadów padaczkowych (koszt jednostkowy leczenia napadu) (PLN) (perspektywa NFZ)		n/d	n/d	Koszt napadu padaczkowego oszacowano w oparciu o średnie zużycie wybranych substancji czynnych stosowanych w Polsce, [redacted]. Dawkowanie przyjęto na podstawie danych WHO. Ze względu na podanie dożylne lorazepamu, w przypadku stosowania tej substancji czynnej naliczano hospitalizację w trybie 1-dniowym (świadczenie P23 Padaczka, z uwzględnieniem mediany czasu leczenia 2 dni)	<i>Badanie ankietowe, [redacted] Zarządzenie leczenie szpitalne, Statystyki NFZ, Informator o umowach NFZ</i>
Koszt leczenia napadów padaczkowych (koszt jednostkowy leczenia napadu) (PLN) (perspektywa wspólna/społeczna)		n/d	n/d		
Koszt całkowitej utraty wzroku na cykl, dzieci (PLN) (perspektywa NFZ)		n/d	n/d		
Koszt całkowitej utraty wzroku na cykl, dzieci (PLN) (perspektywa wspólna/społeczna)		n/d	n/d		

Rozdział 6.6.7.

8. Wyniki analizy

8.1. Analiza kosztów-użyteczności

Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne przedstawiono w tabelach poniżej w perspektywie płatnika publicznego, w perspektywie wspólnej oraz w perspektywie społecznej.

Tabela 48.

Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne – perspektywa płatnika publicznego

Kategoria kosztowa	CER	BSC
Całkowity koszt leczenia (PLN)		
Koszt leku BRINEURA® (PLN)		
Koszt podania leku BRINEURA® (PLN)		
Koszt stanów zdrowia (PLN)		
Koszt monitorowania w programie lekowym (PLN)		
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN)		
Koszt symptomów związanych z CLN2 (PLN)		
LY		
QALY		

Tabela 49.

Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne – perspektywa wspólna

Kategoria kosztowa	CER	BSC
Całkowity koszt leczenia (PLN)		
Koszt leku BRINEURA® (PLN)		
Koszt podania leku BRINEURA® (PLN)		
Koszt stanów zdrowia (PLN)		
Koszt monitorowania w programie lekowym (PLN)		
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN)		
Koszt symptomów związanych z CLN2 (PLN)		
LY		
QALY		

Tabela 50.

Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne – perspektywa społeczna

Kategoria kosztowa	CER	BSC
Całkowity koszt leczenia (PLN)		
Koszt leku BRINEURA® (PLN)		
Koszt podania leku BRINEURA® (PLN)		
Koszt stanów zdrowia (PLN)		
Koszt monitorowania w programie lekowym (PLN)		
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN)		
Koszt symptomów związanych z CLN2 (PLN)		
LY		
QALY		

Podstawowymi wynikami analizy kosztów-użyteczności są inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz cena progowa wnioskowanej technologii medycznej.

Wyniki przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego, w perspektywie wspólnej oraz w perspektywie społecznej.

Tabela 51.

Wyniki analizy CUA

Kategoria	CER	BSC	Wynik inkrementalny		
Perspektywa płatnika publicznego					
Całkowity koszt leczenia (PLN)					
w tym koszt leku BRINEURA® (PLN)					
LY					
QALY					
ICUR (PLN/QALY)	2 117 084,31				
Progowa CZN za opak. leku BRINEURA® (PLN)					
Perspektywa wspólna					
Całkowity koszt leczenia (PLN)					
w tym koszt leku BRINEURA® (PLN)					
LY					
QALY					
ICUR (PLN/QALY)	2 118 569,48				
Progowa CZN za opak. leku BRINEURA® (PLN)					
Perspektywa społeczna					
Całkowity koszt leczenia (PLN)					

Kategoria	CER	BSC	Wynik inkrementalny
w tym koszt leku BRINEURA® (PLN)			
LY			
QALY			
ICUR (PLN/QALY)	2 020 844,41		
Progowa CZN za opak. leku BRINEURA® (PLN)			

8.2. Analiza CUR

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu, obliczono współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) dla porównywanych schematów. Na tej podstawie oszacowano cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania nie jest wyższy od kosztu technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Wyniki analizy dla wyników wariantu podstawowego analizy ekonomicznej przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 52.
Współczynniki kosztów użyteczności

Technologia	Całkowity koszt (PLN)	QALY	CUR (PLN/QALY)
Perspektywa płatnika publicznego			
CER			2 024 110,57
BSC			768 903,19
Perspektywa wspólna			
CER			2 025 975,03
BSC			775 888,26
Perspektywa społeczna			
CER			2 070 385,58
BSC			16 741 941,37

Tabela 53.
Wyniki analizy CUR

Parametr	CER	BSC
Perspektywa płatnika publicznego		
CUR (PLN/QALY)	2 024 110,57	768 903,19
Cena zbytu netto leku BRINEURA® zgodna z art. 13 (PLN)		
Perspektywa wspólna		
CUR (PLN/QALY)	2 025 975,03	775 888,26
Cena zbytu netto leku BRINEURA® zgodna z art. 13 (PLN)		
Perspektywa społeczna		
CUR (PLN/QALY)	2 070 385,58	16 741 941,37
Cena zbytu netto leku BRINEURA® zgodna z art. 13 (PLN)		

9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych. W ramach analizy wrażliwości wykonano również analizę scenariuszy, w przypadku której testowano alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów lub też testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie. Parametry użyte w jednokierunkowej analizie wrażliwości oraz warianty testowane w analizie scenariuszy wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w rozdziale 7.

W ramach analizy wartości skrajnych przedstawiono również podsumowanie kosztów i konsekwencji związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu. Zakres zmienności został określony w ramach wyników generowanych przez model w przypadku doboru alternatywnych wartości parametrów wykorzystanych w analizie (w zestawieniu kosztów i konsekwencji nie uwzględniono zmiany stopy dyskonta kosztów oraz zmiany długości horyzontu czasowego analizy¹³).

9.1. Analiza wartości skrajnych

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności zebrano w poniższych tabelach.

¹³ przyjęto, że parametry te mają na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwiają zinterpretowanie niepewności oszacowania wyników w praktyce

Tabela 54.

Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – perspektywa płatnika publicznego

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna - min, maksymalna - max, alternatywna - alter)		Koszt wnioskowanej technologii (PLN)	Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN leku (PLN)
					CER	BSC	CER	BSC		
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d	n/d						2 117 084	
Stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	alter	0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych							
Horyzont czasowy (lata)	dożywotni	alter	5							
		alter	10							
		alter	20							
Wiek początkowy oraz początkowy rozkład stanów zdrowia przyjęty na podstawie	Badanie 190-203 (<3 lata)	alter	Badanie 190-203							
		alter								
		alter	Badanie ankietowe (nowo zdiagnozowani chorzy)							
Odsetek płci żeńskiej	50,0%	alter								
		min	0,0%							

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna - min, maksymalna - max, alternatywna - alter)		Koszt wnioskowanej technologii (PLN)	Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN leku (PLN)
					CER	BSC	CER	BSC		
		max	100,0%							
Zakończenie leczenia (dyskontynuacja ze względu na brak skuteczności) następuje w przypadku osiągnięcia wyniku MLŚ	0	alter	1							
		alter	brak dyskontynuacji							
Przejścia między stanami zdrowia dla chorych leczonych CER o początkowym stanie HS2-7 oraz dla chorych leczonych BSC o początkowym stanie HS1-7, oszacowano na podstawie przejść wynikami ML pacjentów w badaniach										
Brak możliwości poprawy stanu zdrowia										
Długość wczesnej stabilizacji stanu zdrowia (lata)										
Zmniejszenie ryzyka progresji podczas okresu spowolnionej progresji										

[illegible]

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna - min, maksymalna - max, alternatywna - alter)		Koszt wnioskowanej technologii (PLN)	Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN leku (PLN)														
					CER	BSC	CER	BSC																
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	Częstość zdarzeń niepożądanych zgodna z badaniami	alter	Podwójna częstość zdarzeń niepożądanych																					
		alter	Zerowa częstość zdarzeń niepożądanych																					
Źródło wartości jakości życia w stanach zdrowia HS1-9	EQ-5D-5L polski zestaw wartości	alter	Gissen 2021 (EQ-5D-5L brytyjski zestaw wartości mapowany do EQ-5D-3L)																					
		alter	Gissen 2021 (EQ-5D-5L brytyjski zestaw wartości)																					
		alter	Gissen 2021 (EQ-5D-5L niemiecki zestaw wartości)																					
		alter	Gissen 2021 (EQ-5D-5L hiszpański zestaw wartości)																					
Wartości jakości życia zależne od kohorty leczenia	Tak	alter	Nie																					
Compliance CER		max	100,0%																					
		Kalkulacja liczby fiolek dotyczy	Rozkładu wieku																					

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna - min, maksymalna - max, alternatywna - alter)		Koszt wnioskowanej technologii (PLN)	Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN leku (PLN)
					CER	BSC	CER	BSC		
Wastage leku	Nieuwzględnione w ramach kosztów płatnika publicznego	alter	Uwzględnione w ramach kosztów płatnika publicznego							
Koszt wszczepienia/wymiany urządzenia podającego lek do komory mózgowej (PLN)	20 666,72	max	22 464,39							
Częstość wymiany urządzenia podającego lek do komory mózgowej (1/rok)		min	0,25							
Koszt hospitalizacji, CER, dorośli (PLN/dobę)	930,24	min	202,08							
Koszt hospitalizacji, CER, dzieci (PLN/dobę)	1 031,20	min	202,08							
Koszt hospitalizacji, BSC, dorośli (PLN/dobę)	2 080,56	min	1 790,61							
		max	2 766,90							
Koszt hospitalizacji, BSC, dzieci (PLN/dobę)	3 400,26	max	3 431,96							
Odsetek chorych, którzy wymagają EKG podczas każdego podania CER	50%	max	0%							
		min	100%							
Koszt badania EKG (PLN)	87,89	min	77,34							

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna - min, maksymalna - max, alternatywna - alter)		Koszt wnioskowanej technologii (PLN)	Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN leku (PLN)
					CER	BSC	CER	BSC		
		max	98,44							
Koszt wizyty fizjoterapeutycznej (PLN)	58,50	min	45,70							
		max	71,30							
Koszt leczenia na Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii dla dorosłych (PLN/dobę)	6 241,13	min	1 566,59							
		max	8 925,68							
Koszt leczenia na Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii dla dzieci (PLN/dobę)	6 346,15	min	1 375,80							
		max	8 925,68							
Zużycie zasobów w stanach zdrowia przyjęte na podstawie										
Koszt wizyty u psychiatry dla dorosłych (PLN)	138,47	min	50,57							
		max	240,82							
Koszt wizyty u psychiatry dla dzieci (PLN)	173,44	min	57,14							
		max	259,73							

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna - min, maksymalna - max, alternatywna - alter)		Koszt wnioskowanej technologii (PLN)	Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN leku (PLN)
					CER	BSC	CER	BSC		
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowany na podstawie świadczeń	ambulatoryjnych	alter	leczenia szpitalnego							
Koszt zgłębnika do żywienia (jednorazowy koszt wstawienia) (PLN)	1 031,64	min	514,26							
		max	1 549,02							

Tabela 55.

Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – perspektywa wspólna

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna - min, maksymalna - max, alternatywna - alter)	Koszt wnioskowanej technologii (PLN)	Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN leku (PLN)
				CER	BSC	CER	BSC		
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d	n/d					2 118 569	
Stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	alter	0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych						
Horyzont czasowy (lata)	dożywotni	alter	5						
		alter	10						
		alter	20						

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna - min, maksymalna - max, alternatywna - alter)		Koszt wnioskowanej technologii (PLN)	Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN leku (PLN)														
					CER	BSC	CER	BSC																
Wiek początkowy oraz początkowy rozkład stanów zdrowia przyjęty na podstawie	Badanie 190-203 (<3 lata)	alter	Badanie 190-203																					
		alter																						
		alter	Badanie ankietowe (nowo zdiagnozowani chorzy)																					
Odsetek płci żeńskiej	50,0%	alter																						
		min	0,0%																					
		max	100,0%																					
Zakończenie leczenia (dyskontynuacja ze względu na brak skuteczności) następuje w przypadku osiągnięcia wyniku ML≤	0	alter	1																					
		alter	brak dyskontynuacji																					
Przejścia między stanami zdrowia dla chorych leczonych CER o początkowym stanie HS2-7 oraz dla chorych leczonych BSC o początkowym stanie HS1-7, oszacowano na podstawie przejść wynikami ML pacjentów w badaniach																								
Brak możliwości poprawy stanu zdrowia																								

[illegible]

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna - min, maksymalna - max, alternatywna - alter)		Koszt wnioskowanej technologii (PLN)	Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN leku (PLN)
					CER	BSC	CER	BSC		
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	Częstość zdarzeń niepożądanych zgodna z badaniami	alter	Podwójna częstość zdarzeń niepożądanych							
		alter	Zerowa częstość zdarzeń niepożądanych							
Źródło wartości jakości życia w stanach zdrowia HS1-9	EQ-5D-5L polski zestaw wartości	alter	Gissen 2021 (EQ-5D-5L brytyjski zestaw wartości mapowany do EQ-5D-3L)							
		alter	Gissen 2021 (EQ-5D-5L brytyjski zestaw wartości)							
		alter	Gissen 2021 (EQ-5D-5L niemiecki zestaw wartości)							
		alter	Gissen 2021 (EQ-5D-5L hiszpański zestaw wartości)							

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna - min, maksymalna - max, alternatywna - alter)		Koszt wnioskowanej technologii (PLN)	Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN leku (PLN)
		CER	BSC		CER	BSC				
Wartości jakości życia zależne od kohorty leczenia	Tak	alter	Nie							
Compliance CER										
		max	100,0%							
Kalkulacja liczby fiolek dotyczy	Rozkładu wieku	alter	Chorego w danym wieku							
Wastage leku	Nieuwzględnione w ramach kosztów płatnika publicznego	alter	Uwzględnione w ramach kosztów płatnika publicznego							
Koszt wszczepienia/wymiany urządzenia podającego lek do komory mózgowej (PLN)	20 666,72	max	22 464,39							
Częstość wymiany urządzenia podającego lek do komory mózgowej (1/rok)		min	0,25							
Koszt hospitalizacji, CER, dorośli (PLN/dobę)	930,24	min	202,08							
Koszt hospitalizacji, CER, dzieci (PLN/dobę)	1 031,20	min	202,08							
Koszt hospitalizacji, BSC, dorośli (PLN/dobę)	2 080,56	min	1 790,61							
		max	2 766,90							

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna - min, maksymalna - max, alternatywna - alter)		Koszt wnioskowanej technologii (PLN)	Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN leku (PLN)
					CER	BSC	CER	BSC		
Koszt hospitalizacji, BSC, dzieci (PLN/dobę)	3 400,26	max	3 431,96							
Odsetek chorych, którzy wymagają EKG podczas każdego podania CER	50%	max	0%							
		min	100%							
Koszt badania EKG (PLN)	87,89	min	77,34							
		max	98,44							
Koszt wizyty fizjoterapeutycznej (PLN)	58,50	min	45,70							
		max	71,30							
Koszt leczenia na Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii dla dorosłych (PLN/dobę)	6 241,13	min	1 566,59							
		max	8 925,68							
Koszt leczenia na Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii dla dzieci (PLN/dobę)	6 346,15	min	1 375,80							
		max	8 925,68							
Zużycie zasobów w stanach zdrowia przyjęte na podstawie										
Koszt wizyty u psychiatry dla dorosłych (PLN)	138,47	min	50,57							

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna - min, maksymalna - max, alternatywna - alter)		Koszt wnioskowanej technologii (PLN)	Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN leku (PLN)
					CER	BSC	CER	BSC		
		max	240,82							
Koszt wizyty u psychiatry dla dzieci (PLN)	173,44	min	57,14							
		max	259,73							
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowany na podstawie świadczeń	ambulatoryjnych	alter	leczenia szpitalnego							
Koszt zgłębnika do żywienia (jednorazowy koszt wstawienia) (PLN)	1 031,64	min	514,26							
		max	1 549,02							

Tabela 56.

Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – perspektywa społeczna

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna - min, maksymalna - max, alternatywna - alter)		Koszt wnioskowanej technologii (PLN)	Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		ICUR (PLN/ QALY)	Progowa CZN leku (PLN)
					CER	BSC	CER	BSC		
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d	n/d						2 020 844	
Stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	alter	0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych							

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna - min, maksymalna - max, alternatywna - alter)		Koszt wnioskowanej technologii (PLN)	Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN leku (PLN)														
					CER	BSC	CER	BSC																
Horyzont czasowy (lata)	dożywotni	alter	5																					
		alter	10																					
		alter	20																					
Wiek początkowy oraz początkowy rozkład stanów zdrowia przyjęty na podstawie	Badanie 190-203 (<3 lata)	alter	Badanie 190-203																					
		alter																						
		alter	Badanie ankietowe (nowo zdiagnozowani chorzy)																					
Odsetek płci żeńskiej	50,0%	alter																						
		min	0,0%																					
		max	100,0%																					
Liczba opiekunów (wymagana liczba pełnych etatów) oraz odsetek opieki wykonywanej przez członków rodziny chorego, w zależności od stanu zdrowia, zostały oszacowane na podstawie																								
Zakończenie leczenia (dyskontynuacja ze względu na	0	alter	1																					

[illegible]

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna - min, maksymalna - max, alternatywna - alter)		Koszt wnioskowanej technologii (PLN)	Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN leku (PLN)
					CER	BSC	CER	BSC		
Nasilenie utraty wzroku w kohorcie CER jest nie mniejsze niż w kohorcie BSC	Nie	alter	Tak							
Źródło częstości występowania uwzględnionych zdarzeń niepożądanych										
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	Częstość zdarzeń niepożądanych zgodna z badaniami	alter	Podwójna częstość zdarzeń niepożądanych							
		alter	Zerowa częstość zdarzeń niepożądanych							

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna - min, maksymalna - max, alternatywna - alter)		Koszt wnioskowanej technologii (PLN)	Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN leku (PLN)							
					CER	BSC	CER	BSC									
Źródło wartości jakości życia w stanach zdrowia HS1-9	EQ-5D-5L polski zestaw wartości	alter	Gissen 2021 (EQ-5D-5L brytyjski zestaw wartości mapowany do EQ-5D-3L)														
		alter	Gissen 2021 (EQ-5D-5L brytyjski zestaw wartości)														
		alter	Gissen 2021 (EQ-5D-5L niemiecki zestaw wartości)														
		alter	Gissen 2021 (EQ-5D-5L hiszpański zestaw wartości)														
Wartości jakości życia zależne od kohorty leczenia	Tak	alter	Nie														
Zmniejszenie jakości życia rodzinnego opiekuna chorego, w zależności od stanu zdrowia chorego na podstawie, BSC																	
Zmniejszenie jakości życia rodzinnego opiekuna chorego oraz rodzeństwa chorego, w	redukcja 50% względem BSC	alter	takie same jak w kohorcie BSC														

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna - min, maksymalna - max, alternatywna - alter)		Koszt wnioskowanej technologii (PLN)	Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN leku (PLN)
					CER	BSC	CER	BSC		
zależności od stanu zdrowia chorego, CER										
Compliance CER										
		max	100,0%							
Kalkulacja liczby fiolek dotyczy	Rozkładu wieku	alter	Chorego w danym wieku							
Wastage leku	Nieuwzględnione w ramach kosztów płatnika publicznego	alter	Uwzględnione w ramach kosztów płatnika publicznego							
Koszt wszczepienia/wymiany urządzenia podającego lek do komory mózgowej (PLN)	20 666,72	max	22 464,39							
Częstość wymiany urządzenia podającego lek do komory mózgowej (1/rok)		min	0,25							
Koszt hospitalizacji, CER, dorośli (PLN/dobę)	930,24	min	202,08							
Koszt hospitalizacji, CER, dzieci (PLN/dobę)	1 031,20	min	202,08							
Koszt hospitalizacji, BSC, dorośli (PLN/dobę)	2 080,56	min	1 790,61							
		max	2 766,90							

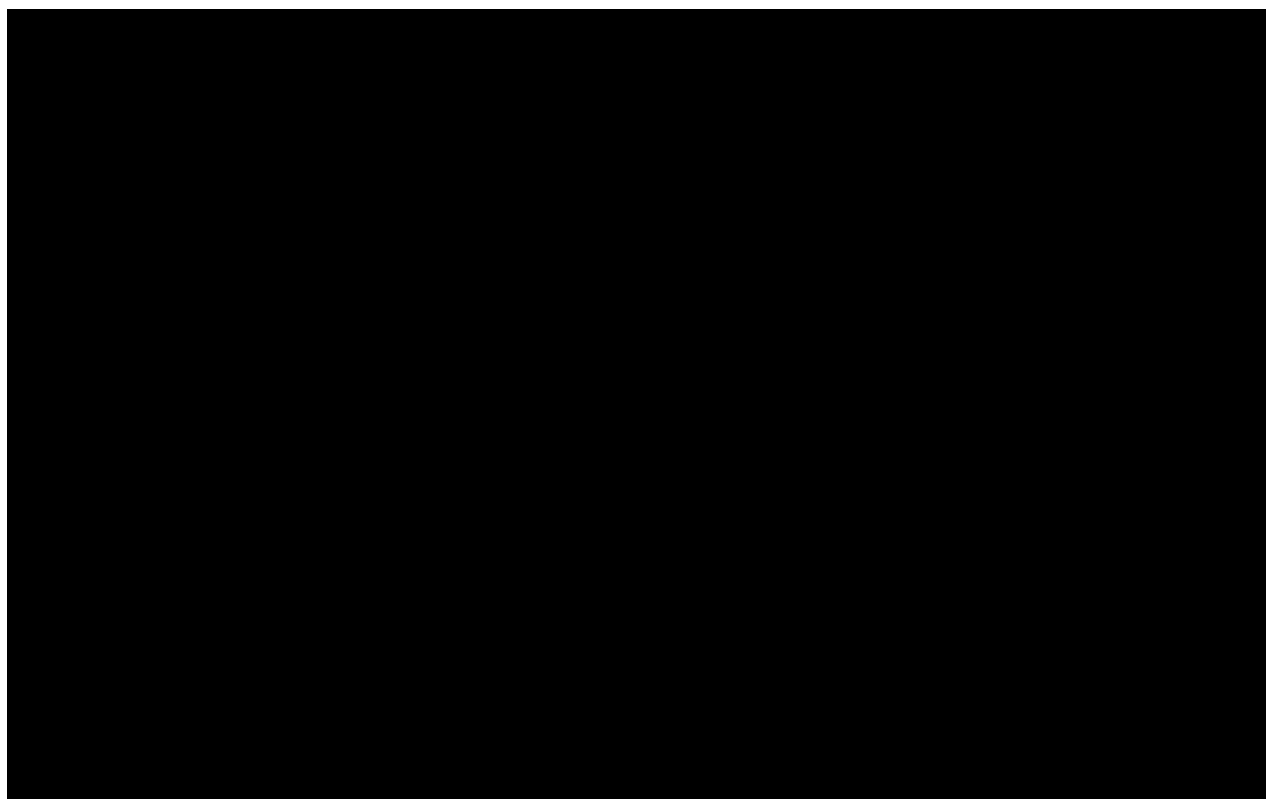
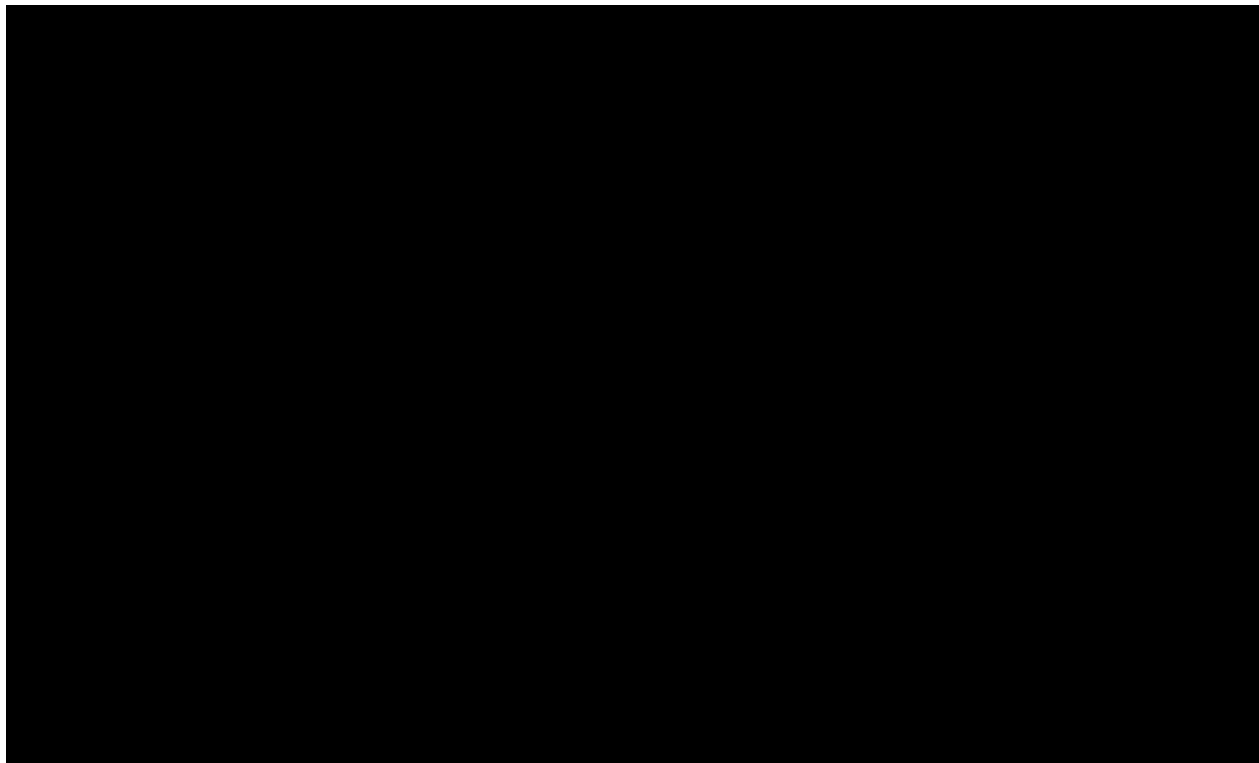
Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna - min, maksymalna - max, alternatywna - alter)		Koszt wnioskowanej technologii (PLN)	Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN leku (PLN)
					CER	BSC	CER	BSC		
Koszt hospitalizacji, BSC, dzieci (PLN/dobę)	3 400,26	max	3 431,96							
Odsetek chorych, którzy wymagają EKG podczas każdego podania CER	50%	max	0%							
		min	100%							
Koszt badania EKG (PLN)	87,89	min	77,34							
		max	98,44							
Koszt wizyty fizjoterapeutycznej (PLN)	58,50	min	45,70							
		max	71,30							
Koszt leczenia na Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii dla dorosłych (PLN/dobę)	6 241,13	min	1 566,59							
		max	8 925,68							
Koszt leczenia na Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii dla dzieci (PLN/dobę)	6 346,15	min	1 375,80							
		max	8 925,68							
Zużycie zasobów w stanach zdrowia przyjęte na podstawie										
Koszt wizyty u psychiatry dla dorosłych (PLN)	138,47	min	50,57							

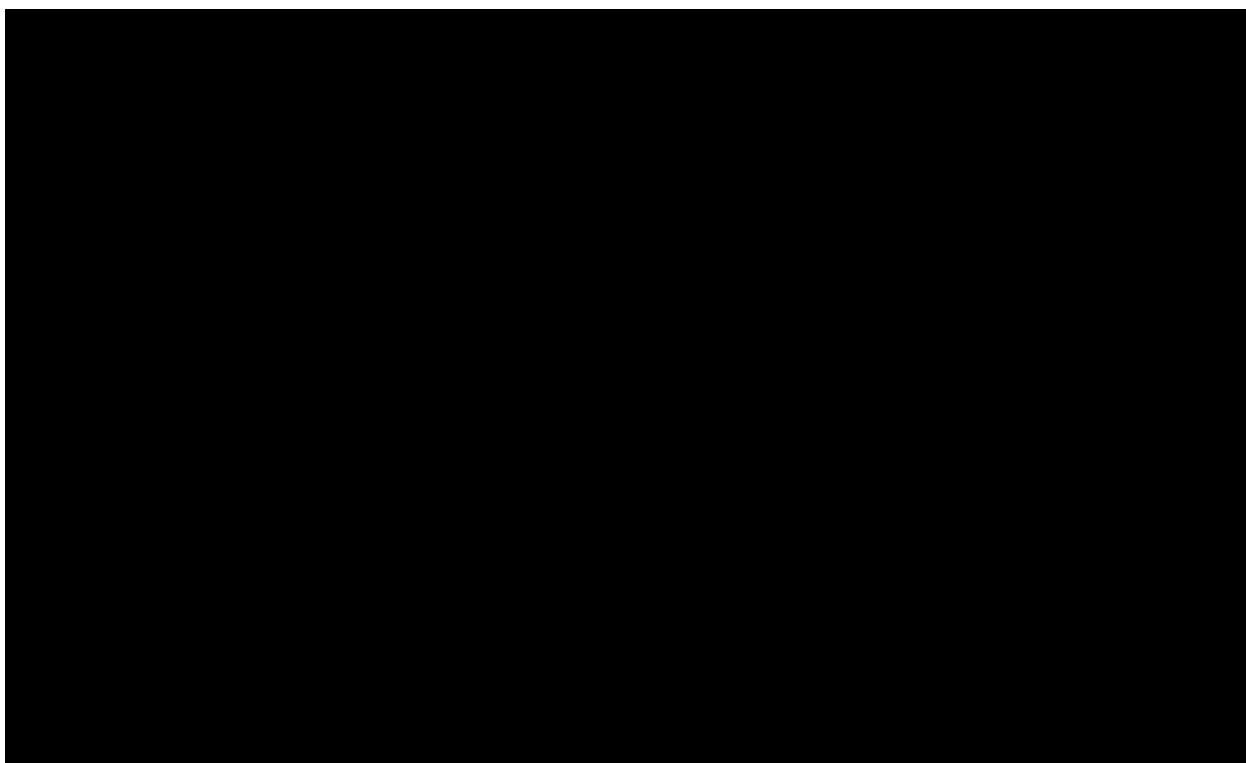
Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna - min, maksymalna - max, alternatywna - alter)		Koszt wnioskowanej technologii (PLN)	Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN leku (PLN)
					CER	BSC	CER	BSC		
		max	240,82							
Koszt wizyty u psychiatry dla dzieci (PLN)	173,44	min	57,14							
		max	259,73							
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowany na podstawie świadczeń	ambulatoryjnych	alter	leczenia szpitalnego							
Koszt zgłębnika do żywienia (jednorazowy koszt wstawienia) (PLN)	1 031,64	min	514,26							
		max	1 549,02							

Tabela 57.
Wyniki analizy kosztów-konsekwencji

Parametr	CER – wynik podstawowy	CER – wynik min	CER – wynik max	BSC – wynik podstawowy	BSC – wynik min	BSC – wynik max
Perspektywa płatnika publicznego						
Wynik zdrowotny LY (lata)						
Wynik zdrowotny QALY						
Całkowity koszt różniący (PLN)						
Koszt wynikający z ceny leku (PLN)						
Perspektywa wspólna						
Wynik zdrowotny LY (lata)						
Wynik zdrowotny QALY						
Całkowity koszt różniący (PLN)						
Koszt wynikający z ceny leku (PLN)						
Perspektywa społeczna						
Wynik zdrowotny LY (lata)						
Wynik zdrowotny QALY						
Całkowity koszt różniący (PLN)						
Koszt wynikający z ceny leku (PLN)						

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry / scenariusze przedstawione na poniższych wykresach.





W przypadku pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości, wnioskować należy, że ich zmiana wpływa na zmianę wartości współczynnika ICUR o mniej niż 10%.

10. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w celu określenia niepewności wyników analizy ekonomicznej należy przeprowadzić również wielokierunkową (probabilistyczną) analizę wrażliwości (AWW), w której uwzględnia się parametry, które mają potencjalnie największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej.

Zmienne użyte w wielokierunkowej analizie wrażliwości wraz z parametrami uwzględnionych rozkładów do modelowania zmienności, wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 58.
Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości

Zmienna		Wartość przyjęta w analizie podstawowej	Rozkład	Parametry rozkładu (Normalny / Dirichleta & Beta)		Źródło zmienności
				Średnia / alfa	SD / beta	
Wiek początkowy (lata)						
Wyjściowy rozkład stanów zdrowia	HS1					
	HS2					
	HS3					
	HS4					
	HS5					
	HS6					
	HS7					
	HS8					
	HS9					
Długość okresu wczesnej stabilizacji (lata)						
Wartości jakości życia w stanach zdrowia, kohorta CER	HS1					
	HS2					
	HS3					
	HS4					
	HS5					
	HS6					
	HS7					
	HS8					
	HS9					

Zmienna		Wartość przyjęta w analizie podstawowej	Rozkład	Parametry rozkładu (Normalny / Dirichleta & Beta)		Źródło zmienności
				Średnia / alfa	SD / beta	
Wartości jakości życia w stanach zdrowia, kohorta BSC	HS1					
	HS2					
	HS3					
	HS4					
	HS5					
	HS6					
	HS7					
	HS8					
	HS9					
Compliance CER						

Wyjściowy rozkład stanów zdrowia modelowano przy wykorzystaniu rozkładu Dirichleta, w celu zachowania stałej sumy odsetków chorych w stanach zdrowia HS1-9, równej 100%. Parametrem tego rozkładu jest wektor parametrów alfa (parametry skupienia), których liczba jest równa liczbie zmiennych określanych za pomocą tego rozkładu (9). Wartości parametrów alfa są równe liczbie chorych w danym stanie zdrowia.

Compliance CER modelowano za pomocą rozkładu beta. Parametrami tego rozkładu są parametry kształtu: alfa oraz beta. Rozkład Beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale, np. od 0 do 1, w porównaniu do rozkładu normalnego, który zwraca wartości nieograniczone. Ujemne lub większe niż 100% compliance nie miałyby sensu fizycznego.

Wartości przyjmowane przez pozostałe parametry modelowano przy wykorzystaniu rozkładu normalnego. Wykorzystano tutaj twierdzenie, że średnia wartość wielu zmiennych losowych ma rozkład normalny. Parametrami tego rozkładu są: średnia (wartość użyta w analizie podstawowej) oraz odchylenie standardowe; w przypadku niektórych parametrów konieczne było oszacowane odchylenia standardowego w oparciu o wartość minimalną i maksymalną (dolna i górna granica zakresu 95% CI).

W celu wyeliminowania błędów związanych z wylosowaniem nierealnych wartości przyjęto następujące założenia:

- ⊕ wartość jakości życia w stanach HS1-9 są nierosnące, tj. $QoL(HS1) \geq QoL(HS2) \geq QoL(HS3) \geq QoL(HS4) \geq QoL(HS5) \geq QoL(HS6) \geq QoL(HS7) \geq QoL(HS8) \geq QoL(HS9)$;
- ⊕ jakość życia chorego w dowolnym stanie zdrowia jest nie mniejszy niż -0,590 i nie większy niż 1,000 (wartości odpowiadające najgorszemu i najlepszemu możliwemu stanowi zdrowia, tj. stanowi 55555 i 11111, dla polskiego zestawu wartości EQ-5D-5L);
- ⊕ wiek początkowy oraz długość okresu wczesnej stabilizacji są nieujemne;
- ⊕ w przypadku wylosowania wartości niespełniających warunków opisanych w powyższych punktach, wartości te są losowane ponownie.

Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono 1 000 symulacji metodą Monte Carlo (przy użyciu programu MS Excel).

10.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

Średnie wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości (AWW) wykazały możliwość wystąpienia mniejszych efektów zdrowotnych, przy niższych kosztach, w porównaniu z analizą podstawową. Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatora przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 59.

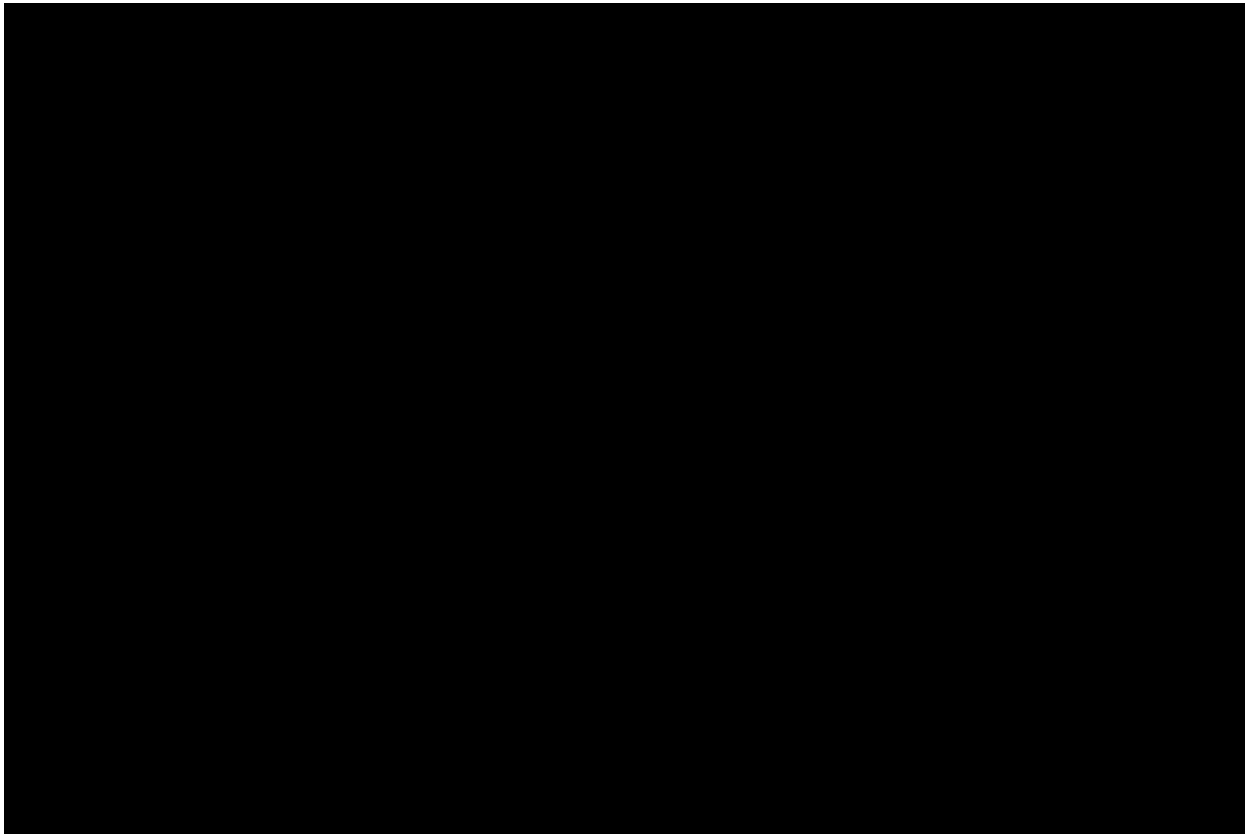
Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości - perspektywa płatnika publicznego

Kategoria	Inkrementalne koszty (PLN)	Inkrementalne QALY	ICUR (PLN/QALY)
Analiza podstawowa			2 117 084,31
Średni wynik AWW			
Dolna granica 95% przedziału ufności			
Górna granica 95% przedziału ufności			

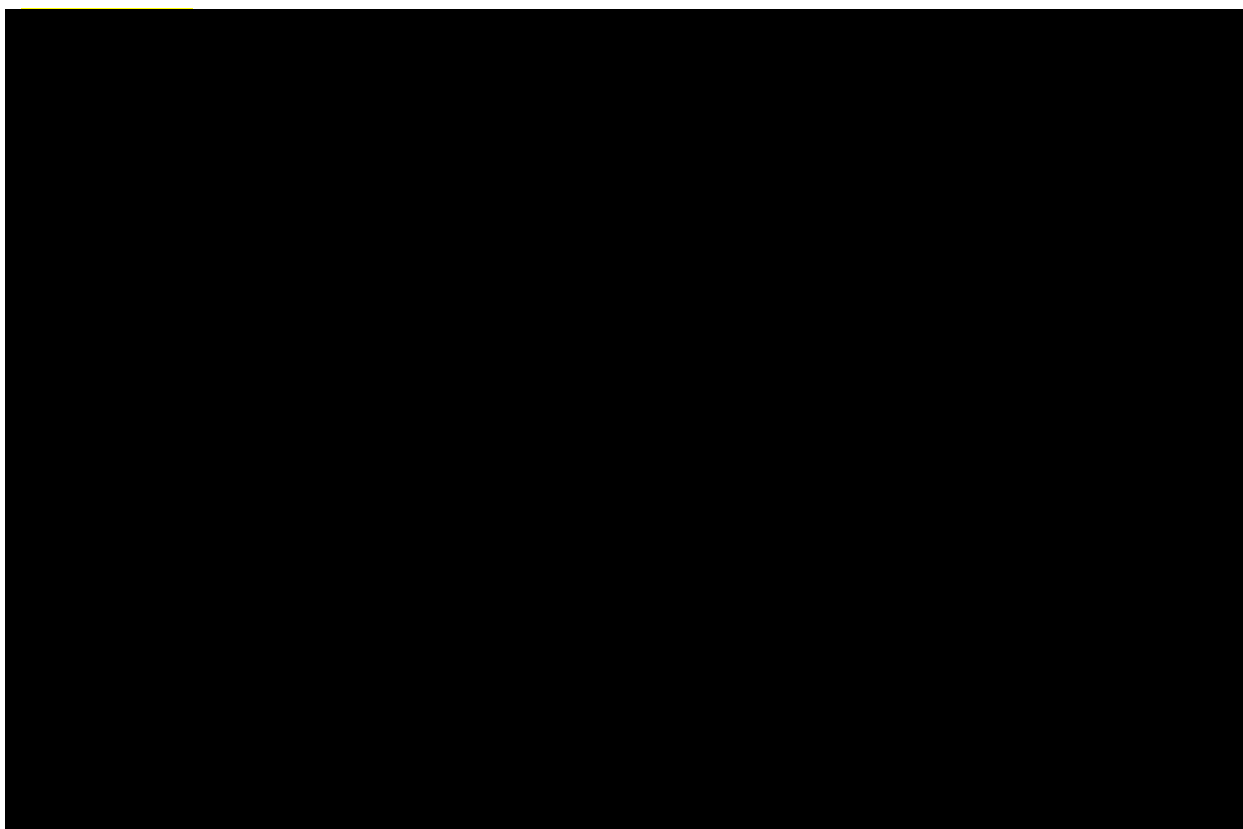
10.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

Na poniższych wykresach przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej

i komparatora, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji. Na wykresie zaznaczono również krzywą określającą próg opłacalności. Na poniższym wykresie widać, że terapia cerliponazą alfa przy [REDACTED] kosztach pozwala na osiągnięcie [REDACTED] efektów zdrowotnych, niż terapia komparatorem.



Na poniższych rysunkach przedstawiono krzywe opłacalności (CEAC), określające z jakim prawdopodobieństwem technologia będzie technologią efektywną kosztowo. Prawdopodobieństwo tego, że technologia będzie kosztowo efektywna (poniżej progu opłacalności 244 821 PLN/QALY) dla technologii wnioskowanej wynosi [REDACTED] w perspektywie płatnika publicznego.



11. Walidacja modelu

W celu ujawnienia potencjalnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 9.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* walidacja modelu powinna składać się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

11.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzono, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY).

Testowano zatem następujące parametry oraz wartości skrajne:

- koszt leku BRINEURA® - 0 PLN;
- wartość jakości życia w stanie HS3 (w kohorcie CER i BSC) – 0,00;
- wartość jakości życia w stanie HS3 (w kohorcie CER i BSC) – 1,00;
- średni wiek początkowy – 50 lat;
- śmiertelność ze względu na chorobę, zaburzenia neurologiczne, infekcje oraz śmiertelność ogólna – brak.

Potwierdzono, że wartości testowane w ramach walidacji skutkują uzyskaniem oczekiwanych wyników w modelu.

W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu. Rozważono następujące równania (w ramach wszystkich ramion w modelach):

- ⊗ odsetek żywych chorych leczonych cerliponazą alfa + odsetek żywych chorych leczonych najlepszym leczeniem wspomagającym + odsetek chorych w stanie zgon = 1;
- ⊗ odsetek chorych w stanie HS1 + odsetek chorych w stanie HS2 + odsetek chorych w stanie HS3 + odsetek chorych w stanie HS4 + odsetek chorych w stanie HS5 + odsetek chorych w stanie HS6 + odsetek chorych w stanie HS7 + odsetek chorych w stanie HS8 + odsetek chorych w stanie HS9 + odsetek chorych w stanie zgon = 1;
- ⊗ odsetek chorych ze stabilizacją + odsetek chorych bez stabilizacji = 1.

W ramach walidacji wszystkie powyższe równania zostały spełnione.

11.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonuje się porównania modelu opisywanego w analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach niniejszej analizy dla populacji wskazanej we wniosku (rozdział 15.2.) odnaleziono 4 analizy ekonomiczne (*NICE 2018*, *NICE 2026*, *CADTH 2019* oraz *Gutić 2023*) w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji. Wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 60.

Wyniki analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego

Parametr	CER	BSC	Inkrementalne
Gutić 2023			
Koszty całkowite (PLN*)	18 563 921	227 873	18 336 048
QALY	7,28	5,67	1,61
ICUR (PLN*/QALY)	11 934 605		
CADTH 2019 (analiza podstawowa)			
Koszty całkowite (PLN**)	68 078 280	821 327	67 256 953
LY	22,57	4,94	17,63
QALY	9,62	-0,56	10,19
ICUR (PLN**/QALY)	6 603 121		
CADTH 2019 (reanaliza weryfikacyjna)			
Koszty całkowite (PLN**)	28 028 497	816 102	27 212 395
QALY	6,25	1,90	4,35
ICUR (PLN**/QALY)	6 267 386		
NICE 2018			
Koszty całkowite (PLN***)	b.d.	736 709	b.d.

Parametr	CER	BSC	Inkrementalne
LY	45,01	4,97	40,04
QALY	29,45	-0,97	30,42
ICUR (PLN/QALY)	b.d.		
NICE 2026			
Koszty całkowite (PLN)	b.d.	b.d.	b.d.
LY	22,78	5,37	17,41
QALY	17,07	-0,28	17,35
ICUR (PLN/QALY)	b.d.		

*wyniki kosztowe podano przy uwzględnieniu kursu 0,0362 PLN = 1 RSD z dnia 30.04.2026 r.

**wyniki kosztowe podano przy uwzględnieniu kursu 3,645 PLN = 1 USD z dnia 30.04.2026 r.

***wyniki kosztowe podano przy uwzględnieniu kursu 4,917 PLN = 1 GBP z dnia 30.04.2026 r.

Zestawienie odnalezionych analiz ekonomicznych i porównanie z niniejszą analizą zestawiono poniżej. Tożsame cechy analiz z niniejszą analizą, zaznaczano jako „✓”.

Tabela 61.

Porównanie parametrów analiz odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego z niniejszą analizą

Parametr	Niniejsza analiza	Gutić 2023	CADTH 2019	NICE 2018	NICE 2026
Analiza	CUA	✓	✓	✓	✓
Model	Markowa	Symulacyjny	✓	✓	✓
Stany zdrowia	HS1-9 ██████████ ██████████ ██████████ ██████████	zdiagnozowana CLN2 + zgon			
Populacja	chorzy z CLN2	✓	✓	✓	✓
Charakterystyka chorych	początkowy wiek i rozkład stanów zdrowia z badania 190-203 (<3 lata ██████████ ██████████ ██████████	chorzy obu płci, w każdym wieku, z postępującą chorobą CLN2			
Interwencja i komparator	CER (300 mg co 2 tygodnie, dot. chorych w wieku ≥2 lata) vs BSC	✓	✓	✓	✓
Perspektywa	płatnika publicznego, wspólna i społeczna	płatnika publicznego w Serbii	płatnika publicznego w Kanadzie	płatnika publicznego w Wielkiej Brytanii, społeczna	
Horyzont czasowy	dożywotni (████ lat)	40 lat			
Długość cyklu	2 tygodnie	1 miesiąc	✓	✓	✓
Wartości QoL dla stanów zdrowia i zdarzeń związanych z CLN2	██████████ ██████████ mapowanie w oparciu o polskie tablice wartości (Golicki 2019)	dane literaturowe (Gissen 2021, Vergeer 2019, Chittrakul 2020, Varni 2019, Marciano 2018, Rowen 2015, Lloyd 2008)			

Parametr	Niniejsza analiza	Gutić 2023	CADTH 2019	NICE 2018	NICE 2026
Obniżenie jakości życia opiekunów i rodzeństwa	tak (perspektywa społeczna; wartości na podstawie <i>ICON 2016</i>); nie (inne perspektywy)	nie	opiekunów	✓	✓
Stabilizacja choroby	wczesna + okres spowolnionej progresji	b.d.	✓	✓	✓
Dodatkowe symptomy związane z CLN2	utrata wzroku, epilepsja, przewlekłe napady padaczkowe, ból, dystonia, mioklonie, żywienie z wykorzystaniem zgłębnika	utrata wzroku, epilepsja, brak koordynacji motorycznej prowadzący do upadków, niewyraźna mowa, nienormalne zachowanie, demencja	utrata wzroku, epilepsja, ból, dystonia, mioklonie, żywienie z wykorzystaniem zgłębnika	utrata wzroku, epilepsja, ból, dystonia, mioklonie, żywienie z wykorzystaniem zgłębnika	✓
Efektywność kliniczna - źródło przejść między stanami HS1-7		n/d (brak stanów HS)			
Efektywność kliniczna - źródło przejść między stanami HS7-9		n/d (brak stanów HS)			
Efektywność kliniczna - śmiertelność		b.d.			
Efektywność kliniczna - źródło częstości symptomów związanych z CLN2		dane literaturowe (<i>Lewis 2020, Nickel 2018, Steinfeld 2002, Pérez-Poyato 2013</i>)			
Warunek dyskontynuacji CER		b.d.	ML = 0 (ML ≤ 1 i ML ≤ 2 testowane w AW)	✓	✓

Parametr	Niniejsza analiza	Gutić 2023	CADTH 2019	NICE 2018	NICE 2026
Kategorie kosztowe	koszty leków, podania leków, monitorowania w programie lekowym, stanów zdrowia, leczenia zdarzeń niepożądanych, symptomów związanych z CLN2	koszty leków, symptomów związanych z CLN2	koszty leków, podania leków, stanów zdrowia, leczenia zdarzeń niepożądanych, symptomów związanych z CLN2, utraty produktywności opiekunów	koszty leków, podania leków, stanów zdrowia, leczenia zdarzeń niepożądanych, symptomów związanych z CLN2, utraty produktywności opiekunów	koszty leków, podania leków, stanów zdrowia, leczenia zdarzeń niepożądanych, symptomów związanych z CLN2
Dyskontowanie	5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych	3,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych	1,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych	1,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych	3,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych
Dodatkowe podobieństwa z niniejszą analizą					

11.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonuje się oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi bądź wynikami badań. Ze względu na zastosowane podejście do modelowania i ograniczone długookresowe dowody dotyczące leczenia z wykorzystaniem CER, nie jest możliwe ustalenie, czy wyniki analizy uzyskane w ramieniu CER są porównywalne z wynikami uzyskiwanymi w praktyce klinicznej. Biorąc jednak pod uwagę fakt, że dostępne są rezultaty długookresowych badań dla naturalnego przebiegu choroby, porównano wyniki analizy uzyskane w ramieniu BSC z wynikami uzyskiwanymi w przypadku naturalnego przebiegu choroby.

W ramach kalkulacji wykonanych w modelu ekonomicznym oszacowano, że w przypadku chorego trafiającego do modelu w wieku [REDACTED] oczekiwana pozostała długość życia wynosi ok. [REDACTED] lat życia w ramieniu BSC (Tabela 62.), co daje przewidywaną całkowitą długość życia ok. [REDACTED] lat. Biorąc pod uwagę fakt, że przeciętna długość życia chorych z CLN2 niepoddanych aktywnej terapii CER mieści się w przedziale od 8 do 12 lat [Analiza problemu decyzyjnego], można stwierdzić, że [REDACTED]

[REDACTED]. Ponadto, według przeprowadzonego w Brazylii panelu eksperckiego (n=9) zgon chorego z CLN2 następuje najczęściej około 10 roku życia (89% zgodności ekspertów) [Sampaio 2023].

Ponadto, w ramach walidacji zewnętrznej sprawdzono, czy [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] Poniższe wyniki modelu dla kohorty BSC potwierdzają te założenia.

Tabela 62.
Niedyskontowane lata życia uzyskane w analizie podstawowej

Niedyskontowane lata życia	BSC	CER
W stanie HS1		
W stanie HS2		
W stanie HS3		
W stanie HS4		
W stanie HS5		
W stanie HS6		
W stanie HS7		

Niedyskontowane lata życia	BSC	CER
W stanie HS8		
W stanie HS9		
Niedyskontowane lata życia		

12. Ograniczenia

Ograniczenia modelowania efektywności klinicznej

Porównanie danych z badań klinicznych dla kohorty CER z populacją historyczną dla kohorty BSC jest rezultatem braku danych klinicznych z porównań bezpośrednich. W celu zmniejszenia związanej z tym niepewności w analizie wrażliwości testowano alternatywne warianty charakterystyki modelowanej populacji oraz efektywności klinicznej CER i BSC.

Biorąc pod uwagę objawy oraz progresywny charakter choroby założono, że leczenie chorego powinno trwać przez całe życie. W związku z tym w niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy niż uwzględniony w badaniach horyzont czasowy (dożywotni). Wiąże się to z niepewnością.

[REDACTED]

[REDACTED] Jeżeli leczenie zostanie przerwane, wówczas założono konserwatywnie, że chorzy utracą efektywność kliniczną leku BRINEURA® i od następnego cyklu modelu będą przechodzić zgodnie z macierzą przejść zastosowaną do ramienia BSC.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Okres badań klinicznych jest również zbyt krótki, by jednoznacznie stwierdzić wpływ terapii na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego chorych, co wiąże się z niepewnością dotyczącą wydłużonego przeżycia chorych leczonych terapią CER, w porównaniu z BSC. Jednakże biorąc pod uwagę utrzymującą się skuteczność leczenia (wynik w skali ML), hamującą rozwój niepełnosprawności, należy przypuszczać, iż jego wieloletnie stosowanie przyczyni się do wydłużenia czasu przeżycia całkowitego oraz utrzymania wyższej sprawności i jakości życia przez dłuższy czas u chorych. Przypuszczenia możliwych korzyści CER w zakresie przeżycia przytaczają również eksperci kliniczni, z którymi konsultował się zespół CADTH [CADTH 2019].

Kolejnym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak możliwości dokładnego odzwierciedlenia w modelu ekonomicznym kryteriów wyłączenia z leczenia z projektu *Programu lekowego*. Przyjęcie dyskontynuacji w przypadku osiągnięcia wyniku ML 0 powinno być jednak najbliższe realizacji tych kryteriów, z uwagi na m.in. opinię polskich ekspertów w *Badaniu ankietowym* oraz odnalezionych zagranicznych wytycznych i raportów. Dodatkowo, w analizie wrażliwości testowano arbitralnie wariant dyskontynuacji CER w przypadku osiągnięcia wyniku ML 1 oraz wariant braku dyskontynuacji CER, tj. dyskontynuacja jest jednoznaczna ze zgonem chorego. Ponadto, kryteria kwalifikacji do programu lekowego, pozwalają choremu, który

dyskontynuował leczenie z powodu braku skuteczności leczenia, ponowne zakwalifikowanie się do leczenia w Programie lekowym (o ile nie chory przekracza wieku <18 lat). Biorąc pod uwagę skuteczność terapii CER, w efekcie której tylko niewielki odsetek chorych (po 18. roku życia) będzie doświadczał utrzymującego się spadku wyniku w skali CLN2 ML, nie należy spodziewać się istotnego wpływu tego kryterium na wyniki analizy kosztów-opłacalności.

Ograniczenia oryginalnego modelu

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ograniczenia charakterystyki chorych

Przyjęcie charakterystyki modelowanych chorych na podstawie kohorty najmłodszych chorych (<3 lat) w badaniu klinicznym 190-203 uznano za najbardziej wiarygodne. W kontekście niniejszej analizy wykorzystano dane najbardziej odpowiednie dla populacji nowo diagnozowanych chorych, z uwagi na to, że w przyszłości chorzy rozpoczynający leczenie cerliponazą alfa w Polsce będą chorymi z nowo zdiagnozowaną CLN2. W analizie wrażliwości testowano dodatkowo inne warianty wieku początkowego i początkowego rozkładu stanów zdrowia modelowanych chorych.

Założenie równomiernego rozkładu płci chorych wynika z braku wpływu płci na prawdopodobieństwo zachorowania na CLN2 wg zagranicznych ekspertów klinicznych. Założenie to przyjęto również w analizach *NICE 2018* i *NICE 2026*.

Ograniczenia modelowania QoL

Wartości jakości życia przypisane do stanów zdrowia HS zostały określone na podstawie najlepszych dostępnych danych, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramach obniżenia jakości życia ze względu na występowanie zdarzeń niepożądanych arbitralnie przyjęto, że nadwrażliwość, ból głowy, wymioty, niedokrwistość, pleocytoza, wysypka oraz infekcje związane z urządzeniem podającym CER trwają średnio 1 dobę.

W niniejszej analizie uwzględniono możliwość oszacowania jakości życia opiekunów oraz rodzeństwa chorych na CLN2 (perspektywa społeczna).

Ograniczenia modelowania symptomów związanych z CLN2

W niniejszej analizie, tak jak w raporcie *CADTH 2019*, wykorzystano inne częstości występowania symptomów związanych z CLN2 w kohorcie CER, niż w kohorcie BSC. Grupa CADTH kwestionowała tę decyzję, podkreślając, że nie ma dowodów z badań klinicznych dot. zmniejszenia częstości symptomów CLN2 wśród chorych leczonych CER vs BSC w obrębie danego stanu zdrowia HS.

Założono arbitralnie, że u chorych wymagających żywienia z wykorzystaniem zgłębnika, zgłębnik jest wymieniany co 2 lata.

W kontekście utraty wzroku u chorych z CLN2 założono, że utrata wzroku wzrasta liniowo wraz z wiekiem, od 0% w wieku 6 lat do 100% (całkowitej utraty wzroku) w wieku 20 lat, zgodnie z modelowaniem mnożnika jakości życia z powodu utraty wzroku (zmniejszanie mnożnika o 0,01 rocznie od 6 roku życia do 0,87 dla 20 roku życia) wykorzystanym w analizach *NICE 2018* i *NICE 2026*.

Inne ograniczenia

Modelowanie efektów zdrowotnych dla CER zostało oparte o najbardziej wiarygodne źródła danych

W przypadku oszacowań poszczególnych kategorii kosztowych przedstawionych w rozdziale 6., które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki, przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy. Warto jednak zauważyć, że [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki, przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy.

13. Podsumowanie i wnioski końcowe

W przeprowadzonej analizie wykazano, że koszt dodatkowego roku życia skorygowanego jakością uzyskany przy zastosowaniu leku BRINEURA® zamiast samej terapii najlepszym leczeniem wspomagającym, jest wyższy od obowiązującego obecnie progu opłacalności. Należy jednak stwierdzić, że zastosowanie wnioskowanej terapii zamiast komparatora jest opcją terapeutyczną przynoszącą

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Obecnie praktyką kliniczną stosowaną w Polsce u chorych z CLN2 jest leczenie objawowe, wspomagające oraz paliatywne, szeroko rozumiane jako BSC. Terapia ta nie prowadzi do wyleczenia, utrzymania ani spowolnienia postępu choroby, a jedynie do złagodzenia występujących tymczasowo objawów, ze szczególnym nakierowaniem na objawy padaczkowe, objawy związane z mioklonią, spastycznością, dystonią i bólem, utratę funkcji motorycznych oraz problemy z przyjmowaniem pokarmów i konieczność aspiracji (gastrostomia). W przypadku leczenia BSC choroba postępuje w szybkim tempie, a chorzy są unieruchomieni w łóżku zazwyczaj już w wieku 6 lat. Niepełnosprawność spowodowana chorobą jest znaczna, a przeciętna długość życia mieści się w przedziale od 8 do 12 lat.

W krańcowym stadium choroby stosuje się leczenie paliatywne. Zgodnie z wynikami badań klinicznych BRINEURA® istotnie opóźnia progresję choroby, względem chorych leczonych BSC, a nawet może zatrzymać jej progresję.

Lek BRINEURA® stanowi przełom w praktyce klinicznej u chorych z CLN2 na całym świecie. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują jednoznacznie na klinicznie istotny wpływ terapii CER na spowolnienie progresji choroby, co wykazano na podstawie poprawy funkcji motorycznych i językowych oraz wydłużenia przeżycia.

Warto również podkreślić, iż dane kliniczne dla leku BRINEURA® obejmują okres [REDACTED]. Biorąc pod uwagę utrzymującą się w tym okresie skuteczność leczenia, hamującą rozwój niepełnosprawności, jak również bezpieczeństwo terapii i niską śmiertelność, należy oczekiwać, iż jego wieloletnie stosowanie przyczyni się do wydłużenia u chorych czasu przeżycia całkowitego oraz utrzymania wielofunkcyjności, niezależności i wyższej jakości życia przez dłuższy czas.

Dodatkowo, ograniczenie progresji CLN2 poprzez stosowanie leku BRINEURA® zmniejsza obciążenie rodziców, opiekunów i rodzeństwa chorych oraz ma pozytywny wpływ na następujące dziedziny niezwiązane ze zdrowiem: relacje rodzinne i społeczne, wpływ emocjonalny i psychiczny choroby, edukacja i interakcje społeczne chorego, finanse rodziny (Analiza problemu decyzyjnego).

Biorąc pod uwagę ultra-rzadkie wskazanie do stosowania leku BRINEURA®, wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia w modyfikowaniu przebiegu choroby oraz brak alternatywnego leczenia, finansowanie cerliponazy alfa z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne.

Finansowanie cerliponazy alfa u chorych z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2 przyczyni się do wprowadzenia nowego i jedyne standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu wnioskowanej populacji docelowej.

14. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny przedstawiony w rozdziale 15.2. W przeglądzie odnaleziono 4 publikacje prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym: *NICE 2018*, *NICE 2026*, *CADTH 2019* oraz *Gutić 2023*. Szczegóły dotyczące metodyki powyższych analiz oraz ich podobieństwa i różnice, względem niniejszej analizy, przedstawiono w rozdziale 11.2.

Wyniki odnalezionych analiz wskazują na przewagę cerliponazy alfa względem najlepszego leczenia wspomagającego w kontekście przeżycia skorygowanego o jakość, w wysokości od 1,61 (*Gutić 2023*) do 30,42 (*NICE 2018*) inkrementalnych QALY, [REDACTED]. Inkrementalny całkowity koszt terapii CER wynosi natomiast od ok. 18,3 mln PLN (*Gutić 2023*) do 67,2 mln PLN (analiza podstawowa *CADTH 2019*), [REDACTED]. Ponadto, we wszystkich analizach ekonomicznych większość kosztów generowanych w kohorcie CER wynika z kosztu cerliponazy alfa.

W analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną i zewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości wraz z analizą scenariuszy, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu (dotyczy to zarówno wskaźnika opłacalności jakim jest ICUR jak i cen progowych wnioskowanej technologii medycznej).

Analizy ekonomiczne sierocych produktów leczniczych, takich jak BRINEURA®, skutkują wyższymi wskaźnikami kosztów-użyteczności, niż w przypadku powszechnie stosowanych technologii, z wielu powodów [Landa 2009]. Obejmują one wysokie koszty generowane przez obszar R&D, wysokie koszty (w przeliczeniu na chorego) wstępnych badań, znaczący i szkodliwy wpływ stałych stóp dyskontowych oraz większą niepewność związaną z długoterminową skutecznością i wynikami w zakresie jakości życia ze względu na rzadkość choroby i niewielką liczbę chorych mogących uczestniczyć w badaniach klinicznych. Wskaźniki kosztów-użyteczności wielokrotnie przekraczające próg opłacalności dotyczą szczególnie chorób ultra-rzadkich ze względu na ograniczenia związane z gromadzeniem danych w bardzo małych populacjach oraz duży wpływ niepewności danych na modelowanie.

Ponadto, stosowanie najlepszej opieki wspomagającej jest ukierunkowane nie na podstawową przyczynę choroby, a na doraźne łagodzenie objawów i powikłań. Porównanie innowacyjnego, zaawansowanego technologicznie leczenia z leczeniem BSC stanowi wyzwanie dla każdej oceny efektywności kosztowej ze względu na niski koszt komparatora. Dlatego też nie oczekuje się, żeby koszty CER vs BSC były zbliżone w okresie aktywnej terapii.

Rozwiązanie problemu CLN2 wymaga kompleksowego podejścia, które uwzględnia rzadkość występowania choroby, wysokie niezaspokojone potrzeby medyczne i pilną potrzebę jak najwcześniejszej interwencji. Podczas gdy ograniczenia i wyzwania związane z gromadzeniem danych oraz niepewność (m.in. co do długoterminowej skuteczności analizowanej interwencji medycznej) są nieodłączne w badaniach nad chorobami ultrarzadkimi, znaczne obciążenie chorobą i niekwestionowany potencjał nowych terapii poprawiających wyniki zdrowotne chorych powinny przesądzić o słuszności przyjęcia tych terapii. Należy skupić się na wieloaspektowych korzyściach klinicznych, jakie terapia lekiem BRINEURA® może zaoferować, w szczególności w zakresie spowolnienia progresji choroby, wydłużenia przeżycia, utrzymania jakości życia, funkcji motorycznych, językowych i wzrokowych oraz częstości napadów drgawkowych na najlepszym możliwym poziomie. Warto również podkreślić znaczny wpływ postępującej choroby CLN2 na zmniejszenie jakości życia opiekunów rodzinnych i rodzeństwa chorego.

W oparciu o przedstawione powody, nie należy oczekiwać wyników opłacalności mieszczących się poniżej progu opłacalności (definiowanego na poziomie równym trzykrotnej wartości PKB per capita za jednostkę efektu zdrowotnego). W innym przypadku dostęp chorych do skutecznego leczenia przy pomocy leków innowacyjnych może pozostać poważnie ograniczony. W takim przypadku chorym z CLN2 zostałaby odebrana opcja leczenia, która rozwiązuje istotną lukę terapeutyczną i jest ukierunkowana na podstawową genetyczną przyczynę choroby, wpływając zarówno na jakość życia chorych, jak i zdrowie publiczne.

15. Załączniki

15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej włączano badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** chorzy z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

15.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania zaprezentowaną w tabeli poniżej. Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 63.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
1	"quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR HRQoL OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR SG OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D OR HUI OR "health utilities index" OR SF6D OR SF-6D	818 917
2	"Neuronal Ceroid-Lipofuscinoses" OR "Neuronal Ceroid Lipofuscinoses" OR "Neuronal Ceroid-Lipofuscinosis" OR "Neuronal Ceroid Lipofuscinosis" OR "Ceroid Storage Disease" OR "Ceroid Storage Diseases" OR "Lipofuscin Storage Disease" OR "Lipofuscin Storage Diseases" OR "Jansky-Bielschowsky Disease" OR "Jansky Bielschowsky Disease" OR "Batten Disease" OR CLN OR CLN2	5 813
3	#1 AND #2	94

Data ostatniego wyszukiwania: 29.04.2026 r.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach włączonych do *Analizy klinicznej*.

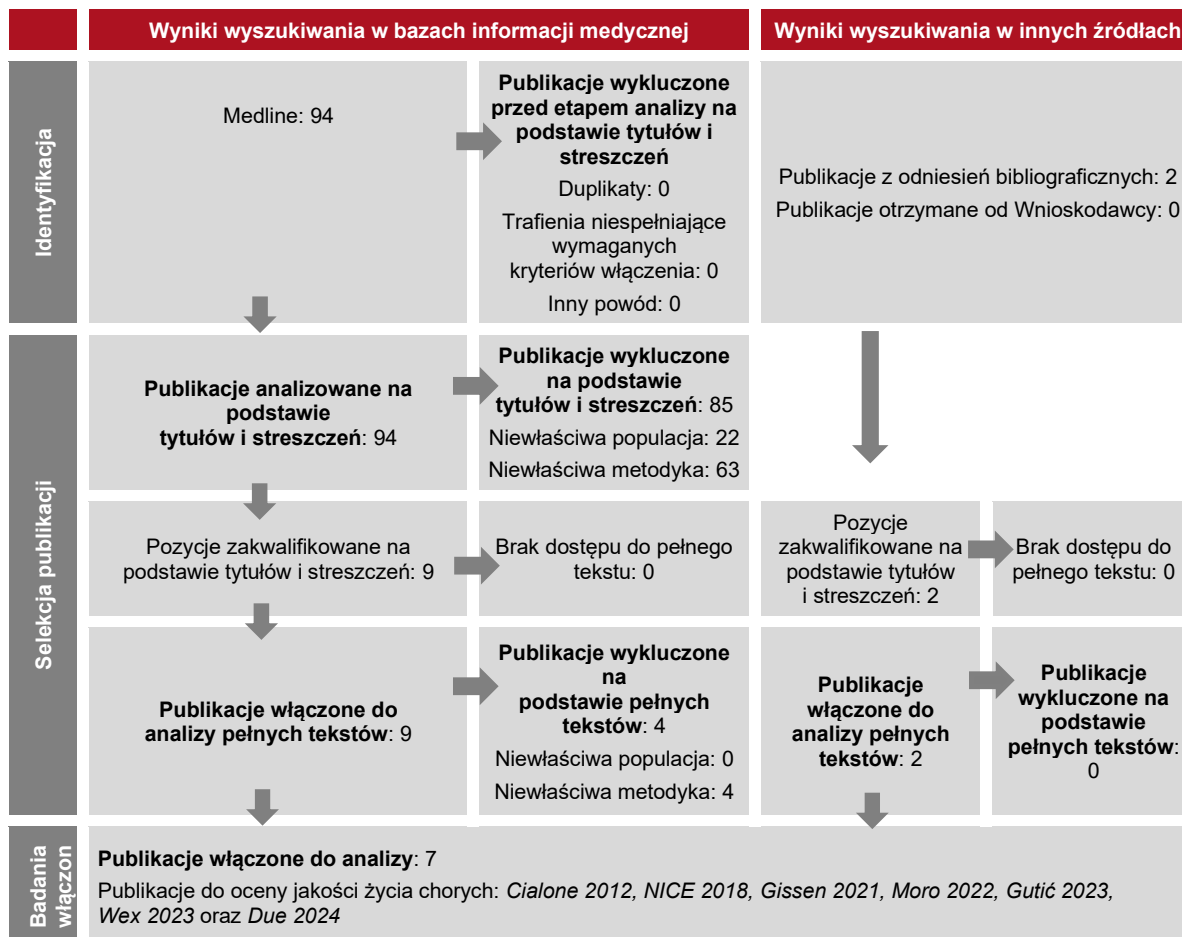
15.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na *diagramie PRISMA*, przedstawionym poniżej.

Rysunek 11.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



15.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 94 publikacje w formie tytułów i abstraktów. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 9 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 7 publikacji do oceny jakości życia chorych.

15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 7 publikacji do oceny jakości życia chorych: *Cialone 2012*, *NICE 2018*, *Gissen 2021*, *Moro 2022*, *Gutić 2023*, *Wex 2023* oraz *Due 2024*.

Wyłącznie w publikacji *Gissen 2021* oraz raporcie *NICE 2018* przedstawiono wartości jakości życia uwzględnionych stanów zdrowia (HS1-9) choroby CLN2. W publikacji *Gutić 2023* przedstawiono wartość obniżenia jakości życia w przypadku utraty wzroku u chorych z CLN2. Natomiast publikacja *Wex 2023* wykazuje, że znaczne spowolnienie progresji choroby, tj. zmniejszenie po 48 tygodniach wyniku w skali ML o średnio (SD) 0,14 (0,26) punktu (w porównaniu z kohortą kontrolną, u której zaobserwowano zmniejszenie po 48 tygodniach wyniku w skali ML o średnio (SD) 1,24 (1,02) punktu), wpływa na polepszenie jakości życia chorych (wyniki w skali PedsQL oraz skali CLN2 QoL). Publikacje *Cialone 2012*, *Moro 2022* oraz *Due 2024* zostały włączone w celu zwalidowania wpływu CLN2 na jakość życia chorych, natomiast nie znajdują one zastosowania w oszacowaniu wartości jakości życia chorych z CLN2.

Tabela 64.

Wartości jakości życia określone na podstawie badań odnalezionych w przeglądzie systematycznym

Autor badania i rok publikacji	Kwestionariusz	Stan zdrowia / Średni wynik w skali ML	Wartość użyteczności (SD)	Liczba badanych	Kohorta badanych
Cialone 2012	PedsQL funkcjonowanie fizyczne	Młodzieńcza neuronalna ceroidolipofuscynozą	28,09 (28,46)	22	Dziewczynki (16,3 ±4,4 lat)
	PedsQL funkcjonowanie społeczne		37,5 (22,29)		
	PedsQL funkcjonowanie emocjonalne		57,27 (25,06)		
	PedsQL funkcjonowanie szkolne		51,9 (20,77)		
	PedsQL funkcjonowanie fizyczne		49,37 (31,25)	27	Chłopcy (14,4 ±6,1 lat)
	PedsQL funkcjonowanie społeczne		48,08 (18,77)		
	PedsQL funkcjonowanie emocjonalne		64,26 (20,27)		
	PedsQL funkcjonowanie szkolne		55,63 (23,79)		
		HS1	0,916	23	

Autor badania i rok publikacji	Kwestionariusz	Stan zdrowia / Średni wynik w skali ML	Wartość użyteczności (SD)	Liczba badanych	Kohorta badanych
NICE 2018	PedsQL zmapowany do EQ-5D	HS2	0,820	23	chorzy otrzymujący cerliponazę alfa w badaniu 190-201/202; wartości jakości życia przypisane do chorych w kohorcie CER oraz BSC
		HS3	0,719	23	
		HS4	0,722	23	
		HS5	0,645	23	
		HS6	0,529	23	
		HS7	0,353	23	
		HS8	0,118	23	
		HS9	0,000	23	
Gissen 2021	EQ-5D	rozdział 5.4.		8	Eksperti kliniczni
Moro 2022	Kwestionariusz autorski	Brak napadów padaczkowych	1,2 (0,91)	4 009	Dorośli z populacji ogólnej Wielkiej Brytanii
		Kontrolowane napady padaczkowe	0,79 (n/d*)		
		Częste napady padaczkowe	0,49 (0,02)		
Gutić 2023	EQ-5D	CLN2 bez dodatkowych objawów	1,00	8	Gissen 2021
	HUI-3	Obniżenie QoL - epilepsja	0,11 (0,02)	237	zespół stwardnienia guzowego (Vergeer 2019)
	SF-36 zmapowany do EQ-5D	Obniżenie QoL - brak koordynacji motorycznej prowadzący do upadków	0,042 (0,004)	72	osoby starsze (Chittrakul 2020)
	PedsQL zmapowany do EQ-5D	Obniżenie QoL - niewyraźna mowa	0,149 (0,03)	305	dzieci, młodzież i młodzi dorośli z Neurofibromatozą typu 1 (Varni 2019)
	PedsQL zmapowany do EQ-5D	Obniżenie QoL - nienormalne zachowanie	0,104 (0,014)	88	dzieci i młodzież z dysfunkcją dolnych dróg moczowych (Marciano 2018)
	DEMQOL-U TTO	Obniżenie QoL - demencja	0,131 (0,012)	149	Chorzy na demencję (Rowen 2015)
	Mieszany model SG na bazie EQ-5D, HUI-3 i VFQ-25	Obniżenie QoL - utrata wzroku	0,244 (0,025)	245	Chorzy na cukrzycę z/bez retinopatii (Lloyd 2008)

Autor badania i rok publikacji	Kwestionariusz	Stan zdrowia / Średni wynik w skali ML	Wartość użyteczności (SD)	Liczba badanych	Kohorta badanych
Wex 2023	PedsQL, wypełniany przez rodziców małych dzieci	obniżenie ML o 0,14 ±0,26	polepszenie wyniku o 4,3%	b.d.	chorzy otrzymujący cerliponazę alfa w badaniu 190-201/202 - tydzień 48. vs 0.
	PedsQL moduł rodzinny		polepszenie wyniku o 6%	b.d.	
	CLN2 QoL		polepszenie wyniku o 10,9%	b.d.	
Due 2024	CLN2 QoL	ML = 3,58 ±1,05	74,20 ±13,82	22	chorzy w wieku od 3 do 16 lat otrzymujący cerliponazę alfa, którzy uzyskali łączny wynik od 3 do 6 w skali ML
	PedsQL funkcjonowanie fizyczne		63,45 (22,15)	23	
	PedsQL funkcjonowanie emocjonalne		70,23 (20,67)	22	
	PedsQL funkcjonowanie społeczne		49,78 (15,85)	23	
	PedsQL funkcjonowanie psychospołeczne		59,03 (12,4)	23	
	PedsQL funkcjonowanie szkolne		57,01 (19,64)	22	
	PedsQL - łączny wynik		60,73 (12,8)	23	

*przedstawiono ujemny wynik SD

15.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** chorzy z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2;

- ⊕ **interwencja:** BRINEURA® (CER, cerliponaza alfa);
- ⊕ **komparatory:** najlepsze leczenie wspomagające;
- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

15.2.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 65.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie Medline	Liczba trafień w bazie Cochrane
1	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	2 091 510	142 622
2	"cerliponase" OR "cerliponase" OR "rhTPP1" OR BRINEURA OR "BMN 190" OR BMN190 OR "BMN-190"	83	12
3	#1 AND #2	7	0

Data ostatniego wyszukiwania: 29.04.2026 r.

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę NICE. Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją i komparatorami. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 66.

Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie NICE
1	cerliponase	6
2	BRINEURA	2
Trafień łącznie		6

Data ostatniego wyszukiwania: 29.04.2026 r.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem zdefiniowanego komparatora.

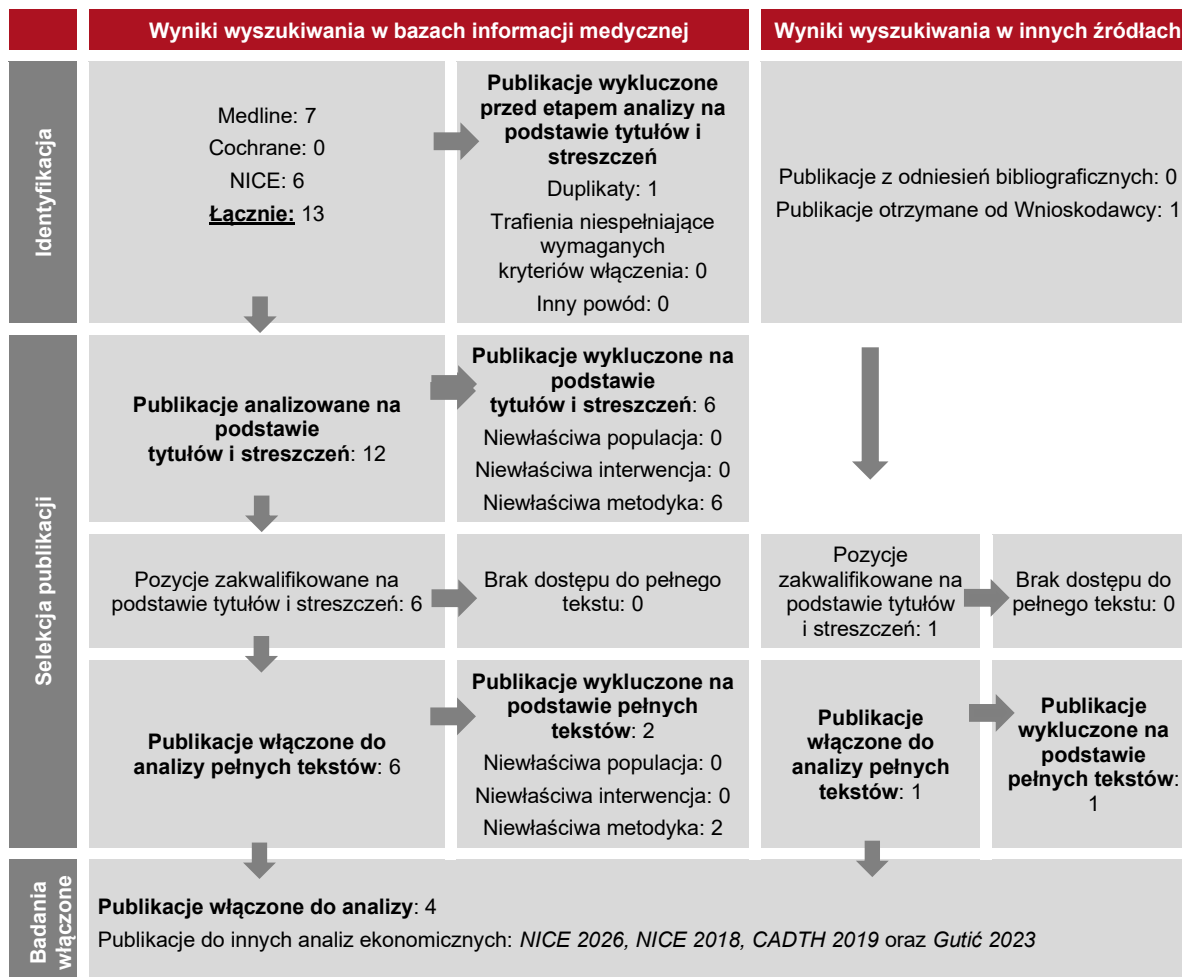
15.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 15.2.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na *diagramie PRISMA*, przedstawionym poniżej.

Rysunek 12.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą



15.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 13 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊗ w bazie Medline odnaleziono 7 publikacji;
- ⊗ w bazie Cochrane odnaleziono 0 publikacji;
- ⊗ w bazie NICE odnaleziono 6 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 4 publikacje, prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy odnaleziono 4 analizy ekonomiczne. Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 14.).

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

Tabela 67.

Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. - rozdział 6.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 9.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 15.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d (nie istnieje populacja szersza niż wskazana we wniosku)
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: - oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii - oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii	TAK, rozdział 8.1.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 8.1.
5.2.	dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 8.1.
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	TAK, rozdział 8.2.
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	TAK, rozdział 8.2.
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	TAK, rozdział 8.2.
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 7.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 12.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 15.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK, rozdział 7.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 7.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-6., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 9.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach:	NIE

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	- z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), - bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

16. Spis tabel

Tabela 1. Opis uproszczonej skali aktywności CLN2	20
Tabela 2. Zestawienie stanów uwzględnionych w modelu	21
Tabela 3. Warianty początkowej charakterystyki chorych w modelu Markowa	26
Tabela 4. Prawdopodobieństwa przejść dla stanów HS1-7	30
Tabela 5. Prawdopodobieństwa przejść dla chorych uzyskujących wczesną stabilizację stanu zdrowia	32
Tabela 6. Prawdopodobieństwa przejść dla chorych doświadczających spowolnionej progresji	32
Tabela 7. Prawdopodobieństwa przejść dla stanów HS7-9 pomiędzy cyklami leczenia (przed uwzględnieniem śmiertelności)	34
Tabela 8. Mnożniki ryzyka śmiertelności chorych z CLN2 z powodu zaburzeń neurologicznych w porównaniu do populacji generalnej, [REDACTED] [REDACTED] na podstawie <i>Cameron 2008</i>	36
Tabela 9. Wartości jakości życia uzyskane [REDACTED] [REDACTED] przewidywane na podstawie badania <i>Golicki 2019</i>	42
Tabela 10. Wartości jakości życia przedstawione w publikacji <i>Gissen 2021</i>	43
Tabela 11. Wartości jakości życia przedstawione w publikacji <i>Golicki 2021</i>	45
Tabela 12. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem CER	47
Tabela 13. Utrata jakości życia związana z występowaniem uwzględnionych zdarzeń niepożądanych	49
Tabela 14. Liczba formalnych i rodzinnych opiekunów wymaganych w ramach opieki nad chorym z CLN2	50

Tabela 15. Obniżenie jakości życia przypisane opiekunom rodzinnym chorych z CLN2 [REDACTED] w perspektywie społecznej.....	52
Tabela 16. Oszacowanie średniej liczby rodzeństwa chorych na CLN2.....	52
Tabela 17. Obniżenie jakości życia przypisane rodzeństwu chorych z CLN2 [REDACTED] [REDACTED] w perspektywie społecznej.....	53
Tabela 18. Wycena średniej wartości punktu, w zależności od przyjętej formy opieki medycznej, na podstawie Informatora o umowach NFZ za 2025 rok.....	57
Tabela 19. Dawkowanie leku BRINEURA® uwzględnione w analizie.....	58
Tabela 20. Ceny leku BRINEURA® uwzględnione w analizie (PLN).....	60
Tabela 21. Koszt leku uwzględniony w analizie podstawowej (PLN).....	60
Tabela 22. Koszt wprowadzenia cewnika do jamy czaszki uwzględniony w analizie podstawowej.....	60
Tabela 23. Świadczenia do wyceny kosztu hospitalizacji związanej z infuzją leku.	62
Tabela 24. Oszacowanie kosztu substancji stosowanych przed podaniem CER.....	62
Tabela 25. Koszt EKG uwzględniony w analizie podstawowej.....	63
Tabela 26. Roczne zużycie zasobów opieki zdrowotnej w poszczególnych stanach zdrowia na podstawie wyników <i>Badania ankietowego</i>	64
Tabela 27. Roczne zużycie zasobów opieki zdrowotnej w poszczególnych stanach zdrowia na podstawie [REDACTED] [REDACTED].....	65
Tabela 28. Oszacowanie dobowego kosztu wybranych hospitalizacji.....	68
Tabela 29. Oszacowanie średniego dobowego kosztu hospitalizacji w ramieniu BSC.....	68
Tabela 30. Wycena jednostkowa świadczeń przyjęta w analizie podstawowej.....	69
Tabela 31. Wycena badań w ramach kwalifikacji do programu lekowego.....	71

Tabela 32. Wycena badań w ramach monitorowania w programie lekowym	74
Tabela 33. Wycena leczenia zdarzeń niepożądanych przyjęta w analizie podstawowej.....	75
Tabela 34. Wycena leczenia zdarzeń niepożądanych testowana w analizie wrażliwości.....	76
Tabela 35. Wycena leczenia farmakologicznego infekcji występujących przy podawaniu leku do komory mózgowej.....	77
Tabela 36. Odsetek chorych z CLN2 doświadczających bólu, dystonii, mioklonii i wymagający żywienia z wykorzystaniem zgłębnika oszacowany na podstawie [REDACTED]	78
Tabela 37. Roczna liczba napadów padaczkowych oszacowana na podstawie [REDACTED]	79
Tabela 38. Koszt leczenia przeciwbólowego	80
Tabela 39. Koszt leczenia dystonii	81
Tabela 40. Roczny koszt leczenia mioklonii	82
Tabela 41. Koszt wstawienia oraz wymiany zgłębnika do żywienia.....	82
Tabela 42. Udziały leków przeciwpadaczkowych [REDACTED] oraz przyjęte dla polskiej praktyki klinicznej	83
Tabela 43. Roczny koszt leczenia antyepileptycznego	84
Tabela 44. Udziały leków stosowanych w przypadku napadów padaczkowych [REDACTED] [REDACTED] oraz przyjęte dla polskiej praktyki klinicznej	85
Tabela 45. Koszt jednostkowy leczenia napadu padaczkowego wymagającego podania leków ratunkowych (PLN).....	86
Tabela 46. Koszty różniące porównywane technologie w 2-tygodniowym cyklu leczenia (PLN).....	87
Tabela 47. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	90

Tabela 48. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne – perspektywa płatnika publicznego	111
Tabela 49. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne – perspektywa wspólna	111
Tabela 50. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne – perspektywa społeczna	112
Tabela 51. Wyniki analizy CUA	112
Tabela 52. Współczynniki kosztów użyteczności uzyskane dla technologii dotychczas refundowanych	113
Tabela 53. Wyniki analizy CUR	114
Tabela 54. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – perspektywa płatnika publicznego	116
Tabela 55. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – perspektywa wspólna	122
Tabela 56. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – perspektywa społeczna	128
Tabela 57. Wyniki analizy kosztów-konsekwencji	136
Tabela 58. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości	139
Tabela 59. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości - perspektywa płatnika publicznego	141
Tabela 60. Wyniki analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego	145
Tabela 61. Porównanie parametrów analiz odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego z niniejszą analizą	147

Tabela 62. Niedyskontowane lata życia uzyskane w analizie podstawowej	150
Tabela 63. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych	164
Tabela 64. Wartości jakości życia określone na podstawie badań odnalezionych w przeglądzie systematycznym	166
Tabela 65. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	169
Tabela 66. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	170
Tabela 67. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	173

17. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	22
Rysunek 2. Przebiegi Markowa dla kohorty CER.....	38
Rysunek 3. Przebiegi Markowa dla kohorty BSC.....	38
Rysunek 4. Średni wynik w skali ML w horyzoncie czasowym analizy.....	39
Rysunek 5. Zestawienie wartości jakości życia w zależności od algorytmu mapującego	44
Rysunek 6. Graficzne zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości w perspektywie płatnika publicznego.....	137
Rysunek 7. Graficzne zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości w perspektywie wspólnej.....	137
Rysunek 8. Graficzne zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości w perspektywie społecznej.....	138
Rysunek 9. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości w perspektywie płatnika publicznego	142
Rysunek 10. Prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej technologii wnioskowanej względem komparatora w perspektywie płatnika publicznego	143
Rysunek 11. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	165
Rysunek 12. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą.....	171

18. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza kliniczna	BRINEURA® (cerliponaza alfa) w leczeniu chorych z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2. <i>Analiza kliniczna</i> , MAHTA 2025
Analiza problemu decyzyjnego	BRINEURA® (cerliponaza alfa) w leczeniu chorych z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2. <i>Analiza problemu decyzyjnego</i> , MAHTA 2025
Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	BRINEURA® (cerliponaza alfa) w leczeniu chorych z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2. <i>Analiza wpływu na system ochrony zdrowia</i> , MAHTA 2025
AWA BRINEURA 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wniosek o objęcie refundacją leku Brineura (cerliponaza alfa) w ramach programu lekowego: Leczenie lipofuscynozy neuronalnej typu 2 (ICD-10: E75.4)</i> , Nr: OT.4331.6.2019, 26 kwietnia 2019
Badanie ankietowe	
Beusterien 2010	Beusterien K., Davies J., Leach M. i in., <i>Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study</i> . Health Qual Life Outcomes 2010;8:50
Business Insider Polska 2021	https://businessinsider.com.pl/twoje-pieniadze/ile-kosztuja-korepetycje-wiele-zalezy-od-przedmiotu/npebq6t (data dostępu: 29.04.2026 r.)
CADTH 2019	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, <i>Pharmacoeconomic 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</i> [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 Jun
Cameron 2008	Cameron C., Purdie D., Kliewer E., McClure R. <i>Ten-year outcomes following traumatic brain injury: a population-based cohort</i> . Brain Inj. 2008 Jun;22(6):437-49
Cenniki ośrodków rehabilitacyjnych	https://sawimed.pl/cennik/ https://www.gwarek.info/cennik/ (data dostępu: 29.04.2026 r.)
Chen 2021	Chen Z., Song T., Li Y. i in., <i>The pulmonary infection risk factors in long-term bedridden patients: a meta-analysis</i> . Am J Transl Res. 2021 Oct 15;13(10):11014-11025
Chittrakul 2020	Chittrakul J., Sivoj P., Sungkarat S., Sapbamrer R. <i>Multi-System Physical Exercise Intervention for Fall Prevention and Quality of Life in Pre-Frail Older Adults: A Randomized Controlled Trial</i> . Int J Environ Res Public Health. 2020 Apr 29;17(9):3102
ChPL BRINEURA®	Charakterystyka Produktu Leczniczego BRINEURA®
ChPL Ceftriaxone Actavis®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ceftriaxone Actavis®
ChPL Linezolid Mylan®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Linezolid Mylan®
ChPL Rifampicyna TZF®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rifampicyna TZF®
Cialone 2012	Cialone J., Adams H., Augustine E. i in., <i>Females experience a more severe disease course in Batten disease</i> . J Inher Metab Dis. 2012 May;35(3):549-55

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Dane od Wnioskodawcy	Dane otrzymane od Wnioskodawcy w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej, [Redacted content]
Dane refundacyjne NFZ	Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (wrzesień 2024 r. – sierpień 2025 r.)
Diagram PRISMA	PRISMA Statement, PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources
Due 2024	Due C., Quinn J., Gissen P. i in., <i>Psychometric Validation of the CLN2 Quality of Life Questionnaire in Participants with CLN2 Disease Treated with Cerliponase Alfa. Healthcare (Basel)</i> . 2024 Nov 8;12(22):2229
Emerson 2008	Emerson E., Hatton C., <i>Centre for Diasbilities Research (CeDR): People with Learning Disabilities in England</i> . 2008
GBD 2019	Global Burden of Disease Study 2019 https://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2019-disability-weights (data dostępu: 29.04.2026 r.)
Gissen 2021	Gissen P., Specchio N., Olaye A. i in., <i>Investigating health-related quality of life in rare diseases: a case study in utility value determination for patients with CLN2 disease (neuronal ceroid lipofuscinosis type 2)</i> . Orphanet J Rare Dis. 2021 May 12;16(1):217
Golicki 2019	Golicki D., Jakubczyk M., Graczyk K., Niewada M., <i>Valuation of EQ-5D-5L Health States in Poland: the First EQ-VT-Based Study in Central and Eastern Europe</i> . Pharmacoeconomics. 2019 Sep;37(9):1165-1176
Golicki 2021	Golicki D., <i>General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set</i> . Pol Arch Intern Med. 2021 May 25;131(5):484-486

Publikacja/Źródło danych	Referencje
GUS urodzenia 2024	Główny urząd statystyczny, Urodzenia według płci, kolejności urodzenia dziecka i wieku matki, https://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Downloader.aspx?file=pl_uro_2023_00_2.zip&sys=uro (data dostępu: 29.04.2026 r.)
Gutić 2023	Gutić M., Milosavljević M., Safiye T. i in., <i>Economic analysis of cerliponase alfa for treatment of late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2)</i> . Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2023 Jun;23(5):561-570
Hernández Alava 2020	Hernandez-Alava M., Pudney S., Wailoo A., <i>Estimating the relationship between EQ-5D-5L and EQ-5D-3L: results from an English Population Study</i> . 2020. https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/estimating-the-relationship-betweenE-Q-5D-5L-and-EQ-5D-3L.pdf (data dostępu: 29.04.2026 r.)
Informator o umowach NFZ	Informator o umowach NFZ: https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search (data dostępu: 29.04.2026 r.)
Kauf 2010	Kauf T., Farkouh R., Earnshaw S. i in., <i>Economic Efficiency of Genetic Screening to Inform the Use of Abacavir Sulfate in the Treatment of HIV</i> . Pharmacoeconomics 2010;28:1025–39
Lewis 2020	Lewis G., Morrill A., Conway-Allen S., Kim B., <i>Review of Cerliponase Alfa: Recombinant Human Enzyme Replacement Therapy for Late-Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Type 2</i> . J Child Neurol. 2020 Apr;35(5):348-353
Lotery 2007	Lotery A., Xu X., Zlatava G. i in., <i>Burden of illness, visual impairment and health resource utilisation of patients with neovascular age-related macular degeneration: results from the UK cohort of a five-country cross-sectional study</i> . Br J Ophthalmol 2007;91:1303-7
Lloyd 2008	Lloyd A., Nafees B., Gavriel S. i in., <i>Health utility values associated with diabetic retinopathy</i> . Diabet Med. 2008 May;25(5):618-24
Maniadakis 2013	Maniadakis N., Kourlaba G., Mougiakos T. i in., <i>Economic evaluation of agomelatine relative to other antidepressants for treatment of major depressive disorders in Greece</i> , BMC Health Serv Res 2013;13:173
Marciano 2018	Marciano R., Cardoso M., Vasconcelos M. i in., <i>Behavioral disorders and impairment of quality of life in children and adolescents with lower urinary tract dysfunction</i> . J Pediatr Urol. 2018 Dec;14(6):568.e1-568.e7
Moro 2022	Moro D., Schlander M., Telser H. i in., <i>Evaluating discrete choice experiment willingness to pay [DCE-WTP] analysis and relative social willingness to pay [RS-WTP] analysis in a health technology assessment of a treatment for an ultra-rare childhood disease [CLN2]</i> . Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2022 Jun;22(4):581-598
MP 2026	Baza leków, Medycyna Praktyczna, https://www.mp.pl/pacjent/leki/ (data dostępu: 29.04.2026 r.)
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. <i>Guide to the Methods of Technology Appraisals</i> . 2008
NICE 2018	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Final evaluation document. <i>Cerliponase alfa for treating neuronal ceroid lipofuscinosis type 2</i> . Highly specialised technologies guidance, HST12, 2018 (data dostępu: 25.11.2025 r.)
NICE 2026	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <i>Cerliponase alfa for treating neuronal ceroid lipofuscinosis type 2</i> Highly specialised technologies guidance, HST34, 2026

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Nickel 2018	Nickel M., Simonati A., Jacoby D. i in., <i>Disease characteristics and progression in patients with late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2) disease: an observational cohort study</i> . Lancet Child Adolesc Health. 2018 Aug;2(8):582-590
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2025 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2021–2023
Pérez-Poyato 2013	Pérez-Poyato M., Marfa M., Abizanda I. i in., <i>Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: mutations in the CLN2 gene and clinical course in Spanish patients</i> . J Child Neurol. 2013 Apr;28(4):470-8
Program lekowy	Wnioskowany program lekowy „LECZENIE PACJENTÓW Z CEROIDOLIPOFUSCYNOZĄ NEURONALNĄ TYPU 2” (ICD-10: E75.4) ustalony przez Ministra Zdrowia
Rowen 2015	Rowen D., Mulhern B., Banerjee S. i in., <i>Comparison of general population, patient, and carer utility values for dementia health states</i> . Med Decis Making. 2015 Jan;35(1):68-80
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rozporządzenie MZ w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 19 czerwca 2019 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień (Dz.U. 2019 poz. 1285)
Sampaio 2023	Sampaio L., Manreza M., Pessoa A. i in., <i>Clinical management and diagnosis of CLN2 disease: consensus of the Brazilian experts group</i> . Arq Neuropsiquiatr. 2023 Mar;81(3):284-295
Schulz 2020	Schulz A., Jain M., Butt T. i in., <i>The challenges of living with and caring for a child or children affected by neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 disease: In-depth family surveys in the United Kingdom and Germany</i> . Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening. 2020;8
Song 2012	Song Y., Tai J., Bartsch S. i in., <i>The potential economic value of a Staphylococcus aureus vaccine among hemodialysis patients</i> . Vaccine 2012;30:3675–82
Statystyki NFZ	https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a (data dostępu: 29.04.2026 r.)
Steinfeld 2002	Steinfeld R., Heim P., von Gregory H. i in., <i>Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: quantitative description of the clinical course in patients with CLN2 mutations</i> . Am J Med Genet. 2002 Nov 1;112(4):347-54
Tablice trwania życia 2024	Główny Urząd Statystyczny, Tablice trwania życia 1990-2024 https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2024-r-,2,19.html (data dostępu: 29.04.2026 r.)
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Varni 2019	Varni J., Nutakki K., Swigonski N. <i>Speech difficulties and patient health communication mediating effects on worry and health-related quality of life in children, adolescents, and young adults with Neurofibromatosis Type 1</i> . Am J Med Genet A. 2019 Aug;179(8):1476-1482
Vergeer 2019	Vergeer M., de Ranitz-Greven W., Neary M. i in., <i>Epilepsy, impaired functioning, and quality of life in patients with tuberous sclerosis complex</i> . Epilepsia Open. 2019 Oct 27;4(4):581-592
Wex 2023	Wex J., Szkultecka-Debek M., Drozd M. i in., <i>Exploring the feasibility of using the ICER Evidence Rating Matrix for Comparative Clinical Effectiveness in assessing treatment benefit and certainty in the clinical evidence on orphan therapies for paediatric indications</i> . Orphanet J Rare Dis. 2023 Jul 20;18(1):193
Whitley 1991	Whitley R., Arvin A., Prober C. i in., <i>Predictors of morbidity and mortality in neonates with herpes simplex virus infections</i> . The National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. N Engl J Med. 1991 Feb 14;324(7):450-4
WHO	https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/ (data dostępu: 29.04.2026 r.)
Williams 2017	Williams R., Adams H., Blohm M. i in., <i>Management Strategies for CLN2 Disease</i> , Pediatr Neurol 2017;69:102–12
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2026 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 60/2025/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 22 lipca 2025 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna Zarządzenie Nr 103/2025/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 grudnia 2025 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie nr 14/2026/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 9 lutego 2026 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne Zarządzenie nr 54/2025/DSM Prezesa NFZ z dnia 17 lipca 2025 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie świadczenia w szpitalnym oddziale ratunkowym oraz w zakresie świadczenia w izbie przyjęć
Zarządzenie opieka paliatywna i hospicyjna	Zarządzenie Nr 54/2024/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 maja 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna
Zarządzenie opieka psychiatryczna	Zarządzenie Nr 28/2026/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 25 lutego 2026 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 43/2026/DGL Prezesa NFZ z dnia 23 kwietnia 2026 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Zarządzenie rehabilitacja lecznicza	Zarządzenie Nr 59/2025/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 21 lipca 2025 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju rehabilitacja lecznicza oraz programy zdrowotne w zakresie świadczeń - leczenie dzieci i dorosłych ze śpiączką