



IGNORANTIA NOCET

BRINEURA[®] (cerliponaza alfa) w leczeniu chorych na ceroidolipofuscynozę neuronalną typu 2

Analiza kliniczna
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 90/11

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

Analiza problemu decyzyjnego została zaktualizowana 13.05.2026 r. w związku z uwagami zwartymi 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; - Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	- Koncepcja analizy; - Kontrola jakości; - Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	- Tworzenie strategii wyszukiwania; - Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; - Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; - Dodatkowa ocena bezpieczeństwa; - Opis ograniczeń i dyskusji; - Opracowywanie wyników i wniosków.
[Redacted]	- Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; - Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; - Dodatkowa ocena bezpieczeństwa; - Opracowywanie wyników i wniosków.
[Redacted]	- Tworzenie strategii wyszukiwania; - Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; - Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszkę 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	11
Streszczenie	14
1. Cel analizy.....	20
2. Metodyka.....	21
3. Przegląd systematyczny	24
3.1. Źródła danych	24
3.2. Selekcja odnalezionych badań	25
3.3. Ocena jakości badań.....	25
3.4. Strategia wyszukiwania	25
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	27
3.6. Wynik przeglądu systematycznego	29
3.6.1. Opracowania wtórne	32
3.6.2. Badania pierwotne	32
3.7. Ekstrakcja danych	64
3.8. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	66
3.8.1. Plan analizy statystycznej w badaniach włączonych	70
4. Ocena skuteczności cerliponazy alfa na podstawie badania 190-203	77
4.1. Ocena skuteczności cerliponazy alfa względem BSC – porównanie z historyczną grupą kontrolną	77
4.1.1. Odpowiedź na leczenie	78
4.2. Ocena skuteczności cerliponazy alfa – badanie jednoramienne.....	89

4.2.1. Odpowiedź na leczenie	89
4.2.2. Zmiany w obrazie MRI mózgu	91
4.2.3. Ocena etapu rozwojowego – wynik wg zrewidowanego testu Denver	94
4.2.4. Ocena zaburzeń ruchowych	94
5. Ocena skuteczności cerliponazy alfa na podstawie badania 190-201/202	97
5.1. Ocena skuteczności cerliponazy alfa względem BSC – porównanie z historyczną grupą kontrolną	97
5.1.1. Odpowiedź na leczenie	98
5.2. Ocena skuteczności cerliponazy alfa – badanie jednoramienne	113
5.2.1. Odpowiedź na leczenie	114
5.2.2. Zmiany w obrazie MRI mózgu	115
5.2.3. Ocena jakości życia	117
5.2.4. Ocena etapu rozwojowego – wynik wg zrewidowanego testu Denver	123
6. Ocena skuteczności cerliponazy alfa na podstawie badania MAA	125
6.1. Ocena skuteczności cerliponazy alfa względem BSC – porównanie z historyczną grupą kontrolną	125
6.1.1. Odpowiedź na leczenie	126
6.2. Ocena skuteczności cerliponazy alfa – badanie jednoramienne	132
6.2.1. Odpowiedź na leczenie	132
6.2.2. Ocena jakości życia	135
7. Ocena skuteczności cerliponazy alfa względem BSC na podstawie badania obserwacyjnego Schulz 2025	137
7.1. Odpowiedź na leczenie	138

7.1.1. Czas do progresji choroby.....	138
7.1.2. Tempo pogorszenia wyniku w skali ML CLN2	142
7.2. Występowanie napadów padaczkowych	144
7.3. Ocena zaburzeń ruchowych	144
8. Ocena skuteczności cerliponazy alfa względem BSC w badaniu Gaur 2024 ...	146
8.1. Odpowiedź na leczenie	146
8.1.1. Zmiana objętości mózgu	146
9. Ocena skuteczności cerliponazy alfa w badaniu RWE Guelbert 2024.....	149
9.1. Odpowiedź na leczenie	149
9.1.1. Zmiana wyniku w skali ML CLN2.....	149
9.1.2. Zmiana wyniku w skali Hamburskiej	150
9.1.3. Zmiana wyniku w skali Weill Cornell.....	151
9.2. Ocena MRI mózgu	152
10. Ocena występowania zaburzeń ruchowych podczas leczenia CER na podstawie badania Spaul 2024	154
10.1. Czas do wystąpienia zdarzeń ruchowych	154
10.2. Skala UBDRS	155
10.3. Skala AIMS	158
10.4. Leczenie zaburzeń ruchowych	160
11. Ocena bezpieczeństwa cerliponazy alfa na podstawie jednoramiennego badania 190-203.....	161
11.1. Profil bezpieczeństwa ogółem	161
11.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	164

11.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem.....	165
	166
11.4. Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem.....	166
11.5. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania	169
11.5.1. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania związane ze stanem padaczkowym.....	170
	170
	171
	171
	172
	172
	173
	173
	174
	174
12. Ocena bezpieczeństwa cerliponazy alfa na podstawie badania 190-201/202...	179
12.1. Profil bezpieczeństwa ogółem	179
12.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem.....	180
12.3. Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem.....	181
12.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	184
12.5. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania	188
12.5.1. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania związane z nadwrażliwością.....	188

12.5.2. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania związane z urządzeniem dokomorowym	190
12.5.3. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania związane ze stanem padaczkowym.....	192
12.5.4. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania występujące w czasie i bezpośrednio po infuzji	194
12.5.5. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania związane z układem sercowo-naczyniowym.....	195
12.6. Zdarzenia niepożądane.....	196
12.7. Ocena immunogenności.....	202
13. Ocena bezpieczeństwa cerliponazy alfa przedstawiona w badaniu MAA	204
13.1. Zdarzenia niepożądane.....	204
14. Ocena bezpieczeństwa cerliponazy alfa w badaniu Schulz 2025.....	205
14.1. Profil bezpieczeństwa ogółem	205
14.2. Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem.....	206
14.3. Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem zakończone hospitalizacją	207
14.4. Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem – pacjentolata.....	209
14.5. Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem zakończone hospitalizacją - pacjentolata.....	210
15. Długoterminowa ocena bezpieczeństwa cerliponazy alfa na podstawie badań 190-501, 190-502 i 190-504	212
15.1. Profil bezpieczeństwa ogółem	212
15.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	216

15.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem.....	219
	221
15.4. Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem.....	222
	226
15.5. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania.....	229
	
	232
15.6. Zdarzenia niepożądane.....	233
16. Ocena bezpieczeństwa stosowania urządzenia dokomorowego na podstawie badania <i>Fote 2025</i>	234
16.1. Profil bezpieczeństwa	234
16.2. Czas do pierwszego dodatniego posiewu	236
16.3. Częstość występowania dodatniego posiewu.....	236
17. Ocena bezpieczeństwa na podstawie badania <i>Whiteley 2026</i>.....	238
17.1. Reakcje związane z infuzją	238
18. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	240
18.1. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	242
18.1.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	242
18.1.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie <i>EMA RMP 2023</i> ...	247
18.1.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie <i>FDA 2024</i>	248
18.1.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z baz ADRReports, WHO UMC i AEMS	248
19. Ograniczenia.....	250

20. Podsumowanie i wnioski końcowe	253
21. Dyskusja	261
22. Załączniki	267
22.1. Wyniki dla podgrup chorych z badania 190-203	267
22.2. Wyniki analizy wrażliwości z badania Schulz 2025	272
22.3. Czas do wystąpienia zdarzeń dodatkowe wyniki z badania 190-201/202	274
22.4. Zmiana względem wartości początkowych dodatkowe wyniki z badania 190-201/202	280
22.5. Prawdopodobieństwo wystąpienia najczęstszych zaburzeń ruchowych według publikacji Spaul 2024	286
22.6. Prawdopodobieństwo przeżycia bez wystąpienia dodatniego posiewu ze względu na wiek na podstawie publikacji Fote 2026	287
22.7. Zakończone (nieopublikowane) badania kliniczne	288
22.8. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	289
22.9. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych	289
22.1. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	291
22.2. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)	292
22.3. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	293
22.3.1. Badanie 190-203	293
22.3.2. Badanie 190-201/202	298
22.3.3. Badanie MAA	303
22.3.4. Badanie Schulz 2025	306
22.3.5. Badanie Gaur 2024	311

22.3.6. Badanie <i>Guelbert 2024</i>	314
22.3.7. Badanie <i>190-501</i>	317
22.3.8. Badanie <i>190-502</i>	321
22.3.9. Badanie <i>190-504</i>	324
22.3.10. Badanie <i>Fote 2026</i>	328
22.3.11. Badanie <i>Spaull 2024</i>	330
22.3.12. Badanie <i>Whiteley 2026</i>	333
22.4. Skale oceny jakości badań	335
22.5. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych	344
22.6. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	345
23. Spis tabel	347
24. Spis rysunków	355
25. Bibliografia	360
25.1. Publikacje włączone do analizy w ramach przeglądu systematycznego dla interwencji badanej wg PRISMA	360
25.2. Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego dla interwencji badanej wg PRISMA	361
25.3. Pozostałe referencje bibliograficzne	365

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ADA	ang. <i>anti-drug antibodies</i> – przeciwciała przeciwlekowe
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AEMS	ang. <i>FDA Adverse Event Monitoring System Public Dashboard for Drugs and Biologics</i> – baza danych dotyczących monitorowania zdarzeń niepożądanych FDA dla leków i produktów biologicznych
AIMS	ang. <i>Abnormal Involuntary Movement Scale</i> – Skala Nieprawidłowych Ruchów Mimowolnych
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
b/d	brak danych
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CER	cerliponaza alfa
CFB	ang. <i>change from baseline</i> – średnia zmiana względem wartości początkowej
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CLN2	ang. <i>ceroid lipofuscinosis type 2</i> – ceroidolipofuscynozę neuronalną typu 2
CLN2-QoL	ang. <i>CLN2 Quality of Life Questionnaire</i> – kwestionariusz oceny jakości życia w CLN2
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
CRS	ang. <i>Clinical Rating Scale</i> – skala oceny klinicznej
EKG	elektrokardiografia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. Leków
EQ-5D-5L	ang. <i>5-level Euro-Quality of Life Questionnaire version</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
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – ryzyko względne
IgE	immunoglobuliny klasy E
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp ćwiartkowy
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
kw	ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe
LO	ang. <i>last observation</i> – wynik dla ostatniej dostępnej obserwacji
MCID	ang. <i>Minimal Clinically Important Difference</i> – minimalna istota klinicznie różnica
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich

Skrót	Rozwinięcie
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
ML CLN2	ang. <i>motor-language CLN2 scale</i> – skala CLN2 oceniająca funkcje motoryczne i językowe
MLV CLN2	ang. <i>motor-language-vision CLN2 scale</i> – skala CLN2 oceniająca funkcje motoryczne, językowe i wzrokowe
MLVS CLN2	ang. <i>motor-language-vision-seizures CLN2 scale</i> – skala CLN2 oceniająca funkcje motoryczne, językowe, wzrokowe i drgawki
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
NAb	ang. <i>drug-specific neutralizing antibodies</i> – przeciwciała neutralizujące lek
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NH	ang. <i>natural history</i> – naturalny przebieg choroby (grupa historyczna)
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
n/o	nie osiągnięto
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
PedsQL	ang. <i>The Pediatric Quality of Life Model</i> – model jakości życia dla dzieci
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> – model jakości życia dla dzieci wersja 4.0
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PMR	płyn mózgowo-rdzeniowy
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RWE	ang. <i>real world evidence</i> – badanie rzeczywistej praktyki klinicznej
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
TAbs	ang. <i>total anti-drug antibody</i> – całkowita liczba przeciwciał przeciwlekowych

Skrót	Rozwinięcie
TEAE	ang. <i>treatment-emergent adverse event</i> – zdarzenia niepożądane raportowane w trakcie leczenia
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TPP1	ang. <i>tripeptidyl peptidase 1</i> – enzym tripeptydylo peptydaza 1
UBDRS	ang. <i>Unified Batten Disease Rating Scale</i> – ujednolicona skala oceny choroby Battena
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO UMC	centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku BRINEURA® (CER, cerliponaza alfa) stosowanego w leczeniu ceroidolipofuscynozy neuronalnej typu 2 wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnym. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi *Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.5.

POPULACJA

Neuronalna ceroidolipofuscynozą typu 2 (CLN2) zaliczana jest do grupy chorób neurodegeneracyjnych – ceroidolipofuscynoz neuronalnych. Jest to ultraradka, dziedziczna choroba genetyczna o ciężkim przebiegu, prowadząca do przedwczesnego zgonu. Podłożem ciężkich zaburzeń jest mutacja genetyczna prowadząca do niedoboru enzymu tripeptydylo-peptydazy 1 (TTP1), co powoduje odkładanie się szkodliwego produktu metabolicznego (lipofuscyny) w obrębie neuronów oraz w siatkówce, a w konsekwencji neurodegenerację, niepełnosprawność oraz zgon.

Neuronalna ceroidolipofuscynozą typu 2 charakteryzuje się przewidywalnym, postępującym klinicznym przebiegiem z drgawkami i upośledzeniem funkcji językowych i motorycznych. Chorzy na CLN2 są zazwyczaj unieruchomieni w łóżku już w wieku 6 lat. Niepełnosprawność spowodowana chorobą jest znaczna, a dzieci potrzebują całodobowej opieki. Przeciętna długość życia wynosi około 10 lat. Biorąc pod uwagę ciężki przebieg choroby, jej występowanie ma ogromny wpływ na funkcjonowanie całej rodziny. Opiekunowie dziecka, a także osoby z najbliższego otoczenia doświadczają znacznego obciążenia psychicznego, społecznego oraz finansowego.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami *ChPL BRINEURA®*.

Szczegółowa charakterystyka populacji została określona w ramach proponowanego Programu Lekowego.

INTERWENCJA

Przedmiotem analiz klinicznej jest produkt leczniczy BRINEURA® wskazany do leczenia ceroidolipofuscynozy neuronalnej typu 2, znanej również jako niedobór tripeptydylo-peptydazy 1. BRINEURA® (cerliponaza alfa) stanowi pierwszą i jedyną zarejestrowaną technologię o udowodnionej skuteczności w leczeniu chorych na CLN2. Lek ten jest rekombinowaną formą ludzkiej tripeptydylopeptydazy 1 (rhTTP1). Podawana chorym na CLN2 uzupełnia wrodzone niedobory tego enzymu, którego nieodpowiednie stężenie prowadzi do neurodegeneracji, utraty funkcji neurologicznych i zgonu w dzieciństwie. Z uwagi na udowodnione korzyści terapii lekiem BRINEURA® 12 marca 2013 roku lek ten otrzymał status leku sierocego.

Produkt leczniczy BRINEURA® podaje się do płynu mózgowo-rdzeniowego przez infuzję za pomocą wszczepionego chirurgicznie zbiornika i cewnika (urządzenie podające do komory mózgowej).

KOMPARATOR

Zgodnie z aktualną wiedzą, nie istnieją obecnie żadne zarejestrowane alternatywne technologie medyczne o udowodnionej skuteczności leczenia we wnioskowanym wskazaniu.

Biorąc pod uwagę międzynarodowe rekomendacje kliniczne oraz informacje dotyczące refundacji poszczególnych opcji terapeutycznych i opinie ekspertów klinicznych w analizowanym wskazaniu, komparatorem odpowiednim dla ocenianej interwencji jest:

najlepsze postępowanie wspomagające (BSC), którego głównymi obszarami terapeutycznymi jest leczenie objawów padaczki, dystonii, mioklonii, spastyczności, a także dolegliwości bólowych, zaburzeń funkcji wydzielniczych czy zaburzeń oddychania, snu i odżywiania.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.:

- ocena progresji choroby (wyniki w skali Hamburgskiej, skali CLN2, skali Weill Cornell, ocena aktywności choroby za pomocą wyników badania rezonansu magnetycznego);
- jakość życia (wyniki kwestionariuszy PedsQL, CLN2-QoL, EQ-5D-5L);
- ocena etapu rozwojowego (wynik zrewidowanego testu Denver);
- profil bezpieczeństwa.

METODYKA

- opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez metaanalizy);
- badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa);
- badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa);
- badania jednoramienne obserwacyjne i eksperymentalne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji);
- badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie;
- publikacje w językach: polskim i angielskim.

WYNIKI PRZEGLĄDÓW

W wyniku przeglądu systematycznego do analizy włączono 24 publikacje, w tym:

- 1 publikację wtórną (*Oliveira 2026*);
- 3 publikacje do opisu badań eksperymentalnych: badania 190-201/202 (*Schulz 2018, Schulz 2024*) oraz badania 190-203 (poster *Schulz 2024*);
- 7 publikacji do opisu badań obserwacyjnych (*Gaur 2024, Guelbert 2024, Schulz 2025, Fote 2026, Whiteley 2026, Spaul 2024*) oraz abstrakt konferencyjny (*ab konf Schulz 2025*);
- 7 dokumentów do dodatkowej oceny bezpieczeństwa i oceny stosunku korzyści do ryzyka: *ChPL BRINEURA®, ADRReports 2026, AEMS 2026, EMA EPAR 2017, EMA RMP 2023, FDA 2024, WHO UMC 2026*;

•

WYNIKI SKUTECZNOŚCI

W analizie przedstawiono wyniki z dwóch badań jednoramiennych eksperymentalnych 190-203 oraz 190-201/202, uzupełnione o wyniki badań obserwacyjnych. Dzięki dostępności danych dotyczących naturalnego przebiegu choroby (historyczna grupa kontrolna), możliwa była analiza porównawcza skuteczności klinicznej produktu leczniczego BRINEURA® względem dotychczas standardowo stosowanego leczenia objawowego (BSC). Dane porównano na podstawie wszystkich możliwych do zestawienia punktów końcowych (dane niedopasowane), jak również z zastosowaniem analizy par dopasowanych pod względem 2 oraz 3 czynników kluczowych w tej jednostce chorobowej, tj. wiek chorego, początkowy wynik w skali CLN2 oraz genotyp.

Czas do wystąpienia progresji choroby

W badaniu 190-203 wykazano, że w porównaniu z historyczną grupą kontrolną zastosowanie cerliponazy alfa (CER) jest związane z istotnym statystycznie obniżeniem o 91% ryzyka trwałej progresji CLN2, definiowanej jako pogorszenie o co najmniej 2 punkty lub uzyskanie wyniku 0 punktów w skali ML CLN2. Wynik 0 punktów w skali ML CLN2 świadczy o najcięższym stadium choroby, które charakteryzuje się całkowitym brakiem mobilności oraz możliwości porozumiewania się przez chorego. Mediana czasu do progresji choroby nie została osiągnięta w grupie chorych leczonych CER, natomiast w grupie kontrolnej wyniosła 103 tygodnie [NICE 2024]. Z kolei w analizie populacji dopasowanej 1:1 z badania 190-201/202 wykazano, że ryzyko wystąpienia pogorszenia o 2 punkty lub wyniku 0 punktów w skali ML CLN2 było o 94% niższe wśród chorych leczonych

CER niż w grupie z naturalnym przebiegiem choroby. Mediana czasu do wystąpienia tego zdarzenia była 5,3 razy dłuższa u chorych leczonych w badaniach 190-201/202 niż w grupie kontrolnej [NICE 2024].

Leczenie cerliponazą alfa wykazuje silny efekt terapeutyczny zarówno w zakresie funkcji motorycznych, jak i językowych u chorych z CLN2, co potwierdza wynik HR w populacji dopasowanych chorych z badania 190-201/202 wynoszący odpowiednio 0,02 i 0,11.

W grupie chorych leczonych CER w badaniu 190-203, w porównaniu z historyczną grupą kontrolną, odnotowano istotnie statystycznie niższe ryzyko osiągnięcia 0 punktów w skali ML CLN2 (HR = 0,00; 95% CI: 0,00; n/o). W okresie obserwacji żaden chory otrzymujący leczenie enzymatyczne nie osiągnął 0 punktów, co uniemożliwiło wyznaczenie czasu do tego punktu końcowego. Dla porównania, w grupie kontrolnej mediana czasu do uzyskania 0 punktów wynosiła 163 tygodnie [NICE 2024]. W trwającym ok. 6 lat badaniu 190-201/202 u chorych otrzymujących leczenie CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną zaobserwowano istotnie statystycznie mniejsze prawdopodobieństwo uzyskania wyniku 0 punktów w skali ML CLN2 (HR=0,02; 95% CI: 0,00; 0,08).

Należy podkreślić, że w porównaniu z nieleczonymi chorymi zastosowanie CER wiązało się ze znamienym statystycznie spowolnieniem progresji choroby we wszystkich podgrupach wiekowych, przy czym chorzy rozpoczynający leczenie w młodszym wieku wykazywali wolniejszą progresję CLN2.

Częstość występowania progresji choroby

W 169. tygodniu badania 190-203 trwałe pogorszenie o ≥ 2 punkty lub wynik 0 punktów w skali ML CLN2 raportowano u 82,1% chorych z historycznej grupy kontrolnej w porównaniu z 16,7% chorych leczonych CER. Z kolei u starszych dzieci uczestniczących w badaniu 190-201/202 istotną statystycznie różnicę raportowano w 289. tygodniu obserwacji, przy czym brak progresji choroby odnotowano u 47,1% chorych otrzymujących enzymatyczną terapię zastępczą w porównaniu do 6% chorych z historycznej grupy kontrolnej.

Tempo pogorszenia wyniku w skali ML CLN2

W badaniu 190-203 odnotowano istotne statystycznie spowolnienie tempa progresji choroby wśród chorych leczonych CER względem naturalnego przebiegu CLN2, o czym świadczy średnia różnica między grupami wynosząca 1,15 punktu. Średnie tempo pogorszenia wyniku w skali ML CLN2 względem wartości początkowych wyniosło 0,15 punktu na 48 tygodni w grupie chorych leczonych CER w porównaniu do 1,3 punktu na 48 tygodni w historycznej grupie kontrolnej. Należy podkreślić, że wśród chorych leczonych CER z najmłodszej podgrupy wiekowej (chorzy < 2 r.ż.) nie odnotowano pogorszenia wyniku w skali ML CLN2, co świadczy o kluczowym znaczeniu możliwie jak najwcześniejszego rozpoczęcia terapii.

W badaniu 190-201/202 również raportowano istotnie statystycznie spowolnienie tempa progresji choroby na korzyść grupy badanej, przy czym średnie tempo pogorszenia wyniku w skali ML CLN2 wyniosło 0,38 punktu na 48 tygodni w grupie chorych leczonych CER w porównaniu do 2,13 punktu na 48 tygodni w historycznej grupie kontrolnej.

Zmiana wyniku w skali ML CLN2

Na podstawie danych badania 190-203 stwierdzono, że chorzy leczeni CER wykazywali stabilność wyników w skali ML CLN2 od momentu rozpoczęcia badania do jego zakończenia. Odmienny przebieg choroby zaobserwowano w grupie kontrolnej, w której występowało wyraźne i postępujące pogorszenie wyników, co odzwierciedla naturalny przebieg CLN2 [NICE 2024].

W analizie całkowitej skali CLN2, obejmującej oprócz funkcji motorycznych i językowych również funkcje wzrokowe i drgawki, także odnotowano długoterminową stabilizację wyników wśród chorych leczonych cerliponazą alfa, co wskazuje na trwały i wieloaspektowy efekt terapeutyczny w porównaniu do grupy kontrolnej z naturalnym przebiegiem choroby [NICE 2024].

Czas do wystąpienia objawów choroby

W podgrupie chorych z badania 190-203 z maksymalnym wynikiem w skali MLVS CLN2, oznaczającym brak objawów choroby w zakresie funkcji motorycznych, językowych, wzrokowych oraz drgawek wykazano pięciokrotne zmniejszenie ryzyka pogorszenia CLN2 w porównaniu z grupą kontrolną (HR=0,209; 95% CI: 0,059; 0,735). Mediana czasu do wystąpienia objawów choroby wynosiła 67 tygodni w historycznej grupie kontrolnej, podczas gdy w grupie chorych leczonych CER mediana nie została osiągnięta [NICE 2024]. Świadczy to o korzyściach terapeutycznych wynikających z możliwie najwcześniejszego rozpoczęcia leczenia cerliponazą alfa, które może przyczynić się do długoterminowej stabilizacji przebiegu choroby i zahamowania jej postępu już we wczesnych etapach klinicznych.

Czas do wystąpienia zgonu

Wśród chorych leczonych CER z badania 190-201/202 zaobserwowano istotnie statystycznie ryzyko zgonu niższe w porównaniu z naturalnym przebiegiem CLN2 (HR = 0,04; 95% CI: 0,00; 0,30). Mediana wieku zgonu w historycznej grupie kontrolnej wynosiła 10,4 lat. W grupie chorych leczonych enzymatyczną terapią zastępczą nie odnotowano przypadku zgonu, a średni wiek w chwili podania ostatniej dawki CER wyniósł 10 lat. Spójne wyniki zaobserwowano w przypadku dopasowania grupy badanej i kontrolnej w stosunku 1:1 [NICE 2024]. Czas do wystąpienia zgonu stanowi jeden z najważniejszych punktów końcowych, bezpośrednio świadczących o wysokiej skuteczności leczenia cerliponazą alfa.

Uzupełniająca analiza skuteczności

W ramach uzupełniającej analizy skuteczności przedstawiono dodatkowe wyniki jednoramiennych badań eksperymentalnych oraz dane z badań typu RWE. Wyniki badań obserwacyjnych (*Schulz 2025, MAA, Gaur 2024, Guelbert 2024*) potwierdzają wnioski z badań eksperymentalnych, wykazując, że wysoka skuteczność leczenia cerliponazą alfa znajduje odzwierciedlenie w rzeczywistej praktyce klinicznej.

W badaniu *Spaull 2024* oceniano spektrum oraz progresję zaburzeń ruchowych u dzieci z CLN2 leczonych CER w ramach enzymatycznej terapii zastępczej. Analiza wykazała, że najczęściej obserwowano ataksję i mioklonie, natomiast u ponad połowy chorych występowały również dystonia i spastyczność. Autorzy wskazali ponadto, że zastosowanie terapii enzymatycznej wiązało się ze spowolnieniem progresji zaburzeń ruchowych ocenianych w skali UBDRS.

Zmiany w obrazie MRI mózgu

Ceroidolipofuscynozę neuronalną typu 2 charakteryzuje się utratą objętości istoty szarej kory mózgowej, a mniejszy ubytek objętości mózgu wskazuje na wolniejszą progresję choroby. Podczas ostatniej oceny w badaniu 190-203 zaobserwowano średnie procentowe zmniejszenie całkowitej objętości istoty szarej kory mózgowej o 10,3% oraz całkowitej objętości mózgu o 3,5% względem wartości początkowych. Zbliżone wyniki zaobserwowano w badaniu 190-201/202, w którym średnia zmiana względem wartości wyjściowej wynosiła -9,7% w 49. tygodniu oraz -13,4% w 145. tygodniu badania. Na podstawie dostępnych danych można wnioskować, że leczenie CER związane jest ze stabilizacją progresji choroby.

Ocena etapu rozwojowego

Oceny etapu rozwojowego dokonano za pomocą zrewidowanego testu Denver służącego do identyfikacji zaburzeń poznawczych i behawioralnych oraz oceny etapów rozwoju u dzieci od urodzenia do 6. roku życia. Skala ocenia, jaki odsetek dzieci w danym wieku potrafi wykonać określone zadania w czterech obszarach: społecznym, motoryki małej, językowym oraz motoryki dużej. Wyższy wynik świadczy o lepszym rozwoju psychoruchowym dziecka. Porównanie wyników rozwojowych odpowiadających wiekowi biologicznemu względem wieku w chwili oceny dla czterech obszarów rozwoju ocenianych za pomocą zrewidowanego testu Denver w badaniu 190-203 wykazało, że:

- najmłodsi chorzy leczeni CER rozwijali się w tempie zgodnym z normą rozwojową;
- najstarsi chorzy wykazywali minimalny postęp rozwojowy lub jego całkowity brak;
- chorzy w średnim przedziale wiekowym osiągnęli postęp, lecz w tempie wolniejszym niż norma rozwojowa [NICE 2024].

Ocena jakości życia

Trzy dostępne publikacje umożliwiły odniesienie się do klinicznej istotności wyników kwestionariuszy CLN2-QoL, PedsQL oraz EQ-5D uzyskanych w badaniach oceniających skuteczność leczenia CER [Due 2024, Gissen 2021, Specchio 2024]. Odnaleziono doniesienia dotyczące minimalnej istotnej klinicznie zmiany dla kwestionariusza CLN2-QoL, które w części domen wskazywały na istotną klinicznie korzyść. W zwalidowanym kwestionariuszu CLN2-QoL minimalną istotną klinicznie zmianę ogółem określono jako 6,91 pkt. W badaniu 190-201 wykazano klinicznie istotną poprawę względem wartości początkowych wynoszącą 8,1 punktów w okresie 48 tygodni [Due 2024]. Natomiast w 289. tygodniu obserwacji odnotowano stabilizację jakości życia ze średnim wynikiem wynoszącym -0,6 punktów, co zostało dodatkowo potwierdzone wynikami uzyskanymi w programie MAA [NICE 2024].

Ze względu na brak danych dotyczących jakości życia u nieleczonych chorych z CLN2, wynikający m.in. z ultrazadkowego charakteru choroby, porównanie wyników z naturalnym przebiegiem choroby nie było możliwe. Niemniej jednak kierunek zmian obserwowanych we wszystkich zastosowanych narzędziach oceny pozostaje zgodny z przewidywanym przebiegiem choroby. Zaobserwowano stabilność wyników w całym okresie obserwacji, a wszystkie dane wskazują na brak negatywnego wpływu leczenia CER na jakość życia chorych [NICE 2024].

WYNIKI BEZPIECZEŃSTWA

Na podstawie dostępnych informacji niemożliwe było porównanie profilu bezpieczeństwa interwencji z komparatorem. Należy jednak mieć na uwadze, że nieleczona postać CLN2 charakteryzuje się bardzo ciężkim, szybko postępującym przebiegiem, prowadzącym do zgonu zazwyczaj przed 10. rokiem życia.

W badaniu 190-203 wszyscy chorzy doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, z czego większość była w 1. lub 2. stopniu nasilenia. U 10 chorych wystąpiły zdarzenia niepożądane w 3. stopniu nasilenia. Wszyscy chorzy, u których raportowano wystąpienie ciężkiego zdarzenia niepożądanego, kontynuowali udział w badaniu. Nie odnotowano żadnych zgonów ani zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego przerwania leczenia.

U 78,6% chorych odnotowano wystąpienie zdarzenia niepożądanego związanego z badanym lekiem. Najczęściej zgłaszanymi były gorączka u 57,1% oraz reakcje nadwrażliwości u 28,6% chorych. Nie stwierdzono wystąpienia zdarzeń niepożądanych 4. stopnia związanych z leczeniem.

U wszystkich chorych wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania, w tym ok. 36% chorych doświadczyło zdarzeń związanych z urządzeniem dokomorowym, ok. 21% chorych z układem sercowo-naczyniowym oraz ok. 71% chorych z nadwrażliwością. Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych związanych z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, wodogłowie oraz nieoczekiwanym szybkim pogorszeniem wyniku w skali CLN2.

W badaniach 190-201 oraz 190-202 nie wystąpił żaden przypadek zgonu, ani zdarzenie niepożądane prowadzące do całkowitego przerwania leczenia.

W okresie obserwacji wynoszącym 289 tygodni zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem wystąpiły u ok. 96% chorych, [REDACTED]

Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym związanym z badanym lekiem była gorączka [REDACTED] która wystąpiła u 45,8% chorych. Stosunkowo często obserwowano nadwrażliwość (41,7%), drgawki (37,5%) i wymioty (25,0%). Wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem odnotowano u blisko jednej trzeciej chorych, jednakże ustąpiły one po wprowadzeniu odpowiedniej terapii, nie wpływając na ciągłość leczenia CER. Do ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem należały: nadwrażliwość (29,2%), reakcja związana z infuzją oraz pleocytoza (po 4,2%).

Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa

Wyniki badań obserwacyjnych są zgodne z wynikami badań eksperymentalnych w zakresie profilu bezpieczeństwa leczenia.

W badaniu Schulz 2025 u ok. 67% chorych odnotowano wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego związanego z badanym lekiem, a u ok. 29% chorych zdarzenie niepożądane zakończyło się hospitalizacją. Dodatkowo w badaniu nie wystąpił żaden przypadek zgonu, podczas gdy w dopasowanej kohorcie historycznej w analogicznym okresie zmarło 28,6% chorych.

Wyniki długoterminowych badań 190-501, 190-502 oraz 190-504 dotyczących bezpieczeństwa leczenia CER wykazały, że terapia była na ogół dobrze tolerowana i charakteryzowała się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa u chorych na CLN2. Spośród wszystkich uczestników tych badań tylko 1 (2,1%) chory w badaniu 190-504 przerwał leczenie z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego. Nie odnotowano przypadków zmniejszenia dawki z powodu zdarzeń niepożądanych, a większość zdarzeń miała łagodne lub umiarkowane nasilenie.

W badaniu Whiteley 2026 oceniano częstość oraz charakter reakcji związanych z infuzją u chorych z CLN2 leczonych CER w warunkach jednego ośrodka. Należy podkreślić, że analiza obejmuje 10-letnie doświadczenie w stosowaniu infuzji CER, stanowiące istotny zbiór danych długoterminowych. Analiza wykazała, że działania niepożądane związane z podaniem leku były najczęściej łagodne i możliwe do kontrolowania przy zastosowaniu odpowiedniego monitorowania oraz premedykacji. Z kolei w publikacji Fote 2025 analizowano postępowanie w przypadku dodatnich posiewów płynu mózgowo-rdzeniowego u pacjentów z CLN2 posiadających dokomorowe systemy infuzyjne do podawania leku. Autorzy wskazali, że większość dodatnich posiewów miała charakter kolonizacji

o niskiej zjadliwości i nie wymagała wymiany urządzenia ani zastosowania intensywnej antybiotykoterapii.

OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA I DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

W zakresie dodatkowej analizy bezpieczeństwa dla CER wykorzystano dane pochodzące z ChPL BRINEURA®, FDA 2024, EMA RMP oraz z ADRReports 2026, AEMS 2026 i WHO UMC 2026.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi CER zgodnie z ChPL BRINEURA® były gorączka, drgawki, małe stężenie białka w PMR, zmiany w zapisie EKG, wymioty, problemy z igłą, zakażenia związane z urządzeniem i nadwrażliwość.

W bazach ADRReports, AEMS oraz WHO UMC najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii: zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zakażenia i zarażenia pasożytnicze oraz zgłoszenia związane z wadliwością produktu. W bazach ADRReports i AEMS dodatkowo odnotowano zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych, natomiast w bazie WHO UMC – zaburzenia żołądka i jelit.

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka leku BRINEURA® w populacji docelowej przeprowadzono na podstawie informacji zawartych w dokumencie Assessment report wydanym przez EMA w 2017 roku. Informacje zawarte w tym dokumencie wskazują na występowanie udowodnionych korzyści terapeutycznych stosowania CER. Na podstawie dostępnych danych, nie wykazano występowania zdarzeń niepożądanych budzących istotne zastrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa. Z uwagi na niewielkie rozpowszechnienie choroby, prowadzącej do przedwczesnego zgonu, dane z jednoramiennych badań klinicznych uznano za wystarczające do zarejestrowania produktu leczniczego BRINEURA® na zasadzie występowania szczególnych okoliczności.

Stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku BRINEURA® oceniono jako korzystny.

WNIOSKI

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 osiągnięcia kamieni milowych rozwoju, zmniejszenie częstości napadów padaczkowych 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.

Powyższe informacje wskazują, iż pozytywna decyzja refundacyjna pozwoliłaby na dostęp do jedynego, zarejestrowanego skutecznego leczenia w populacji chorych z CLN2. Dlatego też, biorąc pod uwagę wszystkie dostępne dane, a także mając na uwadze względy etyczne, należy uznać za zasadne finansowanie BRINEURA® (cerliponazy alfa) w populacji docelowej.

1. Cel analizy

Zgodnie z Rozporządzeniem z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku BRINEURA® (CER, cerliponaza alfa) stosowanego w leczeniu ceroidolipofuscynozy neuronalnej typu 2 (CLN2) jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodnej z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.5.

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku ich braku – z inną technologią opcjonalną;
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - charakterystyki grupy osób badanych;
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - wskazania źródeł finansowania badania;
- zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych,

Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków),
FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (przez Pubmed),
- Embase (przez Embase),
- The Cochrane Library.

Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa cerliponaza alfa (CER) przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków¹ (ADRReports), FDA, bazy danych dotyczących monitorowania zdarzeń niepożądanych FDA dla leków i produktów biologicznych (AEMS), URPLW MiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Ponadto przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

¹ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch z trzech 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 3.5.

3.3. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [Shea 2017].

Badania jednoramienne w skali IHE² [Formularz IHE].

W załączniku 22.4 przedstawiono wzory skal.

3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (ceroidolipofusycynozy neuronalnej typu 2) oraz interwencji badanej (cerliponaza alfa). Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiałoby wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa

² W związku z uwagami zawartymi w dokumencie OTOW.4131.2.2026.6.AM z dnia 23 kwietnia 2026 r. badania jednoramienne oceniono również w skali NICE [Skala NICE].

kluczowe, tn – nazwa handlowa. Przeszukiwanie przeprowadzono przez wyszukiwarke Embase i Pubmed, przy czym obydwie bazy przeszukają zasoby bazy Medline. W celu wykluczenia potencjalnych duplikatów w bazie Embase zastosowano zapytanie [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim), które wyklucza abstrakty z bazy Medline. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to All fields i All text).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports, AEMS oraz URPLW MiPB i WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych (nieopublikowanych) dla cerliponazy alfa stosowanej w leczeniu populacji docelowej, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych, tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych, jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność eksperymentalna, praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 22.8. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 22.9.

3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

- pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
- druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana jest pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Schemat PICOS

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Chorzy z ceroidolipofusycynozą neuronalną typu 2. Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami <i>ChPL</i> ³ <i>BRINEURA</i> ®. Komentarz: Średnia długość życia osób z CLN2 wynosi około 10 lat, dlatego też populację docelową stanowią chorzy z populacji pediatrycznej [Sampaio 2023]. <u>Szczegółowa charakterystyka wnioskowanej populacji docelowej została doprecyzowana zapisami programu lekowego.</u>	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. inne choroby neurologiczne, tj. epileptyczna encefalopatia.
Interwencja	Cerliponaza alfa w dawce 300 mg podawana w infuzji do komory mózgowej raz na dwa tygodnie. W przypadku dzieci w wieku poniżej 2 lat, zaleca się zmniejszenie dawki. Szczegółowe dawkowanie leku zgodnie z <i>ChPL</i> <i>BRINEURA</i> ®.	Inna niż wymieniona.
Komparatory	BSC ⁴ rozumiane jako brak leczenia przyczynowego skierowanego na mechanizm CLN2.	Niezgodny z założeniem

³ Charakterystyka Produktu Leczniczego

⁴ najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.: - ocena progresji choroby (wyniki w skali Hamburskiej, skali CLN2, skali Weill Cornell, ocena aktywności choroby za pomocą wyników badania MRI⁵); - ocena przeżycia chorych; - jakość życia (wyniki kwestionariuszy PedsQL, CLN2-QoL, EQ-5D-5L); - ocena etapu rozwojowego (wynik zrewidowanego testu Denver); - profil bezpieczeństwa.	Niezgodne z założonymi
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków ⁶ , opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ⁷).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe. Włączano abstrakty konferencyjne zawierające wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji.	Publikacje niezgodne z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.

⁵ rezonans magnetyczny

⁶ nie włączano opisów serii przypadków (publikacji, w których przedstawiono wyniki dla poszczególnych chorych)

⁷ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.6. Wynik przeglądu systematycznego

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 310 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 35 publikacji;
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 17 publikacji;
- stronę internetową URPLWMiPB, na której odnaleziono 1 publikację;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 rekordy;
- stronę internetową AEMS, na której odnaleziono 2 rekordy;
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 2 rekord.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 24 publikacje, w tym:

- 1 publikację wtórną (*Oliveira 2026*);
- 3 publikacje do opisu badań eksperymentalnych: badania 190-201/202 (*Schulz 2018, Schulz 2024*) oraz badania 190-203 (poster *Schulz 2024*);
- 7 publikacji do opisu badań obserwacyjnych (*Gaur 2024, Guelbert 2024, Schulz 2025, Fote 2026, Whiteley 2026, Spaul 2024*) oraz abstrakt konferencyjny (*ab konf Schulz 2025*);

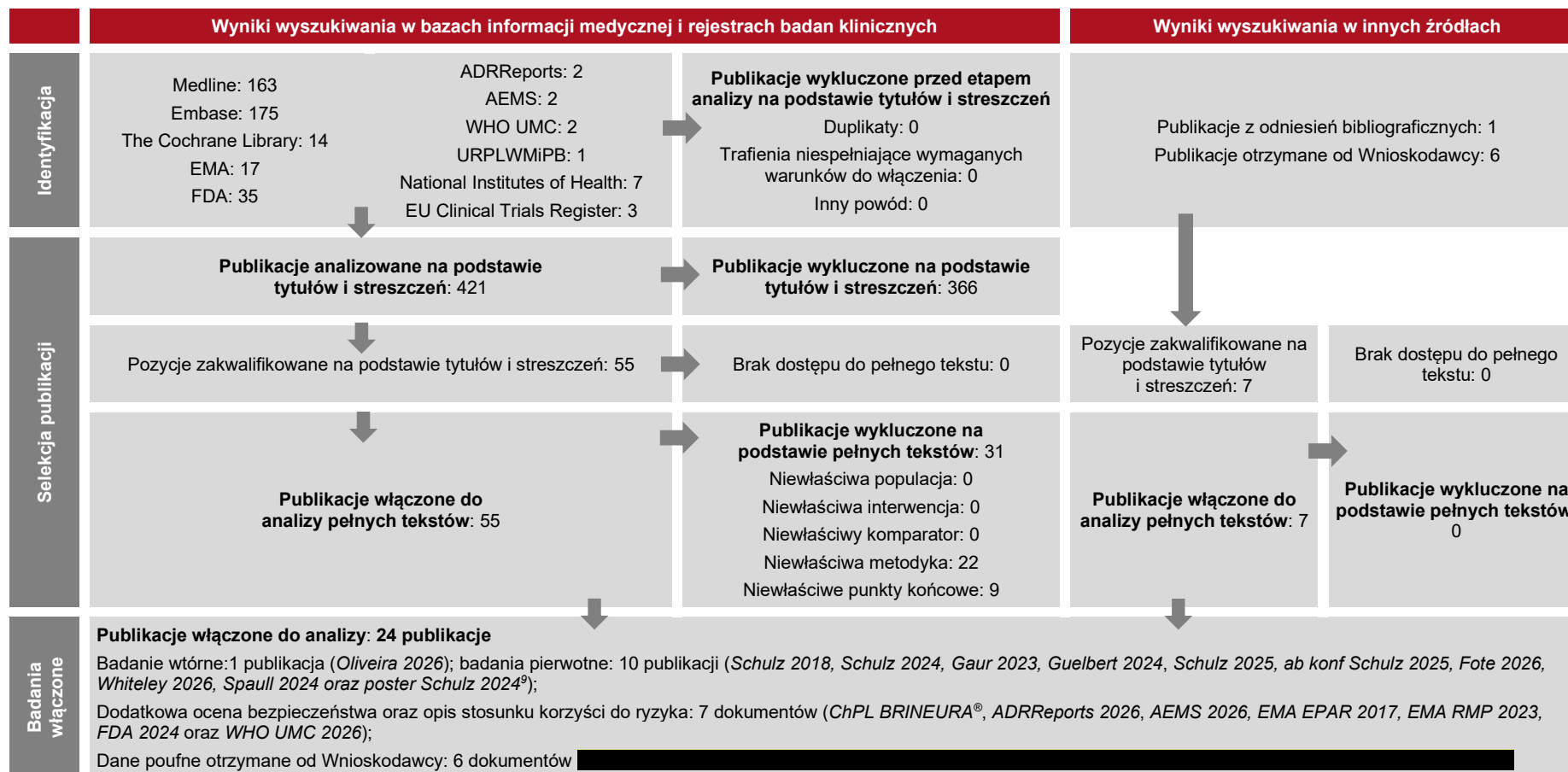
- 7 dokumentów do dodatkowej oceny bezpieczeństwa i oceny stosunku korzyści do ryzyka: *ChPL BRINEURA®*, *ADRReports 2026*, *AEMS 2026*, *EMA EPAR 2017*, *EMA RMP 2023*, *FDA 2024*, *WHO UMC 2026*;
- 6 raportów poufnych od Wnioskodawcy do opisu badań [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA⁸ (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 25.2.

Na poniższym schemacie przedstawiono diagram PRISMA.

⁸ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



⁹ Publikacja odnaleziona na podstawie odniesień bibliograficznych.

3.6.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 przegląd systematyczny (*Oliveira 2026*) spełniający kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Celem badania było przeprowadzenie przeglądu systematycznego oraz jednoramiennej metaanalizy oceniającej wpływ stosowania CER u dzieci z CLN2. Badanie zaklasyfikowano do kategorii IA wg AOTMiT, natomiast w skali AMSTAR 2 oceniono je jako badanie o bardzo niskiej jakości. W skali Cook badanie *Oliveira 2026* uzyskało natomiast 5/5 pkt.

Przegląd systematyczny *Oliveira 2026* wraz z przedstawioną w nim metaanaliza, obejmującą 31 dzieci z CLN2, wskazuje na korzyści leczenia CER, szczególnie w zakresie stabilizacji postępu choroby. Łączna analiza wykazała, że średni początkowy wynik w skali oceny klinicznej (CRS) wynosił 3,47, a na końcu obserwacji 24% chorych uzyskało wynik 0 pkt lub 1 pkt. Biorąc pod uwagę, że u nieleczonych chorych z CLN2 dochodzi do szybkiej i ciężkiej neurodegeneracji prowadzącej do całkowitej utraty funkcji, utrzymanie funkcjonowania powyżej najniższych wartości skali u znacznej części chorych sugeruje terapeutyczny efekt polegający na spowolnieniu progresji choroby.

Wnioski z odnalezionego przeglądu systematycznego oraz jego pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 22.1 i 22.2.

3.6.2. Badania pierwotne

Do analizy włączono badania pierwotne, zarówno eksperymentalne, jak i obserwacyjne. Zidentyfikowano łącznie 12 badań:

- 2 badania eksperymentalne: *190-203* i *190-201/202*, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo CER z historyczną grupą kontrolną;
- 2 badania obserwacyjne: *Schulz 2025* i *MAA*, porównujące skuteczność CER z naturalnym przebiegiem choroby;
- 5 jednoramiennych badań obserwacyjnych: *Gaur 2024*, *Guelbert 2024*, *Fote 2026*, *Spauli 2024*, *Whiteley 2026*;
- 3 badania *190-501*, *190-502* i *190-504* oceniające długoterminowe bezpieczeństwo stosowania CER.

Do analizy włączono jednoramienne badanie eksperymentalne 190-203, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania CER u chorych z CLN2 w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby obserwowanym w historycznej grupie kontrolnej. [REDACTED]

[REDACTED] Badanie 190-203, realizowane jako zobowiązanie porejestacyjne, obejmowało głównie dzieci poniżej 3. roku życia, przy czym zgodnie z protokołem wymagano włączenia co najmniej pięciu uczestników poniżej 2. roku życia [NICE 2024]. Należy podkreślić, że w związku z coraz wcześniejszym rozpoznawaniem chorób genetycznych, populacja najmłodszych dzieci uczestniczących w badaniu 190-203 najlepiej odzwierciedla grupę chorych, która byłaby leczona w przypadku objęcia terapii refundacją.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Chorych dopasowano w stosunku 3:1 (29 chorych z historycznej grupy kontrolnej – badania 190-901 oraz 12 chorych leczonych CER) na podstawie wieku, genotypu oraz wyniku w skali ML CLN2 [poster Schulz 2024].

W grupie badanej stosowano cerliponazę alfa w dawkach dostosowanych do wieku, podawaną co 14 ($\pm$ 3) dni w postaci infuzji do komory mózgu w następujących dawkach:

- < 6. miesiąca życia: 100 mg;
- $\geq$ 6 miesięcy do < 1 roku: 150 mg;
- $\geq$ 1 rok do < 2 lat: 200 mg (pierwsze 4 dawki), następnie 300 mg;
- $\geq$ 2 lata: 300 mg.

Chorzy w historycznej grupie kontrolnej otrzymywali jedynie BSC [NICE 2024].

Analizy skuteczności i bezpieczeństwa obejmowały wszystkich chorych, niezależnie od podanej dawki. Ocena skuteczności została przeprowadzona w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT). Każdy chory był monitorowany przez łączny okres 169 tygodni, obejmujący 145 tygodni leczenia oraz 24 tygodnie obserwacji pod względem bezpieczeństwa. Skuteczność terapii oceniono na podstawie m.in. czasu do progresji choroby, tempa pogorszenia i zmiany wyniku w skali ML CLN2, porównując wyniki z dopasowaną grupą kontrolną z badania 190-901. Dodatkowo w badaniu oceniono częstość występowania zmiany

wyniku w skali CLN2, zmian w obrazie MRI mózgu i ocenę etapu rozwojowego wg zrewidowanego testu Denver w porównaniu do wartości początkowych u chorych leczonych CER [NICE 2024].

Badanie 190-201 było pierwszym w programie badawczym dla CER badaniem eksperymentalnym, którego celem była ocena zastosowania CER u dzieci z potwierdzoną chorobą CLN2. Po jego zakończeniu w listopadzie 2015 r., chorzy zostali włączeni do badania 190-202, które stanowiło kontynuację badania 190-201. Przedłużenie badania miało na celu umożliwienie dalszej terapii CER oraz ocenę skuteczności i bezpieczeństwa długoterminowego leczenia. Badanie zakończono w grudniu 2020 r. [NICE 2024].

Badanie 190-201 składało się z etapu przesiewowego (≤ 3 dni), etapu złożonego z zabiegu operacyjnego przeprowadzanego w celu wszczepienia urządzenia podającego do komory mózgowej (≤ 14 dni), etapu eskalacji dawki (≥ 4 tygodnie/dawkę leku) oraz etapu podawania stałej dawki leku (48 tygodni). Wszyscy chorzy, którzy ukończyli 48-tygodni leczenia CER w badaniu 190-201, kwalifikowali się do udziału w badaniu 190-202 [Schulz 2018].

W badaniu 190-201 uczestniczyły dzieci w wieku powyżej 3. r.ż. Średnia wieku w momencie rozpoczęcia badania wynosiła 5,0 lat. U większości dzieci stwierdzono łagodną do umiarkowanej progresję choroby, definiowaną jako wynik w skali CLN2 oceniającej funkcje motoryczne i językowe (ML CLN2) wynoszący 3-6 punktów, przy czym niższy wynik świadczy o gorszej sprawności chorego. Jednak w momencie rozpoczęcia leczenia docelową dawką 300 mg u 2 (8,3%) chorych wynik w skali ML CLN2 wynosił 2 punkty, a u 1 (4,2%) chorego – 1 punkt. Badanie to umożliwiło ocenę CER u chorych w pełnym zakresie stopnia progresji choroby. Liczebność populacji w badaniu wynosiła 24 chorych, z czego do analizy skuteczności włączono 23 chorych. Jednego (4,2%) chorego utracono z powodu niezdolności do przestrzegania procedur badania (został on włączony do analizy bezpieczeństwa). Do przedłużenia badania włączono 23 chorych, którzy ukończyli 48 tygodni głównego etapu badania.

Dane dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa z badań 190-201 oraz 190-202 zostały przedstawione łącznie w celu kompleksowej oceny leczenia cerliponazą alfa w dłuższym okresie. Analizy skuteczności przeprowadzono dla całej populacji chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną z badania 190-901, a także dla populacji chorych dopasowanych w stosunku 1:1 względem początkowych wyników w skali ML CLN2, różnicy wieku zawierającej się w granicy 3 miesięcy oraz genotypu [NICE 2024].

Do niniejszej analizy włączono również międzynarodowe badanie obserwacyjne *Schulz 2025*. Jego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa CER u chorych na CLN2, którzy rozpoczęli leczenie warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE). Do badania zakwalifikowano chorych z bazy danych *DEM-CHILD*, w której gromadzono zarówno dane prospektywne dotyczące dzieci leczonych CER, jak i dane retrospektywne o chorych, którzy nie otrzymywali tej terapii. Po dopasowaniu chorych w grupie leczonej enzymatyczną terapią zastępczą średni (SD) okres obserwacji wynosił 104 (63,9) tygodnia, a w historycznej grupie kontrolnej 76,1 (43,1) tygodnia [Schulz 2025].

Wszyscy chorzy uwzględnieni w analizie mieli potwierdzone rozpoznanie CLN2 oraz co najmniej 6 miesięcy dostępnych danych obserwacyjnych w bazie *DEM-CHILD*, w tym co najmniej dwa pomiary w skali ML CLN2 wykonane w odstępie ≥ 6 miesięcy. Chorzy stosowali CER w dawce 300 mg (lub innej odpowiedniej do wieku) raz na dwa tygodnie w formie infuzji do komory mózgu poza badaniami klinicznymi, natomiast historyczna grupa kontrolna stosowała BSC. W badaniu chorzy zostali dopasowani w stosunku 1:1 na podstawie trzech lub dwóch kryteriów (wieku i wyniku w skali ML CLN2 na początku badania oraz genotypu). Grupy były zrównoważone pod względem wyjściowej charakterystyki z wyjątkiem płci. W grupie CER było 47,6% mężczyzn, natomiast w historycznej grupie kontrolnej odsetek mężczyzn wyniósł 76,2% [Schulz 2025].

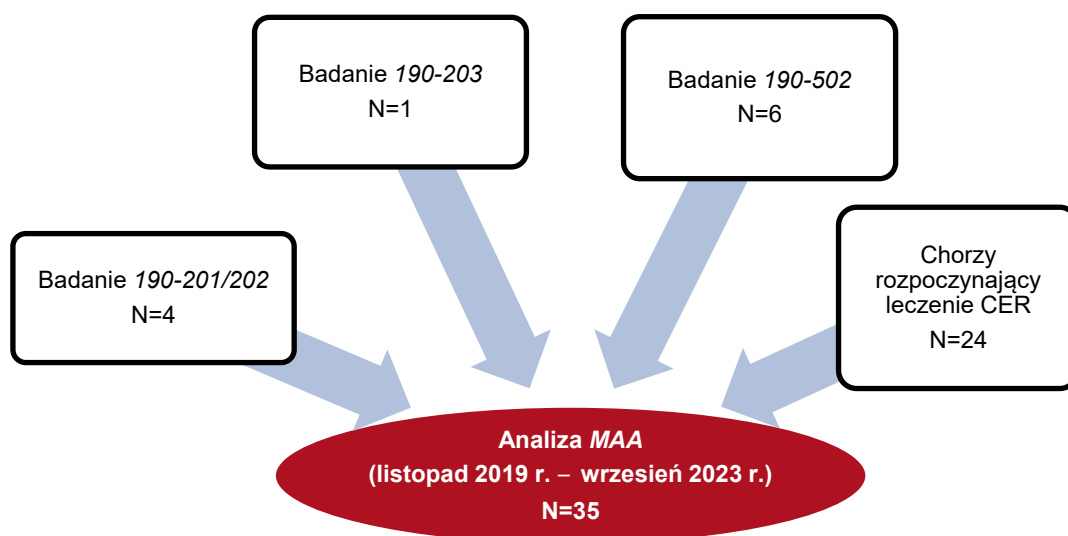
W analizie uwzględniono także badanie *MAA* – prospektywne, obserwacyjne, długoterminowe badanie typu RWE z zastosowaniem historycznej grupy kontrolnej, prowadzone w ramach porozumienia dotyczącego badań klinicznych i zapewnienia dostępu do leczenia w Anglii. Do badania *MAA* włączono zarówno chorych, którzy zakończyli udział w badaniach klinicznych cerliponazy alfa (badania 190-201/202, 190-203 oraz 190-502), jak i osoby rozpoczynające leczenie poza protokołem badawczym. Dane do analizy zbierano od listopada 2019 r. do września 2023 r. (data odcięcia danych: 1.09.2023 r.) [NICE 2024].

Do badania *MAA* włączono ogółem 35 chorych, w tym 11 osób uprzednio leczonych CER w ramach badań klinicznych oraz 24 chorych, którzy rozpoczęli terapię powyżej 3. roku życia. Leczenie prowadzone było zgodnie z *ChPL BRINEURA®*. Łącznie 26 chorych z badania *MAA* zostało dopasowanych w stosunku 1:1 do historycznej grupy kontrolnej z badania 190-901. Dopasowano ich na podstawie wyniku uzyskanego w skali ML CLN2 oraz wieku (± 3 miesiące). Dopasowanie było dobrze zrównoważone, z wyjątkiem zmiennej płeć, ponieważ dane demograficzne w tym zakresie nie były zbierane w ramach analizy *MAA* [NICE 2024].

Na poniższym schemacie przedstawiono populację chorych włączoną do badania *MAA*.

Rysunek 2.

Diagram przedstawiający populacje chorych włączonych do badania MAA

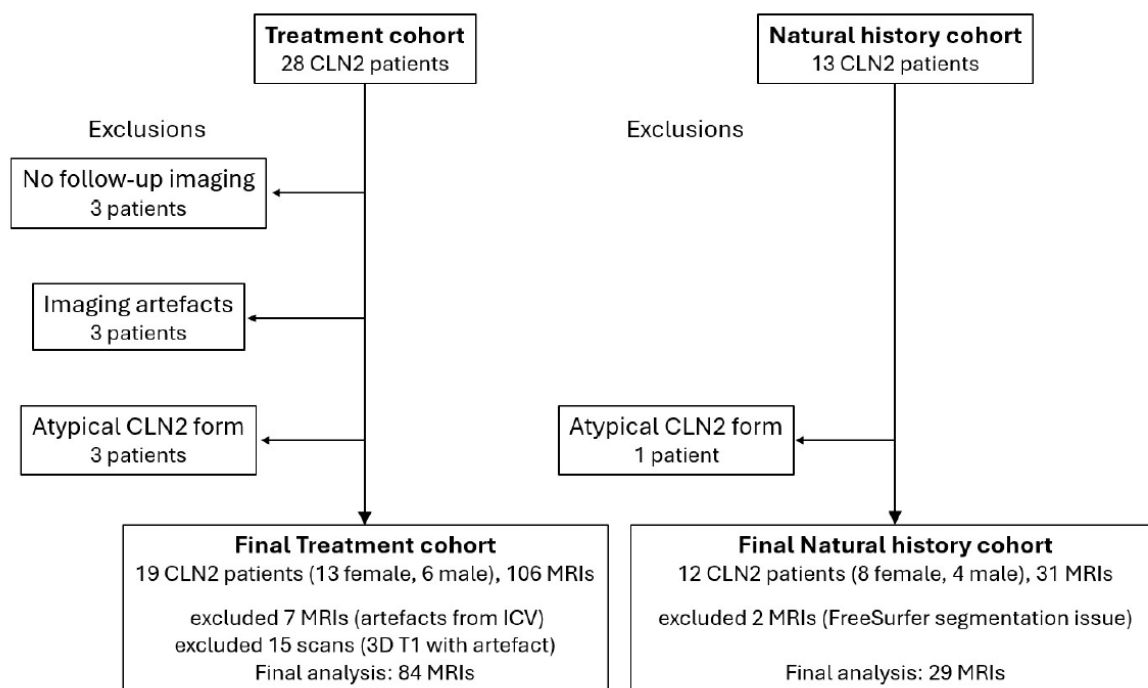


Źródło: opracowanie własne na podstawie MAA (NICE 2024)

Badanie *Gaur 2024* jest retrospektywnym badaniem, obserwacyjnym, w którym wykorzystano dane dla historycznej grupy kontrolnej. Celem analizy było porównanie objętości anatomicznych regionów mózgu w obrazach MRI u chorych z CLN2 leczonych enzymatyczną terapią zastępczą w londyńskim szpitalu z kohortą reprezentującą naturalny przebieg choroby. Dodatkowo oceniano, czy istotny efekt kliniczny leczenia, wykazany w badaniu 190-201/202, może być również uchwytany w obrazach MRI podczas długoterminowej obserwacji. Okres monitorowania wynosił od 1 do 9 lat [Gaur 2024].

W analizie uwzględniono obrazy MRI 19 chorych leczonych cerliponazą alfa, których porównano z 13 osobami z historycznej grupy kontrolnej. Do badania włączano wyłącznie chorych z potwierdzonym rozpoznaniem CLN2, leczonych CER w latach 2014–2022. Szczegółowe kryteria włączenia, wykluczenia oraz charakterystyka analizowanych danych obrazowych MRI zostały przedstawione na poniższym schemacie [Gaur 2024].

Rysunek 3.
Schemat blokowy przedstawiający kryteria włączenia i wykluczenia chorych z badania
Gaur 2024



Źródło: Gaur 2024

Z kolei w obserwacyjnym badaniu *Guelbert 2024* przedstawiono wyniki leczenia u chorych z CLN2 w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Badanie *Guelbert 2024* obejmuje największą na świecie populację chorych z CLN2 aktualnie leczonych cerliponazą alfa. Do analizy włączono łącznie 36 osób, w tym 20 chorych z fenotypem klasycznym oraz 16 z fenotypem nietypowym. Kryteriami kwalifikacji było potwierdzenie rozpoznania CLN2 zarówno w badaniach enzymatycznych, jak i genetycznych oraz odbycie co najmniej dwóch wizyt kontrolnych po wdrożeniu terapii. CER podawano w dawce 300 mg, zgodnie z decyzją lekarza, przy medianie odstępu pomiędzy dawkami wynoszącej 15 dni. Średni czas trwania leczenia wyniósł 22,86 miesiąca, a odsetek (mediana) chorych przestrzegających zaplanowanego schematu dawkowania wynosił 73% [Guelbert 2024].

Pozostałe trzy badania obserwacyjne dotyczą bardziej szczegółowej oceny poszczególnych obszarów związanych ze stosowaniem cerliponazy alfa, obejmując m.in. profil bezpieczeństwa terapii, powikłania związane z dostępem dokomorowym oraz wpływ leczenia na przebieg wybranych objawów klinicznych. W badaniu *Whiteley 2026* oceniano częstość oraz charakter

reakcji związanych z infuzją u chorych z CLN2 leczonych CER w warunkach jednego ośrodka. Z kolei w publikacji *Fote 2025* analizowano postępowanie w przypadku dodatknych posiewów płynu mózgowo-rdzeniowego u pacjentów z CLN2 posiadających dokomorowe systemy infuzyjne do podawania leku. W badaniu *Spaul 2024* oceniano spektrum oraz progresję zaburzeń ruchowych u dzieci z CLN2 leczonych CER w ramach enzymatycznej terapii zastępczej.

Dodatkowo długoterminową ocenę bezpieczeństwa analizowano na podstawie trzech badań: 190-501, 190-502 oraz 190-504.

Badania 190-501 i 190-504 to badania porejestacyjne, zaprojektowane w celu oceny długoterminowego bezpieczeństwa CER u chorych z potwierdzonym rozpoznaniem CLN2. Zakończenie badania 190-501 planowane jest na sierpień 2030 r., po 7-letnim okresie obserwacji wszystkich włączonych chorych. Na dzień odcięcia danych (9.03.2023 r.) mediana czasu leczenia w badaniu wynosiła 104 tygodnie, a średni okres obserwacji 1,7 roku (SD: 0,74). Z kolei w badaniu 190-504 na dzień odcięcia danych (26.04.2023) okres obserwacji wynosił 151 tygodni [NICE 2024].

Badanie 190-502 było otwartym, jednoramiennym, międzynarodowym programem wczesnego dostępu do terapii CER dla chorych na CLN2, którzy nie mogli uczestniczyć w badaniach klinicznych. Celem była ocena bezpieczeństwa i tolerancji leczenia. Okres obserwacji wyniósł 31 tygodni dla daty odcięcia: 7.09.2017 r. [NICE 2024].

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań.

Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 22.1.

Tabela 2.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie (publikacja)	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (CER)	Komparator (BSC)
190-203 (poster Schulz 2024, NICE 2024)	Badanie eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, międzynarodowe, z historyczną grupą kontrolną, długookresowe; Klasyfikacja AOTMiT: IID; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> (analiza względem historycznej grupy kontrolnej).	IHE: 17,5/20 (brak dokładnego opisu leczenia wspomagającego obejmującego dawkowanie i sposób podania, osoby oceniające punkty końcowe były zaślepione jedynie w zakresie oceny wyników MRI, brak informacji dot. konfliktu interesów) NICE: 8/8	169 tygodni; [redacted] Średnia (SD): 171,6 (7,12)	Chorzy w wieku <18 r.ż. z CLN2 określonym na podstawie niedoboru aktywności enzymu TPP1, mutacji w genie CLN2 oraz wyniku 3-6 punktów w skali ML CLN2.	Grupa CER: N=14 <u>Po dopasowaniu:</u> Grupa CER: N=12 oraz Historyczna grupa kontrolna: N=29	CER w infuzji do komory mózgu co 14 (±3) dni w dawce zależnej od wieku dziecka: < 6 miesięcy: 100 mg; - od ≥ 6 miesięcy do < 1. r.ż.: 150 mg; - od ≥ 1. r.ż. do < 2. r.ż.: 200 mg (pierwsze 4 dawki), 300 mg (wszystkie kolejne dawki); ≥ 2. r.ż. 300 mg.	BSC
						[redacted]	

Badanie (publikacja)	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (CER)	Komparator (BSC)
190-201/202 (Schulz 2018, Schulz 2024, NICE 2024)	Badanie eksperymentalne, jednoramienne otwarte, badanie eskalacji dawki, międzynarodowe, z historyczną grupą kontrolną, z długookresowym przedłużeniem; Klasyfikacja AOTMiT: IID; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> (analiza względem historycznej grupy kontrolnej).	IHE: 19/20 (brak dokładnego opisu leczenia wspomagającego obejmującego dawkowanie i sposób podania, osoby oceniające punkty końcowe były zaślepione jedynie w zakresie oceny wyników MRI) NICE: 7/8 (brak wyników w podziale na podgrupy)	≥48 tyg.; 240 tyg. – przedłużenie badania; 6 mies. po zakończeniu 240-tyg. okresu dawkowania – analiza bezpieczeństwa	Chorzy w wieku od 3 do 16 lat z CLN2 potwierdzonym za pomocą niedoboru aktywności TPP1 oraz analizy genetycznej, z wynikiem 3-6 punktów w skali ML CLN2.	Grupa CER: N=24 Historyczna grupa kontrolna: N=42 <u>Po dopasowaniu:</u> Grupa CER: N=17 Historyczna grupa kontrolna: N=17	CER w dawce 300 mg w postaci infuzji do komory mózgowej co 2 tygodnie przez 240 tygodni	BSC
						Leczenie wspomagające w grupie CER: wszyscy chorzy przed rozpoczęciem infuzji mogli otrzymać leki antyhistaminowe, leki przeciwgorączkowe lub oba jednocześnie na 30 minut przed podaniem cerliponazy alfa.	
MAA 2024 (NICE 2024)	Badanie obserwacyjne, prospektywne, z historyczną grupą kontrolną, w ramach porozumienia dotyczącego badań klinicznych, długoterminowe, RWE; Klasyfikacja AOTMiT: IIIC; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> (analiza względem	IHE: 14,5/18 (brak danych demograficznych dla płci oraz pochodzenia etnicznego, brak kryteriów wykluczenia, brak informacji na temat konfliktu interesów) NICE: 6,5/8 (brak kryteriów wykluczenia, brak wyników w podziale na podgrupy)	5 lat; 209 tyg. (DCO: 1.09.2023 r.)	Chorzy z rozpoznaniem CLN2 potwierdzonym klinicznie, za pomocą aktywności enzymatycznej, z wynikiem >2 punkty w skali ML CLN2.	Grupa CER: 26 Historyczna grupa kontrolna: 26	CER zgodnie z <i>ChPL BRINEURA</i> ®: 300 mg CER w infuzji do komory mózgu co 2 tygodnie	BSC
						Leczenie wspomagające w grupie CER: zalecane jest stosowanie leków przeciwhistaminowych, wraz z lekami przeciwgorączkowymi lub bez, na 30-60 minut przed rozpoczęciem infuzji.	

Badanie (publikacja)	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (CER)	Komparator (BSC)
	historycznej grupy kontrolnej).						
<i>Schulz 2025, ab konf Schulz 2025</i>	Badanie obserwacyjne, kohortowe, retrospektywno-prospektywne, międzynarodowe, RWE, oparte na danych klinicznych z rejestru <i>DEM-CHILD</i> ; Klasyfikacja AOTMiT: IIIC; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> (analiza względem historycznej grupy kontrolnej).	Skala NOS: Dobór próby: ****/**** Porównywalność: **/** Punkt końcowy: ***/***,	<u>Przed dopasowaniem</u> W grupie CER: średnia (SD) 106,7 (64,1) tyg. (DCO: 31.12.2020 r.) <u>Po dopasowaniu</u> W grupie CER: średnia (SD) 104 (63,9) tyg.; W historycznej grupie kontrolnej: średnia (SD) 76,1 (43,1) tyg.	Chorzy z potwierdzonym rozpoznaniem CLN2 oraz dwoma pomiarami w skali ML CLN2 w odstępie ≥6 miesięcy z dostępnymi danymi obserwacyjnymi w bazie <i>DEM-CHILD</i> .	Grupa CER: N=24 <u>Po dopasowaniu wg dwóch kryteriów:</u> Grupa CER: N=21 Historyczna grupa kontrolna: N=21 <u>Po dopasowaniu według trzech kryteriów:</u> Grupa CER: N=18 Historyczna grupa kontrolna: N=18	CER w dawce 300 mg (lub dawce odpowiedniej do wieku) raz na dwa tygodnie w formie infuzji do komory mózgowej	BSC
<i>Gaur 2024</i>	Badanie retrospektywne, kohortowe, obserwacyjne z historyczną grupą kontrolną; Klasyfikacja AOTMiT: IVC; Podejście do testowanej hipotezy:	IHE: 13,5/18 (badanie retrospektywne, badanie jednośrodkowe, nie podano informacji o pochodzeniu etnicznym, nie podano informacji	1-9 lat	Chorzy z rozpoznaniem CLN2 leczeni w <i>Great Ormon Street Hospital for Children</i> w Wielkiej Brytanii w latach 2014 – 2022.	Grupa CER: N=19 Historyczna grupa kontrolna: N=13	CER	BSC
						Leczenie wspomagające w grupie CER: chorzy stosowali leki przeciwpadaczkowe. Dodatkowo u większości dzieci, w celu uzyskania odpowiedniej jakości obrazowania MRI, konieczne było zastosowanie sedacji przy użyciu znieczulenia ogólnego.	

Badanie (publikacja)	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (CER)	Komparator (BSC)
	<i>superiority</i> (analiza względem historycznej grupy kontrolnej).	o sposobie podania badanego leku oraz leczenia wspomagającego, nie raportowano zdarzeń niepożądanych) NICE: 6/8 (badanie jednośrodkowe, brak wyników w podziale na podgrupy)					
<i>Guelbert 2024</i>	Badanie retrospektywne, jednoramienne, RWE Klasyfikacja AOTMiT: IID; Podejście do testowanej hipotezy: n/d.	IHE: 5/18 (badanie retrospektywne, nie podano informacji, czy chorych włączano kolejno, nie podano kryteriów wykluczenia z badania, brak dokładnego opisu leczenia wspomagającego obejmującego dawkowanie i sposób podania) NICE: 6,5/8 (nie podano kryteriów wykluczenia z badania, nie podano informacji	≥ 6 mies. po rozpoczęciu leczenia lub do momentu odstawienia leku z jakiegokolwiek przyczyny	Chorzy z potwierdzonym enzymatycznie i genotypowo CLN2 leczeni CER zgodnie z ChPL.	Chorzy leczeni CER: N=36 Grupa fenotypu klasycznego: N=20 Grupa fenotypu nietypowego: N=16	CER w dawce 300 mg z medianą odstępów między dawkami wynoszącą 15 dni	n/d
						Leczenie wspomagające w grupie CER: kwas walproinowy, klobazam, lewetyracetam, lamotrygina, rysperydon, melatonina, klonazepam, topiramet, alprazolam, kannabidiol, haloperydol, lewomepromazyna, lewotyroksyna, lorazepam, okskarbazepina, piracetam, glikol polietylenowy, sertralina, triheksyfenidyl.	

Badanie (publikacja)	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (CER)	Komparator (BSC)
		czy chorych włączano kolejno)					
190-501 (NICE 2024)	Badanie obserwacyjne, jednoramienne, długoterminowe, porejestacyjne; Klasyfikacja AOTMiT: IID; Podejście do testowanej hipotezy: n/d.	IHE: 16/17 (brak dokładnego opisu dawkowania i sposobu podania leczenia wspomagającego, brak danych dla punktów końcowych przed zastosowaniem CER, brak informacji o konflikcie interesów) NICE: 7/8 (brak wyników w podziale na podgrupy)	<u>DCO: 9.03.2023 r.:</u> mediana okresu leczenia CER: 104 tyg.; średnia (SD) czasu obserwacji w ramach badania: 1,7 (0,74) lat	Chorzy z rozpoznaniem CLN2 określonym na podstawie niedoboru aktywności enzymu TPP1, obecności mutacji w genie CLN2 stosujący CER lub planujący stosowanie tego leku w czasie 60 dni od podpisania świadomej zgody	Grupa CER: N=37	CER w dawce 300 mg podawane do komory mózgu raz na dwa tygodnie.	n/d
						Leczenie wspomagające w grupie CER: zalecane jest stosowanie przez uczestników leków przeciwhistaminowych (w skojarzeniu z lekami przeciwgorączkowymi lub kortykosteroidami lub bez nich) na 30 do 60 minut przed rozpoczęciem stosowania CER.	
190-502 (NICE 2024)	Badanie otwarte, jednoramienne, międzynarodowe, w ramach programu wczesnego dostępu;	IHE: 16,5/19 (brak danych dotyczących chorób współistniejących, brak dokładnego opisu leczenia	<u>DCO: 7.09.2017 r.:</u> 31 tyg.	Chorzy w wieku ≥2 lata z rozpoznaniem CLN2 określonym na podstawie niedoboru	Grupa CER: N=27	CER w dawce 300 mg co dwa tygodnie podawane do komory mózgu (we wlewie 2,5 ml/godzinę przez około 4 godz.)	n/d

Badanie (publikacja)	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (CER)	Komparator (BSC)
	Klasyfikacja AOTMiT: IID; Podejście do testowanej hipotezy: n/d.	wspomagającego obejmującego dawkowanie i sposób podania, brak informacji czy osoby oceniające punkty końcowe były zaślepione oraz brak informacji dot. konfliktu interesów) NICE: 7/8 (brak wyników w podziale na podgrupy)		aktywności TPP1 w leukocytach lub występowanie dwóch znanych mutacji		Leczenie wspomagające w grupie CER: wstępne leczenie lekami przeciwhistaminowymi i przeciwgorączkowymi (w razie potrzeby) podawano 30 minut przed infuzją. Zgodnie z zaleceniami lekarza, w razie potrzeby, chorzy otrzymywali także leki uspokajające na 30 minut przed infuzją	
190-504 (NICE 2024)	Badanie obserwacyjne, jednoramienne, międzynarodowe, długoterminowe; Klasyfikacja AOTMiT: IID; Podejście do testowanej hipotezy: n/d.	IHE: 15,5/17 (brak dokładnego opisu dawkowania leczenia badanego oraz dawkowania i drogi podania leczenia wspomagającego, brak informacji o konflikcie interesów) NICE: 7/8 (brak wyników w podziale na podgrupy)	DCO: 26.04.2023 r.: 151 tyg.	Chorzy z rozpoznaniem CLN2 określonym na podstawie niedoboru aktywności enzymu TPP1 lub obecności mutacji w genie CLN2 stosujący CER lub planujący stosowanie tego leku w czasie 60 dni od podpisania świadomej zgody	Grupa CER: N=48	CER w dawce 300 mg do komory mózgu raz na dwa tygodnie.	n/d
						Leczenie wspomagające w grupie CER: po rozpoczęciu leczenia najczęściej przepisywanymi lekami wspomagającymi były leki przeciwpadaczkowe oraz leki przeciwgorączkowe i przeciwbólowe.	

Badanie (publikacja)	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (CER)	Komparator (BSC)
Fote 2025	Badanie retrospektywne, jednośrodkowe, seria przypadków; Klasyfikacja AOTMiT: IVB; Podejście do testowanej hipotezy: n/d.	IHE: 13/18 (badanie przeprowadzone retrospektywnie; badanie jednośrodkowe; brak kryteriów wykluczenia; istotne punkty końcowe zmierzono tylko po zastosowaniu interwencji; brak informacji o utracie chorych z badania; brak informacji dot. finansowania) NICE: 6,5/8 (badanie jednośrodkowe; brak kryteriów wykluczenia)	6 lat; mediana (IQR) od założenia urządzenia do wystąpienia zdarzeń wynosiła 651 (77; 1 308) dni	Chorzy z rozpoznaniem CLN2	CER: N=16	Interwencja badana: infuzję CER (Brineura®) podawano z szybkością 2,5 ml/godz. przez 2-4 godz. co 2 tygodnie.	n/d
						Leczenie wspomagające: w trakcie badania chorzy stosowali antybiotykoterapię w uzasadnionych przypadkach	

Badanie (publikacja)	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (CER)	Komparator (BSC)
Spauli 2024	Badanie retrospektywne, jednoośrodkowe Klasyfikacja AOTMiT: IVB; Podejście do testowanej hipotezy: n/d.	Skala IHE: 13,5/18 (badanie retrospektywne; przeprowadzone w jednym ośrodku; brak kryteriów wykluczenia; brak opisu utraty chorych z obserwacji; nie raportowano zdarzeń niepożądanych) Skala NICE: 5,5/8 (badanie przeprowadzone w jednym ośrodku; brak kryteriów wykluczenia; brak wyników z podziałem na podgrupy chorych)	mediana leczenia CER wynosiła 34 mies. (zakres: 1; 89)	Chorzy z rozpoznaniem CLN2 określonym na podstawie niedoboru aktywności enzymu TPP1 lub obecności mutacji w genie CLN2 stosujący CER	CER: N=18	Interwencja badana: regularne wlewy CER najprawdopodobniej zgodnie z ChPL. Mediana leczenia CER wynosiła 34 mies. (zakres: 1; 89).	n/d
						Leczenie wspomagające: w celu leczenia zaburzeń ruchowych chorzy stosowali: • klonazepam – 4 (22,2%) chorych; • baklofen – 3 (16,7%) chorych; • botoks – 2 (11,1%) chorych • gabapentyna – 4 (22,2%) chorych; • triheksyfenidyl – 1 (5,6%) chorych; • klobazam – 2 (11,1%) chorych; • alimemazyna – 1 (5,6%) chorych; • chloral hydrate – 1 (5,6%) chorych • midazolam – 1 (5,6%) chorych; • diazepam – 1 (5,6%) chorych.	

Badanie (publikacja)	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (CER)	Komparator (BSC)
Whiteley 2026	Badanie retrospektywne, jednoośrodkowe Klasyfikacja AOTMiT: IVB; Podejście do testowanej hipotezy: n/d.	Skala IHE: 11/18 (badanie przeprowadzone retrospektywnie; badanie jednoośrodkowe; brak pełnego opisu charakterystyki włączonych chorych; brak kryteriów wykluczenia; pomiar istotnych punktów końcowych tylko po zastosowaniu interwencji; brak opisu analizy statystycznej;	10 lat	Chorzy z rozpoznaniem CLN2 określonym na podstawie niedoboru aktywności enzymu TPP1 lub obecności mutacji w genie CLN2 stosujący CER z wynikiem ≥ 2 pkt w skali ML CLN2 w momencie rozpoczęcia terapii;	CER: N=31	Interwencja badana: CER w infuzji dokomorowej. W całej kohorcie podano ok. 2 705 infuzji dokomorowych. Modyfikacja kolejnych infuzji, tj. zmiana schematu premedykacji lub harmonogramu podawania leku, były ustalane wspólnie na podstawie odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia.	n/d

Badanie (publikacja)	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (CER)	Komparator (BSC)
		brak danych dot. utraty chorych z badania; brak szacunków przypadkowej zmienności) Skala NICE: 5,5/8 (badanie jednośrodkowe; brak kryteriów wykluczenia; brak wyników w podziale na podgrupy)				Leczenie wspomagające: zgodnie ze standardowymi środkami ostrożności oraz obowiązującymi wytycznymi klinicznymi wszyscy chorzy otrzymywali paracetamol p.o. oraz leki przeciwhistaminowe (najczęściej chlorfenaminę) ok. 30 minut przed rozpoczęciem infuzji.	

3.6.2.1. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Szczegółowy opis punktów końcowych, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 22.1. Informację odnośnie do sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.7.

Na podstawie dostępnych informacji niemożliwe było porównanie profilu bezpieczeństwa interwencji z komparatorem.

Kryteria użytej w badaniu 190-201/202 (grupa badana CER) skali ML CLN2 zostały nieznacznie zmodyfikowane względem oryginalnego zapisu skali Hamburskiej, którą posługiwano się w ocenie dla historycznej grupy kontrolnej (BSC). Różnice dotyczyły przede wszystkim doprecyzowania kryteriów i nie wpłynęły na uzyskiwane wyniki oceniające skuteczność terapii.

Wprowadzone zmiany w zapisie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3.
Różnice zapisu kryteriów zmodyfikowanej skali ML CLN (grupa badana) oraz oryginalnej skali Hamburskiej CLN2 (historyczna grupa kontrolna)

Domena	Pkt	Skala Hamburska (grupa CER)	Zmodyfikowana skala ML CLN2 (grupa kontrolna BSC)	Uzasadnienie modyfikacji
Funkcje motoryczne	3	Prawidłowy chód.*	Całkowicie prawidłowy chód (nie występuje widoczna ataksja, nie występują upadki patologiczne)	Doprecyzowanie kryterium.
	2	Częste upadki. Widoczna niezdarność w poruszaniu.	Nieprawidłowy chód. Chory jest w stanie przejść samodzielnie 10 kroków ^Δ . Częste upadki. Widoczna niezdarność w poruszaniu.	Dodanie informacji o liczbie kroków w celu doprecyzowania zapisu kryterium dla poszczególnych badaczy.
	1	Utrata umiejętności samodzielnego chodzenia lub możliwość jedynie czołgania.	Utrata umiejętności samodzielnego chodzenia lub możliwość jedynie czołgania. Chory nie jest w stanie przejść samodzielnie 10 kroków.	Doprecyzowanie kryterium.
	0	Całkowity brak mobilności, przeważnie unieruchomienie w łóżku.	Całkowity brak mobilności (brak możliwości chodzenia lub czołgania), przeważnie unieruchomienie w łóżku.	Brak zmian.

Domena	Pkt	Skala Hamburgska (grupa CER)	Zmodyfikowana skala ML CLN2 (grupa kontrolna BSC)	Uzasadnienie modyfikacji
Funkcje językowe	3	Prawidłowe zdolności językowe.**	Całkowicie prawidłowe zdolności językowe^^. Zrozumiała mowa. Brak odnotowanego pogorszenia zdolności językowych.	Doprecyzowanie kryterium.
	2	Widoczne błędy językowe.	Pojawiające się widoczne błędy językowe (pogorszenie w porównaniu z indywidualnymi zdolnościami chorego)^^^. Może formułować krótkie zdania wyrażające pomysły, prośby czy potrzeby.	Dodana definicja dotycząca utraty zdolności językowych.
	1	Trudności w zrozumieniu mowy chorego.	Trudności w zrozumieniu mowy chorego#.	Brak zmian.
	0	Chory porozumiewa się w sposób całkowicie niezrozumiały lub w ogóle nie mówi.	Chory porozumiewa się w sposób całkowicie niezrozumiały lub w ogóle nie mówi.	Brak zmian.

*w przypadku niektórych dzieci rozwój funkcji motorycznych nigdy nie był w pełni prawidłowy

**u niektórych dzieci rozwój funkcji językowych nigdy nie był w pełni prawidłowy. W takim przypadku najwyższy osiągnięty poziom rozwoju uznawany był za punkt początkowy i oceniany na 3 punkty. W momencie gdy nastąpiło wyraźne pogorszenie funkcji językowych, chory otrzymywał 2 punkty

^dopuszczalny widoczny brak stabilności chodu oraz sporadyczne upadki

^^odpowiednie do wieku chorego

^^^rozpoznawalne nieprawidłowości językowe

#niewiele zrozumiałych słów w kontekście wydawania przez chorego niezrozumiałych odgłosów

Źródło: opracowanie własne na podstawie Schulz 2018 i raportu EMA 2017

W poniżej tabeli przedstawiono zestawienie definicji, interpretacji i określenia istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach.

Tabela 4.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność – odpowiedź na leczenie				
Skala CLN2		Wynik w skali CLN2 oceniającej funkcje motoryczne, językowe, wzrokowe i drgawki (MLVS CLN2) Skala oceny progresji choroby, składająca się z 4 domen: funkcje motoryczne, językowe, wzrokowe i drgawki. Każda z domen oceniana jest w przedziale 0-3 punktów, sumując się do maksymalnie 12 punktów. 0 punktów w domenie oznacza całkowity brak funkcji, 3 punkty oznaczają prawidłową funkcję w danej domenie. Wynik w skali ML CLN2 Skala ML CLN2 składa się z 2 domen oceniających funkcje motoryczne oraz językowe. Jest to uproszczona wersja skali Hamburskiej, której wyniki mieszczą się w przedziale 0 do 6 punktów. Wynik w skali CLN2 oceniającej funkcje motoryczne, językowe i wzrokowe (MLV CLN2) Skala MLV CLN2 składa się z 3 domen: funkcje motoryczne, językowe oraz wzrokowe, a jej wyniki mieszczą się w przedziale 0-9 punktów.	Wyższy wynik świadczy o lepszej sprawności chorego, tj. mniejszym natężeniu objawów choroby, a wynik utrzymujący się w czasie należy interpretować jako zahamowanie progresji choroby.	Skala CLN2 stanowi istotny klinicznie parametr progresji choroby, ponieważ uwzględnia ocenę wszystkich najważniejszych objawów choroby. Ponadto, wykazano dodatnią korelację wyniku skali CLN2 z wynikiem domeny funkcjonowania fizycznego kwestionariusza do modelu jakości życia dla dzieci wersji 4.0 (PedsQL GCS). Powyższa korelacja może świadczyć, iż jako istotną klinicznie uznać należy 1-punktową zmianę w skali CLN2 [poster Langford 2017, Wyrwich 2018]. W ramach niniejszej analizy przyjęto, iż w celu określenia istotności, zgodnie z założeniem przyjętym przez analityków EMA, różnice należy
	190-203 (poster Schulz 2024, NICE 2024)	W ramach badania analizowano <u>czas do progresji choroby</u> (zdefiniowany jako czas do uzyskania trwałego wyniku 0 punktów w skali ML CLN2 oraz czas do pogorszenia o ≥ 2 punkty lub wynik 0 punktów skali ML CLN2) oraz <u>częstość występowania progresji choroby</u>. Trwały wynik 0 punktów w skali ML CLN2 oznacza obniżenie wyniku do 0 punktów oraz brak wzrostu wyniku > 0 punktów do czasu ostatniej zarejestrowanej wizyty. Trwałe pogorszenie o ≥ 2 punkty w skali ML CLN2 to każde pogorszenie o ≥ 2 punkty w skali ML CLN2, które nie poprawia się (czyli nie wraca do pogorszenia o ≤ 1 punkt) do czasu ostatniej zarejestrowanej wizyty Dodatkowo odpowiedź na leczenie analizowano poprzez: <u>tempo pogorszenia wyniku w skali ML CLN2 w czasie 48 tyg. mierzone za pomocą równania:</u> $\text{tempo pogorszenia} = (-1) \times (48 \times 7) \times (\text{wynik końcowy} - \text{wynik początkowy}) / (\text{data końcowa} - \text{data początkowa});$ <u>zmianę wyniku w skali CLN2 w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej oraz względem wartości początkowych (definiowanych jako ostatni pomiar przed pierwszym podaniem badanego leku);</u>		
	190-201/202 (Schulz 2024, Schulz 2018, NICE 2024)			

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		• <u>częstość występowania wyników w skali ML CLN2:</u> • <u>czas do wystąpienia objawów choroby</u> mierzono w skali MLVS CLN2, przedstawiając ogólny efekt odpowiedzi na leczenie. Występowanie objawów choroby zdefiniowano jako następujące po wartościach początkowych dwa kolejne pomiary w każdej domenie w skali MLVS CLN2, wynoszące < 3 punktów oraz wykonane w odstępie co najmniej 22 dni. Czas wystąpienia objawów choroby określono jako pierwsze pogorszenie wyniku w którejkolwiek domenie skali MLVS CLN2.		porównać z naturalnym przebiegiem choroby przedstawionym na podstawie badania 190-901, w którym zmiana wyniku ML CLN2 wyniosła -2,0 punkty/48 tyg. oraz -2,8 punktu/96 tyg. [EMA EPAR 2017, Schulz 2018].
	Schulz 2025	W ramach badania analizowano dwa punkty końcowe: <u>czas do progresji choroby</u> (definiowany jako czas do wystąpienia trwałego pogorszenia o ≥ 2 punkty¹⁰ lub uzyskania wyniku 0 w skali ML CLN2 oraz czas do uzyskania trwałego wyniku 0 w skali ML CLN2) oraz <u>tempo pogorszenia wyniku w skali ML CLN2</u> Tempo pogarszania się wyniku w skali ML CLN2 obliczano jako różnicę między wartością wyjściową a ostatnim pomiarem z wynikiem większym niż 0, podzieloną przez czas obserwacji, wyrażoną jako obniżenie na każde 48 tygodni. W grupie chorych leczonych CER wartość początkową ML definiowano jako ostatnia obserwacja przed pierwszym podaniem CER, natomiast w historycznej grupie kontrolnej początkowy wynik uzyskany w wieku odpowiadającym wiekowi dopasowanego chorego z grupy CER. Wyniki w grupie CER analizowano od indywidualnej oceny początkowej do ostatniej dostępnej wizyty kontrolnej przed datą odcięcia (DCO: 31.12.2020 r.). Dane z historycznej grupy kontrolnej analizowano natomiast od indywidualnej oceny początkowej przez okres równy czasowi obserwacji dopasowanego chorego z grupy CER (uwzględniono oceny kontrolne z najdłuższego okresu, który był krótszy lub równy długości obserwacji dopasowanego mu chorego z grupy leczonej CER).		

¹⁰ w publikacji Schulz 2025 czas do progresji choroby definiowano jako czas do wystąpienia trwałego pogorszenia o 2 punkty lub uzyskania wyniku 0 w skali ML CLN2. Nie doprecyzowano, że chodzi o pogorszenie o co najmniej 2 punkty. Najprawdopodobniej definicja ww. punktu końcowego jest spójna z definicjami przyjętymi w badaniach 190-203 i 190-201/202

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	MAA (NICE 2024)	W badaniu oceniono <u>czas do wystąpienia trwałego pogorszenia w skali ML CLN2</u> (definiowany jako czas do wystąpienia trwałego pogorszenia o ≥ 2 punkty ¹¹ lub uzyskania wyniku 0 w skali ML CLN2 oraz <u>czas do uzyskania trwałego wyniku 0 w skali ML CLN2</u>) oraz <u>tempo pogorszenia wyniku w skali ML CLN2 na 48 tyg.</u> W przypadku gdy zmiana wyniku pomiędzy kolejnymi ocenami była niespodziewana dla zespołu klinicznego, przeprowadzono dodatkową, niezależną ocenę przez innego lekarza w celu weryfikacji wiarygodności wyniku. Do końcowej oceny chorego stosowano ostatecznie uzgodniony wynik.		
	Guelbert 2024	W badaniu <i>Guelbert 2024</i> odpowiedź na leczenie (wolniejszą progresję) oceniono za pomocą skali ML CLN2. Zdefiniowano ją jako brak zmiany wyniku lub utratę maksymalnie 1 punktu w skali ML CLN2 na końcu czasu obserwacji (co najmniej 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia lub do momentu przerwania terapii z jakiegokolwiek przyczyny, tj. decyzja rodziny lub względy medyczne).		
Skala Hamburgska	Guelbert 2024	Skala Hamburgska Skala Hamburgska jest starszą wersją skali MLVS CLN2, służącą do oceny progresji choroby, która składa się z 4 domen: funkcje motoryczne, wzrokowe, językowe i drgawki. Każda z domen oceniana jest w przedziale 0-3 punktów, sumując się do maksymalnie 12 punktów. 0 punktów w domenie oznacza całkowity brak funkcji, 3 punkty oznaczają prawidłową funkcję w danej domenie. W badaniu <i>Guelbert 2024</i> odpowiedź na leczenie (wolniejszą progresję) zdefiniowano jako brak zmiany wyniku lub utratę maksymalnie 2 punktów w skali Hamburgskiej na końcu czasu obserwacji (co najmniej 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia lub do momentu przerwania terapii z jakiegokolwiek przyczyny, tj. decyzja rodziny lub względy medyczne).		
Ocena obrazów MRI	190-201/202 (Schulz 2024, Schulz 2018, NICE 2024)	<u>Zmiana objętości istoty szarej mózgu w stosunku do wartości początkowych w grupie leczonej CER.</u> Szacunkową wartość objętości istoty szarej otrzymywano na podstawie wysokiej rozdzielczości obrazów MRI T1-zależnych mózgu wykonywanych przy wartości	Zmniejszanie objętości mózgu świadczy o postępie zmian	W badaniu <i>Lobel 2016</i> wykazano, że obrazowanie metodą MRI jest obiektywnym

¹¹ w danych dla badania MAA czas do progresji choroby definiowano jako czas do wystąpienia trwałego pogorszenia o 2 punkty lub uzyskania wyniku 0 w skali ML CLN2. Nie doprecyzowano, że chodzi o pogorszenie o co najmniej 2 punkty. Najprawdopodobniej definicja ww. punktu końcowego jest spójna z definicjami przyjętymi w badaniach 190-302 i 190-201/202

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		natężenia pola magnetycznego wynoszącej 1,5T. Do uzyskania obrazów wybrano sekwencję T1, ze względu na zdolność do podkreślenia kontrastu pomiędzy istotą białą i szarą mózgu. W MRI wykorzystano następujące wartości parametrów: rozdzielczość 1x1x1 mm ³ (woksele izotropowe), czas repetycji =2280 ms, czas echa =3,6 ms, czas inwersji =1 s, kąt odchylenia =8°, liczba wzbudzeń =1, czas skanu =2,19 min. Objętość istoty szarej mózgu dla każdego chorego w każdym punkcie czasowym była obliczana za pomocą zestawu narzędzi do analizy FSL.	chorobowych u chorych. Wynik inny niż normalny świadczy o postępie zmian chorobowych.	i bardzo czułym narzędziem umożliwiającym ocenę aktywności choroby CLN2. W badaniu potwierdzono, że postępowanie atrofii mózgu związane jest z wiekiem chorego oraz wynikiem skali CLN2. Ponadto badanie MRI umożliwia ocenę zmniejszenia objętości mózgu chorego nawet na późnych etapach choroby, gdy skala CLN2 nie ma już zastosowania [Lobel 2016]. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.
	190-203 (poster Schulz 2024, NICE 2024)	<u>Zmianę objętości mózgu</u> mierzono za pomocą MRI podczas badania przesiewowego, na wizycie początkowej oraz co 24 (±4) tygodnie. [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]		
	Gaur 2024	<u>Zmianę objętości mózgu</u> w 1. roku obserwacji oceniono względem wartości początkowych, natomiast w 9. roku obserwacji względem oceny w 1. roku. Pomiar objętości segmentowych regionów mózgu został oceniony dla wyników każdego badania MRI, obejmując: nadnamiotową istotę szarą i białą komory mózgu, jądra podstawy/wzgórza, komory boczne (w tym splot naczyniówkowy) oraz istotę szarą i białą mózdzku. Badania MRI zostały przeprowadzone na urządzeniach o mocy 1,5 Tesli (96 badań MRI) lub 3 Tesli (10 badań MRI).		
	Guelbert 2024	<u>Badanie MRI</u> wykonano podczas pierwszej konsultacji pomiędzy 11-60 tygodniem obserwacji. Podczas badania oceniono prawidłowość oraz występujące w nim zmiany tj. atrofia mózdzku, atrofia nadnamiotowa lub inne niesprecyzowane nieprawidłowości.		
Skala Weill Cornell	Skala Weill Cornell służy do oceny postępu choroby w czterech obszarach: chód, mowa, mioklonie oraz karmienie. Każdej z tych dziedzin przypisuje się ocenę od 0 do 3, a suma punktów ze wszystkich czterech obszarów daje wynik końcowy mieszczący się w przedziale od 0 (ciężkie upośledzenie) do 12 (stan prawidłowy).		Wyższy wynik w skali Weill Cornell wskazuje na większą	Nie oceniono minimalnej klinicznie istotnej zmiany dla skali Weill Cornell, jednakże

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	MAA (NICE 2024)	W badaniu MAA w przypadku gdy zmiana wyniku pomiędzy kolejnymi ocenami była niespodziewana dla zespołu klinicznego, przeprowadzono dodatkową, niezależną ocenę przez innego lekarza w celu weryfikacji wiarygodności wyniku. Do końcowej oceny chorego stosowano ostatecznie uzgodniony wynik.	skuteczność leczenia.	uznaje się, że jest ona klinicznie istotnym narzędziem do oceny postępu choroby CLN2. Jej wyniki korelują z innymi wskaźnikami postępu choroby, takim jak parametry obrazowania mózgu czy wiek chorych, co potwierdza jej przydatność w monitorowaniu stanu neurologicznego chorych z CLN2 [Worgall 2007].
	Guelbert 2024	W badaniu Guelbert 2024 odpowiedź na leczenie (wolniejszą progresję) zdefiniowano jako brak zmiany wyniku lub utratę maksymalnie 2 punktów w skali Weill Cornell na końcu czasu obserwacji (co najmniej 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia lub do momentu przerywania terapii z jakiegokolwiek przyczyny, tj. decyzja rodziny lub względy medyczne).		
Skuteczność – ocena etapu rozwojowego				
Zrewidowany test Denver	Zrewidowany test Denver oparty został na skali Denver. Zrewidowany test Denver został zaprojektowany w celu identyfikacji zaburzeń poznawczych i behawioralnych oraz oceny etapów rozwoju u niemowląt i dzieci w wieku przedszkolnym (od urodzenie do ukończenie 6. r.ż.). Skala ta odzwierciedla jaki odsetek dzieci w danym wieku jest w stanie wykonać określone zadania, które podzielono na cztery obszary: • zadania społeczne, np. uśmiechanie się; • zadania z zakresu motoryki małej, np. rysowanie, chwytanie; • zadania językowe, np. łączenie wyrazów; • zadania z zakresu motoryki dużej, np. chodzenie [FDA 2017].		Wyższy wynik świadczy o lepszym rozwoju psychoruchowym dziecka. Uzyskanie opóźnienia w dwóch kategoriach oznacza występowanie zaburzeń poznawczych i/lub behawioralnych [Glascoe 1992].	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, parametr ten należy jednakże uznać za odnoszący się do oceny istotnych klinicznie objawów choroby.
	190-201/202 (Schulz 2024, NICE 2024)	W badaniu 190-202 zrewidowany test Denver przeprowadzano co 24 tygodnie. Otrzymane wyniki oznaczano jako zidentyfikowanie ryzyka opóźnienia rozwojowego (negatywny wynik testu lub odmowa jego przeprowadzenia, prawidłowo wykonywanego przez > 75% młodszych, zdrowych dzieci) lub jako opóźnienie rozwojowe (negatywny wynik testu lub odmowa jego przeprowadzenia, prawidłowo wykonywanego przez > 90% młodszych, zdrowych dzieci). Łączna ocena zadań językowych oraz z zakresu motoryki dużej świadczyła o prawidłowym rozwoju psychoruchowym, podejrzeniu nieprawidłowości lub opóźnieniu. Podejrzenie występowania zaburzeń poznawczych i/lub behawioralnych		

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		definiowano przy stwierdzeniu co najmniej 2 zidentyfikowane ryzyka opóźnienia rozwojowego i/lub co najmniej 1 stwierdzone opóźnienie rozwojowe.		
	190-203 (NICE 2024)			
Skuteczność – jakość życia				
Kwestionariusz PedsQL	190-201/202 (Schulz 2024, NICE 2024)	Model jakości życia dla dzieci (PedsQL) Jakość życia oceniano na podstawie: <u>Wersji 4.0 modelu PedsQL GCS</u> Kwestionariusz oceny jakości życia u dzieci zawiera 23 stwierdzenia służące do oceny jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia dzieci i młodzieży zdrowych lub przewlekle chorych. W instrumencie tym uwzględnione zostały cztery obszary/domeny: • funkcjonowanie fizyczne (8 stwierdzeń); • funkcjonowanie emocjonalne (5 stwierdzeń); • funkcjonowanie społeczne (5 stwierdzeń); • funkcjonowanie w szkole (5 stwierdzeń) [FDA 2017].	Wyższy wynik kwestionariusza świadczy o lepszej jakości życia (PedsQL GCS) oraz o mniejszym negatywnym wpływie chronicznej choroby dziecka na rodzinę (PedsQL FIM).	W przypadku kwestionariusza PedsQL GCS wypełnianego przez rodzica/opiekuna, za klinicznie istotne pogorszenie uznano zmniejszenie wyniku o 4,5 punktu [Varni 2003]. Jednakże w literaturze nie przedstawiono danych dotyczących klinicznie istotnej różnicy specyficznej dla populacji chorych na CLN2 [NICE 2024]. Zaobserwowano istotną statystycznie korelację między funkcją motoryczną ocenianą w skali ML CLN2 a domeną fizyczną PedsQL, wskazującą na związek między funkcjonowaniem motorycznym a jakością życia w aspekcie fizycznym [Specchio 2024].
	MAA (NICE 2024)	<u>Kwestionariusza oceny wpływu choroby na rodzinę (PedsQL FIM wersja 2.0)</u> Kwestionariusz składa się z 36 stwierdzeń mierzących wpływ chronicznej choroby dziecka na rodzinę. W instrumencie tym uwzględnionych zostało osiem obszarów/domen: • funkcjonowanie fizyczne (6 stwierdzeń); • funkcjonowanie emocjonalne (5 stwierdzeń); • funkcjonowanie społeczne (4 stwierdzenia); • funkcjonowanie poznawcze (5 stwierdzeń); • komunikacja (3 stwierdzenia); • poziom obaw (5 stwierdzeń); • codzienne czynności (3 stwierdzenia); • relacje w rodzinie (5 stwierdzeń) [FDA 2017].		

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		W badaniu MAA przedstawiono wyniki kwestionariusza PedsQL jako średnią zmianę względem wartości początkowej (CFB).		
Kwestionariusz CLN2 QoL	190-201/202 (Schulz 2024, NICE 2024)	Kwestionariusz oceny jakości życia w CLN2 (CLN2-QoL) Kwestionariusz oceny jakości życia w CLN2 składa się z 28 stwierdzeń obejmujących sześć obszarów związanych z chorobą: • drgawki (6 stwierdzeń); • przyjmowanie pokarmów (bez gastrostomii) (4 stwierdzenia); • przyjmowanie pokarmów (z gastrostomią) (3 stwierdzenia); • sen (5 stwierdzeń); • zachowanie (6 stwierdzeń); • codzienne czynności (4 stwierdzenia) [FDA 2017].	Wyższy wynik wg kwestionariusza CLN2-QoL świadczy o lepszej jakości życia chorych.	Przyjmuje się, że różnica istotna klinicznie dla ogólnego wyniku kwestionariusza wynosi 6,91 pkt, a dla poszczególnych obszarów wynosi: • 9,08 pkt – drgawki; • 11,28 pkt – przyjmowanie pokarmów bez gastrostomii; • 12,94 pkt – sen; • 6,79 pkt – zachowanie; • 7,67 pkt – codzienne czynności [Due 2024].
	MAA (NICE 2024)			
Kwestionariusz EQ-5D-5L	MAA (NICE 2024)	Kwestionariusz oceny jakości życia EuroQoL-5D wersja 5L (EQ-5D-5L). Kwestionariusz EQ-5D to ogólne narzędzie, które służy do pomiaru jakości życia chorego od 12. roku życia. Pierwsza część kwestionariusza składa się z 5 kategorii, takich jak: <u>zdolność poruszania się, samoopieka, codzienne czynności, ból i dyskomfort, niepokój i przygnębienie</u>. Poszczególne kategorie oceniane są na 5 poziomach: <u>brak problemów, łagodne nasilenie, umiarkowane nasilenie, duże nasilenie oraz bardzo duże nasilenie</u>, co odpowiada od 1 do 5 punktów w kwestionariuszu. Na podstawie uzyskanych wyników szacowany jest indeks użyteczności (od 0 do 1), w którym wartość 1 oznacza pełne zdrowie, a 0 oznacza zgon. Druga część kwestionariusza to wizualna skala analogowa (EQ VAS), na której chory ocenia swój stan zdrowia w skali od 0 (najgorszy stan zdrowia) do 100 (pełne zdrowie) [Turska 2009, van Reenen 2019].	Wyższy wynik w kwestionariuszu EQ-5D-5L świadczy o lepszej jakości życia [van Reenen 2019]. Wyższy wynik indeksu użyteczności świadczy o lepszej jakości życia [Payakachat 2015].	Jakość życia uznano za istotny klinicznie punkt końcowy [NICE 2024]. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę w wyniku kwestionariusza EQ VAS w populacji docelowej należy uznać za klinicznie istotną. Odnaleziono natomiast informację o MCID dla EQ-5D dla wybranych krajów. Dla Kanady oszacowano, że MCID

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				wynosi 0,056 [CADTH 2019, McClure 2017], dla Chin 0,069, dla Hiszpanii 0,061, dla Japonii 0,048, dla Anglii i Urugwaju 0,063. Wyniki te mają jednak charakter teoretyczny, ponieważ zostały obliczone na podstawie modelu opartego na symulacji, a ponadto nie odnoszą się do konkretnej grupy chorych [McClure 2017]. Nie odnoszono ich zatem do wyników niniejszej analizy. Ponadto zaobserwowane różnice w wartościach EQ-5D-5L pomiędzy kolejnymi stanami zdrowia w CLN2 oraz pomiędzy leczeniem i brakiem leczenia wskazują na kliniczne znaczenie efektu terapii, mimo braku możliwości formalnego wyznaczenia MCID dla tej populacji [Gissen 2021].
Ocena zaburzeń ruchowych				
Zaburzenia ruchowe	Spaul 2024	W badaniu <i>Spaul 2024</i> oceniono zaburzenia ruchowe w zakresie: • czas do wystąpienia zdarzeń ruchowych;	Im dłuższy czas do wystąpienia zdarzenia tym	Zaburzenia ruchowe występują niemal u wszystkich chorych z

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		leczenie zaburzeń ruchowych.	skuteczniejsze leczenie. Im mniejsza liczba leków stosowanych w leczeniu zaburzeń ruchowych, tym skuteczniejsze leczenie.	CLN2 i prawdopodobnie stanowią element naturalnego przebiegu choroby i odzwierciedlają głównie progresję choroby przed rozpoczęciem leczenia [Spaull 2024], co potwierdza istotność kliniczną oceny zaburzeń ruchowych u chorych z CLN2.
Skala UBDRS	Spaull 2024 190-203	Skala UBDRS jest zwalidowaną skalą składającą się z następujących podskali: (1) ocena fizykalna – badanie neurologiczne z oceną funkcji ruchowych, siły mięśniowej oraz obserwacją fenotypów zaburzeń ruchowych (dystonia, hipokineza, tiki/stereotypie, mioklonie, drżenie, płasawica; (2) ocena napadów padaczkowych; (3) ocena zachowania; (4) oraz (5) ocena sprawności funkcjonalnej; (6) historia CLN; (7) podsumowanie kliniczne. Podskala fizykalna UBDRS mieści się w zakresie od 0 pkt (brak objawów) do 112 pkt. W badaniu <i>Spaull 2024</i> wykonano standaryzowane oceny kliniczne, obejmujące ustrukturyzowany wywiad klinicznych oraz przegląd dokumentacji medycznej, przeprowadzone przez jednego lekarza. U 15 dzieci wykonano badanie rejestrowane na wideo z wykorzystaniem skali UBDRS oraz skali AIMS. Część fizykalna w skali UBDRS stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w analizowanej kohorcie. W badaniu <i>190-203</i> oceniono zmianę wyniku UBDRS w zakresie oceny fizykalnej oraz w zakresie napadów padaczkowych.	Im niższy wynik w skali UBDRS tym skuteczniejsze leczenie.	Skala UBDRS stanowi zwalidowane i kompleksowe narzędzie oceny neurologicznej [Spaull 2024] oraz istotne klinicznie narzędzie oceny chorych z neuronalnymi ceroidolipofuscynozami, w szczególności z CLN3. Skala została opracowana jako ustandaryzowane narzędzie służące do całościowej oceny przebiegu choroby, umożliwiające ocenę nasilenia objawów klinicznych oraz monitorowanie tempa progresji choroby. Dane walidacyjne wskazują, że UBDRS charakteryzuje się

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				wysoką trafnością oraz bardzo dobrą rzetelnością ocen, również w warunkach wieloośrodkowych oraz międzynarodowych [Wibbeler 2022].
Skala AIMS	Spaul 2024	Skala AIMS została pierwotnie opracowana w celu oceny ruchów dyskinetycznych (w tym dyskinez późnych) u chorych leczonych neuroleptykami i była stosowana do oceny ruchów hiperkinetycznych w dużych kohortach dzieci nieleczonych neuroleptykami, w tym u chorych z chorobami neurogenetycznymi. Skala AIMS ocenia mimowolne ruchy twarzy i jamy ustnej, kończyn, tułowia oraz ogólne nasilenie objawów, od 0 pkt (brak objawów) do 24 pkt. W badaniu <i>Spaul 2024</i> wykorzystano skalę AIMS do systematycznej oceny ruchów mimowolnych u dzieci z CLN2	Im niższy wynik w skali AIMS tym skuteczniejsze leczenie.	Skala AIMS, zaprojektowana do oceny zaburzeń hiperkinetycznych, nie ma bezpośredniego zastosowania w chorobie CLN2, która charakteryzuje się postępującą utratą funkcji motorycznych i językowych, a nie obecnością dominujących dyskinez. Niemniej jednak, w połączeniu ze skalą UHDRS, skala AIMS może dostarczać uzupełniających informacji dotyczących wybranych zaburzeń ruchowych, choć jej znaczenie kliniczne w tej populacji nie zostało zwalidowane.
Ocena immunogenności				
Ocena immunogenności	190-201/202 (Schulz 2024, NICE 2024)	Odpowiedź typu przeciwciał przeciwleukowych (ADA) przeciwko CER analizowano poprzez ocenę całkowitej liczby przeciwciał przeciwleukowych (TAb) w surowicy krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) oraz obecności przeciwciał neutralizujących lek (NAb) w PMR. Próbkę krwi oraz PMR zbierano przed pierwszą infuzją leku oraz	Dodatnie oraz wyższe wyniki świadczą	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za klinicznie istotną.

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		co 4 tygodnie podczas etapu eskalacji dawki, a także przed pierwszą infuzją oraz co 4 tygodnie terapii ustabilizowaną dawką CER oraz następnie co 12 tygodni w czasie przedłużonej fazy badania. Obecność NAb oznaczano w pierwszych próbkach PMR oraz w przypadku pozytywnego wyniku oznaczania TAB. Przeciwciała IgE specyficzne w stosunku do CER oznaczano w próbkach krwi na początku badania oraz nie wcześniej niż po 8 godzinach po infuzji lub przed kolejną infuzją, w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z nadwrażliwością w co najmniej 3. stopniu nasilenia lub anafilaksji.	o wyższej immunogenności.	Immunogenność leku może nie wpływać na efektywność kliniczną lub może prowadzić do reakcji o ciężkim nasileniu lub zagrażających życiu [Shankar 2014].
Bezpieczeństwo				
Profil bezpieczeństwa	190-203 (poster Schulz 2024, NICE 2024) 190-201/202 (Schulz 2024, NICE 2024) Schulz 2025, MAA (NICE 2024) 190-501 (NICE 2024) 190-502 (NICE 2024) 190-504 (NICE 2024) Whiteley 2026 Fote 2026	Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych raportowano na każdej wizycie [Schulz 2018] Związek zdarzeń niepożądanych z CER ustalany był przez badacza w ośrodku i nie był formalnie orzekany [Schulz 2018]. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania definiowano na podstawie danych nieklinicznych, znanych skutków stosowania enzymatycznej terapii zastępczej oraz przeglądu literatury dotyczącej zdarzeń niepożądanych związanych z urządzeniem dokomorowym [EMA 2017]: • zdarzenia związane z nadwrażliwością definiowano jako szeroko pojęte zdarzenia nadwrażliwości kategoryzowane za pomocą systemu służącego do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów) (MedDRA) oraz wszelkie reakcje anafilaktyczne występujące w czasie 24 godzin od rozpoczęcia infuzji leku; • zdarzenia występujące w czasie i bezpośrednio (24 godziny) po infuzji, niezależnie od oceny badacza odnośnie związku ze stosowaną interwencją; • zdarzenia związane z urządzeniem dokomorowym; • zdarzenia związane ze stanem padaczkowym; • zdarzenia związane z zaburzeniami układu nerwowego. Zdarzenia niepożądane raportowane w trakcie leczenia (TEAE), które pojawiły się po chirurgicznym założeniu urządzenia podającego do komory mózgowej [EMA 2017]. W badaniu 190-203 oraz 190-201/202 raportowano częstość występowania, nasilenie oraz związek zdarzeń niepożądanych z badanym lekiem.	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Istotne klinicznie są wszystkie zdarzenia/działania niepożądane [CTCAE 2017].

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		W badaniu <i>Schulz 2025</i> raportowano dane dotyczące zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem oraz zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem zakończonych hospitalizacją. W badaniu <i>MAA (NICE 2024)</i> nie zbierano danych dotyczących bezpieczeństwa. Zareportowano jedynie klinicznie istotne nieprawidłowe wyniki badania elektrokardiografii (EKG) od podania leku badanego do 42 tygodnia obserwacji. W badaniach <i>190-501, 190-502 oraz 190-504 (NICE 2024)</i> raportowano dane dotyczące długoterminowej oceny bezpieczeństwa stosowania CER. W badaniach <i>190-501 oraz 190-504</i> oceniano bezpieczeństwo stosowania CER w badaniach porejestracyjnych, natomiast w badaniu <i>190-502</i> oceniano bezpieczeństwo w ramach programu wczesnego dostępu. W badaniu <i>Whiteley 2026</i> reakcje związane z infuzją zdefiniowano jako każdy nowy objaw kliniczny występujący w trakcie badania lub w czasie 24 godz. od podania infuzji CER, który był czasowo związany z leczeniem i udokumentowany przez zespół kliniczny. Nasilenie reakcji zostało zaklasyfikowane retrospektywnie na podstawie obrazu klinicznego oraz wymagań dotyczących postępowania terapeutycznego: • reakcje o nasileniu łagodnym obejmowały objawy tj. przemijająca gorączka, wymioty lub wysypka, leczone za pomocą leków przeciwgorączkowych i/lub przeciwhistaminowych; • reakcje o nasileniu umiarkowanym wymagały interwencji z zastosowaniem GKS; • reakcje o nasileniu ciężkim definiowano jako spełniające kryteria anafilaksji i wymagające postępowania w trybie nagłym. W badaniu <i>Fote 2026</i> dla każdego chorego rejestrowano dane epidemiologiczne i mikrobiologiczne, objawy kliniczne, łączną liczbę dni antybiotykoterapii, usunięcie i wymianę zbiornika komorowego, długość hospitalizacji oraz śmiertelność. Według Cochrane Handbook [Haggins 2024] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z dobrą praktyką kliniczną (GCP) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane		

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		Związek z badanym lekiem: Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>) zdefiniowano wg powszechnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych (CTCAE); nasilenie działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach: • 1 – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); • 2 – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); • 3 – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); • 4 – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); • 5 – śmiertelny. Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza: • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); • umiarkowane; • łagodne.		

3.7. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków [REDACTED] według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD BRINEURA®] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 22.5);
- jako nadrzędne źródło danych traktowano dane opublikowane;
- nie odczytywano danych z wykresów, w przypadku braku podania na wykresach dokładnych danych liczbowych;
- jeżeli dla tego samego punktu końcowego dostępne były wyniki w postaci średniej oraz mediany przedstawiono tylko średnią;
- nie ekstrahowano wyników dla pojedynczych chorych;
- w badaniach 190-203, 190-201/202, Schulz 2025, MAA i Gaur 2024 w wynikach skuteczności nie przeprowadzono obliczeń parametrów względnych (OR, RD, MD) i nie szacowano istotności statystycznej dla różnicy pomiędzy grupami, jeżeli nie zrobili tego autorzy publikacji. Prezentowano tylko wyniki i p-wartości dostępne w publikacji;
- w przypadku badania 190-201/202 ekstrahowano jedynie wykresy z najdłuższym okresem obserwacji;
- wszystkie wyniki przedstawiono w kolejności: historyczna grupa z naturalnym przebiegiem choroby, grupa leczona CER ze względu na przedstawienie w taki sposób wyników w publikacjach;
- z publikacji Guelbert 2024 nie ekstrahowano objawów choroby;
- z publikacji Schulz 2018 nie ekstrahowano wyników dla 7 chorych, którzy zostali przeniesieni z grupy kontrolnej do grupy otrzymującej CER;
- w ekstrakcji bezpieczeństwa z badania 190-201/202 ekstrahowano zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u > 20% chorych;
- w ekstrakcji bezpieczeństwa z badania 190-201/202 ekstrahowano zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem, które wystąpił ≥ 2 chorych;
- wyniki bezpieczeństwa oraz immunogeniczności z badań 190-203 i 190-201/202 ekstrahowano dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji;

-
- w ekstrakcji bezpieczeństwa ekstrahowano jedynie odsetki chorych, u których wystąpiło zdarzenie oraz pacjentolata, nie ekstrahowano liczby zdarzeń niepożądanych;
 - w całym dokumencie terminów historyczna grupa kontrolna i grupa z naturalnym przebiegiem choroby używano zamiennie, odnosząc je do tej samej populacji chorych nieleczonych terapią CER.
-

3.8. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano, wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 365. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR). Do porównań parametrów ciągłych (np. czas przeżycia wolnego od progresji) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (**HR**)¹² w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Parametr **NNT** (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji, zamiast NNT, interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamiennych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

¹² Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczanie ryzyka wystąpienia progresji choroby, podczas gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy (SE), zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych, zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 5.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
RR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji
<i>Peto OR</i>	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odsetek chorych uzyskujących poprawę w zakresie jakości życia w czasie 90 dni), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie poprawy w zakresie jakości życia parametr OR wyniósł 1,82 (95% CI: 1,10; 3,01), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 1,82 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,15 (95% CI: 0,03; 0,27), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 15% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 7 (95% CI: 4; 34), co oznacza, że należy poddać 7 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast zastosować leczenie podawane w grupie kontrolnej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy jakości życia w czasie do 90 dni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni parametr OR wyniósł 0,38 (95% CI: 0,16; 0,88), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 38% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,23 (95% CI: -0,42; -0,04), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 23% niższe w grupie

leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 5 (95% CI: 3; 25), co oznacza, że należy poddać 5 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast terapią stosowaną w grupie kontrolnej, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni.

Dla negatywnego punktu końcowego, wartość HR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Przykładowo, jeśli parametr HR dla negatywnego punktu końcowego wyniósł 0,31 (95% CI: 0,18; 0,52), oznacza to, że podanie chorym ocenianej interwencji zmniejszy ryzyko występowania tego punktu końcowego o 69% w porównaniu z zastosowaniem interwencji kontrolnej. Przedział ufności niezawierający 1 świadczy o statystycznie istotnej różnicy między grupami.

Z kolei dla pozytywnego punktu końcowego wartość HR powyżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Na podstawie wartości parametru HR, który dla takiego punktu wyniósł 2,14 (95% CI: 1,18; 3,90), należy wnioskować, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego negatywnego punktu końcowego w grupie badanej jest 2,14 razy większe niż prawdopodobieństwo w grupie kontrolnej określonym w badaniu okresie obserwacji.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej, gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

3.8.1. Plan analizy statystycznej w badaniach włączonych

3.8.1.1. Badanie 190-203

Badanie 190-203 obejmowało porównanie wyników w skali CLN2 (w tym funkcje motoryczne, językowe, wzrokowe oraz drgawki) pomiędzy chorymi stosującymi CER a historyczną grupą kontrolną. Analizy przeprowadzono dla populacji ITT, obejmującej wszystkich chorych, którzy otrzymali lek. Do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkich chorych z wszczepionym urządzeniem dokomorowym.

Chorych z badania 190-203 dopasowano do historycznej grupy kontrolnej w stosunku 3:1. Do każdego chorego z populacji ITT z badania 190-203 dopasowano maksymalnie trzech chorych z historycznej grupy kontrolnej z badania 190-901. Chorych dopasowano na podstawie wyniku w skali ML CLN2 (dokładne dopasowanie), wieku (± 3 miesiące) oraz liczby wspólnych alleli (c.622C<T oraz c.509.1G>C). W przypadku braku trzech odpowiadających chorych stosowano mniejsze dopasowanie, w stosunku 2:1 lub 1:1. Analizy dopasowane przeprowadzono w oparciu o uprzednio zdefiniowany algorytm dopasowania, generujący jedno ustalone zestawienie par. Dane chorych z badania 190-901 ważono odwrotnie proporcjonalnie do liczb przypisanych do chorych z badania 190-203.

Analizy skuteczności przedstawiono zarówno dla populacji ITT, jak i populacji dopasowanej. Pierwszorzędowy punkt końcowy, tempo pogorszenia wyniku w skali ML CLN2 w przeliczeniu na 48 tygodni, oceniono za pomocą testu t dla dwóch próbek z nierównymi wariancjami. Czas do wystąpienia zdarzenia obejmujący ocenę czasu do trwałego pogorszenia wyniku o 2 punkty lub uzyskania wyniku 0 punktów w skali ML CLN2 analizowano za pomocą metody Kaplana-Meiera oraz modelu proporcjonalnych hazardów Coxa. Model Coxa uwzględniał zmienne takie jak wynik w skali ML CLN2 na początku badania, wiek oraz genotyp.

Analiza bezpieczeństwa obejmowała ocenę zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń szczególnego zainteresowania. Analizowano częstość, nasilenie i związki z badanym lekiem.

3.8.1.2. Badanie 190-201/202

W badaniu 190-201/202 oceniono skuteczność i bezpieczeństwo długoterminowego stosowania CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną. Do grupy kontrolnej włączono chorych z badania 190-901, w którym chorzy charakteryzowali się naturalnym przebiegiem

choroby. Dopasowanie pomiędzy grupami opierało się na czynnikach takich jak wiek, wynik w skali ML CLN2 oraz genotyp.

Do analiz skuteczności włączono populację ITT z badania 190-901, która obejmowała chorych spełniających kryteria włączenia do badania 190-201: wiek ≥ 3 lata oraz co najmniej jeden wynik ≥ 3 punkty w skali ML CLN2 uzyskany w wieku ≥ 3 lata. Z takiej populacji wyodrębniono chorych kwalifikujących się do oceny skuteczności, czyli chorych, którzy mieli co najmniej dwie oceny w skali CLN2 z wynikiem w zakresie od 1 do 5 punktów, przeprowadzone w odstępie co najmniej 6 miesięcy. Do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkich chorych z badania 190-201/202, u których w ramach badania 190-201 wszczepiono urządzenie dokomorowe.

Porównanie pomiędzy grupami chorych leczonych CER (badanie 190-201/202) a historyczną grupą kontrolną (badanie 190-901) przeprowadzono poprzez porównywanie całej populacji ITT z badania 190-201/202 z kwalifikującą się populacją chorych z badania 190-901 oraz za pomocą dopasowanej analizy w stosunku 1:1. Dopasowanie nastąpiło zgodnie z wcześniej zdefiniowanym algorytmem, który zakładał zgodność wyniku w skali ML CLN2 na początku badania: wiek (± 3 miesiące) oraz równa liczba wspólnych alleli (c.622>T oraz c.509-1G>C). Analizy wyników w skali CLN2 przeprowadzono zarówno dla populacji ITT, jak i dla populacji dopasowanej (dla kluczowych punktów końcowych).

Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił czas do pierwszego trwałego pogorszenia o co najmniej 2 punkty wyniku w skali ML CLN2 lub do osiągnięcia łącznego wyniku 0 punktów w skali ML CLN2 – analiza *superiority* względem historycznej grupy kontrolnej. Taką samą analizę przeprowadzono odrębnie dla domeny motorycznej i językowej w skali CLN2. W ramach drugorzędowych punktów końcowych analizowano m.in. zmiany wyniku w skali CLN2 w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej, zmiany objętości istoty szarej mózgu na obrazach MRI. Oceniano również eksploracyjne punkty końcowe – wynik w skali Denver i jakość życia.

Tempo pogorszenia wyniku w skali ML CLN2 porównywano za pomocą testu istotności dla dwóch prób z aproksymacją Satterthwaite'a i oszacowano w analizie kowariancji po skorygowaniu względem wartości początkowych (wynik ML CLN2, wiek, genotyp, płeć). Czas do wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego po skorygowaniu względem wartości początkowych (wynik ML CLN2, wynik w domenie funkcji językowej, wynik w domenie funkcji motorycznej, wiek, genotyp, płeć) analizowano za pomocą estymatora Kaplana-Meiera oraz modelu proporcjonalnego hazardu Coxa. Analizę danych przedstawionych jedynie dla grupy CER zaprezentowano za pomocą statystyki opisowej.

Pomimo otwartego charakteru badania, ocena MRI została wykonana przez niezależnego, zaślepiętego specjalistę w centralnych ośrodkach, a dane chorych były anonimizowane.

Do analiz statystycznych wykorzystano oprogramowanie SAS w wersji 9.4.

3.8.1.3. Badanie MAA

W ramach analizy MAA uwzględniono dane zbierane od listopada 2019 r. do września 2023 r. (data odcięcia danych: 1.09.2023 r.).

Metoda dopasowania populacji została zdefiniowana przed rozpoczęciem analiz skuteczności, w celu przypisania możliwie największej liczby chorych z badania MAA do unikalnych chorych z badania 190-190, bez dopuszczenia do wielokrotnego przypisania tego samego chorego. Obserwacje chorych z historycznej grupy kontrolnej (badanie 190-901) zostały uwzględnione do okresu równego lub krótszego niż czas podawania CER w dawce 300 mg u przypisanego chorego z badania MAA. Celem tego dopasowania było zapewnienie równego porównania okresu obserwacji, rozpoczynającego się w tym samym punkcie względem kluczowych zmiennych prognostycznych. Dopasowanie realizowano w oparciu o dwie zmienne: wynik w skali ML CLN2 oraz wiek (± 3 miesiące). Zarówno dla populacji FAS, jak i dla podgrupy chorych rozpoczynających leczenie CER zastosowano algorytm dopasowania 1:1. Z uwagi na brak danych genotypowych w populacji MAA nie było możliwe uwzględnienie dopasowania pod względem zgodności alleli.

Oceny skuteczności dokonano poprzez porównanie liczby chorych, u których do 48. tygodnia obserwacji nie wystąpiło trwałe pogorszenie wyniku o 2 punkty w skali ML CLN2, względem liczby takich chorych w dopasowanej historycznej grupie kontrolnej. Do porównania zastosowano dokładny test Fishera. Następnie, odsetek chorych, u których nie odnotowano trwałego pogorszenia o co najmniej 2 punkty w skali ML CLN2 w czasie 48. tygodni, porównano z wartością referencyjną 0,50, stosując dokładny test dwumianowy dla jednej próby. Dodatkowo, czas do wystąpienia trwałego pogorszenia oceniono metodą Kaplana-Meiera, a porównania pomiędzy grupami dokonano z wykorzystaniem modelu proporcjonalnych hazardów Coxa. Tempo pogorszenia wyniku w skali ML CLN2, wyrażone jako liczba punktów na 48 tygodni, porównano pomiędzy chorymi leczonymi CER a chorymi z historycznej grupy kontrolnej, stosując test t-Studenta dla dwóch niezależnych prób z korektą dla nierównych wariancji. Tempo pogorszenia wyniku w skali ML CLN2 było szacowane indywidualnie dla każdego chorego w czasie od pierwszego wyniku < 6 punktów do ostatniego wyniku > 0 punktów.

3.8.1.4. Badanie Schulz 2025

W analizie podstawowej chorzy leczeni CER zostali dopasowani do historycznej grupy kontrolnej (odzwierciedlającej naturalny przebieg choroby) w stosunku 1:1, na podstawie dwóch kryteriów: wieku w momencie rozpoczęcia badania (± 12 miesięcy) oraz początkowego wyniku w skali ML CLN2 (dokładne dopasowanie). Dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości, w której dopasowanie chorych leczonych CER do historycznej grupy kontrolnej uwzględniało trzy kryteria: wiek na początku badania (± 12 miesięcy), początkowy wynik w skali ML CLN2 (dokładne dopasowanie) oraz genotyp (0, 1 lub 2 wspólne allele: c.509-1G>C oraz c.622C>T). Początkowy wynik w skali ML CLN2 zdefiniowano jako ostatnią obserwację przed pierwszym podaniem CER w grupie chorych aktywnie leczonych oraz jako ocenę w wieku odpowiadającym dopasowaniu w historycznej grupie kontrolnej.

W grupie chorych leczonych CER dane analizowano od indywidualnej oceny początkowej do ostatniej dostępnej wizyty kontrolnej przed datą odcięcia (31.12.2020 r.). Dane chorych z historycznej grupy kontrolnej analizowano od ich indywidualnej oceny początkowej przez okres obserwacji równy czasowi obserwacji dopasowanego chorego leczonego CER (tj. uwzględniono oceny kontrolne z najdłuższego okresu nieprzekraczającego czasu obserwacji dopasowanego chorego leczonego CER).

Do porównania czasu do trwałego pogorszenia wyniku o 2 punkty lub otrzymania wyniku 0 punktów oraz czasu do trwałego uzyskania wyniku 0 punktów w skali ML CLN2 zastosowano metodę Kaplana-Meiera oraz modele proporcjonalnych hazardów Coxa. W analizach nie cenzurowano chorych z grupy CER, którzy przerwali leczenie. Model Coxa uwzględniał początkowy wynik w skali ML CLN2 oraz wiek jako zmienne ciągłe, a także genotyp (liczba alleli) oraz płeć jako zmienne katégoryczne.

Tempo pogorszenia wyniku w skali ML CLN2 obliczono jako zmianę między wartością początkową a ostatnią oceną z wynikiem > 0 , podzieloną przez długość czasu obserwacji (wyrażone jako pogorszenie na każde 48 tygodni). Porównanie tempa pogorszenia wyniku między chorymi leczonymi CER historyczną grupą kontrolną dokonano za pomocą dwustronnego testu t dla prób zależnych z korektą dla nierównych wariancji.

3.8.1.5. Badanie Gaur 2024

Analizę objętości struktur mózgu przeprowadzono na podstawie skanów MRI pozyskanych zarówno w okresie przed leczeniem (1-2 tygodnie przed rozpoczęciem terapii), jak i w trakcie

W analizie dwuwymiarowej zastosowano test t-Studenta dla zmiennych ilościowych spełniających założenia normalności rozkładu oraz test rang Wilcoxona w przypadku jego niespełnienia. Zmienne jakościowe analizowano przy użyciu testu chi-kwadrat Pearsona lub dokładnego testu Fishera, w zależności od liczebności w poszczególnych kategoriach.

[illegible]



3.8.1.8. Badanie Spauli 2024

Analizy statystyczne przeprowadzono z wykorzystaniem programu R (wersja 4.3.2). Zarządzanie danymi początkowo prowadzono w arkuszu kalkulacyjnym Microsoft Excel, a następnie dane importowano do środowiska R w celu dalszych analiz.

Analiza obejmowała łącznie 18 chorych. Wyniki podskali fizycznej skali UBDRS oraz skali AIMS były dostępne dla 15 chorych i dla tej grupy przeprowadzono analizy porównawcze. Ze względu na brak normalności rozkładu wyników podskali fizycznej skali UBDRS, potwierdzony testami statystycznymi, we wszystkich analizach zastosowano metody nieparametryczne.

Wiek przy pierwszym wystąpieniu poszczególnych fenotypów zaburzeń ruchowych określano na podstawie dokumentacji klinicznej, badania fizykalnego lub informacji uzyskanych od rodziców podczas ustrukturyzowanego wywiadu. Analizowane fenotypy obejmowały m.in.: spastyczność, mioklonie, ataksję, dyskinezy orolingwalne, hipokinezję, dystonię, drżenie, pląsawicę, stereotypie, bruksizm oraz kręczy szyi.

Analizę czasu do wystąpienia fenotypów przeprowadzono z zastosowaniem krzywych Kaplana–Meiera (skumulowanego prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzenia) z wykorzystaniem pakietu *survminer* w R. Różnice pomiędzy krzywymi oceniano za pomocą testu log-rank. W analizach wielokrotnych zastosowano korekcję Holma.

Dodatkowo wykonano porównania parami pomiędzy fenotypami w celu oceny różnic w wieku ich wystąpienia, również z zastosowaniem testu log-rank z korekcją na wielokrotne porównania.

Zależność pomiędzy wiekiem chorego w chwili badania a wynikiem podskali fizycznej w skali UBDRS oceniano przy użyciu nieparametrycznego współczynnika korelacji rang Spearmana. Stwierdzono umiarkowaną dodatnią korelację, istotną statystycznie ($p=0,012$).

Przeprowadzono także analizę wrażliwości, wyłączając elementy skali niezwiązane bezpośrednio z zaburzeniami ruchowymi (pozycje 1a, 1b, 2 i 3; łącznie 16 z 112 możliwych punktów). Uzyskana korelacja pozostała istotna statystycznie ($R=0,53$; $p=0,042$).

W celu oceny czynników wpływających na wynik podskali fizycznej skali UBDRS przeprowadzono analizę regresji wielokrotnej. Zmienną zależną był wynik podskali fizycznej w skali UBDRS.

Przyjęto zależność:

wiek w chwili badania = wiek w chwili rozpoznania choroby (T1) + czas od rozpoznania do rozpoczęcia leczenia ERT (T2) + czas trwania leczenia ERT (T3)

Wyniki modelu wskazują, że istotnymi czynnikami wpływającymi na wynik podskali fizycznej skali UBDRS są czas do rozpoznania (T1) oraz czas trwania leczenia (T3). Wynik podskali fizycznej skali UBDRS zwiększał się średnio o 1,46 pkt na każdy miesiąc przed rozpoznaniem oraz o 0,44 pkt na każdy kolejny miesiąc życia.

Dodanie zmiennej T2 (czas od rozpoznania do rozpoczęcia ERT) poprawiało dopasowanie modelu (R oraz R^2), jednak sama zmienna nie osiągnęła istotności statystycznej. Może to wynikać z krótkiego czasu pomiędzy rozpoznaniem a rozpoczęciem leczenia w analizowanej grupie (mediana: 2 mies.; średnia: 4,9 mies.; zakres: 1; 21 mies.).

Uwzględnienie dodatkowych zmiennych, takich jak płeć czy obecność wariantu genetycznego c.509-1, nie poprawiło jakości modelu.

Ocena zmian fenotypów w czasie została przeprowadzona na podstawie danych retrospektywnych i przekrojowych u 15 chorych, dla których dostępne były oba typy ocen.

4. Ocena skuteczności cerliponazy alfa na postawie badania 190-203

4.1. Ocena skuteczności cerliponazy alfa względem BSC – porównanie z historyczną grupą kontrolną

Skuteczność CER względem grupy kontrolnej oceniono na podstawie badania 190-203 porównującego wyniki dla eksperymentalnej grupy chorych otrzymujących CER względem odpowiednio dobranej historycznej grupy kontrolnej stosującej BSC (NH), w odniesieniu do następujących kategorii punktów końcowych:

- odpowiedź na leczenie:
 - czas do progresji choroby;
 - częstość występowania progresji choroby;
 - tempo pogorszenia wyniku w skali ML CLN2;
 - zmiana wyniku w skali CLN2;
 - czas do wystąpienia objawów choroby.

Dane przedstawiono na podstawie posteru Schulz 2024 oraz uzupełniono o dodatkowe wyniki z dokumentu *NICE 2024*.

Średni (SD) okres obserwacji w badaniu 190-203 wynosił 171,6 (7,12) tygodnia, a średni (SD) czas stosowania badanego leku wynosił 140,4 (5,96) tygodnia [NICE 2024].

Łącznie 12 chorych leczonych enzymatyczną terapią zastępczą spełniło kryteria dopasowania do grupy kontrolnej z naturalnym przebiegiem choroby (N=29). Charakterystyka chorych w obu grupach była zbliżona [NICE 2024].

Chorych z badania 190-203 dopasowano do historycznej grupy kontrolnej w stosunku 3:1. Każdemu choremu stosującemu CER przyporządkowano maksymalnie trzech chorych z historycznej grupy kontrolnej z badania 190-901, uwzględniając dokładne dopasowanie pod względem wyniku w skali ML CLN2, a także wiek (± 3 miesiące) oraz liczbę wspólnych alleli (c.622C>T oraz c.509.1G>C). W sytuacjach, gdy nie było możliwe znalezienie trzech odpowiednich chorych kontrolnych, zastosowano dopasowanie w mniejszych proporcjach – 2:1 lub 1:1. Analizy dopasowane przeprowadzono na podstawie uprzednio zdefiniowanego algorytmu, który generował jedno ustalone zestawienie dopasowanych par. Dane chorych

z badania 190-901 zostały ważone odwrotnie proporcjonalnie do liczby chorych przypisanych do każdego uczestnika badania 190-203.

Nie obliczano parametrów względnych (OR, RD, MD) i nie szacowano istotności statystycznej dla różnicy pomiędzy grupami, jeżeli nie zrobili tego autorzy publikacji. Prezentowano tylko obliczenia i p-wartości dostępne w publikacji.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

4.1.1. Odpowiedź na leczenie

4.1.1.1. Czas do progresji choroby

W porównaniu z naturalną historią choroby zastosowanie CER jest związane z istotnym statystycznie obniżeniem o 91% ryzyka trwałej progresji CLN2, definiowanej jako pogorszenie o co najmniej 2 punkty lub uzyskanie wyniku 0 punktów w skali ML CLN2.

W badaniu 190-203 mediana czasu do progresji choroby nie została osiągnięta w grupie chorych leczonych CER, natomiast w grupie kontrolnej wyniosła 103 tygodnie [NICE 2024].

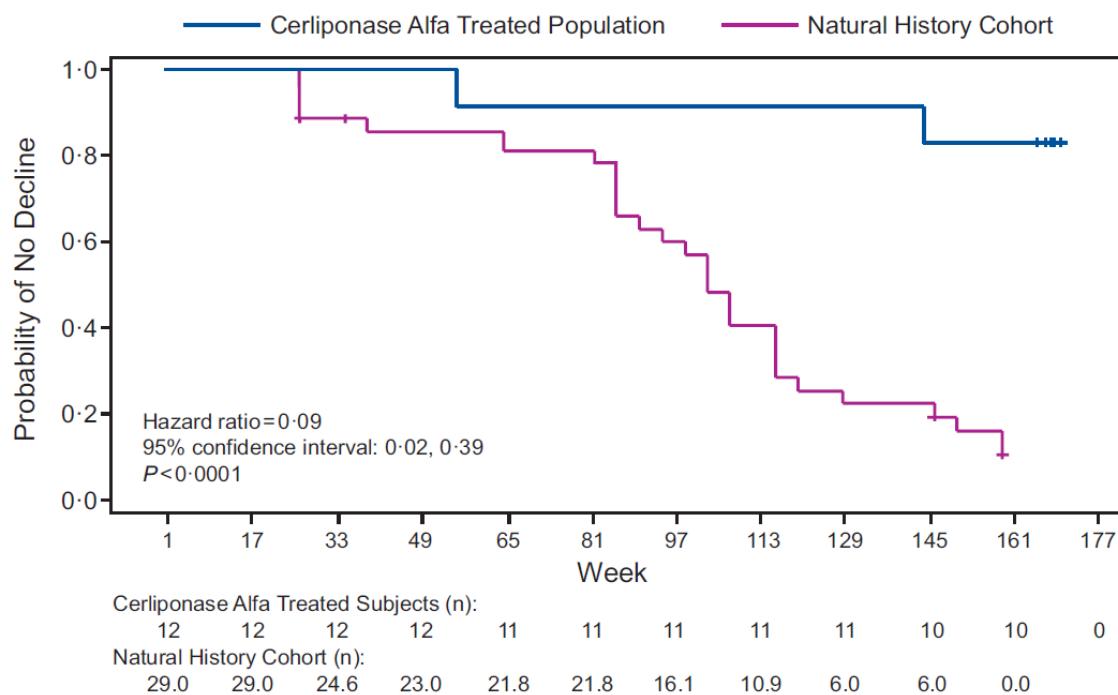
Wynik 0 punktów w skali ML CLN2 świadczy o najcięższym stadium choroby, które charakteryzuje się całkowitym brakiem mobilności oraz możliwości porozumiewania się przez chorego. W grupie chorych leczonych CER w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej odnotowano istotnie statystycznie mniejsze prawdopodobieństwo uzyskania wyniku 0 punktów w skali ML CLN2 (HR=0,00; 95% CI: 0,00; n/o). W grupie otrzymującej leczenie enzymatyczne w czasie trwania badania niemożliwe było określenie czasu do uzyskania wyniku 0 punktów w skali ML CLN2, ponieważ punkt ten nie został przez chorych osiągnięty. Natomiast w historycznej grupie kontrolnej mediana tego czasu wynosiła 163 tygodnie [NICE 2024].

Należy podkreślić, że w porównaniu z nieleczonymi chorymi zastosowanie CER wiązało się ze znamienym statystycznie spowolnieniem progresji choroby we wszystkich podgrupach wiekowych, przy czym chorzy rozpoczynający leczenie w młodszym wieku wykazywali wolniejszą progresję CLN2. Wykresy dla podgrup chorych przedstawiono w załączniku 22.1.

Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższych wykresach oraz w tabeli.

Rysunek 4.

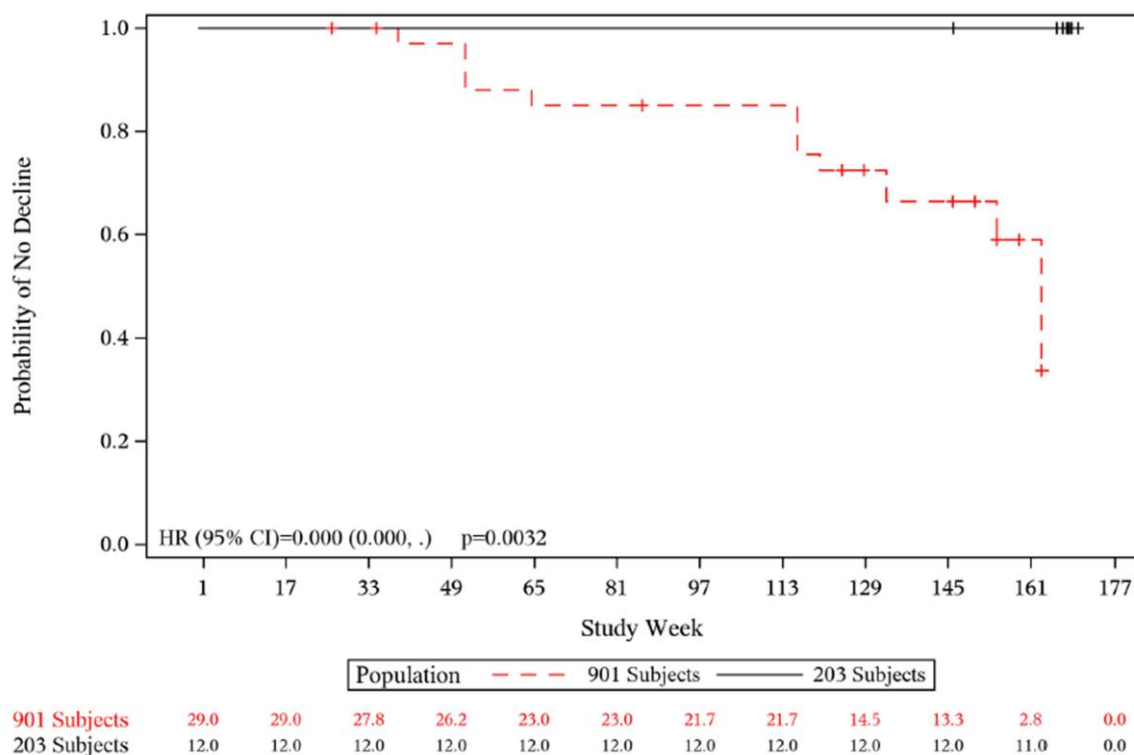
Czas do trwałego pogorszenia o co najmniej 2 punkty lub uzyskania wyniku 0 punktów w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną



Źródło: poster Schulz 2024

Rysunek 5.

Czas do uzyskania trwałego wyniku 0 punktów w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną



Źródło: NICE 2024

Tabela 6.

Czas do progresji choroby w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną

Badanie (publikacja)	OBS ¹³ [tyg.]	Punkt końcowy	NH		CER		HR (95% CI)	IS*
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Czas do trwałej progresji choroby w skali ML CLN2 w populacji ogółem								
190-203 (poster Schulz 2024, NICE 2024)	169	Pogorszenie o ≥ 2 punkty lub wynik 0 punktów w skali ML CLN2 [tyg.]	103^ (b/d)	29	n/o** ^	12	0,09 (0,02; 0,39)	TAK p<0,0001
190-203 (NICE 2024)	169	Wynik 0 punktów w skali ML CLN2 [tyg.]	163 (b/d)	29	n/o	12	0,00 (0,00; n/o)	TAK p=0,0032
Czas do trwałej progresji choroby w skali ML CLN2 w podgrupie chorych < 2 r.ż.								
190-203 (poster Schulz 2024)	169	Pogorszenie o ≥ 2 punkty lub wynik 0 punktów w skali ML CLN2 [tyg.]	137^ (b/d)	13	n/o^	5	0,00 (0,00; n/o)	TAK p=0,01***
Czas do trwałej progresji choroby w skali ML CLN2 w podgrupie chorych < 3 r.ż.								
190-203 (poster Schulz 2024)	169	Pogorszenie o ≥ 2 punkty lub wynik 0 punktów w skali ML CLN2 [tyg.]	107^ (b/d)	19,3	n/o^	8	0,00 (0,00; n/o)	TAK p=0,0003
Czas do trwałej progresji choroby w skali ML CLN2 w podgrupie chorych ≥ 3 r.ż.								
190-203 (poster Schulz 2024)	169	Pogorszenie o ≥ 2 punkty lub wynik 0 punktów w skali ML CLN2 [tyg.]	86^ (b/d)	9	n/o^	4	0,16 (0,02; 1,28)	TAK p=0,05

*p-wartość podana przez autorów publikacji

**pogorszenie o ≥ 2 punkty lub wynik 0 punktów w skali ML CLN2 odnotowano u 2 chorych w 56 i 144 tygodniu badania

***w dokumencie NICE 2024 przedstawiono p<0,012; przyczyna rozbieżności nie jest znana

[^]wynik przedstawiony w dokumencie NICE 2024

¹³ okres obserwacji

4.1.1.2. Częstość występowania progresji choroby

U dwóch chorych (16,7%) leczonych enzymatyczną terapią zastępczą odnotowano trwałe pogorszenie o ≥ 2 punkty lub wynik 0 punktów w skali ML CLN2 odpowiednio w 56. i 144. tygodniu badania. Natomiast w historycznej grupie kontrolnej progresję choroby raportowano u 82,1% chorych, ważonych odwrotnie proporcjonalnie do liczby dopasowań [NICE 2024].

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniżej tabeli.

Tabela 7.
Częstość występowania progresji choroby w skali ML CLN2 w porównaniu z historyczną grupą kontrolną

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	NH		CER	
			n (%)	N	n (%)	N
Progresja choroby (trwałe pogorszenie o ≥ 2 punkty lub wynik 0 punktów w skali ML CLN2) w populacji ogółem						
190-203 (NICE 2024)	169	Ogółem [0-6 pkt.]	23,8* (82,1)	29	2 (16,7)	12
Progresja choroby (trwałe pogorszenie o ≥ 2 punkty lub wynik 0 punktów w skali ML CLN2) w podgrupie chorych < 3 r.ż.						
190-203 (poster Schulz 2024, NICE 2024)	169	Ogółem [0-6 pkt.]			0 (0,0)	8

*chorym z historycznej grypy kontrolnej z badania 190-901 przypisano wagi w zależności od liczby dopasowań: wagi dla uczestników, którzy zostali dopasowani do 3, 2 lub 1 uczestnika z badania 190-203, wynosiły odpowiednio 1/3, 1/2 oraz 1 razy N901/N203, gdzie N901 to liczba uczestników z badania 190-901 dopasowanych do uczestników z badania 190-203 (N901=29), natomiast N203 to liczba uczestników z badania 190-203, którzy mieli dopasowanie (N203=12). Uczestnikom z badania 190-203, którzy mieli dopasowanie, przypisano wagę równą 1

4.1.1.3. Tempo pogorszenia wyniku w skali ML CLN2

W badaniu 190-203 odnotowano istotne statystycznie spowolnienie tempa progresji choroby wśród chorych leczonych CER względem naturalnego przebiegu CLN2, o czym świadczy średnia różnica między grupami wynosząca 1,15 punktu ($p < 0,0001$).

Średnie tempo pogorszenia ogólnego wyniku w skali ML CLN2 względem wartości początkowych wyniosło 0,15 punktu na 48 tygodni w grupie chorych leczonych CER w porównaniu do 1,3 punktu na 48 tygodni w historycznej grupie kontrolnej.

Znamienne statystycznie różnice w zakresie tempa progresji choroby między grupą leczoną CER i naturalnym przebiegiem CLN2 zaobserwowano również w ocenie poszczególnych domen skali ML CLN2: funkcji motorycznych oraz językowych, których wyniki zawierały się w zakresie od 0 do 3 punktów [NICE 2024].

W poszczególnych podgrupach wiekowych wyniki dotyczące średniego tempa progresji choroby są spójne względem analizy głównej. Należy podkreślić, że wśród chorych leczonych CER z najmłodszej podgrupy wiekowej (chorzy < 2 r.ż.) nie odnotowano pogorszenia wyniku w skali ML CLN2, co świadczy o kluczowym znaczeniu możliwie jak najwcześniejszego rozpoczęcia terapii.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8.

Tempo pogorszenia wyniku w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	NH		CER		MD (95% CI)	IS*
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Tempo pogorszenia wyniku w skali ML CLN2 na 48 tyg. w populacji ogółem								
190-203 (poster Schulz 2024)	169	Ogółem [0-6 pkt.]	1,30 (0,86)	29	0,15 (0,24)	12	1,15 (0,80; 1,50)	TAK p<0,0001
190-203 (NICE 2024)		Funkcje motoryczne [0-3 pkt.]	0,59 (0,50)	29	0,05 (0,12)	12	0,54 (0,34; 0,74)	TAK p<0,0001
		Funkcje językowe [0-3 pkt.]	0,77 (0,72)	28	0,10 (0,15)	12	0,67 (0,38; 0,97)	TAK p<0,0001
Tempo pogorszenia wyniku w skali ML CLN2 na 48 tyg. w podgrupie chorych < 2 r.ż.								
190-203 (poster Schulz 2024)	169	Ogółem [0-6 pkt.]	0,88 (0,57)	13	0 (0,0)	5	0,88 (0,52; 1,24)	TAK p=0,0002
Tempo pogorszenia wyniku w skali ML CLN2 na 48 tyg. w podgrupie chorych < 3 r.ż.								
190-203 (poster Schulz 2024)	169	Ogółem [0-6 pkt.]	1,09 (0,56)	20	0,04 (0,10)	8	1,05 (0,78; 1,33)	TAK p<0,0001
Tempo pogorszenia wyniku w skali ML CLN2 na 48 tyg. w podgrupie chorych ≥ 3 r.ż.								
190-203 (poster Schulz 2024)	169	Ogółem [0-6 pkt.]	1,72 (1,22)	9	0,38 (0,30)	4	1,34 (0,41; 2,28)	TAK p=0,0097

*p-wartość podana przez autorów publikacji

4.1.1.4. Zmiana wyniku w skali CLN2

Na podstawie danych badania 190-203 zaobserwowano, że chorzy leczeni CER wykazywali stabilność wyników w skali ML CLN2 od momentu rozpoczęcia badania do jego zakończenia. W przeciwieństwie do nich, chorzy z grupy kontrolnej wykazywali wyraźne i postępujące pogorszenie wyników, co odzwierciedla naturalny przebieg CLN2 [NICE 2024].

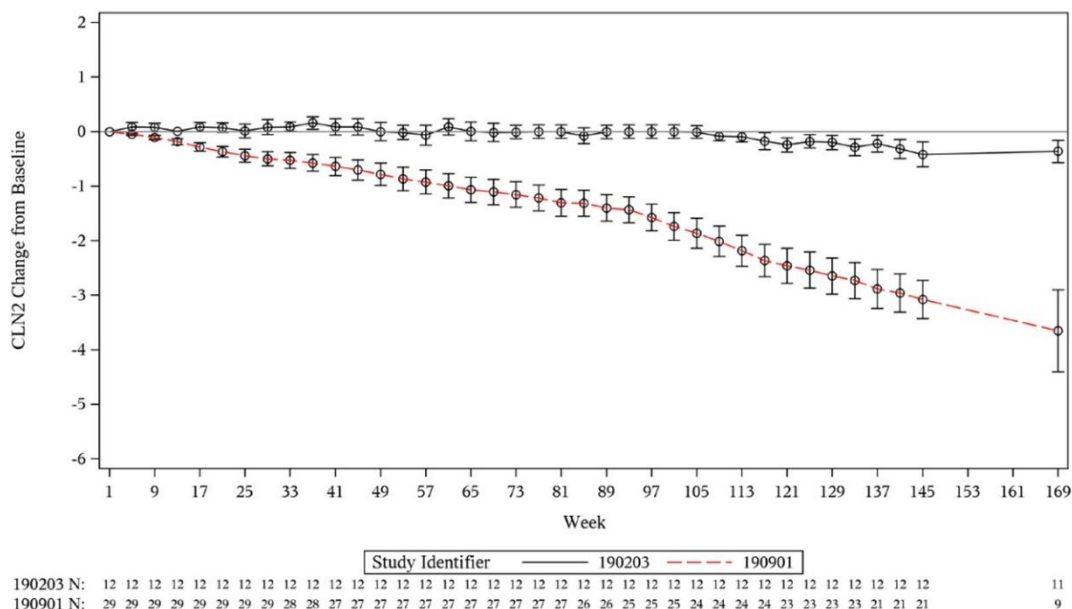
W ocenie całkowitej skali CLN2, obejmującej oprócz funkcji motorycznych i językowych również funkcje wzrokowe i drgawki, także odnotowano długoterminową stabilizację wyników wśród chorych leczonych cerliponazą alfa, co wskazuje na trwały i wieloaspektowy efekt terapeutyczny w porównaniu do grupy kontrolnej z naturalnym przebiegiem choroby [NICE 2024].

Wyniki dla populacji ogółem są spójne z wynikami dla poszczególnych podgrup chorych. Wykresy w podziale na podgrupy wiekowe przedstawiono w załączniku 22.1.

Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższych wykresach.

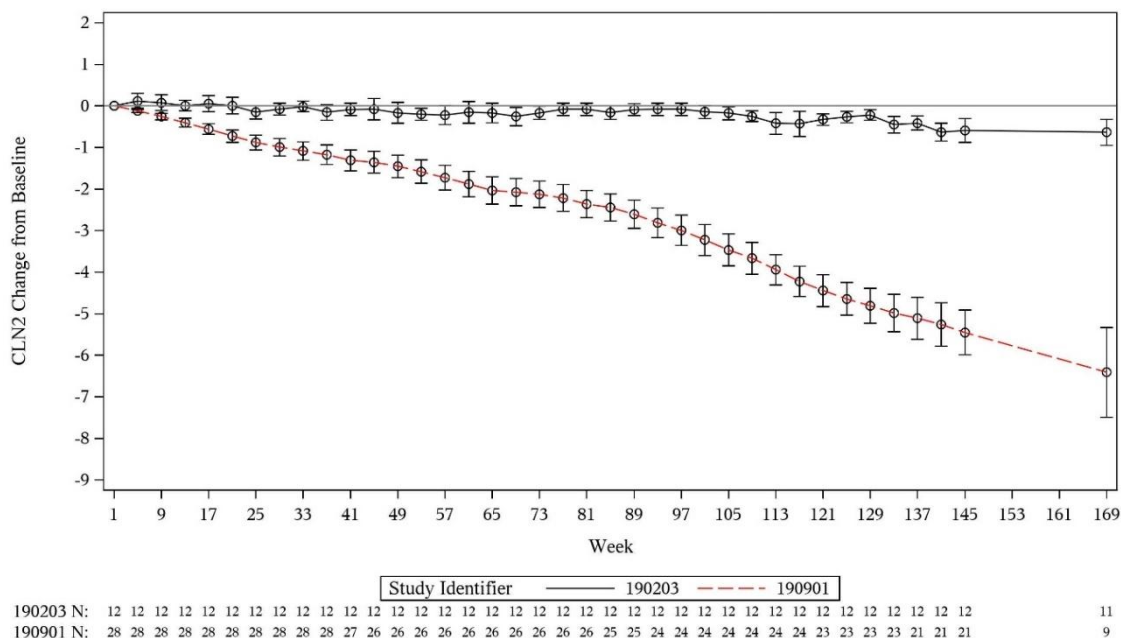
Rysunek 6.

Średnia zmiana wyniku (SE) w skali ML CLN2 względem wartości początkowych w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną



Źródło: NICE 2024

Średnia zmiana wyniku (SE) w skali MLVS CLN2 względem wartości początkowych w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną



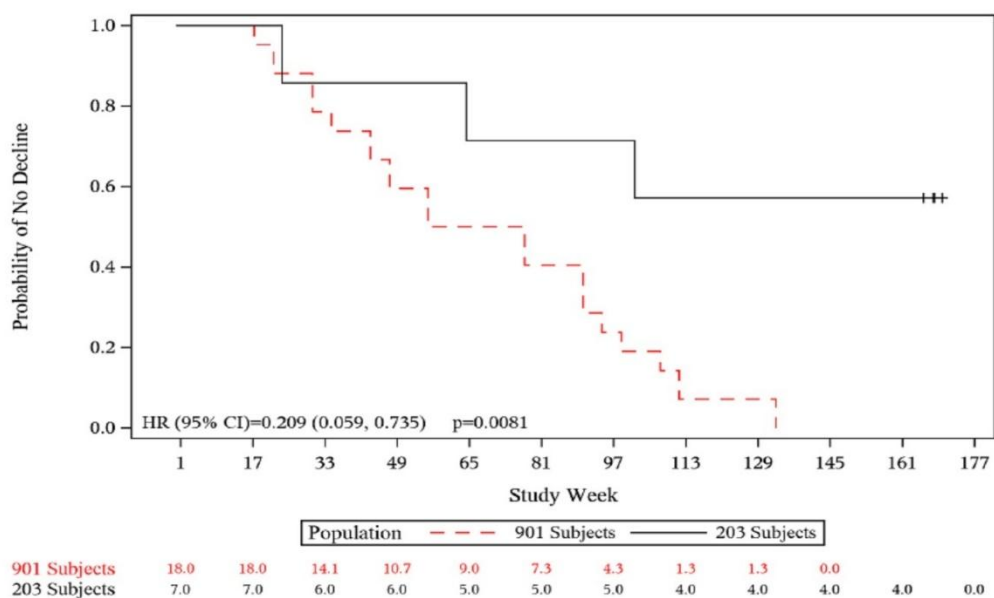
4.1.1.5. Czas do wystąpienia objawów choroby

W tej podgrupie chorych leczonych CER raportowano istotnie statystycznie niższe ryzyko progresji skali MLVS CLN2 niż w dopasowanej grupie kontrolnej z naturalnym przebiegiem choroby. W 145. tygodniu u wszystkich chorych z historycznej grupy kontrolnej z wartością początkową 12 punktów odnotowano progresję choroby, w porównaniu do 3 z 7 (42,9%) chorych leczonych CER. Model proporcjonalnych hazardów Coxa oceniający czas do wystąpienia objawów choroby wykazał pięciokrotne zmniejszenie ryzyka pogorszenia CLN2 w porównaniu z grupą kontrolną (HR=0,209; 95% CI: 0,059; 0,735). Mediana czasu do wystąpienia objawów choroby wynosiła 67 tygodni w historycznej grupie kontrolnej, podczas gdy w grupie chorych leczonych CER mediana nie została osiągnięta [NICE 2024].

Szczegółowe dane zaprezentowano na poniższym wykresie oraz w tabeli.

Rysunek 8.

Czas do wystąpienia objawów choroby w skali MLVS CLN2 w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną – podgrupa chorych w wyniku 12 punktów w skali MLVS CLN2



Źródło: NICE 2024

Tabela 9.

Czas do wystąpienia objawów choroby w skali MLVS CLN2 w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną – podgrupa chorych w wyniku 12 punktów w skali MLVS CLN2

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	NH		CER		HR (95% CI)	IS*
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Czas do trwałej progresji choroby w skali ML CLN2 w populacji ogółem								
190-203 (NICE 2024)	169	Pogorszenie wyniku w skali MLVS CLN2 [tyg.]	67 (34; 94)	18	n/o	7	0,209 (0,059; 0,735)	TAK p=0,0081

*p-wartość podana przez autorów publikacji

4.2. Ocena skuteczności cerliponazy alfa – badanie jednoramienne

Skuteczność stosowania CER oceniono na podstawie badania eksperymentalnego 190-203 w odniesieniu do następujących kategorii punktów końcowych:

- odpowiedź na leczenie:

- zmiany w obrazie MRI mózgu;
- ocena etapu rozwojowego: wynik wg zrewidowanego testu Denver;
- ocena zaburzeń ruchowych.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

4.2.1. Odpowiedź na leczenie

4.2.1.1. Częstość występowania zmiany wyniku w skali CLN2



Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.





Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

[illegible]

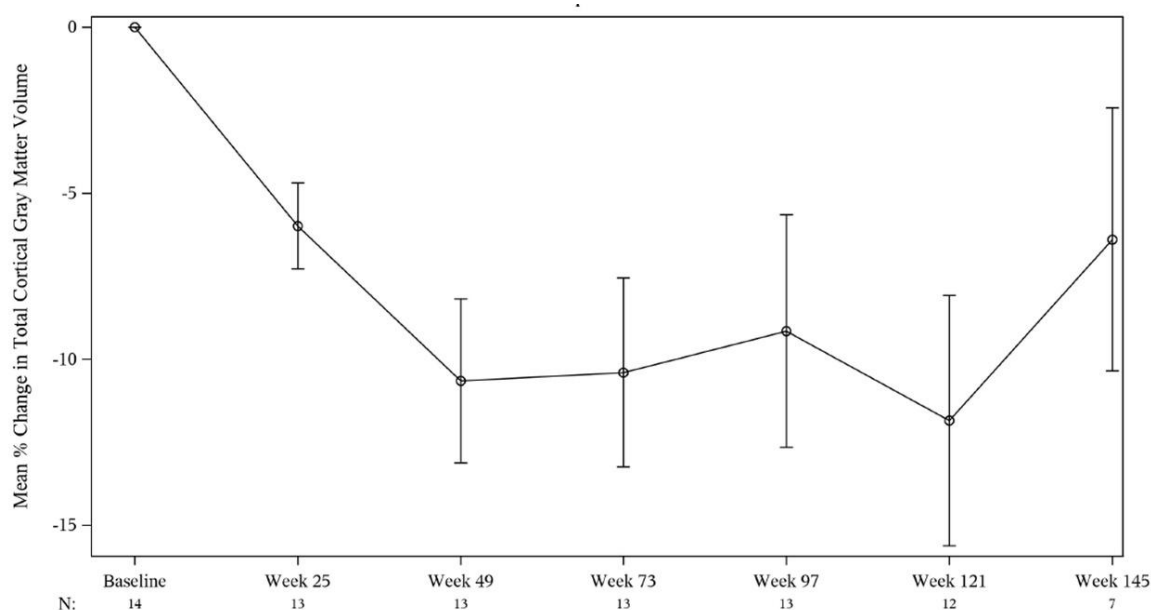
Podczas ostatniej oceny zaobserwowano średnie procentowe zmniejszenie całkowitej objętości istoty szarej kory mózgowej o 10,3% oraz całkowitej objętości mózgu o 3,5% względem wartości początkowych. Objętości istoty białej oraz płynu mózgowo-rdzeniowego pozostały na tym samym poziomie [NICE 2024].

W populacji chorych ogółem na początku badania wystąpiła niewielka średnia redukcja objętości istoty szarej w mózgu, która w czasie trwania badania uległa jednak stabilizacji [NICE 2024].

Wyniki przedstawiono na wykresie.

Rysunek 9.

Średnia zmiana procentowej objętości mózgu (SE) w obrazie MRI względem wartości początkowych w populacji chorych leczonych CER ogółem



Źródło: NICE 2024

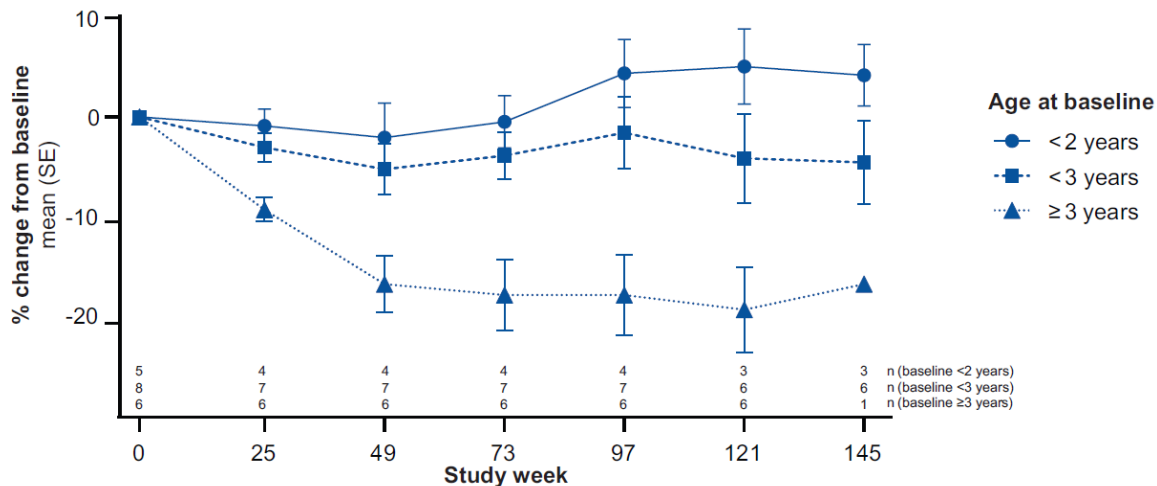
W podgrupie chorych ≥ 3 r.ż. leczonych CER zaobserwowano obniżenie średniej całkowitej objętości istoty szarej w mózgu, które ustabilizowało się po 49. tygodniu badania: średnia zmiana procentowa względem wartości początkowej wynosiła -16,9% w 49. tygodniu i pozostała na poziomie -16,9% w 145. tygodniu.

U chorych, którzy rozpoczęli leczenie enzymatyczną terapią zastępczą w wieku < 2 r.ż. całkowita objętość istoty szarej pozostała stabilna przez cały okres badania: średnia zmiana procentowa względem wartości początkowej wynosiła -2,1% w 49. tygodniu oraz +4,2% w 145. tygodniu.

Szczegółowe wyniki dla chorych w poszczególnych podgrupach wiekowych przedstawiono na poniższym wykresie oraz w tabeli.

Rysunek 10.

Średnia zmiana objętości mózgu w obrazie MRI względem wartości początkowych w podgrupach chorych leczonych CER



Źródło: poster Schulz 2024

Tabela 12.

Zmiana objętości mózgu w obrazie MRI względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
			Średnia (SD)	N
Zmiana objętości mózgu w obrazie MRI względem wartości początkowych w populacji chorych ogółem				
190-203 (NICE 2024)	LO*	Objętość całego mózgu [%]	-3,5 (2,48)	13
	LO*	Objętość istoty szarej [%]	-10,3 (13,86)	13
Zmiana objętości mózgu w obrazie MRI względem wartości początkowych w podgrupie chorych < 2 r.ż.				
190-203 (poster Schulz 2024)	49	Objętość istoty szarej [%]	-2,1 (6,98)** ^	4
	145		4,2 (5,39)**	3
190-203 (NICE 2024)	LO*		6,2 (5,95)	4
Zmiana objętości mózgu w obrazie MRI względem wartości początkowych w podgrupie chorych < 3 r.ż.				
190-203 (NICE 2024)	145	Objętość istoty szarej [%]	4,6 (10,30)	6
Zmiana objętości mózgu w obrazie MRI względem wartości początkowych w podgrupie chorych ≥ 3 r.ż.				
190-203 (poster Schulz 2024)	49	Objętość istoty szarej [%]	-16,9 (b/d)	6
	145		-16,9 (b/d)	1

*wynik dla ostatniej dostępnej obserwacji

**SD przedstawiono na podstawie danych z dokumentu NICE 2024

^w dokumencie NICE 2024 podano średnią 2,1; przyczyna rozbieżności nie jest znana

4.2.3. Ocena etapu rozwojowego – wynik wg zrewidowanego testu Denver

Porównanie wyników rozwojowych odpowiadających wiekowi biologicznemu względem wieku w chwili dokonywania pomiaru dla czterech obszarów rozwoju ocenianych za pomocą zrewidowanego testu Denver wykazało, że:

- najmłodszy chorzy leczeni CER rozwijali się w tempie zgodnym z normą rozwojową;
- najstarsi chorzy wykazywali minimalny postęp rozwojowy lub jego całkowity brak;
- chorzy w średnim przedziale wiekowym osiągnęli postęp, lecz w tempie wolniejszym niż norma rozwojowa [NICE 2024].

W momencie rozpoczęcia badania 190-203 64% chorych uzyskało wynik niepewny pod względem oceny etapu rozwoju. W czasie zakończenia badania 190-203 odsetek ten wzrósł do 79%, przy czym u 21% chorych wynik zmienił się z wyniku zgodnego z normą rozwojową na wynik niepewny [NICE 2024].

Wyniki badania 190-203 sugerują, że funkcjonowanie rozwojowe chorych leczonych enzymatyczną terapią zastępczą pozostawało względnie stabilne w trakcie okresu obserwacji. Utrzymujące się wyniki testu świadczą o nie pogłębianiu się zaburzeń poznawczych lub behawioralnych u chorych dzieci [NICE 2024].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 13.
Ocena etapu rozwojowego – test Denver

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	CER			
			Wartość początkowa		Wartość końcowa	
			n (%)	N	n (%)	N
Ocena etapu rozwojowego						
190-203 (NICE 2024)	145	Wynik niepewny	b/d (64)	b/d	b/d (79)*	b/d

*u 21% chorych wynik zmienił się z wyniku zgodnego z normą rozwojową na wynik niepewny

4.2.4. Ocena zaburzeń ruchowych

W badaniu 190-203 do oceny zaburzeń ruchowych w zakresie ruchów mimowolnych oraz napadów padaczkowych zastosowano skalę UBDRS.

U większości chorych nie odnotowano zmian w zakresie ruchów mimowolnych (57,1% chorych) ani w odniesieniu do napadów padaczkowych (78,6% chorych).

Poprawę w zakresie ruchów mimowolnych zaobserwowano u 1 chorego, natomiast poprawę w zakresie napadów padaczkowych odnotowano u 5 chorych.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 14.
Wynik w skali UBDRS

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy		CER	
				n (%)	N
Zmiana wyniku w skali UBDRS – kwestionariusz ruchów mimowolnych					
190-203 (NICE 2024)	145	Brak zmian w wynikach w zakresie ruchów mimowolnych w okresie objętym badaniem		8 (57,1)	14
		Zmiana wyniku UBDRS w zakresie ruchów	Poprawa o 2 pkt	1 (7,1)	
			Pogorszenie od 1 do 5 pkt	5 (35,7)	
			Brak zmian	8 (57,1)	
Zmiana wyniku w skali UBDRS – kwestionariusz napadów padaczkowych					
190-203 (NICE 2024)	145	Brak zmian w wynikach w zakresie napadów padaczkowych w porównaniu z wartością początkową		11 (78,6)*	14
		Zmiana wyniku UBDRS w zakresie napadów padaczkowych	Poprawa od 1 do 6 pkt	5 (35,7)	
			Pogorszenie od 1 do 5 pkt	3 (21,4)	
			Brak zmian	6 (42,9)	

*w publikacji podano odsetek 78,5%; przyczyna rozbieżności nie jest znana

Średnia zmiana wyniku UBDRS względem wartości początkowych w zakresie ruchów mimowolnych wynosiła -1,0 pkt (SD: 2,4), natomiast w zakresie napadów padaczkowych wynosiła 0 pkt (SD: 3,2).

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 15.
Średnia zmiana wyniku UBDRS

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
			Średnia (SD)	N
Zmiana wyniku w skali UBDRS – kwestionariusz ruchów mimowolnych [pkt]				
190-203 (NICE 2024)	145	Zmiana wyniku w skali UBDRS względem wartości początkowej	-1,0 (2,4)	14
Zmiana wyniku w skali UBDRS – kwestionariusz napadów padaczkowych [pkt]				
190-203 (NICE 2024)	145	Zmiana wyniku w skali UBDRS względem wartości początkowej	0 (3,2)	14

5. Ocena skuteczności cerliponazy alfa na podstawie badania 190-201/202

5.1. Ocena skuteczności cerliponazy alfa względem BSC – porównanie z historyczną grupą kontrolną

Skuteczność cerliponazy alfa względem BSC oceniono na podstawie badania 190-201/202 porównującego wyniki dla eksperymentalnej grupy chorych otrzymujących CER względem historycznej grupy kontrolnej stosującej BSC, w odniesieniu do następujących kategorii punktów końcowych:

- odpowiedź na leczenie:
 - czas do progresji choroby;
 - częstość występowania odpowiedzi na leczenie;
 - tempo pogorszenia wyniku w skali ML CLN2;
 - zmiana wyniku w skali CLN2;
 - czas do wystąpienia zgonu.

Dane przedstawiono na podstawie publikacji *Schulz 2024* oraz uzupełniono o dodatkowe wyniki z dokumentu *NICE 2024*.

Średni (SD) czas stosowania badanego leku w badaniu 190-201/202 wynosił 272,1 (37,4) tygodnia. W badaniu 190-201/202 populację ITT stanowiło 23 chorych (1 chorego utracono z badania po otrzymaniu tylko 1 dawki leku). Grupę kontrolną tworzyli chorzy z historycznej grupy naturalnego przebiegu CLN2 składającej się z 42 osób.

Do porównania dobrano po 17 chorych dopasowanych pod względem 3 czynników: początkowych wyników w skali ML CLN2, różnicy wieku mieszczącej się w granicy 3 miesięcy oraz genotypu. W grupie CER dla 6 z 23 chorych z populacji ITT niemożliwe było dopasowanie z osobami z grupy kontrolnej pod względem wszystkich wybranych czynników. Przeprowadzono również porównanie dla wszystkich chorych wstępnie wybranych w grupie BSC (42 chorych) względem chorych z populacji ITT w grupie CER (23 chorych).

Nie liczono parametrów względnych (OR, RD, MD) i nie szacowano istotności statystycznej dla różnicy pomiędzy grupami, jeżeli nie zrobili tego autorzy publikacji. Prezentowano tylko obliczenia i p-wartości dostępne w publikacji.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

5.1.1. Odpowiedź na leczenie

5.1.1.1. Czas do progresji choroby

W porównaniu z historyczną grupą kontrolną u chorych leczonych CER raportowano istotnie statystycznie niższe ryzyko trwałej progresji choroby w skali ML CLN2 (HR=0,14; 95% CI: 0,06; 0,33). W analizie populacji dopasowanej 1:1 wykazano, że ryzyko wystąpienia pogorszenia o co najmniej 2 punkty lub wyniku 0 punktów w skali ML CLN2 było o 94% niższe wśród chorych leczonych CER niż w grupie z naturalnym przebiegiem choroby. Mediana czasu do wystąpienia tego zdarzenia była 5,3 razy dłuższa u chorych leczonych w badaniach 190-201/202 niż w grupie kontrolnej [NICE 2024]. Szczegółowe dane przedstawiono na wykresach w załączniku 22.3.

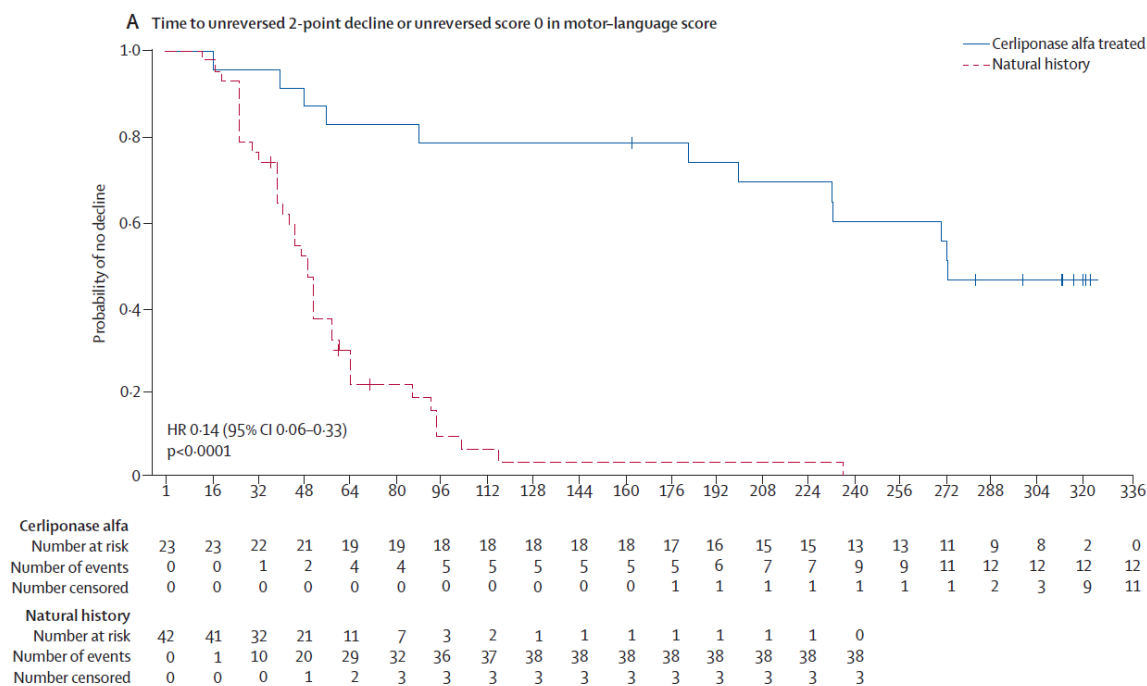
Leczenie cerliponazą alfa wykazuje silny efekt terapeutyczny zarówno w zakresie funkcji motorycznych, jak i językowych u chorych z CLN2, co potwierdza wynik HR w populacji dopasowanych chorych wynoszący odpowiednio 0,02 i 0,11. Leczenie nie zmienia jednak naturalnej kolejności progresji objawów CLN2. Zgodnie z przebiegiem choroby, pierwsze pogorszeniu ulegają zwykle funkcje językowe, a dopiero potem pojawiają się objawy motoryczne, takie jak ataksja czy utrata zdolności chodu [NICE 2024]. Szczegółowe wyniki dla poszczególnych domen zaprezentowano w postaci krzywych Kaplana-Meiera w załączniku 22.3.

Trwałe uzyskanie wyniku 0 w skali ML CLN2 jest zdarzeniem odzwierciedlającym najbardziej zaawansowany i ciężki stan choroby, a jego ocena jest możliwa w długim okresie obserwacji. W grupie chorych leczonych CER w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej odnotowano istotnie statystycznie mniejsze prawdopodobieństwo uzyskania wyniku 0 punktów w skali ML CLN2 (HR=0,02; 95% CI: 0,00; 0,08). W grupie otrzymującej leczenie enzymatyczne w czasie trwania badania niemożliwe było określenie czasu do uzyskania wyniku 0 punktów w skali ML CLN2, ponieważ punkt ten raportowano tylko u 3 chorych. Natomiast w historycznej grupie kontrolnej mediana wynosiła 109 tygodni.

Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższych wykresach oraz w tabeli.

Rysunek 11.

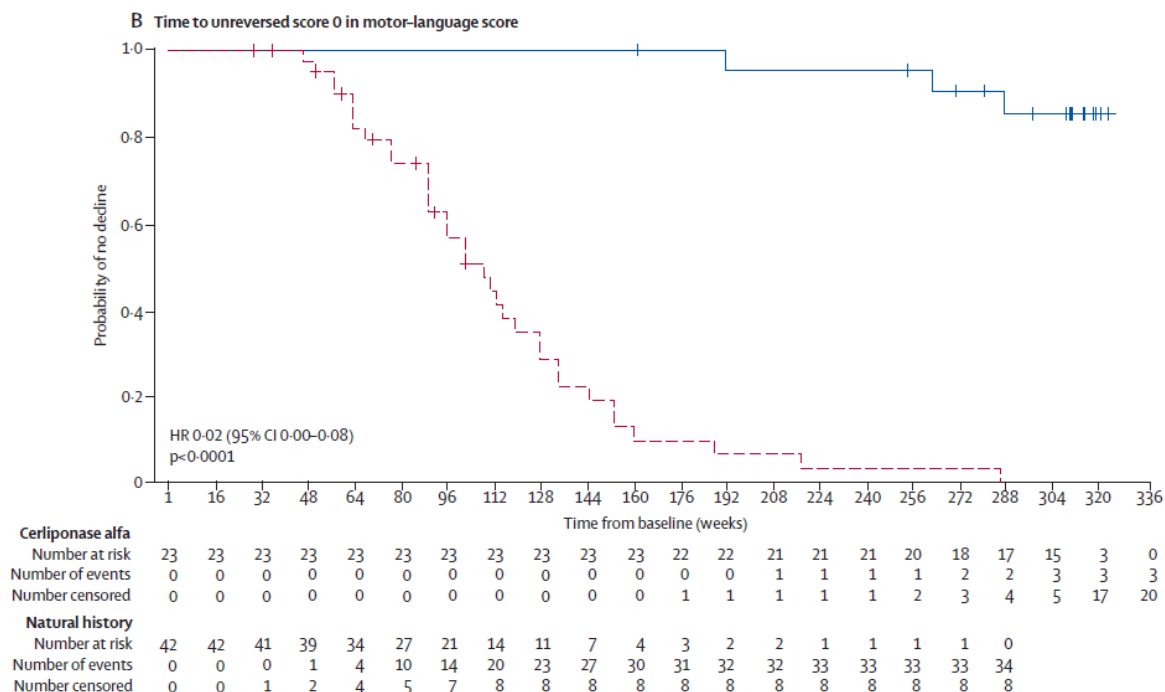
Czas do trwałego pogorszenia o co najmniej 2 punkty lub uzyskania wyniku 0 punktów w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną



Źródło: Schulz 2024

Rysunek 12.

Czas do uzyskania trwałego wyniku 0 punktów w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną



Źródło: Schulz 2024

Tabela 16.

Czas do progresji choroby w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną

Badanie (publikacja)	OBS, [tyg.]	Punkt końcowy	NH		CER		HR (95% CI)	IS*
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Czas do trwałej progresji choroby w skali ML CLN2 – brak dopasowania chorych								
190-201/202 (Schulz 2018)	96	Pogorszenie o ≥ 2 punkty lub wynik 0 punktów w skali ML CLN2 [tyg.]	49,3 (b/d)	42	n/o	23	0,08 (0,02; 0,23)	TAK p<0,001
		Pogorszenie o ≥ 2 punkty lub wynik 0 punktów w zakresie funkcji motorycznych w skali ML CLN2 [tyg.]	b/d (b/d)	42	b/d (b/d)	23	0,04 (0,00; 0,29)	TAK p=0,002
		Pogorszenie o ≥ 2 punkty lub wynik 0 punktów w zakresie funkcji językowych w skali ML CLN2 [tyg.]	b/d (b/d)	41	b/d (b/d)	22	0,15 (0,04; 0,52)	TAK p=0,003
190-201/202 (Schulz 2024)	289	Pogorszenie o ≥ 2 punkty lub wynik 0 punktów w skali ML CLN2 [tyg.]	49 (39; 58)	42	272 (199; n/o)	23	0,14 (0,06; 0,33)	TAK p<0,0001
		Wynik 0 punktów w skali ML CLN2 [tyg.]	109 (90; 129)	42	n/o**	23	0,02 (0,00; 0,08)	TAK p<0,0001
		Pogorszenie o ≥ 2 punkty lub wynik 0 punktów w zakresie funkcji motorycznych w skali ML CLN2 [tyg.]	77 (b/d)***	42	n/o***	23	0,03 (0,01; 0,16)	TAK p<0,0001
		Pogorszenie o ≥ 2 punkty lub wynik 0 punktów w zakresie funkcji językowych w skali ML CLN2 [tyg.]	69 (b/d)***	41	n/o***	22	0,17 (0,07; 0,44)	TAK p=0,0002
Czas do trwałej progresji choroby w skali ML CLN2 – populacja dopasowana								
190-201/202 (NICE 2024)	289	Pogorszenie o ≥ 2 punkty lub wynik 0 punktów w skali ML CLN2 [tyg.]	51 (b/d)	17	272 (b/d)	17	0,06 (0,02; 0,25)	TAK p<0,0001
		Wynik 0 punktów w skali ML CLN2 [tyg.]	77 (b/d)	17	n/o	17	0,00 (0,00; 0,17)	TAK p=0,0088

Badanie (publikacja)	OBS, [tyg.]	Punkt końcowy	NH		CER		HR (95% CI)	IS*
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
		Pogorszenie o ≥ 2 punkty lub wynik 0 punktów w domenie funkcji motorycznych w skali ML CLN2 [tyg.]	b/d (b/d)	17	b/d (b/d)	17	0,02 (0,00; 0,17)	TAK p=0,0003
		Pogorszenie o ≥ 2 punkty lub wynik 0 punktów w domenie funkcji językowych w skali ML CLN2 [tyg.]	b/d (b/d)	16	b/d (b/d)	16	0,11 (0,03; 0,41)	TAK p=0,0011

*p-wartość podana przez autorów publikacji

**do momentu zakończenia badania pogorszenie wyniku do 0 punktów w skali ML CLN2 raportowano tylko u 3 (13,0%) chorych w grupie CER. U wszystkich chorych w momencie rozpoczęcia badania odnotowano wynik 3 punktów w skali ML CLN2. Wynik 0 punktów raportowano u poszczególnych chorych w 193, 264 i 288 tygodniu badania

***wynik przedstawiony w dokumencie *NICE 2024*

5.1.1.2. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

W 48. tygodniu badania brak progresji, definiowany jako brak trwałego pogorszenia o ≥ 2 punkty lub wyniku 0 punktów w skali ML CLN2, odnotowano u 90,9% chorych leczonych CER w porównaniu do 45,5% chorych z dopasowanej populacji z naturalnym przebiegiem CLN2. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść interwencji badanej.

Analiza przeprowadzona po zakończeniu badania 190-201/202 wykazała, że korzyść z leczenia cerliponazą alfa utrzymuje się do 289. tygodnia obserwacji. Znamiennej statystycznie różnicę raportowano również w 289 tygodniu, przy czym brak progresji choroby odnotowano u 47,1% chorych otrzymujących enzymatyczną terapię zastępczą w porównaniu do 6% chorych z historycznej grupy kontrolnej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniżej tabeli.

Tabela 17.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w skali ML CLN2 w porównaniu z historyczną grupą kontrolną

Badanie (publiakcja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	NH		CER		Różnica [%]	IS*
			n (%)	N	n (%)	N		
Brak progresji choroby (trwałe pogorszenie o ≥ 2 punkty lub wynik 0 punktów w skali ML CLN2) –populacja dopasowana								
190-201/202 (NICE 2024)	48	Pogorszenie o ≥ 2 punkty lub wynik 0 punktów w skali ML CLN2	10 (45,5)	22	20 (90,9)	22	46	TAK p=0,0028
	289		1 (5,9)	17	8 (47,1)	17	41	TAK p=0,0003

*p-wartość podana przez autorów publikacji

**porównanie względem oczekiwanego przebiegu choroby w populacji nieleczonej

5.1.1.3. Tempo pogorszenia wyniku w skali ML CLN2

W badaniu 190-201/202 raportowano istotnie statystycznie spowolnienie tempa progresji choroby wśród chorych leczonych enzymatyczną terapią zastępczą względem historycznej

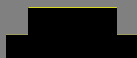
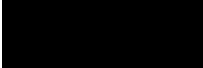
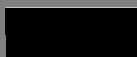
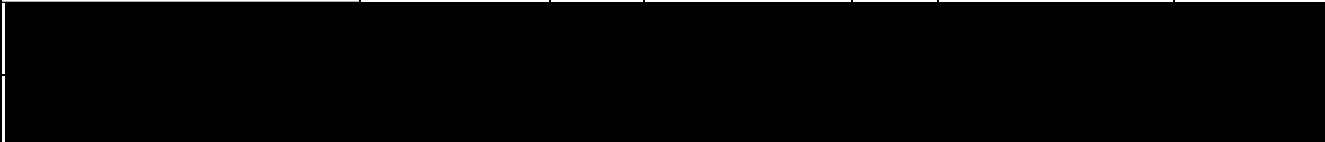
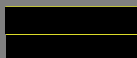
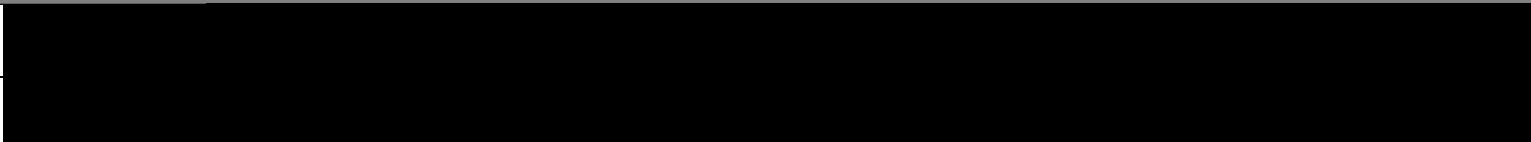
grupy kontrolnej, przy czym średnia różnica między grupami wyniosła 1,75 punktu. Średnie tempo pogorszenia ogólnego wyniku w skali ML CLN2 wyniosło 0,38 punktu na 48 tygodni w grupie chorych leczonych CER w porównaniu do 2,13 punktu na 48 tygodni w historycznej grupie kontrolnej.

Po uwzględnieniu zmiennych wyjściowych, takich jak wiek, początkowy wynik w skali ML CLN2, płeć oraz genotyp, tempo progresji pozostało istotnie statystycznie niższe u chorych leczonych niż w grupie kontrolnej, a różnica między grupami wynosiła 1,35 punktu.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18.

Tempo pogorszenia wyniku w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną

Badanie (publikacja)	OBS, [tyg.]	Punkt końcowy	NH		CER		MD (95% CI)	IS*
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Tempo pogorszenia wyniku w skali ML CLN2 na 48 tyg. w populacji ogółem – brak dopasowania chorych								
		Ogółem [0-6 pkt.]						
190-201/202 (Schulz 2018)	96		2,12 (0,98)	42	0,27 (0,35)	23	1,85 (1,51; 2,18)	TAK p<0,001
190-201/202 (Schulz 2024)	289		2,13 (0,95)	42	0,38 (0,5)	23	1,75 (1,39; 2,11)	TAK p<0,0001
								
Tempo pogorszenia wyniku w skali ML CLN2 na 48 tyg. – populacja dopasowana**								
190-201/202 (Schulz 2018)	96	Ogółem [0-6 pkt.]	2,06 (0,15)	b/d	0,38 (0,10)	b/d	1,68 (1,29; 2,06)	TAK p<0,001
190-201/202 (Schulz 2024)	289		1,99 (0,14)	b/d	0,64 (0,09)	b/d	1,35 (0,99; 1,71)	TAK p<0,0001
Tempo pogorszenia wyniku w skali ML CLN2 na 48 tyg. w populacji ogółem – populacja dopasowana								
								

*p-wartość podana przez autorów publikacji

**chorzy dopasowani pod względem wieku, początkowego wyniku w skali ML CLN2, płci oraz genotypu

5.1.1.4. Zmiana wyniku w skali CLN2

W historycznej grupie kontrolnej zaobserwowano szybkie pogorszenie wyniku w skali ML CLN2, który około 145. tygodnia obserwacji osiągnął wartości bliskie zeru. Wśród chorych leczonych CER odnotowano stopniowe obniżenie średniego wyniku w skali ML CLN2, który w 145. tygodniu badania wyniósł 2,8 punktu, a w 313. tygodniu 1,8 punktu.

Podobny trend zaobserwowano w odniesieniu do wyniku w skali MLVS CLN2, obejmującej ocenę funkcji motorycznych, językowych, wzroku i drgawek. W grupie kontrolnej nastąpiła szybka progresja choroby, natomiast w grupie leczonej CER przebieg choroby był znacznie łagodniejszy. Wyniki te zostały potwierdzone również w analizie populacji dopasowanej w stosunku 1:1, której wyniki przedstawiono w załączniku 22.4.

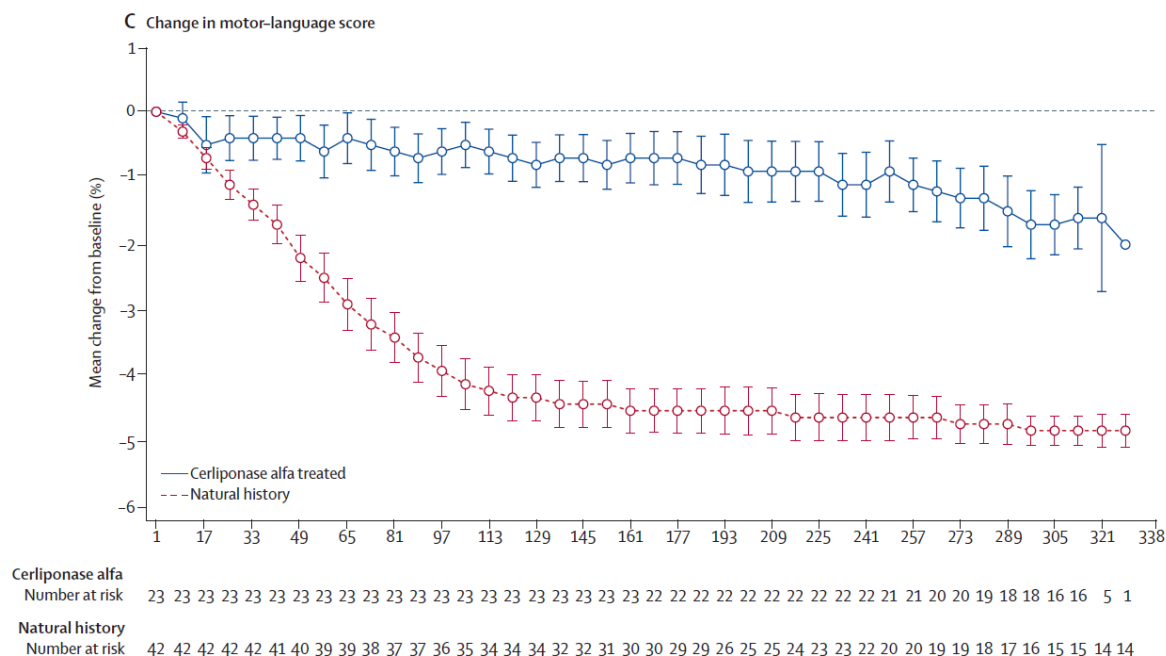
W zakresie domeny funkcji wzrokowych pogorszenie odnotowano w obu grupach, przy czym progresja była bardziej nasiloną w grupie kontrolnej. W momencie zakończenia badania wśród chorych leczonych CER odnotowano średnie pogorszenie o 1,4 punktu względem wartości początkowych. Podczas gdy w historycznej grupie kontrolnej raportowano pogorszenie funkcji wzrokowych wynoszące 2,3 punktu względem wartości wyjściowych.

Ocena domeny drgawek, obejmująca częstość występowania napadów toniczno-klonicznych, wykazała poprawę średniego wyniku z 1,7 punktu w momencie rozpoczęcia badania do 2,4 punktu w 289. tygodniu obserwacji wśród chorych leczonych CER. Natomiast w historycznej grupie kontrolnej odnotowano pogorszenie wyniku o 1 punkt, co odzwierciedla zmniejszenie częstości drgawek w grupie leczonej i ich nasilenie w grupie nieleczonej.

Szczegółowe dane dotyczące zmian w poszczególnych domenach skali CLN2 w odniesieniu do wartości wyjściowych przedstawiono w załączniku 22.4.

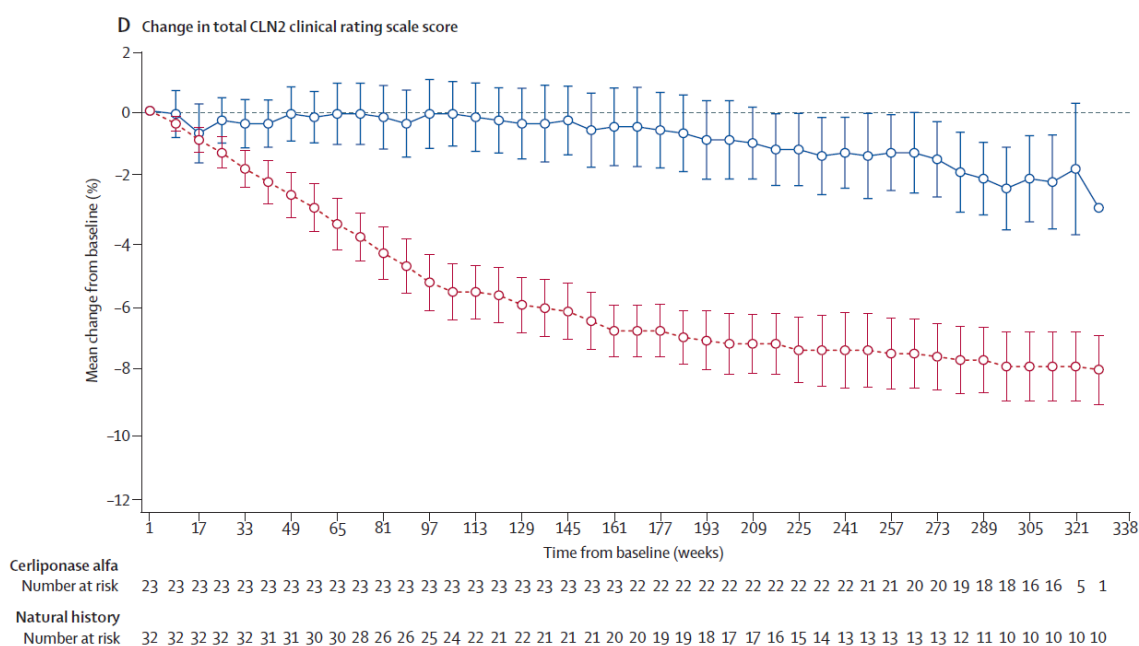
Na poniższych wykresach oraz w tabelach przedstawiono szczegółowe dane.

Rysunek 13.
Średnia zmiana wyniku (95% CI) w skali ML CLN2 względem wartości początkowych w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną



Źródło: Schulz 2024

Rysunek 14.
Średnia zmiana wyniku (95% CI) w skali MLVS CLN2 względem wartości początkowych
w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną



Źródło: Schulz 2024

Tabela 19.

Zmiana wyniku w skali ML CLN2 względem wartości początkowych w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną*

Badanie (publikacja)	OBS, [tyg.]	Punkt końcowy	NH		CER	
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N
Zmiana wyniku w skali ML CLN2 w populacji ogółem – brak dopasowania chorych						
190-201/202 (Schulz 2018)	48	Ogółem [0-6 pkt.]	-2,2 (1,09)	39	-0,4 (0,79)	23
	96		-3,9 (1,13)	33	-0,6 (0,80)	23
Zmiana wyniku w skali ML CLN2 w populacji ogółem – populacja dopasowana						
190-201/202 (Schulz 2018)	48	Ogółem [0-6 pkt.]	-1,90 (1,23)	17	-0,20 (0,67)	17
	96		-2,80 (1,10)	b/d	-0,50 (0,71)	17
Zmiana wyniku w skali ML CLN2 w populacji ogółem – brak dopasowania chorych						
190-201/202 (Schulz 2018)	48	Ogółem [0-12 pkt.]	-2,3 (1,89)	b/d	-0,1 (1,93)	23
	96		-5,2 (2,27)	b/d	-0,1 (2,46)	23
Zmiana wyniku w skali MLVS CLN2 w populacji ogółem – populacja dopasowana						
190-201/202 (Schulz 2018)	48	Ogółem [0-12 pkt.]	-2,80 (2,04)	16	0,30 (1,70)	17
	96		-4,30 (2,26)	b/d	0,40 (2,08)	17

*ze względu na metodykę badań zgodnie z zasadami ekstrakcji odstąpiono od samodzielnych obliczeń

Tabela 20.

Zmiana wyniku w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER oraz w historycznej grupie kontrolnej

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	NH					CER				
			Wartość początkowa		Wartość końcowa		CFB (SD)*	Wartość początkowa		Wartość końcowa		CFB (SD)*
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Zmiana wyniku w skali ML CLN2 w populacji ogółem – brak dopasowania chorych												
190-201/202 (Schulz 2024, NICE 2024)	145	Ogółem [0-6 pkt.]	b/d (b/d)	b/d		32		b/d (b/d)	b/d	2,8 (1,43)	23	
190-201/202 (Schulz 2024)	289	Funkcje motoryczne [0-3 pkt.]	2,4 (0,5)	42	0 (0,0)	17	-2,5 (0,5)	2,0 (0,6)	23	1,0 (0,5)	18	-1,0 (0,6)
		Funkcje językowe [0-3 pkt.]	2,1 (0,7)	42	0 (0,0)	16	-2,3 (0,5)	1,4 (0,7)	23	0,8 (0,7)	18	-0,6 (0,8)
		Funkcje wzrokowe [0-3 pkt.]	2,5 (0,6)	39	0,2 (0,6)	16	-2,3 (0,9)	2,9 (0,3)	23	1,5 (0,9)	18	-1,4 (0,9)
		Drgawki [0-3 pkt.]	1,7 (1,1)	35	0,7 (1,2)	15	-1,0 (1,0)**	1,7 (1,2)	23	2,4 (0,8)	18	0,8 (1,2)

*zmianę wyniku oceniono u chorych, dla których dostępne były wartości początkowe i końcowe

**CFB oceniono dla 11 chorych

***wartość na podstawie dokumentu NICE 2024

5.1.1.5. Czas do wystąpienia zgonu

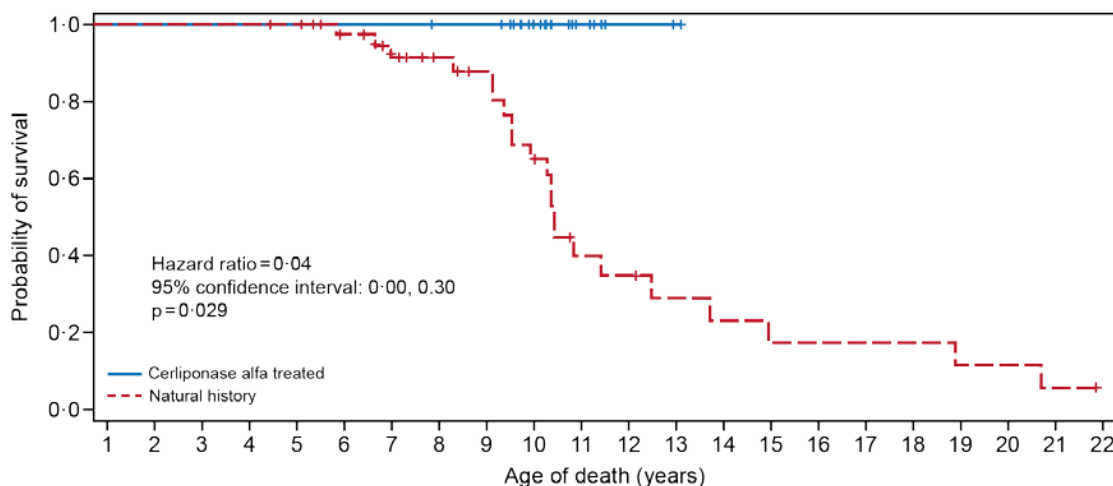
Wśród chorych leczonych CER ryzyko zgonu było istotnie statystycznie niższe w porównaniu z naturalnym przebiegiem CLN2 (HR = 0,04; 95% CI: 0,00; 0,30). Mediana wieku zgonu w historycznej grupie kontrolnej wynosiła 10,4 lat. W grupie chorych leczonych enzymatyczną terapią zastępczą nie odnotowano przypadku zgonu, a średni wiek w chwili podania ostatniej dawki CER wynosił 10 lat.

Spójne wyniki zaobserwowano w przypadku dopasowania grupy badanej i kontrolnej w stosunku 1:1. Ryzyko zgonu było znamienne statystycznie niższe w grupie chorych leczonych CER niż w historycznej grupie kontrolnej (HR = 0,04; 95% CI: 0,00; 0,42). Mediana czasu do zgonu w grupie nieleczzonej wynosiła 313 tygodni, natomiast w grupie leczonej CER nie została osiągnięta.

Szczegółowe dane zaprezentowano na poniższych wykresach oraz w tabeli.

Rysunek 15.

Czas do wystąpienia zgonu liczony od momentu urodzin w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną



Cerliponase alfa treated (n):

At risk	23	23	23	23	23	23	23	22	22	14	6	2	1	0
Events	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Censored	0	0	0	0	0	0	0	1	1	9	17	21	22	23

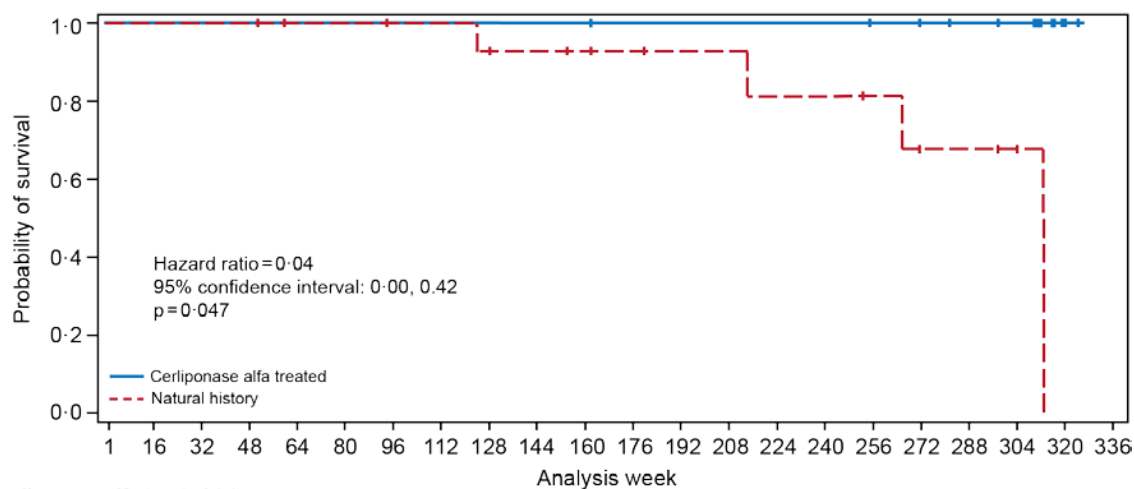
Natural history (n):

At risk	42	42	42	41	34	30	26	23	17	8	7	5	4	3	3	3	3	2	2	1	0
Events	0	0	0	0	1	3	3	4	10	16	17	18	19	20	20	20	20	21	21	22	22
Censored	0	0	0	0	1	7	9	13	15	15	18	18	19	19	19	19	19	19	19	19	20

Źródło: Schulz 2024

Rysunek 16.

Czas do wystąpienia zgonu liczony od momentu rozpoczęcia terapii w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną – populacja dopasowana



Cerliponase alfa treated (n):

At risk	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	16	16	16	16	16	15	14	13	11	2	0
Events	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Censored	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	2	3	4	6	15	17

Natural history (n):

At risk	17	17	17	17	15	15	14	14	13	12	11	10	8	8	7	7	6	4	4	3	0
Events	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	2	2	2	3	3	3	4
Censored	0	0	0	0	2	2	3	3	3	4	5	6	8	8	8	8	9	10	10	11	13

Źródło: Schulz 2024

Tabela 21.

Czas do wystąpienia zgonu w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną

Badanie (publikacja)	OBS, [tyg.]	Punkt końcowy	NH		CER		HR (95% CI)	IS*
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Czas do wystąpienia zgonu liczony od momentu urodzin – brak dopasowania chorych								
190-201/202 (Schulz 2024)	289	Czas do wystąpienia zgonu [lata]	10,4 (9,5; 13,7)	42	n/o	23	0,04 (0,00; 0,30)	TAK p=0,029
Czas do wystąpienia zgonu liczony od momentu rozpoczęcia badania – populacja dopasowana								
190-201/202 (Schulz 2024)	289	Czas do wystąpienia zgonu [tyg.]	313** (266; 313)	17	n/o***	17	0,04 (0,00; 0,42)	TAK p=0,047

*p-wartość podana przez autorów publikacji

**zgodnie z informacjami przedstawionymi w dokumencie *NICE 2024* w grupie NH odnotowano 4 zgony w czasie trwania badania 190-201/202

***zgodnie z informacjami przedstawionymi w dokumencie *NICE 2024* w grupie chorych leczonych CER nie odnotowano zgonu w czasie trwania badania 190-201/202

5.2. Ocena skuteczności cerliponazy alfa – badanie jednoramienne

Skuteczność stosowania CER oceniono na podstawie badania eksperymentalnego 190-201/202 w odniesieniu do następujących kategorii punktów końcowych:

- odpowiedź na leczenie:

[REDACTED]

[REDACTED]

- zmiany w obrazie MRI mózgu;
- ocena etapu rozwojowego: wynik wg zrewidowanego testu Denver;
- ocena jakości życia.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

5.2.1. Odpowiedź na leczenie

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.2.2. Zmiany w obrazie MRI mózgu

W badaniu 190-201/202 za pomocą badania MRI oceniano utratę objętości istoty szarej kory mózgowej, charakterystyczną dla ceroidolipofuscynozy neuronalnej typu 2. Średnia zmiana względem wartości wyjściowej wynosiła -9,7% w 49. tygodniu oraz -13,4% w 145. tygodniu badania.

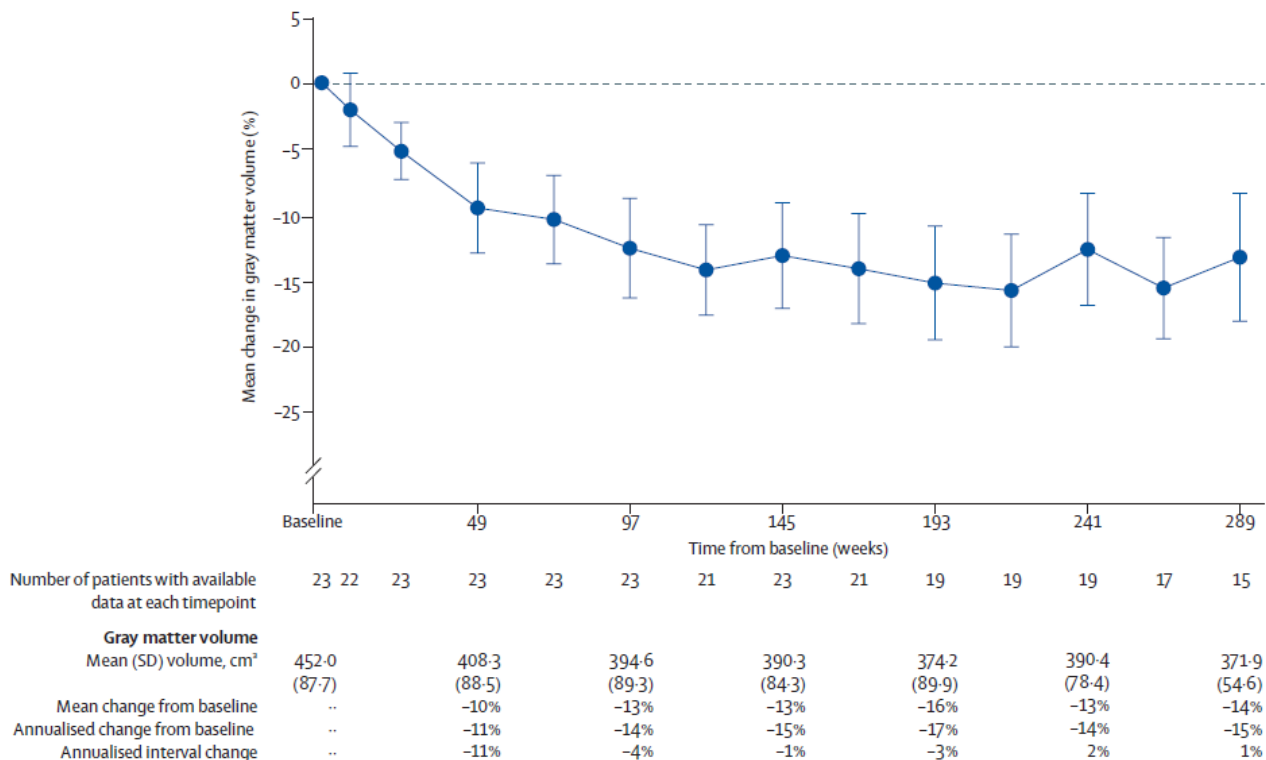
Podczas ostatniej oceny zaobserwowano średnią procentową zmianę całkowitej objętości istoty szarej mózgu wynoszącą -14,7%.

W odniesieniu do całkowitej objętości mózgu w 49. tygodniu obserwacji zaobserwowano jej zmniejszenie o 4,4% (8,46), natomiast podczas ostatniej obserwacji redukcja objętości mózgu wynosiła 4,7%. Na podstawie dostępnych danych można wnioskować, że leczenie CER związane jest ze stabilizacją progresji choroby [NICE 2024].

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli oraz na wykresie.

Rysunek 17.

Średnia zmiana procentowej objętości istoty szarej mózgu (95%CI) w obrazie MRI względem wartości początkowych w populacji chorych leczonych CER



Źródło: Schulz 2024

Tabela 24.

Zmiana objętości istoty szarej mózgu w obrazie MRI względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
			Średnia (SD)	N
Zmiana objętości mózgu w obrazie MRI względem wartości początkowych w populacji chorych ogółem				
190-201/202 (NICE 2024)	49	Objętość całego mózgu [%]	-4,4 (8,46)	23
	97		-3,9 (9,36)	23
	LO*		-4,7 (10,54)	b/d
190-201 (Schulz 2018)	25	Objętość istoty szarej [%]	-5,3 (5,08)	23
	49		-9,7 (8,08)	23
	73		-10,6 (7,90)	23
	97		-12,4 (9,22)	21
190-201/202 (Schulz 2024, NICE 2024)	145		-13,4 (b/d)	23
	LO*		-14,7 (b/d)	b/d

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
			Średnia (SD)	N

*wynik dla ostatniej dostępnej obserwacji

5.2.3. Ocena jakości życia

Dane dotyczące jakości życia zostały zebrane wyłącznie dla chorych leczonych CER.

W ocenie jakości życia zastosowano kwestionariusz CLN2-QoL, który został dostosowany do specyfiki choroby oraz zwalidowany w populacji chorych na CLN2 [Due 2024]. Ponadto przedstawiono wyniki kwestionariusza PedsQL będącego ogólnym narzędziem oceny jakości życia w populacji pediatrycznej, przy czym jedynie domena motoryczna wykazuje korelację z kwestionariuszem CLN2-QoL [Specchio 2024]. Należy zaznaczyć, że skala PedsQL nie jest skalą przystosowaną do populacji chorych na CLN2, w przypadku której obciążenie objawami choroby będzie powodowało stopniowe pogorszenie jakości życia.

Zaobserwowano niewielkie zmiany w ogólnym wyniku jakości życia mierzonym w kwestionariuszu CLN2-QoL, natomiast w poszczególnych domenach wyniki były zróżnicowane [NICE 2024].

Odnotowano ogólną poprawę w ocenie CLN2-QoL, ze średnim wzrostem wyniku o 10,9% w okresie 48 tygodni. Średnia zmiana w ogólnym wyniku względem wartości początkowych wyniosła 8,1 punktów przy ostatniej ocenie w badaniu 190-201, co oznacza, że zmiana ta była istotna klinicznie, natomiast na koniec badania przedłużonego średnia różnica wyniosła -0,6 punktów. Wynik ten świadczy o stabilizacji jakości życia wśród chorych leczonych CER [Due 2024, NICE 2024].

Znaczną poprawę zaobserwowano w zakresie występowania drgawek. Różnica wynosiła 12,5 pkt i jest uznawana za istotną klinicznie [Due 2024]. W domenach przyjmowania pokarmów, snu i zachowania pogorszenie jakości życia było niewielkie. Największe średnie pogorszenie wyniku w skali CLN2-QoL odnotowano w domenie codziennych czynności -18,2 punktów, natomiast najmniejszą różnicę zaobserwowano w domenie zachowania: -1,8 punktów. Nie oceniono domeny przyjmowania pokarmów (z gastrostomią) na początku badania ze względu na brak takich chorych. Jednakże do końca obserwacji zgłoszono 6 chorych, którzy rozpoczęli korzystanie z gastrostomii w trakcie badania 190-201/202 [Schulz 2024].

Wyniki te są zgodne ze stabilizacją postępu choroby, obserwowaną w wynikach w skali ML CLN2 [NICE 2024].

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25.

Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu CLN2-QoL w grupie chorych leczonych CER względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Wartość początkowa		Wartość końcowa		CFB*	
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N
Zmiana wyniku w kwestionariuszu CLN2-QoL względem wartości początkowych [pkt]								
190-201 (NICE 2024)	48	Ogółem [28 stwierdzeń]					8,1 (14,33)	22
190-202 (NICE 2024)	289						-0,6 (16,29)	19
190-201/202 (Schulz 2024)	289	Drgawki [6 stwierdzeń]	64,2 (18,2)	22	81,8 (19,1)	19	12,5 (20,1)	18
		Przyjmowanie pokarmów (bez gastrostomii) [4 stwierdzenia]	75,6 (22,6)	22	72,2 (19,8)	17	-4,9 (29,8)	16
		Przyjmowanie pokarmów (z gastrostomią) [3 stwierdzenia]	n/o	n/o	87,5 (13,7)	6	n/o	n/o
		Sen [5 stwierdzeń]	79,8 (25,9)	22	77,5 (18,5)	20	-3,4 (24,1)	19
		Zachowanie [6 stwierdzeń]	73,7 (13,6)	22	73,1 (11,7)	20	-1,8 (18,8)	19
		Codziennie czynności [4 stwierdzenia]	81,7 (15,4)	22	64,5 (18,6)	20	-18,2 (21,8)	19

*CFB zostało ocenione u chorych z dostępnymi danymi zarówno dla wartości początkowej, jak i końcowej

W najdłuższym dostępnym okresie obserwacji stosowania CER pomimo obniżenia jakości życia chorych według skali PedsQL w domenie fizycznej, społecznej oraz funkcjonowania w szkole, funkcjonowanie emocjonalne chorych uległo poprawie. Dodatkowo w kwestionariuszu dotyczącym funkcjonowania rodziny nieznacznemu pogorszeniu uległo funkcjonowanie fizyczne, społeczne i poznawcze, natomiast jakość życia rodziny uległa poprawie w obszarze emocjonalnym i komunikacji.

Ogółem zaobserwowano niewielki wzrost jakości życia zarówno w PedsQL, jak i w PedsQL FIM, odpowiednio o 4,3% i 6,0% na koniec badania 190-201. Po zakończeniu badania 190-202, 18 (78,3%) chorych, u których przeprowadzono ocenę PedsQL, wykazało średnią zmianę (SD) o -15,0 (17,71) punktów względem wartości początkowej [NICE 2024]. Na koniec przedłużenia badania u 20 (87%) chorych, u których oceniono jakość życia w skali PedsQL FIM wykazano średnie pogorszenie (SD) wyniku o -2,4 (15,69) punktów względem wartości początkowych [NICE 2024], przy czym największe pogorszenie o 4,8 punktów zaobserwowano w domenie funkcjonowania fizycznego, a poprawę w domenie komunikacji (0,4) oraz w domenie funkcjonowania emocjonalnego (0,3).

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26.

Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu PedsQL oraz PedsQL FIM w grupie chorych leczonych CER względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Wartość początkowa		Wartość końcowa		CFB*	
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N
Zmiana wyniku w kwestionariuszu PedsQL względem wartości początkowych [pkt.]								
190-201 (NICE 2024)	48	Ogółem [23 stwierdzenia]					2,6 (12,6)	23
190-202 (NICE 2024)	289						-15,0 (17,71)	18
190-201/202 (Schulz 2024)	289	Funkcjonowanie fizyczne [8 stwierdzeń]	63,5 (22,2)	23	40,2 (23,9)	18	-29,6 (26,8)	18
		Funkcjonowanie emocjonalne [5 stwierdzeń]	70,2 (20,7)	22	70,6 (12,7)	18	2,9 (21,5)	17
		Funkcjonowanie społeczne [5 stwierdzeń]	49,8 (15,9)	23	40,8 (22,8)	18	-10,6 (17,1)	18
		Funkcjonowanie w szkole [5 stwierdzeń]	57,0 (19,6)	22	45,6 (24,9)	17	-16,4 (34,4)	17
Zmiana wyniku w kwestionariuszu PedsQL FIM względem wartości początkowych [pkt.]								
190-201 (NICE 2024)	48	Ogółem [23 stwierdzenia]					3,7 (19,04)	23
190-202 (NICE 2024)	289						-2,4 (15,69)	20
190-201/202 (Schulz 2024)	289	Funkcjonowanie fizyczne [6 stwierdzeń]	63,4 (16,5)	23	57,7 (18,2)	19	-4,8 (22,3)	19
		Funkcjonowanie emocjonalne [5 stwierdzeń]	54,3 (20,6)	23	55,0 (17,3)	19	0,3 (16,4)	19

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Wartość początkowa		Wartość końcowa		CFB*	
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N
		Funkcjonowanie społeczne [4 stwierdzenia]	63,3 (22,1)	23	56,9 (20,6)	19	-3,0 (21,1)	19
		Funkcjonowanie poznawcze [5 stwierdzeń]	62,4 (21,6)	23	58,4 (21,0)	19	-1,6 (33,0)	19
		Komunikacja [3 stwierdzenia]	64,9 (22,3)	23	61,0 (21,0)	19	0,4 (20,1)	19

*CFB zostało ocenione u chorych z dostępnymi danymi zarówno dla wartości początkowej, jak i końcowej

5.2.4. Ocena etapu rozwojowego – wynik wg zrewidowanego testu Denver

Etapy rozwojowe chorych oceniono wyłącznie u chorych leczonych CER w badaniu 190-201/202 za pomocą zrewidowanego testu Denver [Schulz 2024].

Ocena testu Denver wykazała powszechne opóźnienie rozwoju chorych, co było zgodne z oczekiwaniami dla ocenianej populacji. Na początku badania wszyscy chorzy otrzymali wynik niepewny. Po zakończeniu badania 190-201, spośród 22 (95,7%) ocenionych chorych, wszyscy pozostali przy wcześniejszej ocenie. Po zakończeniu badania 190-202, 21 (91,3%) chorych, u których przeprowadzono test Denver w 97 tyg. również zostało ocenionych jako wynik niepewny. Przedstawione dane wskazują, że rozwój chorego pozostał względnie stabilny w trakcie trwania badania [NICE 2024].



U dwóch chorych ocena na końcu badania 190-202 nie została przeprowadzona, jednakże obaj chorzy otrzymali wynik niepewny podczas wcześniejszych ocen w 217. tygodniu [Schulz 2024].

W badaniu 190-202 wykazano pogorszenie względem wartości początkowych we wszystkich ocenianych obszarach względem równoważnego wieku rozwojowego. Największa średnia zmiana została odnotowana w zakresie motoryki małej: -11,5 punktu, natomiast najmniejsza – w zakresie funkcjonowania językowego: -5,5 punktu [Schulz 2024].

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 27.

Średnia zmiana wyniku w zrewidowanym teście Denver w grupie chorych leczonych CER względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Wartość początkowa		Wartość końcowa		CFB	
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N
Zmiana wyniku w zrewidowanym teście Denver względem wartości początkowych [pkt]								
190-202 (Schulz 2024)	289	Zadania językowe	30,6 (19,7)	23	24,6 (19,9)	21	-5,5 (13,4)	21
		Zadania z zakresu motoryki dużej	26,7 (16,2)	23	15,9 (14,9)	21	-9,9 (14,7)	21
		Zadania społeczne	29,6 (17,7)	23	22,0 (18,8)	21	-7,8 (15,2)	21
		Zadania z zakresu motoryki małej	24,2 (15,7)	23	13,0 (11,2)	21	-11,5 (12,8)	21

6. Ocena skuteczności cerliponazy alfa na podstawie badania *MAA*

6.1. Ocena skuteczności cerliponazy alfa względem BSC – porównanie z historyczną grupą kontrolną

Skuteczność CER oceniono na podstawie prospektywnego badania obserwacyjnego *MAA*, w którym przedstawiono wyniki otrzymane wśród chorych leczonych CER w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej (grupa NH) charakteryzującej się naturalnym przebiegiem choroby, w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- odpowiedź na leczenie:
 - czas do progresji choroby;
 - tempo pogorszenia wyniku w skali ML CLN2 na 48 tyg.

Do badania *MAA* zostali włączeni zarówno chorzy, którzy zakończyli udział w badaniu klinicznym CER (chorzy z badań 190-201/202, 190-203 oraz 190-502) oraz chorzy, którzy dopiero rozpoczęli leczenie CER.

Chorzy byli analizowani w dwóch populacjach:

- populacja FAS (wszyscy chorzy) oraz
- populacja chorych rozpoczynających leczenie CER (chorzy, którzy nie brali udziału w badaniach klinicznych CER i rozpoczęli leczenie w ≥ 3 r.ż. oraz spełnili kryteria włączenia do badania *MAA*).

Wyniki dotyczące oceny odpowiedzi względem historycznej grupy kontrolnej zostały przedstawione dla dopasowanej populacji FAS.

W czasie badania *MAA* 97% chorych przestrzegało harmonogramu stosowania CER, a ok. 50% pominiętych infuzji badanego leku było związanych z pandemią COVID-19.

Do momentu odcięcia danych (wrzesień 2023 r.) żaden chory nie przerwał terapii z powodu spełnienia któregośkolwiek z poniższych kryteriów:

- nieprzestrzegania zaleceń dotyczących wizyt oceniających skuteczność terapii;
- nietolerancji infuzji z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją lub innych nieprawidłowości klinicznych;
- rozpoznania współistniejącej, postępującej, ograniczającej codzienne funkcjonowanie choroby, której leczenie nie przynosi długoterminowej korzyści (np. nowotwór lub stwardnienie rozsiane).

Badanie MAA zostało zaprojektowane jako pięcioletnia obserwacja chorych stosujących CER. W niniejszym raporcie przedstawiono wyniki dla okresu obserwacji trwającego 209 tygodni, z datą odcięcia danych przypadającą na 1 września 2023 r.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

6.1.1. Odpowiedź na leczenie

6.1.1.1. Czas do progresji choroby

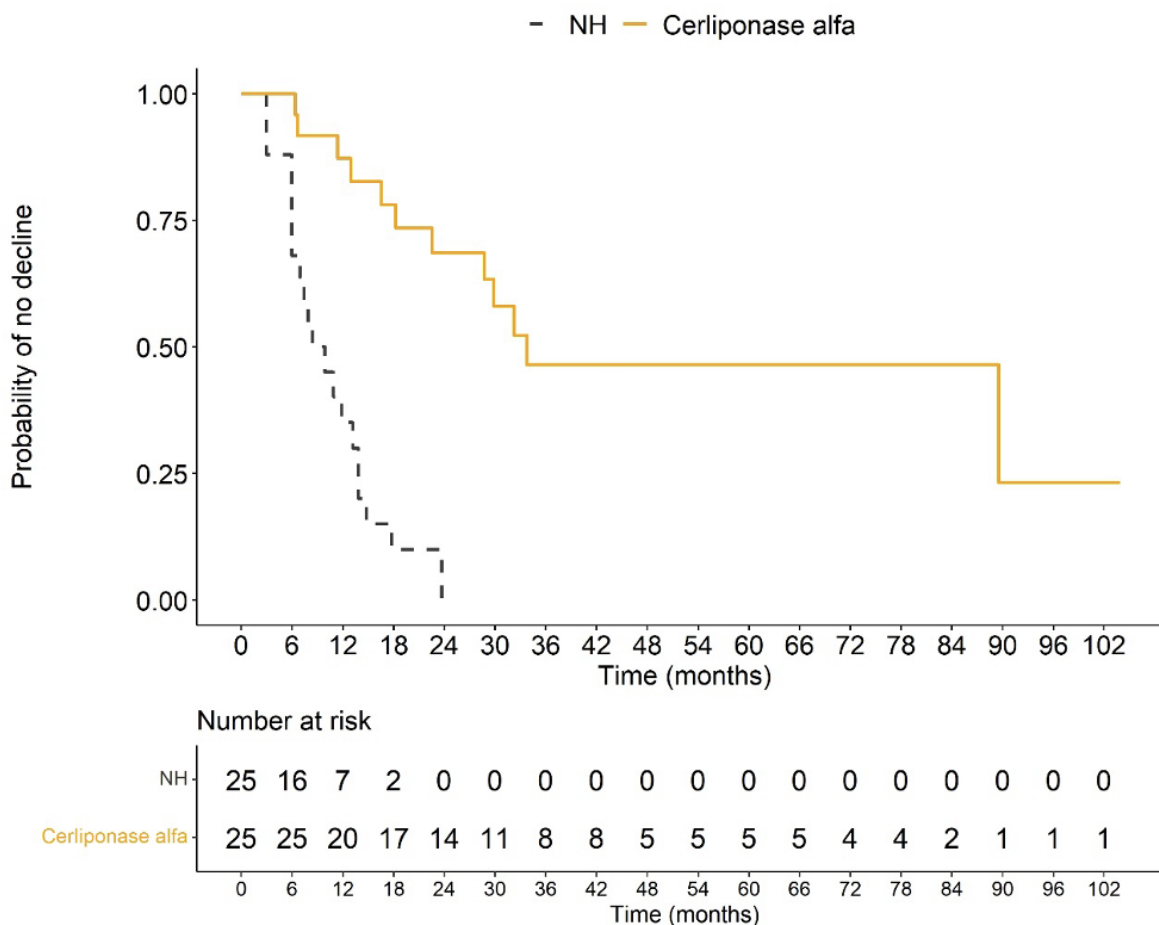
W grupie chorych leczonych CER (populacja FAS) w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej raportowano istotną statystycznie różnicę w czasie do trwałego pogorszenia wyniku o co najmniej 2 punkty lub uzyskania wyniku 0 w skali ML CLN2 (HR=0,126; 95% CI: 0,05; 0,31). Chorzy leczeni enzymatyczną terapią zastępczą mieli szacunkowo o 87% niższe ryzyko doświadczenia trwałej progresji choroby w skali ML CLN2 z medianą czasu równą 32,87 miesięcy w porównaniu z historyczną grupą kontrolną, dla której mediana ta wyniosła 9,62 miesięcy.

Wśród chorych leczonych CER znacznie rzadziej występowało również uzyskanie wyniku 0 punktów w skali ML CLN2 w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej (HR=0,023; 95% CI: 0,00; 0,12). Mediana czasu do wystąpienia ww. punktu końcowego nie została osiągnięta w grupie leczonej, natomiast w historycznej kohorcie wyniosła 17,3 miesiąca.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli oraz na poniższych wykresach.

Rysunek 18.

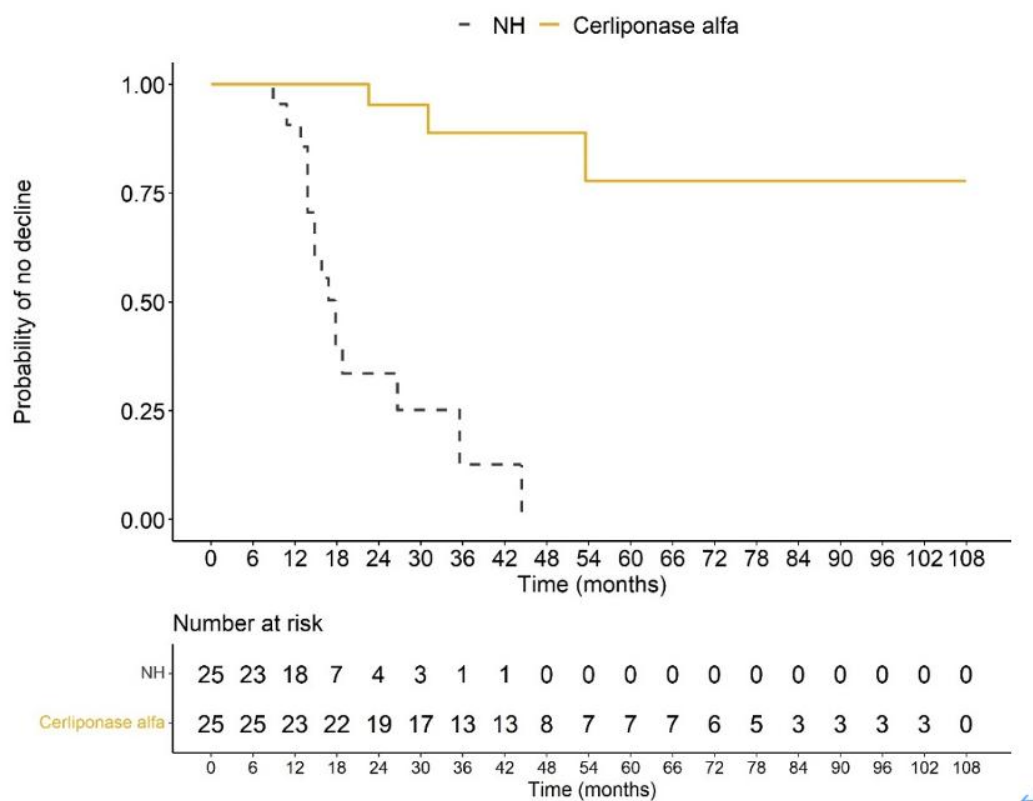
Czas do trwałego pogorszenia o co najmniej 2 punkty lub uzyskania wyniku 0 punktów w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER (populacja FAS) w porównaniu z historyczną grupą kontrolną



Źródło: NICE 2024

Rysunek 19.

Czas do uzyskania trwałego wyniku 0 punktów w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER (populacja FAS) w porównaniu z historyczną grupą kontrolną



Źródło: NICE 2024

Tabela 28.

Czas do progresji choroby w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER (populacja FAS) w porównaniu z historyczną grupą kontrolną

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	NH		CER		HR (95% CI)	IS*
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Czas do trwałej progresji choroby w skali ML CLN2 (populacja FAS)								
MAA (NICE 2024)	209	Pogorszenie o ≥ 2 punkty lub wynik 0 punktów w skali ML CLN2 [mies.]	9,62 (5,79; 12,82)	25	32,87 (21,94; n/o)	25	0,126 (0,05; 0,31)	TAK p<0,0001
		Wynik 0 punktów w skali ML CLN2 [mies.]	17,3 (13,5; 25,9)	25	n/o**	25	0,023 (0,00; 0,12)	TAK p<0,0001

*p-wartość podana przez autorów publikacji

**żaden chory nie osiągnął wyniku 0 w skali ML CLN2

6.1.1.2. Tempo pogorszenia wyniku w skali ML CLN2

Średnia różnica w tempie progresji choroby w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER (populacja FAS) w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej wynosiła 1,33 punktu, a wynik był istotny statystycznie.

Średnie tempo pogorszenia wyniku w skali ML CLN2 wynosiło 1,57 punktu na 48 tygodni w dopasowanej grupie kontrolnej, w porównaniu do 0,23 punktu w grupie chorych aktywnie leczonych.

Dane przedstawiono poniżej.

Tabela 29.

Tempo pogorszenia wyniku w skali ML CLN2 chorych leczonych CER (populacja FAS) w porównaniu z historyczną grupą kontrolną

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	NH		CER		MD (95% CI)	IS*
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Tempo pogorszenia wyniku w skali ML CLN2 w czasie 48 tyg. w populacji FAS								
MAA (NICE 2024)	209	Ogółem [0-6 pkt.]	1,57 (1,53)	25	0,23 (0,64**)	25	1,33 (0,67; 2,00)	TAK p=0,0002

*p-wartość podana przez autorów publikacji

**w opisie publikacji podano SD: 0,857 punktów, przyczyna rozbieżności nie jest znana

6.2. Ocena skuteczności cerliponazy alfa – badanie jednoramienne

Skuteczność CER względem wartości początkowych oceniono na podstawie prospektywnego badania obserwacyjnego MAA, w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- odpowiedź na leczenie:
 - zmiana wyniku w skali Weill Cornell;
- ocena jakości życia:
 - średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu PesdQL;
 - średnia zmiana wyniku w kwestionariusza EQ-5D-5L;
 - średnia zmiana wyniku w kwestionariusza CLN2-QoL.

Oceny w skali Weill Cornell LINCL oraz ocena jakości życia zostały przedstawione względem wartości początkowych dla populacji chorych rozpoczynających leczenie CER.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

6.2.1. Odpowiedź na leczenie

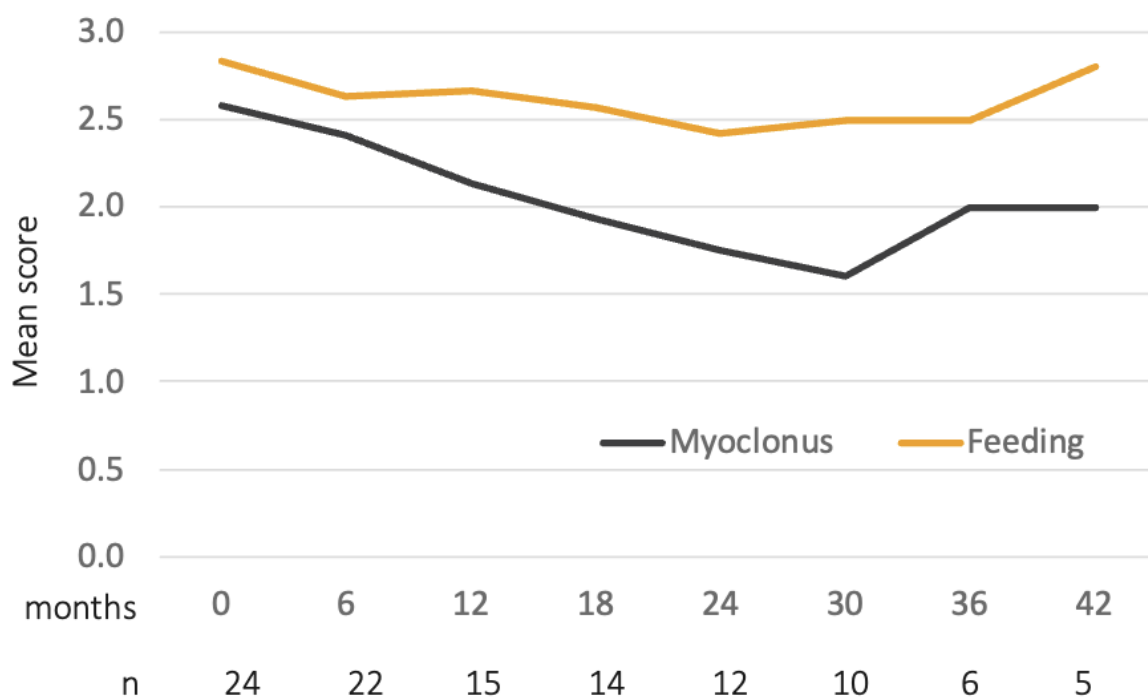
6.2.1.1. Zmiana wyniku w skali Weill Cornell

Skala Weill Cornell ocenia cztery kluczowe obszary funkcjonowania chorych na CLN2: chód, mowa, mioklonie oraz karmienie/polykanie. Każda z domen mierzona jest osobno, a ich ocena zawiera się w zakresie 0-3 punkty, a zatem maksymalny wynik w skali Weill Cornell wynosi 12 punktów, gdzie wyższe wartości oznaczają lepsze funkcjonowanie chorego.

W tabeli oraz na wykresie przedstawiono szczegółowe dane.

Rysunek 20.

Średnie wyniki w skali Weill Cornell LICNL w domenie mioklonii oraz karmienia w badaniu MAA w czasie 42 miesięcy (populacja chorych rozpoczynających leczenie CER)



Źródło: NICE 2024

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6.2.2. Ocena jakości życia

W dostępnej literaturze nie określono minimalnej istotnej klinicznie zmiany dla kwestionariuszy PedsQL oraz EQ-5D-5L¹⁴ specyficznej dla populacji chorych z CLN2. W związku z tym interpretacja klinicznego znaczenia zmian tych wyników uzyskanych w badaniach oceniających skuteczność leczenia CER była ograniczona. Istnieją natomiast doniesienia dotyczące minimalnej istotnej klinicznie różnicy dla CLN2-QoL umożliwiające ocenę istotności klinicznej [Due 2024].

Dodatkowo ze względu na brak danych dotyczących jakości życia u nieleczonych chorych z CLN2, porównanie wyników z naturalnym przebiegiem choroby nie było możliwe. Niemniej jednak kierunek zmian obserwowanych we wszystkich zastosowanych narzędziach oceny – zarówno w ocenie chorego, jak i ocenianych przez lekarzy – pozostaje zgodny z przewidywanym przebiegiem choroby. Zaobserwowano stabilność wyników w całym okresie obserwacji, a wszystkie dane wskazują na brak negatywnego wpływu leczenia CER na jakość życia chorych [NICE 2024].

Wyniki analiz eksploracyjnych, obejmujących m.in. kwestionariusze PedsQL, CLN2-QoL oraz EQ-5D-5L, stanowiły dodatkowe wsparcie dla oceny skuteczności klinicznej, wykazując brak pogorszenia funkcjonowania rozwojowego oraz jakości życia, co może świadczyć o stabilizacji stanu chorego pod wpływem leczenia CER.

Jakość życia chorych leczonych CER przedstawiona w kwestionariuszu PedsQL nie uległa istotnemu pogorszeniu w trakcie trwania badania. W najdłuższym okresie obserwacji, wynoszącym 42 miesiące, odnotowano wzrost wartości tego wskaźnika o 0,14 punktu, co może wskazywać na nieznaczną poprawę jakości życia u osób z CLN2. Na zakończenie badania wynik uzyskany w kwestionariuszu EQ-5D-5L wzrósł o 0,024 punktu, co również sugeruje niewielką poprawę jakości życia w tej populacji. Z kolei średnia zmiana w kwestionariuszu CLN2-QoL w 42. miesiącu wyniosła -2,87 punktu. Zmniejszenie wartości w tym narzędziu interpretowane jest jako pogorszenie jakości życia chorych, nie osiągnęło ono

¹⁴ dla EQ-5D odnaleziono MCID obliczoną jedynie na modelu opartym na symulacji, wyłącznie dla wybranych krajów, w populacji nie wyszczególniającej żadnej grupy chorych

jednak istotności klinicznej. Ponadto możliwość interpretacji wyników zaburza niewielka liczba chorych, dla których dostępny był wynik w długim okresie obserwacji.

Analiza wyników kwestionariuszy jakości życia wykazała, że przez cały okres badania jakość życia chorych pozostawała na względnie stałym poziomie.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 31.

Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu PedsQL względem wartości początkowych w populacji chorych rozpoczynających leczenie CER

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Wartość początkowa		Wartość końcowa		CFB (SD)
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Średnia zmiana wyniku w kwestionariusza PedsQL względem wartości początkowych [pkt.]						
MAA (NICE 2024)	18	62,21 (17,78)	24	b/d	14	-2,22 (11,49)
	42		24	b/d	6	0,14 (11,75)

Tabela 32.

Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu EQ-5D-5L względem wartości początkowych w populacji chorych rozpoczynających leczenie CER

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Wartość początkowa		Wartość końcowa		CFB (SD)
		Średnia (SD)	N	średnia (SD)	N	
Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu EQ-5D-5L względem wartości początkowych [pkt.]						
MAA (NICE 2024)	18	0,47 (0,30)	24	b/d	14	-0,03 (0,26)
	42		24	b/d	6	0,024 (0,22)

Tabela 33.

Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu CLN2-QoL względem wartości początkowych w populacji chorych rozpoczynających leczenie CER

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Wartość początkowa		Wartość końcowa		CFB (SD)
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu CLN2-QoL względem wartości początkowych [pkt.]						
MAA (NICE 2024)	18	78,19 (14,69)	24	b/d	14	1,69 (8,67)
	42		24	b/d	6	-2,87 (9,99)

7. Ocena skuteczności cerliponazy alfa względem BSC na podstawie badania obserwacyjnego Schulz 2025

Skuteczność CER oceniono na podstawie badania *Schulz 2025* oraz abstraktu konferencyjnego do badania *ab konf Schulz 2025*. Jest to badanie obserwacyjne, kohortowe, retrospektywno-prospektywne, w którym porównano wyniki dla CER względem odpowiednio dopasowanych chorych z historycznej grupy kontrolnej (grupa NH), która charakteryzuje się naturalnym przebiegiem choroby.

Obie kohorty chorych zostały wyodrębnione z bazy danych DEM-CHILD. W badaniu oceniono poniższe punkty końcowe:

- odpowiedź na leczenie na podstawie publikacji *Schulz 2025*:
 - tempo pogorszenia wyniku w skali ML CLN2;
 - czas do progresji choroby;
- na podstawie abstraktu konferencyjnego *ab konf Schulz 2025*:
 - występowanie napadów padaczkowych;
 - ocena zaburzeń ruchowych.

Do badania włączeni zostali chorzy, którzy rozpoczęli leczenie CER od sierpnia 2016 r. do maja 2020 r., a średni (SD) czas trwania obserwacji wynosił 106,7 (64,1) tygodnia dla DCO: 31.12.2020 r. w publikacji *Schulz 2025* oraz 43,8 (19,0) mies. dla DCO: 31.12.2022 r. w abstrakcie konferencyjnym *ab konf Schulz 2025*.

W ramach analizy głównej dopasowano 21 chorych leczonych CER do historycznej grupy kontrolnej pod względem dwóch czynników:

- wieku ± 12 miesięcy oraz
- wyniku w skali ML CLN2 – dokładne dopasowanie.

W populacji dopasowanych chorych średni (SD) okres obserwacji wyniósł 104,3 (63,9) tygodnia wśród chorych leczonych CER oraz 76,1 (43,1) tygodnia w historycznej grupie kontrolnej.

Charakterystyka chorych w obu grupach była zbliżona, z wyjątkiem płci: 76,2% mężczyzn w historycznej grupie kontrolnej w porównaniu do 47,6% mężczyzn w grupie CER. Średni (SD) wiek na początku badania wynosił 4,7 (1,9) lat, a średni (SD) wynik w skali ML CLN2 wynosił

3,9 (1,6) punktów dla obu grup. Do badania zostali włączeni zarówno chorzy z prawidłowym wynikiem w skali ML CLN2, jak i chorzy ze znacznym upośledzeniem funkcji motoryczno-językowych, co wskazuje na bardziej zaawansowane stadium choroby.

Dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości dla populacji chorych leczonych CER dopasowanych do historycznej grupy kontrolnej pod względem trzech kryteriów:

- wiek ± 12 miesięcy,
- wynik w skali ML CLN2 (dokładne dopasowanie) oraz
- genotyp: 0, 1 lub 2 wspólne allele (c.509-1G>C oraz c.622C>T).

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

7.1. Odpowiedź na leczenie

7.1.1. Czas do progresji choroby

W grupie chorych leczonych CER w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej zaobserwowano istotnie statystycznie mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia pogorszenia o co najmniej 2 punkty lub uzyskania wyniku 0 punktów w skali ML CLN2 (HR=0,08; 95% CI: 0,02; 0,28). Zbliżony wynik odnotowano w odniesieniu do uzyskania trwałego wyniku 0 punktów w skali ML CLN2 (HR=0,07; 95% CI: 0,01; 0,40).

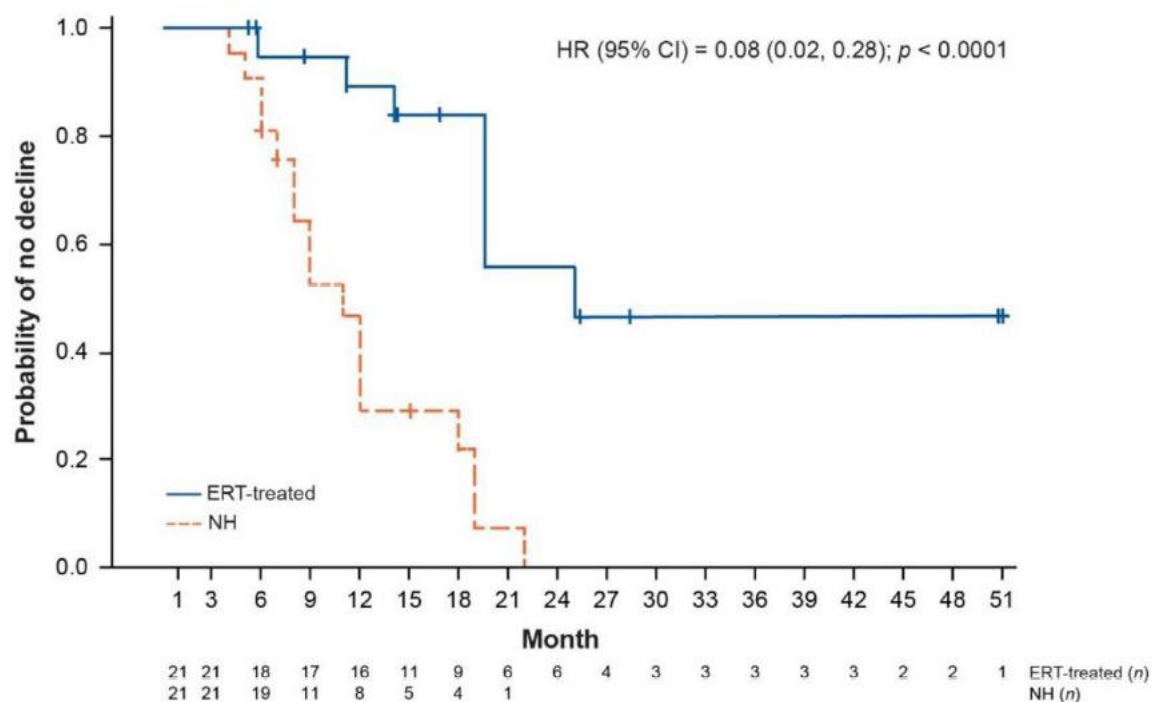
Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej w populacji chorych dopasowanych według 3 kryteriów są spójne z wynikami analizy głównej.

Na zakończenie okresu obserwacji u 15 (71,4%) z 21 chorych leczonych CER odnotowano wyższy wynik w skali ML CLN2, a u 6 (28,6%) z 21 chorych porównywalny wynik względem dopasowanych chorych z kohorty naturalnego przebiegu choroby.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli oraz na poniższych wykresach.

Rysunek 21.

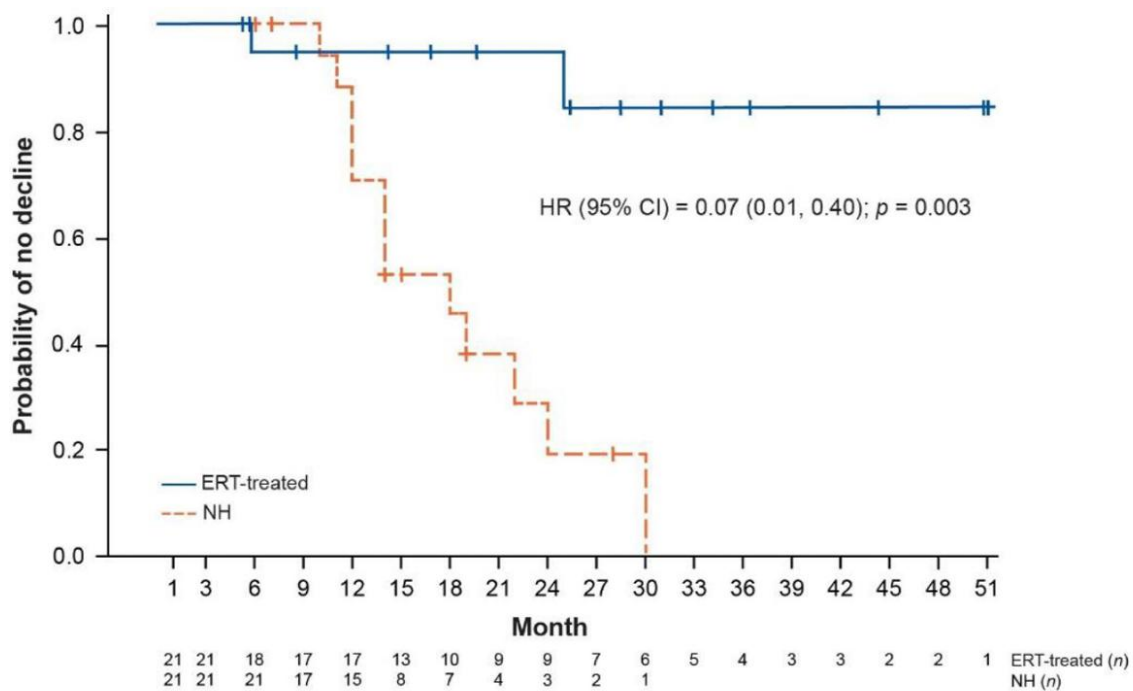
Czas do trwałego pogorszenia o co najmniej 2 punkty lub uzyskania wyniku 0 punktów w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną (dopasowanie według dwóch kryteriów)



Źródło: Schulz 2025

Rysunek 22.

Czas do uzyskania trwałego wyniku 0 punktów w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną (dopasowanie według dwóch kryteriów)



Źródło: Schulz 2025

Tabela 34.

Czas do progresji choroby w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną

Badanie	OBS*, średnia (SD) [tyg.]	Punkt końcowy	NH		CER		HR (95% CI)	IS**
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Czas do trwałej progresji choroby w skali ML CLN2 w populacji dopasowanej według dwóch kryteriów***								
Schulz 2025	104,3 (63,9): DCO: 31.12.2020 r.	Pogorszenie o ≥ 2 punkty lub wynik 0 punktów w skali ML CLN2 [mies.]	b/d	21	b/d	21	0,08 (0,02; 0,28)	TAK p<0,0001
Schulz 2025	104,3 (63,9): DCO: 31.12.2020 r.	Wynik 0 punktów w skali ML CLN2 [mies.]	b/d	21	b/d	21	0,07 (0,01; 0,40)	TAK p=0,003
Czas do trwałej progresji choroby w skali ML CLN2 w populacji dopasowanej według trzech kryteriów^ (analiza wrażliwości)								
Schulz 2025	104,3 (63,9): DCO: 31.12.2020 r.	Pogorszenie o ≥ 2 punkty lub wynik 0 punktów w skali ML CLN2 [mies.]	b/d	21	b/d	21	0,16 (0,06; 0,46)	TAK p=0,0006
Schulz 2025	104,3 (63,9): DCO: 31.12.2020 r.	Wynik 0 punktów w skali ML CLN2 [mies.]	b/d	21	b/d	21	0,10 (0,02; 0,47)	TAK p=0,004

*okres obserwacji oraz data odcięcia danych dla grupy CER były podane w publikacji, natomiast dla historycznej grupy kontrolnej okres obserwacji został dopasowany do długości obserwacji odpowiednich chorych z grupy CER

**p-wartość podana przez autorów publikacji

***chorzy dopasowani na podstawie: wieku (± 12 miesięcy) oraz wyniku w skali ML CLN2 (dokładne dopasowanie)

^chorzy dopasowani na podstawie: wieku (± 12 miesięcy), wyniku w skali ML CLN2 (dokładne dopasowanie) oraz genotypu (0, 1 lub 2 wspólne allele)

7.1.2. Tempo pogorszenia wyniku w skali ML CLN2

Średnie tempo pogorszenia ogólnego wyniku w skali ML CLN2 względem wartości początkowych wyniosło 0,46 punktu na 48 tygodni w grupie chorych leczonych CER w porównaniu do 1,88 punktu na 48 tygodni w historycznej grupie kontrolnej.

Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyści interwencji. Znamienne statystycznie różnice zaobserwowano również w ocenie poszczególnych domen skali ML CLN2: funkcji motorycznych oraz językowych.

Wyniki przedstawione w analizie wrażliwości w zakresie średniego tempa pogorszenia wyniku w skali ML CLN2 są spójne względem tych zaprezentowanych w analizie głównej.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35.

Tempo pogorszenia wyniku w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną

Badanie	OBS*, średnia (SD) [tyg.]	Punkt końcowy	NH		CER		MD (95% CI)	IS**
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Tempo pogorszenia wyniku w skali ML CLN2 w czasie 48 tyg. w populacji dopasowanej według dwóch kryteriów***								
Schulz 2025	104,3 (63,9): DCO: 31.12.2020 r.	Ogółem [0-6 pkt.]	1,88 (1,45)	21	0,46 (0,43)	21	1,42 (0,74; 2,10)	TAK p=0,0003
		Funkcje motoryczne [0-3 pkt.]	0,99 (0,75)	20	0,23 (0,28)	20	0,75 (0,38; 1,12)	TAK p=0,0003
		Funkcje językowe [0-3 pkt.]	1,04 (0,96)	19	0,16 (0,28)	18	0,88 (0,40; 1,36)	TAK p=0,001
Tempo pogorszenia wyniku w skali ML CLN2 w czasie 48 tyg. w populacji dopasowanej według trzech kryteriów^ (analiza wrażliwości)								
Schulz 2025	104,3 (63,9): DCO: 31.12.2020 r.	Ogółem [0-6 pkt.]	2,07 (1,61)	18	0,49 (0,43)	18	1,58 (0,76; 2,40)	TAK p=0,0007

*okres obserwacji oraz data odcięcia danych dla grupy CER były podane w publikacji, natomiast dla historycznej grupy kontrolnej okres obserwacji został dopasowany do długości obserwacji odpowiednich chorych z grupy CER

**p-wartość podana przez autorów publikacji

***chorzy dopasowani na podstawie: wieku ($\pm$ 12 miesięcy) oraz wyniku w skali ML CLN2 (dokładne dopasowanie)

^chorzy dopasowani na podstawie: wieku ($\pm$ 12 miesięcy), wyniku w skali ML CLN2 (dokładne dopasowanie) oraz genotypu (0, 1 lub 2 wspólne allele)

7.2. Występowanie napadów padaczkowych

Odsetek chorych doświadczających pierwotnie uogólnionych napadów padaczkowych wzrósł z 37,5% na początku badania do 56,5% w 10-12. mies. obserwacji. Następnie, w kolejnych 18 mies. odsetek ten zmniejszył się, po czym ponownie wzrósł do 20-35% w 31-48. mies.

Częstość występowania napadów atonicznych pozostawała względnie stabilna w trakcie trwania obserwacji na poziomie ok. 30-50%.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 36.

Częstość występowania napadów padaczkowych w trakcie trwania badania

Badanie (publikacja)	OBS, średnia (SD) [mies.]	Punkt końcowy		Wartość początkowa		Wartość końcowa	
				n (%)	N	n (%)	N
Częstość występowania uogólnionych napadów padaczkowych							
ab konf Schulz 2025	43,8 (19,0)	Występowanie pierwotnych uogólnionych napadów padaczkowych	10.-12. mies.	9 (37,5)	24	b/d (56,5)	b/d
			31. mies.			b/d (20)	b/d
			48. mies.			b/d (35)	b/d

7.3. Ocena zaburzeń ruchowych

W *ab konf. Schulz 2025*, wśród chorych bez mioklonii ani dystonii na początku obserwacji, mioklonie rozwinęły się u 33,3% chorych do momentu analizy, natomiast dystonie wystąpiły u 78,9% chorych. Mediana czasu do wystąpienia objawów wynosiła odpowiednio 71,4 mies. oraz 19,4 mies., natomiast średni wiek wystąpienia objawów wynosił 87,6 mies. oraz 79,6 mies.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 37.

Częstość występowania napadów padaczkowych w trakcie trwania badania

Badanie (publikacja)	OBS, średnia (SD) [mies.]	Punkt końcowy		Wartość początkowa		Wartość końcowa	
				n (%)	N	n (%)	N
Zaburzenia ruchowe							
ab konf Schulz 2025	43,8 (19,0)	Występowanie zaburzeń ruchowych	Mioklonie	0 (0,0)	b/d	b/d (33,3)*	b/d
			Dystonia	0 (0,0)	b/d	b/d (78,9)**	b/d

*mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 71,4 mies.; średni wiek wystąpienia objawów wynosił 87,6 mies.

**mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 19,4 mies.; średni wiek wystąpienia objawów wynosił 79,6 mies.

8. Ocena skuteczności cerliponazy alfa względem BSC w badaniu *Gaur 2024*

Skuteczność cerliponazy alfa została oceniona na podstawie badania obserwacyjnego *Gaur 2024*, w którym analizowano następujące punkty końcowe:

- odpowiedź na leczenie:
 - zmiany objętości mózgu.

Kohorta chorych leczonych została przeanalizowana w dwóch etapach: od wartości początkowej do 1. roku obserwacji oraz zmiany zachodzące wyłącznie w trakcie obserwacji, z pominięciem danych wyjściowych. Okres obserwacji różnił się w przypadku poszczególnych chorych i wynosił od 1 roku do 9 lat, ponieważ rozpoczęli oni leczenie między 2014 a 2022 r.

Do grupy CER zakwalifikowano 19 chorych, w tym 6 mężczyzn, którzy rozpoczynali terapię CER w różnym wieku, najczęściej od 2. do 5. r.ż. Chorzy z nietypowym fenotypem zostali wykluczeni z grupy CER z powodu nieprzewidywalnego przebiegu CLN2, który nie odpowiadał obrazowi choroby w historycznej grupie kontrolnej. Do historycznej grupy kontrolnej (naturalny przebieg choroby) włączono 12 chorych w wieku od 2 do 10 lat, w tym 4 mężczyzn.

Do oceny zmian w objętości mózgu w 1. roku obserwacji zakwalifikowano 11 chorych z grupy CER. Do tej grupy nie włączono 8 chorych, dla których nie uzyskano użytecznych zestawów danych 3D do analizy na początku badania oraz w 1. roku obserwacji.

Wyniki przedstawiono w poniższym podrozdziale.

8.1. Odpowiedź na leczenie

8.1.1. Zmiana objętości mózgu

Chorzy leczeni CER wykazali znacznie wolniejsze tempo utraty objętości w różnych regionach mózgu w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej. Największe zmiany dotyczyły nadnamiotowej korowej istoty szarej, mózdkowej istoty białej oraz mózdkowej istoty szarej, gdzie różnice wyniosły odpowiednio 13,8%, 13,4% oraz 9,1% na korzyść grupy leczonej, wskazując na znacznie wolniejsze tempo atrofii mózgu.

Najbardziej wyraźna różnica została jednak odnotowana w przypadku komór bocznych, gdzie tempo ich powiększania się zostało zmniejszone o 22,4% w porównaniu do kohorty z naturalnym przebiegiem choroby.

Spośród wszystkich analizowanych struktur mózgowych, nadnamiotowa korowa istota szara cechowała się najniższym błędem oszacowania tempa zmiany objętości, co świadczy o największej wiarygodności tego parametru jako wskaźnika skuteczności leczenia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38.
Zmiana objętości mózgu u chorych na CLN2 leczonych CER oraz w historycznej grupie kontrolnej

Badanie	OBS [lata]	Punkt końcowy	NH			CER		
			Średnia (SE*)	N	IS*	Średnia (SE*)	N	IS**
Procentowa zmiana objętości mózgu w przeliczeniu na rok [%]								
Gaur 2024	1–9	Nadnamiotowa istota szara kory mózgowej	-16,8 (1,5)	12	p<0,001	-3,0 (0,74)	19	p<0,001
		Nadnamiotowa istota biała kory mózgowej	-6,3 (1,9)		p<0,01	0,23 (0,65)		p=0,37
		Jądra podstawy/wzgórza	-12,5 (1,5)		p<0,001	-4,8 (1,3)		p<0,001
		Komory boczne	25,9 (5,0)		p<0,001	3,4 (1,0)		p<0,01
		Istota szara mózdzku	-10,1 (2,2)		p<0,001	-1,0 (0,44)		p<0,05
		Istota biała mózdzku	-17,2 (3,1)		p<0,001	-3,8 (1,6)		p<0,05

*najprawdopodobniej SE, jednakże brak jednoznacznej informacji

**p-wartość podana przez autorów publikacji

W pierwszym roku obserwacji 11 chorych leczonych CER wykazało znaczne spowolnienie tempa utraty objętości w różnych regionach mózgu. Największe roczne zmniejszenie objętości zaobserwowano dla istoty białej mózdzku (-14%) oraz jąder podstawy/wzgórza (-13%).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39.
Zmiana objętości mózgu u chorych na CLN2 leczonych CER w czasie pierwszego roku obserwacji

Badanie	OBS [lata]	Punkt końcowy	CER		
			Średnia (SE*)	N	IS**
Zmiana objętości mózgu względem wartości początkowych [%]					
Gaur 2024	1	Nadnamiotowa istota szara kory mózgowej	-11 (1,8)	11	p<0,001
		Nadnamiotowa Istota biała kory mózgowej	-1,6 (2,3)		p=0,24
		Jądra podstawy/wzgórza	-13 (2)		p<0,001
		Komory boczne	41 (7,3)		p<0,001
		Istota szara mózdzku	-11 (2,3)		p<0,001
		Istota biała mózdzku	-14 (3,7)		p<0,01

*najprawdopodobniej SE, jednakże brak jednoznacznej informacji; **p-wartość podana przez autorów publikacji

9. Ocena skuteczności cerliponazy alfa w badaniu RWE *Guelbert 2024*

Skuteczność CER oceniono na podstawie badania *Guelbert 2024* w podgrupach chorych z fenotypem klasycznym i nietypowym. Jest to retrospektywne, jednoramienne badanie obserwacyjne, przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

W badaniu oceniono następujące punkty końcowe:

- odpowiedź na leczenie:
 - zmiana wyniku w skali ML CLN2;
 - zmiana wyniku w skali Hamburskiej;
 - zmiana wyniku w skali Weill Cornell;
- wynik MRI mózgu.

W badaniu przeanalizowano dane 36 chorych z Ameryki Łacińskiej, którzy byli obserwowani przez co najmniej 6 miesięcy. Do badania włączono chorych z potwierdzonym rozpoznaniem CLN2 zarówno na podstawie badań enzymatycznych, jak i genotypowych. Dane kliniczne i obrazowe zbierano w trzech punktach czasowych: przed rozpoczęciem leczenia (wartość wyjściowa), podczas pierwszej wizyty kontrolnej (w przedziale od 11 do 60 tygodni) oraz podczas drugiej wizyty kontrolnej (między 61. a 110. tygodniem obserwacji).

Wyniki przedstawiono w poniższym podrozdziale.

9.1. Odpowiedź na leczenie

9.1.1. Zmiana wyniku w skali ML CLN2

W czasie obserwacji u chorych z fenotypem klasycznym raportowano zmniejszenie mediany wyniku w skali ML CLN2 o 0,36 i o 0,07 punktu odpowiednio w tygodniu 11-60 oraz 61-110 względem wartości początkowych. Podobne wyniki uzyskano w grupie chorych z fenotypem nietypowym, mediana wyniku zmniejszyła się o 0,14 i o 0,50 punktów względem wartości początkowych odpowiednio w pierwszym i drugim okresie obserwacji.

Należy podkreślić, że tylko u 1 chorego z fenotypem nietypowym odnotowano zmniejszenie się wyniku w skali ML CLN2 o więcej niż 1 punkt.

W poniższej tabeli przedstawiono dane.

Tabela 40.

Zmiana wyniku w skali ML CLN2 względem wartości początkowych w populacji chorych na CLN2 z fenotypem klasycznym oraz nietypowym

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Wartość początkowa*		Wartość końcowa		Różnica median
			Mediana (SD)	N	Mediana (SD)	N	
Zmiana wyniku w skali ML CLN2 w podgrupie chorych z fenotypem klasycznym							
Guelbert 2024	11-60	Ogółem [0-6 pkt]	3,36 (b/d)	20	3,00 (b/d)	20	-0,36
	61-110				3,29 (b/d)		-0,07
Zmiana wynik w skali ML CLN2 w podgrupie chorych z fenotypem nietypowym							
Guelbert 2024	11-60	Ogółem [0-6 pkt]	3,64 (b/d)	16	3,50 (b/d)	16	-0,14
	61-110				3,14 (b/d)		-0,50

*wynik otrzymany przed zastosowaniem leczenia CER

Tabela 41.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie CER w skali ML CLN2 w populacji chorych na CLN2 z fenotypem klasycznym oraz nietypowym

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N
Zmiana wyniku w skali ML CLN2 w podgrupie chorych z fenotypem klasycznym				
Guelbert 2024	61-110	Zmniejszenie wyniku o ≤ 1 punkt względem wartości początkowych	20 (100,0)	20
Zmiana wyniku w skali ML CLN2 w podgrupie chorych z fenotypem nietypowym				
Guelbert 2024	61-110	Zmniejszenie wyniku o ≤ 1 punkt względem wartości początkowych	15 (93,8)	16

9.1.2. Zmiana wyniku w skali Hamburskiej

U chorych z fenotypem klasycznym zaobserwowano wzrost średniego wyniku w skali Hamburskiej o 0,75 punktu ogółem i 0,06 punktu w zakresie funkcji motoryczno-językowych podczas pierwszej wizyty kontrolnej. Podczas drugiej wizyty również odnotowano niewielki wzrost odpowiednio o 0,14 i 0,41 punktu. W grupie z fenotypem nietypowym obserwowano zmniejszenie ogólnego wyniku o 0,10 punktu w tygodniach 11–60 oraz o 1,27 punktu w tygodniach 61–110.

Stabilność kliniczna, definiowana jako zmiana w skali Hamburskiej o ≤ 2 punkty względem wartości początkowej, została osiągnięta u 90% chorych z fenotypem klasycznym oraz u 87,5% z fenotypem nietypowym.

Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 42.

Zmiana wyniku w skali Hamburgskiej względem wartości początkowych w populacji chorych na CLN2 z fenotypem klasycznym oraz nietypowym

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Wartość początkowa*		Wartość końcowa		Różnica median
			Mediana (SD)	N	Mediana (SD)	N	
Zmiana wyniku w skali Hamburgskiej w podgrupie chorych z fenotypem klasycznym							
Guelbert 2024	11-60	Ogółem [pkt]	5,13 (b/d)	20	5,88 (b/d)	20	0,75
		Funkcje motoryczno-językowe [pkt]	2,19 (b/d)		2,25 (b/d)		0,06
	61-110	Ogółem [pkt]	5,13 (b/d)		5,27 (b/d)		0,14
		Funkcje motoryczno-językowe [pkt]	2,19 (b/d)		2,60 (b/d)		0,41
Zmiana wyniku w skali Hamburgskiej w podgrupie chorych z fenotypem nietypowym							
Guelbert 2024	11-60	Ogółem [pkt]	7,06 (b/d)	16	6,96 (b/d)	16	-0,10
		Funkcje motoryczno-językowe [pkt]	3,14 (b/d)		3,00 (b/d)		-0,14
	61-110	Ogółem [pkt]	7,06 (b/d)		5,79 (b/d)		-1,27
		Funkcje motoryczno-językowe [pkt]	3,14 (b/d)		2,58 (b/d)		-0,56

*przed zastosowaniem leczenia CER

Tabela 43.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie CER w populacji chorych na CLN2 z fenotypem klasycznym oraz nietypowym

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N
Zmiana wyniku w skali Hamburgskiej w podgrupie chorych z fenotypem klasycznym				
Guelbert 2024	61-110	Zmniejszenie wyniku o ≤ 2 punkty względem wartości początkowych	18 (90,0)	20
Zmiana wyniku w skali Hamburgskiej w podgrupie chorych z fenotypem nietypowym				
Guelbert 2024	61-110	Zmniejszenie wyniku o ≤ 2 punkty względem wartości początkowych	14 (87,5)	16

9.1.3. Zmiana wyniku w skali Weill Cornell

W populacji chorych z fenotypem klasycznym odnotowano zmniejszenie wyniku w skali Weill Cornell o 0,05 punktu w tygodniu 11–60 oraz o 0,34 punktu w tygodniu 61–110, w porównaniu z wartościami początkowymi. Natomiast w grupie chorych z fenotypem nietypowym wynik w tej samej skali zmniejszył się na pierwszej i drugiej wizycie, odpowiednio o 0,25 punktu i o 0,69 punktu.

U żadnego chorego, zarówno z fenotypem klasycznym, jak i nietypowym, nie odnotowano zmiany > 2 punkty w skali Weill Cornell.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 44.

Zmiana wyniku w skali Weill Cornell względem wartości początkowych w populacji chorych na CLN2 z fenotypem klasycznym oraz nietypowym

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Wartość początkowa*		Wartość końcowa		Różnica median
			Mediana (SD)	N	Mediana (SD)	N	
Zmiana wyniku w skali Weill Cornell w podgrupie chorych z fenotypem klasycznym							
Guelbert 2024	11-60	Ogółem [pkt]	5,13 (b/d)	20	5,08 (b/d)	20	-0,05
	61-110				4,79 (b/d)		-0,34
Zmiana wyniku w skali Weill Cornell w podgrupie chorych z fenotypem nietypowym							
Guelbert 2024	11-60	Ogółem [pkt]	6,69 (b/d)	16	6,44 (b/d)	16	-0,25
	61-110				6,00 (b/d)		-0,69

*wynik otrzymany przed zastosowaniem leczenia CER

Tabela 45.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie CER w skali Weill Cornell w populacji chorych na CLN2 z fenotypem klasycznym oraz nietypowym

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N
Zmiana wyniku w skali Weill Cornell w podgrupie chorych z fenotypem klasycznym				
Guelbert 2024	61-110	Zmniejszenie wyniku o ≤ 2 punkty względem wartości początkowych	20 (100,0)	20
Zmiana wyniku w skali Weill Cornell w podgrupie chorych z fenotypem nietypowym				
Guelbert 2024	61-110	Zmniejszenie wyniku o ≤ 2 punkty względem wartości początkowych	16 (100,0)	16

9.2. Ocena MRI mózgu

Podczas pierwszej wizyty obserwacyjnej pomiędzy 11.-60. tyg. prawidłowy wynik badania MRI mózgu stwierdzono u 3 chorych z fenotypem klasycznym oraz u 1 chorego z fenotypem nietypowym. Najczęściej występującą nieprawidłowością w badaniu MRI była atrofia mózdzku w obu grupach, w tym u 75% chorych z fenotypem klasycznym oraz u 50% chorych z fenotypem nietypowym.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 46.

Ocena MRI mózgu w populacji chorych na CLN2 z fenotypem klasycznym oraz nietypowym

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N
Wynik MRI mózgu w podgrupie chorych z fenotypem klasycznym				
Guelbert 2024	11-60	Prawidłowy	3 (15,0)	20
		Nieprawidłowy, niesprecyzowany	1 (5,0)	
		Atrofia mózdzku	15 (75,0)	
		Atrofia nadnamiotowa	1 (5,0)	
Wynik MRI mózgu w podgrupie chorych z fenotypem nietypowym				
Guelbert 2024	11-60	Prawidłowy	1 (6,3)	16
		Nieprawidłowy, niesprecyzowany	6 (37,5)	
		Atrofia mózdzku	8 (50,0)	
		Atrofia nadnamiotowa	1 (6,3)	

10. Ocena występowania zaburzeń ruchowych podczas leczenia CER na podstawie badania *Spaul* 2024

Na podstawie badania *Spaul* 2024 oceniono częstość występowania zaburzeń ruchowych podczas terapii CER u chorych z CLN2.

W badaniu dla mediany okresu leczenia wynoszącej 34 mies. (zakres: 1; 89) oceniono następujące punkty końcowe:

- czas do wystąpienia zdarzeń ruchowych;
- ocena zdarzeń ruchowych w skali UBDRS;
- ocena ruchów mimowolnych w skali AIMS;
- leczenie zaburzeń ruchowych.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

10.1. Czas do wystąpienia zdarzeń ruchowych

U dzieci z CLN2 obserwuje się charakterystyczny, sekwencyjny wzorec progresji zaburzeń ruchowych.

Mediana czasu do wystąpienia poszczególnych objawów wynosiła odpowiednio 4 lata dla ataksji, 5 lat dla mioklonii, 7,5 roku dla spastyczności, 8 lat dla dystonii oraz 10 lat dla hipokinezji. Różnice pomiędzy analizowanymi krzywymi czasu do zdarzenia były istotne statystycznie (test log-rank: $p=0,0014$). Wyniki te wskazują na wysoką częstość występowania analizowanych fenotypów oraz ich postępujący charakter w czasie.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane, natomiast dodatkowe wyniki przedstawiono na wykresach w załączniku 22.5.

Tabela 47.
Czas do wystąpienia najczęstszych fenotypów zdarzeń ruchowych

Badanie	OBS*, mediana (zakres) [mies.]	Punkt końcowy		CER		Test log-rank
				Mediana (zakres)	N	
Czas do wystąpienia zdarzenia [lata]						
Spaull 2024	34 (1; 89)	Czas do wystąpienia najczęstszych fenotypów	Ataksja	4 (b/d)	18	p=0,0014
			Mioklonie	5 (b/d)		
			Spastyczność	7,5 (b/d)		
			Dystonia	8 (b/d)		
			Hipokinezja	10 (b/d)		

*okres leczenia CER

10.2. Skala UBDRS

Skala UBDRS służy do oceny zaburzeń ruchowych, a podskala fizykalna ocenia funkcje ruchowe w badaniu neurologicznym. Im niższy wynik w skali tym mniejsze nasilenie zaburzeń ruchowych.

W badaniu *Spaull 2024* mediana wyniku podskali fizykalnej w skali UBDRS wynosiła 43 pkt (zakres: 4; 78).

Dane przedstawiono w poniższej tabeli

Tabela 48.
Wynik w podskali fizykalnej skali UBDRS

Badanie	OBS*, mediana (zakres) [mies.]	Punkt końcowy	CER	
			Mediana (zakres)	N
Spaull 2024	34 (1; 89)	Wynik w podskali fizykalnej skali UBDRS [pkt]	43 (4; 78)**	15

*okres leczenia CER

**obliczono samodzielnie

Wyniki podskali fizykalnej UBDRS, odzwierciedlające funkcję oraz nasilenie zaburzeń ruchowych, wykazują istotną dodatnią korelację z wiekiem chorych w chwili oceny ($r=0,63$; $p=0,012$).

W analizie regresji wieloczynnikowej większy wpływ na wynik podskali fizykalnej skali UBDRS stwierdzono dla wieku w chwili rozpoznania choroby niż dla czasu trwania leczenia CER (1,45 pkt/ mies.; $p=0,003$ vs 0,44 pkt/ mies.; $p=0,019$). Wyniki te sugerują, że po rozpoczęciu leczenia tempo progresji choroby ulega spowolnieniu, jednak nie dochodzi do jej zatrzymania.

Nie wykazano istotnego wpływu innych analizowanych zmiennych, takich jak płeć czy obecność określonych wariantów genetycznych.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 49.
Zmiana wyniku w podskali fizycznej skali UBDRS

Badanie	OBS*, mediana (zakres) [mies.]	Punkt końcowy	CER		IS	
			Wartość	N		
Zmiana wyniku podskali fizycznej skali UBDRS [pkt/ mies.]						
Spaul 2024	34 (1; 89)	Wpływ wieku na wynik w podskali fizycznej skali UBDRS	Przed rozpoznaniem	1,45	18	TAK p=0,003
			Podczas leczenia CER	0,44		TAK p=0,019

*okres leczenia CER

Ocenę nasilenia zaburzeń ruchowych przeprowadzono z wykorzystaniem podskali fizycznej UBDRS. Uzyskane wyniki wskazują na zróżnicowany stopień zaawansowania objawów w badanej populacji dzieci z CLN2.

Spastyczność o minimalnym nasileniu stwierdzono u 4 (26,7%) chorych, przy czym nie odnotowano przypadków o ciężkim nasileniu. Prawidłową siłę mięśniową obserwowano u 7 (46,7%) chorych, co sugeruje brak istotnego osłabienia mięśniowego u niemal połowy badanej grupy.

Umiarkowana dystonia występowała u 5 (33,3%) chorych, natomiast umiarkowaną hipokinezję stwierdzono u 4 (26,7%) chorych. Drżenie o minimalnym nasileniu oraz łagodną płasawicę odnotowano odpowiednio u 2 (13,3%) i 3 (20%) chorych.

Wyniki te wskazują na obecność szerokiego spektrum zaburzeń ruchowych o różnym stopniu nasilenia u dzieci z CLN2.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 50.
Zaburzenia ruchowe w podskali fizycznej UBDRS

Badanie	OBS*, mediana (zakres) [mies.]	Punkt końcowy	CER		
			n (%)	N	
Wskaźnik nasilenia zaburzeń ruchowych wg skali UBDRS					
Spaull 2024	34 (1; 89)	Występowanie co najmniej 1 zaburzenia ruchowego o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu	9 (60,0)	15	
		Spastyczność	Ciężka		0 (0,0)
			Umiarkowana		2 (13,3)
			Łagodna		1 (6,7)
			Minimalna		4 (26,7)
			Brak		8 (53,3)
		Siła mięśniowa	Znaczne osłabienie		4 (26,7)
			Umiarkowane osłabienie		1 (6,7)
			Łagodne osłabienie		3 (20,0)
			Prawidłowa		7 (46,7)
		Dystonia	Ciężka		0 (0,0)
			Umiarkowana		5 (33,3)
			Łagodna		2 (13,3)
			Minimalna		2 (13,3)
			Brak		6 (40,0)
		Hipokinezja	Ciężka		0 (0,0)
			Umiarkowana		4 (26,7)
			Łagodna		2 (13,3)
			Minimalna		1 (6,7)
			Brak		8 (53,3)
		Drżenie	Ciężka		1 (6,7)
			Umiarkowana		1 (6,7)
			Łagodna		1 (6,7)
			Minimalna		2 (13,3)
			Brak		10 (66,7)
		Płaszawica	Ciężka		2 (13,3)
			Umiarkowana		0 (0,0)
			Łagodna		3 (20,0)
Minimalna	1 (6,7)				
Brak	9 (60,0)				

*okres leczenia CER

10.3. Skala AIMS

Skala AIMS służy do oceny mimowolnych ruchów twarzy i jamy ustnej, kończyn, tułowia oraz ogólnych objawów nasilenia. Im niższy wynik w skali tym mniejsze nasilenie ruchów mimowolnych chorego, a co za tym idzie skuteczniejsze leczenie.

U chorych z badania *Spaull 2024* mediana wyniku w skali AIMS wyniosła 6 pkt (zakres: 0; 20).

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 51.
Wynik w skali AIMS

Badanie	OBS*, mediana (zakres) [mies.]	Punkt końcowy	CER	
			Mediana (zakres)	N
<i>Spaull 2024</i>	34 (1; 89)	Wynik w skali AIMS [pkt]	6 (0; 20)**	15

*okres leczenia CER

**obliczono samodzielnie

Ocena ruchów mimowolnych wykazała, że ich nasilenie i lokalizacja były zróżnicowane, jednak w większości przypadków miały charakter łagodny lub nie występowały.

Najczęściej obserwowane nasilenie ruchów mimowolnych było łagodne – dotyczyło to przede wszystkim kończyn górnych (40,0%) oraz nasilenia objawów ogółem (40,0%). W przypadku ruchów orolingwalnych najczęściej występowało nasilenie umiarkowane (26,7%), natomiast u większości chorych nie obserwowano ruchów mimowolnych kończyn dolnych (66,7%) ani tułowia (53,3%).

Ciężkie nasilenie objawów było rzadkie – występowało sporadycznie w obrębie kończyn górnych i dolnych (po 6,7%) oraz w ogólnym nasileniu objawów (6,7%), natomiast nie obserwowano ciężkich ruchów orolingwalnych ani tułowia.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegóły.

Tabela 52.
Ruchy mimowolne wg skali AIMS

Badanie	OBS*, mediana (zakres) [mies.]	Punkt końcowy	CER		
			n (%)	N	
Ruchy mimowolne wg skali AIMS					
Spauli 2024	34 (1; 89)	Ruchy mimowolne orolingwalne	Ciężka	0 (0,0)	15
			Umiarkowana	4 (26,7)	
			Łagodna	2 (13,3)	
			Minimalna	2 (13,3)	
			Brak	7 (46,7)	
		Ruchy mimowolne kończyn górnych	Ciężka	1 (6,7)	
			Umiarkowana	2 (13,3)	
			Łagodna	6 (40,0)	
			Minimalna	2 (13,3)	
			Brak	4 (26,7)	
		Ruchy mimowolne kończyn dolnych	Ciężka	1 (6,7)	
			Umiarkowana	0 (0,0)	
			Łagodna	2 (13,3)	
			Minimalna	2 (13,3)	
			Brak	10 (66,7)	
		Ruchy mimowolne tułowia	Ciężka	0 (0,0)	
			Umiarkowana	2 (13,3)	
			Łagodna	2 (13,3)	
			Minimalna	3 (20,0)	
			Brak	8 (53,3)	
		Nasilenie ruchów mimowolnych ogółem	Ciężka	1 (6,7)	
			Umiarkowana	1 (6,7)	
			Łagodna	6 (40,0)	
			Minimalna	2 (13,3)	
			Brak	5 (33,3)	
		Stopień upośledzenia funkcjonalnego spowodowanego ruchami	Ciężka	1 (6,7)	
			Umiarkowana	1 (6,7)	
			Łagodna	2 (13,3)	
			Minimalna	1 (6,7)	
			Brak	10 (66,7)	

*okres leczenia CER

10.4. Leczenie zaburzeń ruchowych

Leczenie zaburzeń ruchowych w analizowanej grupie było zróżnicowane i stosowane u ograniczonej liczby chorych. Pomimo że u 9 z 15 chorych stwierdzono co najmniej jedno zaburzenie ruchowe o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, jedynie około połowa chorych otrzymywała leczenie farmakologiczne lub inne formy terapii.

Średnia liczba stosowanych leków wynosiła 2 na chorego (zakres: 0; 4). Najczęściej stosowanymi lekami były gabapentyna oraz klonazepam. Według oceny opiekunów, gabapentyna była zazwyczaj skuteczna w leczeniu dystonii (średnia dawka 43 mg/kg/dobę; zakres 26–60 mg/kg/dobę), podczas gdy skuteczność innych leków była mniej jednoznaczna. Nie obserwowano pogorszenia objawów w związku z leczeniem.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 53.
Leczenie zaburzeń ruchowych

Badanie	OBS*, mediana (zakres) [mies.]	Punkt końcowy	CER	
			Średnia (zakres)	N
Liczba stosowanych leków				
Spaull 2024	34 (1; 89)	Średnia liczba stosowanych leków	2 (0; 4)	15
Dawkowanie stosowanych leków				
Spaull 2024	34 (1; 89)	Średnia dawka gabapentyny w leczeniu dystonii [mg/kg/dzień]	43 (26; 60)	15

*okres leczenia CER

11. Ocena bezpieczeństwa cerliponazy alfa na podstawie jednoramiennego badania 190-203

Profil bezpieczeństwa stosowania CER oceniono na podstawie jednoramiennego, eksperymentalnego, długookresowego badania 190-203 (*poster Schulz 2024, NICE 2024*) w populacji wszystkich chorych, którym wszczepiono urządzenie dokomorowe.

Wszyscy chorzy otrzymywali lek co 14 dni w dawce 300 mg, z wyjątkiem pięciorga chorych < 2. roku życia, którzy początkowo przyjmowali dawkę 200 mg przez średni okres 6,9 tygodnia, po czym zwiększono ją do dawki standardowej. Średni czas stosowania CER wynosił 140,4 (SD: 5,96) tygodnia.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane
- zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem;
- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem;
- zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania;
- zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem na pacjentorok.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

11.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

Wszyscy chorzy doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, z czego większość była w 1. lub 2. stopniu nasilenia. U 10 chorych wystąpiły zdarzenia niepożądane w 3. stopniu nasilenia. U jednego chorego raportowano wystąpienie przetoki żołądkowo-jelitowej w 4. stopniu nasilenia, która nie została uznana za związaną z badanym lekiem. Wszyscy chorzy, u których raportowano wystąpienie ciężkiego zdarzenia niepożądanego, kontynuowali udział w badaniu.

Nie odnotowano żadnych zgonów ani zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego przerwania leczenia.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 54.
Profil bezpieczeństwa ogółem

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	CER							
			Chorzy < 2 r.ż.		Chorzy < 3 r.ż.		Chorzy ≥ 3 r.ż.		Chorzy ogółem	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
190-203 (poster Schulz 2024)	169	Zdarzenia niepożądane ogółem	5 (100,0)	5	8 (100,0)	8	6 (100,0)	6	14 (100,0)	14
		Zdarzenia niepożądane ogółem w 1. stopniu nasilenia	5 (100,0)	5	8 (100,0)	8	6 (100,0)	6	5 (100,0)	5
		Zdarzenia niepożądane ogółem w 2. stopniu nasilenia	5 (100,0)	5	8 (100,0)	8	6 (100,0)	6	14 (100,0)	14
		Zdarzenia niepożądane ogółem w 3. stopniu nasilenia	4 (80,0)	5	5 (62,5)	8	5 (83,3)	6	10 (71,4)	14
		Zdarzenia niepożądane ogółem w 4. stopniu nasilenia	0 (0,0)	5	0 (0,0)	8	1 (16,7)	6	1 (7,1)	14
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki	0 (0,0)	5	0 (0,0)	8	0 (0,0)	6	0 (0,0)	14
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do czasowego przerwania leczenia	3 (60,0)	5	4 (50,0)	8	1 (16,7)	6	5 (35,7)**	14
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do całkowitego przerwania leczenia	0 (0,0)	5	0 (0,0)	8	0 (0,0)	6	0 (0,0)	14
		Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem*	5 (100,0)	5	8 (100,0)	8	3 (50,0)	6	11 (78,6)	15
		Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	3 (60,0)	5	6 (75,0)	8	6 (100,0)	6	12*** (85,7)	14
190-203 (NICE 2024)	Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki	b/d	5	b/d	8	b/d	6	0 (0,0)	14	
	Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do czasowego przerwania leczenia	b/d	5	b/d	8	b/d	6	2 (14,3)	15	
	Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do całkowitego przerwania leczenia	b/d	5	b/d	8	b/d	6	0 (0,0)	14	

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	CER							
			Chorzy < 2 r.ż.		Chorzy < 3 r.ż.		Chorzy ≥ 3 r.ż.		Chorzy ogółem	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
190-203 (poster Schulz 2024)		Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem	b/d	5	b/d	8	b/d	6	7^ (50,0)	14
		Zgony ogółem	0 (0,0)	5	0 (0,0)	8	0 (0,0)	6	0 (0,0)	14

*zdarzenia niepożądane określone przez badacza jako związane z badanym lekiem

**czasowe przerwanie było spowodowane problemem z igłą, zakażeniem, reakcją anafilaktyczną, otarciem skóry, obecnością erytrocytów w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz powikłaniami związanymi z urządzeniem komorowym

***u 12 chorych odnotowano 41 ciężkich zdarzeń niepożądanych

^u 7 chorych odnotowano 10 ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem

11.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Do najczęściej występujących ciężkich zdarzeń należały: gorączka (28,6%), reakcje nadwrażliwości (14,3%)

Odnotowano także pojedyncze przypadki reakcji anafilaktycznej, . Wszyscy chorzy, u których wystąpiło ciężkie zdarzenie niepożądane kontynuowali udział w badaniu.

Dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 55.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N
190-203 (NICE 2024)				
Zaburzenia immunologiczne				
190-203 (poster Schulz 2024)	169	Nadwrażliwość	2 (14,3)	14
		Reakcja anafilaktyczna	1 (7,1)	14
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
190-203 (poster Schulz 2024)	169	Gorączka	4 (28,6)	14

11.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem

Za związane z badanym lekiem uznano łącznie 10 zdarzeń niepożądanych u 7 chorych w tym:

- gorączkę (28,6% chorych);
- nadwrażliwość (14,3% chorych) oraz
- reakcję anafilaktyczną (7,1% chorych).

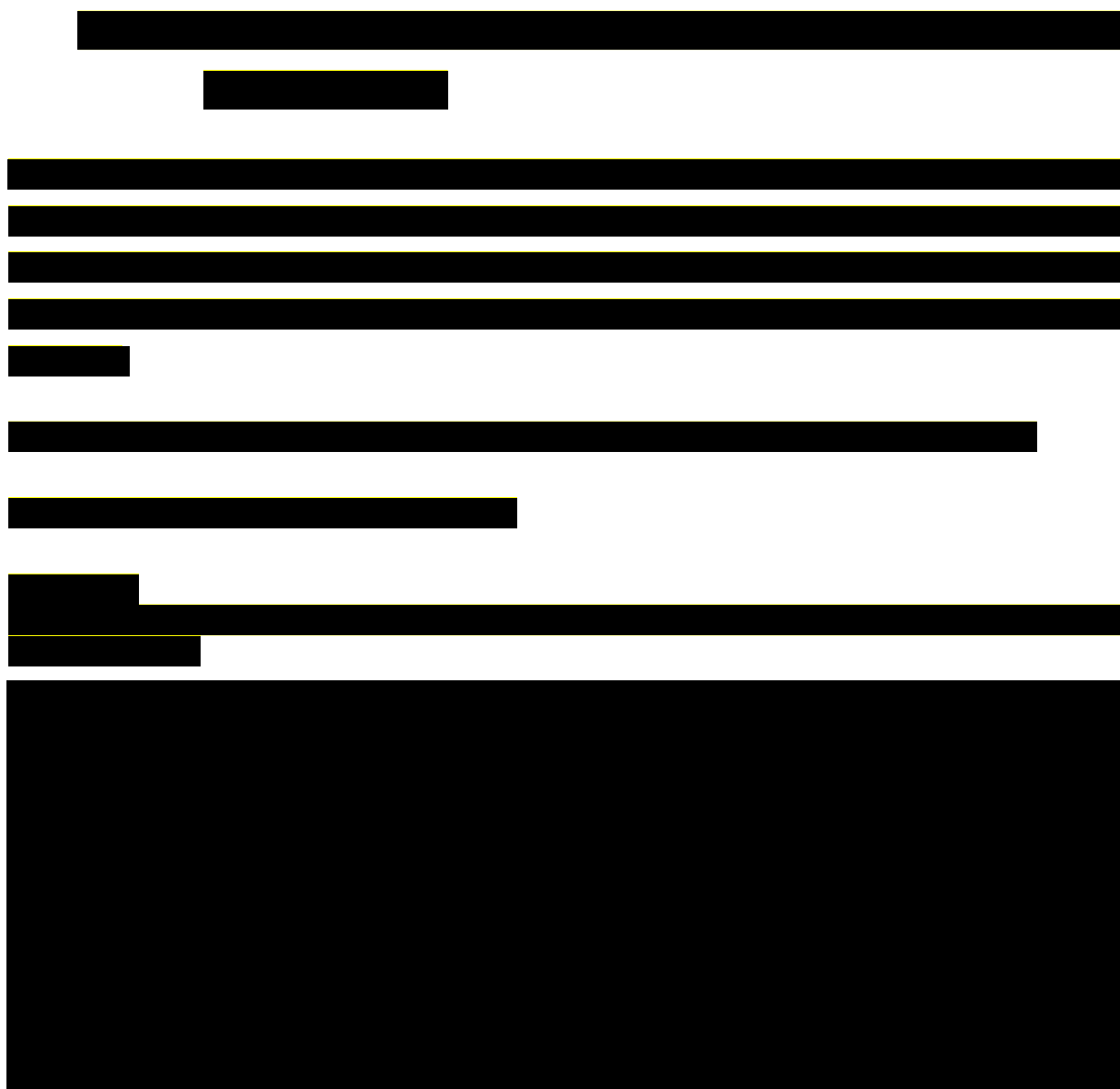
W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 56.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem ogółem				
190-203 (poster Schulz 2024)	169	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem ogółem	7 (50,0)	14
Zaburzenia immunologiczne				
190-203 (poster Schulz 2024)	169	Nadwrażliwość	2 (14,3)	14
		Reakcja anafilaktyczna w 3. stopniu nasilenia*	1 (7,1)	14
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
190-203 (poster Schulz 2024)	169	Gorączka	4 (28,6)	14

*charakteryzowała się tachykardią, skurczem oskrzeli, biegunką, wysypką i niedociśnieniem. Zdarzenie to doprowadziło do czasowego przerwania podawania badanego leku i ustąpiło po 2 dniach. Chory tolerował kolejne podania CER



11.4. Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem

U 11 chorych (78,6%) odnotowano łącznie 53 zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem. Najczęściej zgłaszanymi były gorączka u 57,1% oraz reakcje nadwrażliwości u 28,6% chorych. Większość zdarzeń miała 1. lub 2. stopień nasilenia.

Nie stwierdzono wystąpienia zdarzeń niepożądanych 4. stopnia nasilenia związanych z leczeniem. Nie zaobserwowano istotnych różnic w częstości zdarzeń w zależności od wieku chorego [NICE 2024]. Natomiast częstość i nasilenie reakcji nadwrażliwości były większe

u chorych, którzy w chwili rozpoczęcia leczenia mieli mniej niż 3 lata, w porównaniu z chorymi ≥ 3 lat.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 58.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związane z badanym lekiem

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	CER							
			Chorzy < 2 r.ż.		Chorzy < 3 r.ż.		Chorzy ≥ 3 r.ż.		Chorzy ogółem	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
Zdarzenia niepożądane związane z lekiem badanym ogółem										
190-203 (poster Schulz 2024)	169	Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem ogółem	5 (100,0)	5	8 (100,0)	8	3 (50,0)	6	11 (78,6)*	14
Zaburzenia immunologiczne										
190-203 (poster Schulz 2024)	169	Nadwrażliwość	3 (60,0)	5	4 (50,0)	8	0 (0,0)	6	4 (28,6)	14
		Reakcja anafilaktyczna	1 (20,0)	5	1 (12,5)	8	0 (0,0)	6	1 (7,1)	14
Zaburzenia układu nerwowego										
190-203 (poster Schulz 2024)	169	Ból głowy	1 (20,0)	5	1 (12,5)	8	0 (0,0)	6	1 (7,1)	14
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
190-203 (poster Schulz 2024)	169	Gorączka	3 (60,0)	5	5 (62,5)	8	3 (50,0)	6	8 (57,1)	14
		Przewlekłe zmęczenie	1 (20,0)	5	1 (12,5)	8	0 (0,0)	6	1 (7,1)	14
Badania diagnostyczne										
190-203 (poster Schulz 2024)	169	Nieprawidłowości w badaniu EKG	1 (20,0)	5	1 (12,5)	8	0 (0,0)	6	1 (7,1)	14
		Podwyższona temperatura ciała	1 (20,0)	5	1 (12,5)	8	0 (0,0)	6	1 (7,1)	14

*u 11 chorych odnotowano wystąpienie 53 zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem

11.5. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

Wszyscy chorzy doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego szczególnego zainteresowania, w tym ok. 36% chorych doświadczyło zdarzeń związanych z urządzeniem dokomorowym, ok. 21% chorych z układem sercowo-naczyniowym oraz ok. 71% chorych z nadwrażliwością.

Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych związanych z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, wodogłowie oraz nieoczekiwanym szybkim pogorszeniem wyniku w skali CLN2.

W poniższej tabeli przedstawiono dane.

Tabela 59.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania ogółem				
190-203 (NICE 2024)	169	Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania występujące w czasie i bezpośrednio po infuzji ogółem	14 (100,0)	14
		Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania związane z urządzeniem dokomorowym	5 (35,7)	14
		Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania związane z układem sercowo-naczyniowym	3 (21,4)	14
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
190-203 (NICE 2024)	169	Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	0 (0,0)	14
Zaburzenia układu immunologicznego				
190-203 (NICE 2024)	169	Nadwrażliwość	10 (71,4)	14
Zaburzenia układu nerwowego				
190-203 (NICE 2024)	169	Stan padaczkowy	1 (7,1)	14
		Wodogłowie	0 (0,0)	14
Badania diagnostyczne				
190-203 (NICE 2024)	169			
		Nieoczekiwane szybkie pogorszenie wyniku w skali CLN2	0 (0,0)	14

11.5.1. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania związane ze stanem padaczkowym

Wszystkie zdarzenia niepożądane związane ze stanem padaczkowym wystąpiły w 1. lub 2. stopniu nasilenia, z wyjątkiem jednego przypadku napadu padaczkowego, który oceniono w 3. stopniu nasilenia. Żadne z tych zdarzeń nie zostało uznane przez badacza za związane ze stosowaniem cerliponazy alfa. Większość napadów wystąpiła u chorych objawowych (wynik < 6 punktów w skali ML CLN2 w chwili włączenia do badania).

Pięciu z siedmiu objawowych chorych doświadczyło 64 (87%) wszystkich napadów. Wśród siedmiu chorych przedobjawowych, trzech zgłosiło łącznie 10 napadów (14%). Zdarzenia te nie zostały uznane za związane z badanym lekiem, a tylko nieliczne wystąpiły w czasie 24 godzin od podania CER. W związku z tym uznano, że podawana dokomorowo cerliponaza alfa nie nasila tego typowego objawu choroby.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 60.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania związanych ze stanem padaczkowym

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania związane ze stanem padaczkowym ogółem				
190-203 (poster Schulz 2024)	169	Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania związane ze stanem padaczkowym ogółem	8 (57,1)*	14
Zaburzenia układu nerwowego				
190-203 (NICE 2024)	169	Napady częściowe	3 (21,4)	14
		Uogólnione napady toniczno-kloniczne	6 (42,9)	14

*u 8 chorych odnotowano 74 zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania związane ze stanem padaczkowym

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

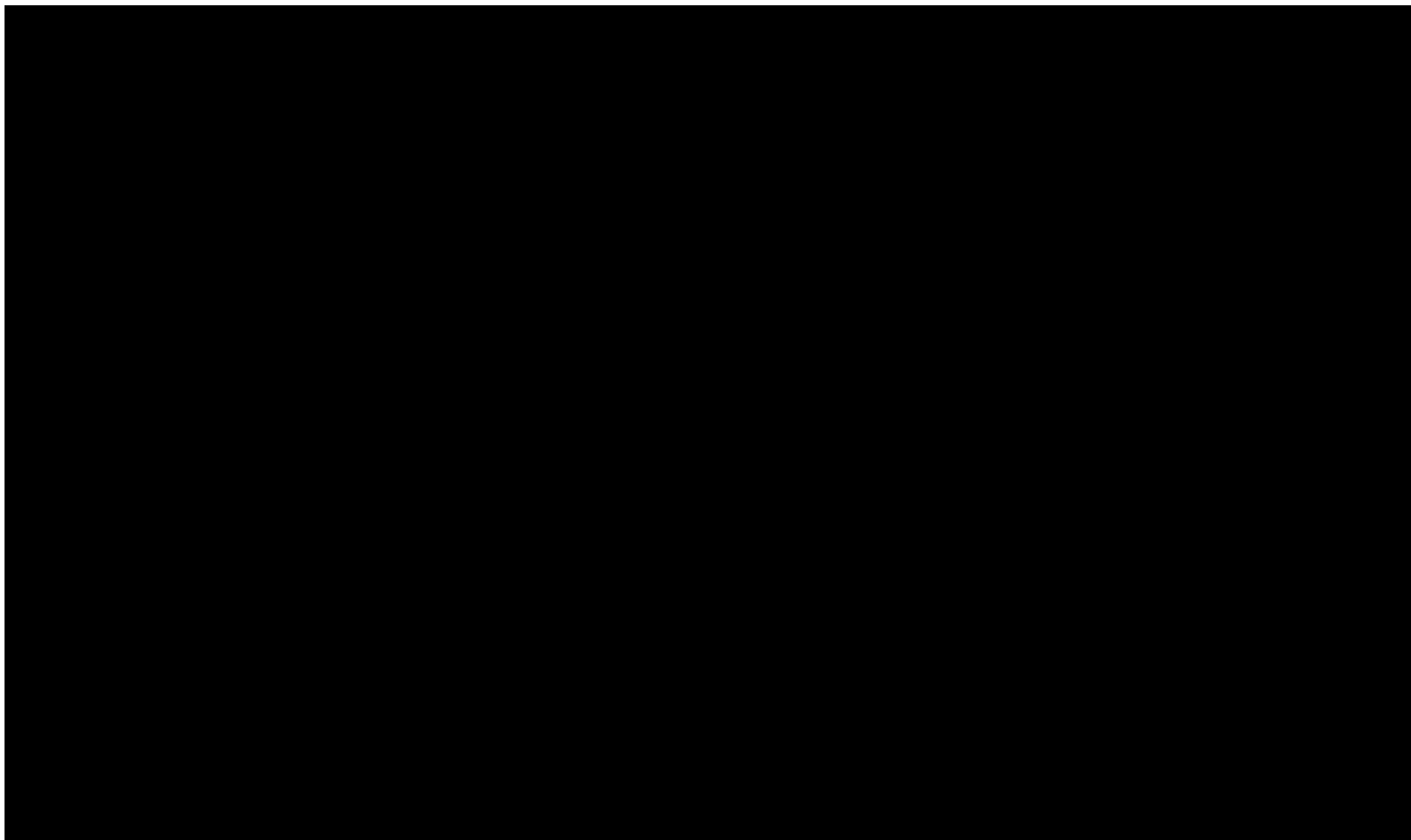
[REDACTED]

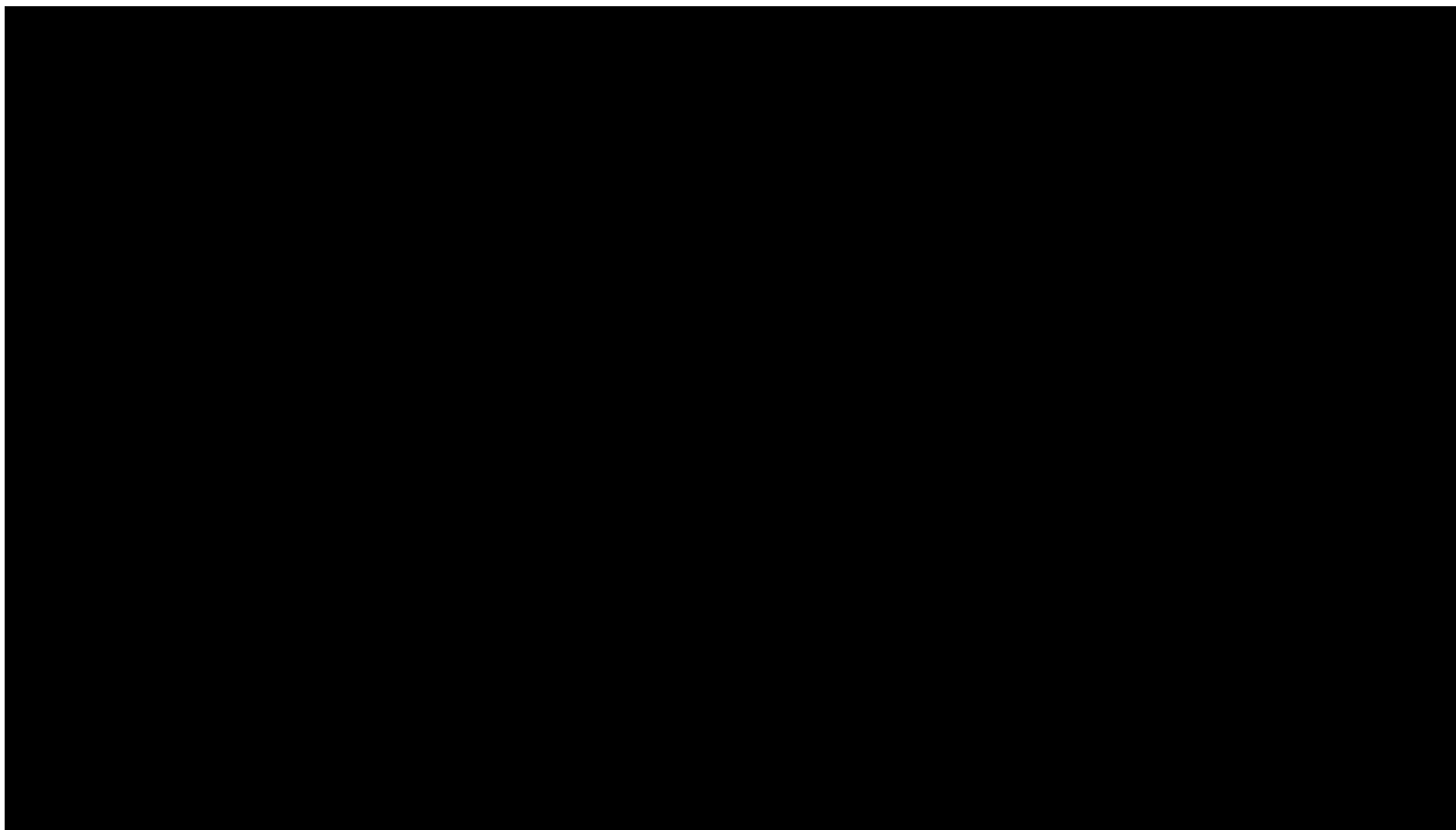
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]









12. Ocena bezpieczeństwa cerliponazy alfa na podstawie badania 190-201/202

Analizę bezpieczeństwa CER w populacji chorych z CLN2 w wieku od 3. do 16. r.ż. przeprowadzono na podstawie jednoramiennego, eksperymentalnego, otwartego badania 190-201 oraz badania 190-202, które stanowiło jego otwarte przedłużenie.

Długoterminowe bezpieczeństwo CER analizowano na podstawie publikacji Schulz 2024

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono u wszystkich chorych, u których wszczepiono urządzenie dokomorowe. Średnia czasu leczenia wynosiła 263,2 tygodnie (SD: 67,9; zakres: 0,1; 309,1).

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane¹⁵ związane z badanym lekiem¹⁶;
- zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania;
- immunogenność.

Wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

12.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

W badaniach 190-201 oraz 190-202 nie wystąpił żaden przypadek zgonu, ani zdarzenie niepożądane prowadzące do całkowitego przerwania leczenia.

¹⁵ Autorzy publikacji wskazali, że w badaniu oceniano jedynie TEAE. W związku z tym wszystkie wskazane w ekstrakcji zdarzenia niepożądane należy traktować jako TEAE.

¹⁶ Zdarzenia niepożądane określone przez badacza jako związane z badanym lekiem.

Wystąpienie zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem odnotowano u 95,8% chorych, w tym u 33,3% chorych zdarzenia te określono jako ciężkie.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 66.
Profil bezpieczeństwa ogółem

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N
190-201/202 (Schulz 2024)	289	Zdarzenia niepożądane ogółem	24 (100,0)	24
		Ciężkie zdarzenia niepożądane	21 (87,5)	24
		Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem ogółem	23 (95,8)	24
		Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem	8 (33,3)	24
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do czasowego przerwania leczenia	15 (62,5)	24
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki	0 (0,0)	24
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do całkowitego przerwania leczenia	0 (0,0)	24
		Zgony ogółem	0 (0,0)	24

12.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem

Wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem odnotowano u blisko jednej trzeciej chorych, jednakże ustąpiły one po wprowadzeniu odpowiedniej terapii, nie wpływając na ciągłość leczenia CER.

Do ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem należały: nadwrażliwość (29,2%), reakcja związana z infuzją oraz pleocytoza (po 4,2%).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 67.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem ogółem				
190-201/202 (Schulz 2024)	289	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem ogółem	8 (33,3)	24
Zaburzenia układu immunologicznego				
190-201/202 (Schulz 2024)	289	Nadwrażliwość	7 (29,2)	24
Zaburzenia układu nerwowego				
190-201/202 (Schulz 2024)	289	Pleocytoza	1 (4,2)	24
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
190-201/202 (Schulz 2024)	289	Reakcje związane z infuzją	1 (4,2)	24

12.3. Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem

W okresie obserwacji wynoszącym 289 tygodni zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem wystąpiły u ok. 96% chorych, [REDACTED]

Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożadnym związanym z badanym lekiem była gorączka [REDACTED] która wystąpiła u 45,8% chorych. Stosunkowo często obserwowano nadwrażliwość (41,7%), drgawki (37,5%), wymioty (25,0%), a także padaczkę (16,7%) [REDACTED]

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 68.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem ogółem				
190-201/202 (Schulz 2024)	289	Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem ogółem	23 (95,8)	24

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
Zaburzenia immunologiczne				
	289			
190-201/202 (Schulz 2024)				
Zaburzenia układu nerwowego				
	289			
190-201/202 (Schulz 2024)				
190-201/202 (Schulz 2024)				

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N
Zaburzenia żołądka i jelit				
	289			
190-201/202 (Schulz 2024)		Wymioty	6 (25,0)	24
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
	289			
190-201/202 (Schulz 2024)		Gorączka	11 (45,8)	24
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)				

12.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie leczenia CER raportowano u około 88% chorych. Do najczęściej występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych należały: nadwrażliwość (29,2%), zakażenia związane z urządzeniem (29,2%) oraz zakażenia górnych dróg oddechowych (20,8%). Ponadto u 54% chorych odnotowano zakończenie działania urządzenia podającego do komory mózgowej. Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez autorów publikacji Schulz 2024 była to profilaktyczna wymiana urządzenia.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 69.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem				
190-201/202 (Schulz 2024)	289	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	21 (87,5)*	24

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
190-201/202 (Schulz 2024)	289	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	16 (66,7)	24
		Zakażenie związane z urządzeniem	7 (29,2)**	24
190-201/202 (Schulz 2024)		Zakażenie górnych dróg oddechowych	5 (20,8)	24
190-201/202 (Schulz 2024)		Zapalenie żołądka i jelit	4 (16,7)	24
		Bakteryjne zapalenie gardła	2 (8,3)	24
		Odmiedniczkowe zapalenie nerek	2 (8,3)	24
190-201/202 (Schulz 2024)		Zakażenie górnych dróg oddechowych adenowirusami	1 (4,2)	24
		Zapalenie oskrzeli	1 (4,2)	24
		Zakażenie jelita grubego <i>Clostridioides difficile</i>	1 (4,2)	24
		Zakażenie koronawirusem	1 (4,2)	24
		Grypa	1 (4,2)	24
		Zakażenie <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1 (4,2)	24
		Zapalenie ucha środkowego	1 (4,2)	24
		Zapalenie gardła	1 (4,2)	24
		Wirusowe zapalenie gardła	1 (4,2)	24
		Zapalenie gardła i migdałków	1 (4,2)	24
		Zapalenie płuc	1 (4,2)	24
		Wirusowe zapalnie dróg oddechowych	1 (4,2)	24
		Zakażenie rinowirusem	1 (4,2)	24
		Zakażenie skóry	1 (4,2)	24
		Zakażenie układu moczowego	1 (4,2)	24
Zaburzenia układu immunologicznego				
190-201/202 (Schulz 2024)	289	Zaburzenia układu immunologicznego ogółem	7 (29,2)	24
		Nadwrażliwość	7 (29,2)	24
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
190-201/202 (Schulz 2024)	289	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem	1 (4,2)	24
		Kwasica	1 (4,2)	24

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N
Zaburzenia układu nerwowego				
190-201/202 (Schulz 2024))	289	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	9 (37,5)	24
		Pleocytoza	3 (12,5)	24
190-201/202 (Schulz 2024)		Padaczka	2 (8,3)	24
		Uogólnione napady toniczno-kloniczne	1 (4,2)	24
		Krwotok śródczaszkowy	1 (4,2)	24
		Hemipareza	1 (4,2)	24
		Apatia	1 (4,2)	24
		Zaburzenia ruchowe	1 (4,2)	24
		Drgawki	1 (4,2)	24
		Stan padaczkowy	1 (4,2)	24
Zaburzenia w obrębie oka				
190-201/202 (Schulz 2024)	289	Zaburzenia w obrębie oka ogółem	1 (4,2)	24
		Ślepotą	1 (4,2)	24
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
190-201/202 (Schulz 2024)	289	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	4 (16,7)	24
		Ostra niewydolność oddechowa	1 (4,2)	24
		Przerost wyrośla adenoidalnego	1 (4,2)	24
		Zadławienie	1 (4,2)	24
		Niewydolność oddechowa	1 (4,2)	24
		Zespół bezdechu sennego	1 (4,2)	24
		Przerost migdałków podniebiennych	1 (4,2)	24
Zaburzenia żołądka i jelit				
190-201/202 (Schulz 2024)	289	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	6 (25,0)	24
		Dysfagia	4 (16,7)	24
		Próchnica zębów	2 (8,3)	24
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
190-201/202 (Schulz 2024)	289	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem	1 (4,2)	24
		Martwica kości	1 (4,2)	24
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				
	289	Zaburzenia układu rozrodczego i piersi ogółem	1 (4,2)	24

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N
190-201/202 (Schulz 2024)		Upławy	1 (4,2)	24
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
190-201/202 (Schulz 2024))	289	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	2 (8,3)	24
		Gorączka	2 (8,3)	24
Badania diagnostyczne				
190-201/202 (Schulz 2024)	289	Badania diagnostyczne ogółem	1 (4,2)	24
		Dodatni wynik posiewu płynu mózgowo-rdzeniowego	1 (4,2)	24
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
190-201/202 (Schulz 2024)	289	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem	4 (16,7)	24
		Problemy z wszczepieniem urządzenia	2 (8,3)***	24
		Reakcje związane z infuzją	1 (4,2)	24
		Złamanie dolnej kończyny	1 (4,2)	24
		Krwotok po zabiegu	1 (4,2)	24
		Krwiak podtwardówkowy	1 (4,2)	24
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)				
190-201/202 (Schulz 2024)	289	Zgłoszenia związane z wadliwością produktu ogółem	14 (58,3)	24
		Zakończenie działania urządzenia	13 (54,2)	24
		Nieszczelność urządzenia	1 (4,2)	24
		Nieprawidłowe działanie urządzenia	1 (4,2)***	24

*u 21 chorych odnotowano łącznie 107 ciężkich zdarzeń niepożądanych, z czego za związane z badanym lekiem badacz uznał 12 zdarzeń. Wszyscy chorzy tolerowali kolejne dawki leku i kontynuowali badanie.

**zakażenia związane z urządzeniem obejmują zdarzenia przypisane do preferowanych terminów „zdarzenia związane z urządzeniem” i „zakażenie *Propionibacterium* (zakażenie związane z urządzeniem)”

***problemy występujące podczas procedury wszczepienia lub podłączenia urządzenia podającego lek do komory mózgowej zostały zakodowane jako problemy z wszczepieniem urządzenia; problemy związane z samym urządzeniem zostały zakodowane jako nieprawidłowe działanie urządzenia

12.5. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

Do zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania zaliczano zdarzenia znane jako występujące w wyniku stosowania enzymatycznej terapii zastępczej oraz związane ze stosowaniem urządzenia dokomorowego, tj.:

- zdarzenia związane z nadwrażliwością;
- zdarzenia związane z urządzeniem dokomorowym;
- zdarzenia związane ze stanem padaczkowym;
- zdarzenie występujące w czasie i bezpośrednio po infuzji;
- zdarzenie związane z układem sercowo-naczyniowym.

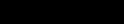
Wyniki zaprezentowano w poniższych podrozdziałach.

12.5.1. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania związane z nadwrażliwością

W czasie średnio 263,2 tygodni leczenia CER zdarzenia niepożądane związane z nadwrażliwością wystąpiły u 75% chorych. Najczęściej raportowano nadwrażliwość (41,7%), zapalenie spojówek (25,0%) oraz kontaktowe zapalenie skóry (20,8%).

Tabela 70.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania związanych z nadwrażliwością

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania związane z nadwrażliwością				
190-201/202 (Schulz 2024)	289	Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania związane z nadwrażliwością ogółem*	18 (75,0)**	24
				

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	CER		
			n (%)	N	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
190-201/202 (Schulz 2024)	289	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	6 (25,0)	24	
		Zapalenie spojówek	6 (25,0)	24	
Zaburzenia układu immunologicznego					
190-201/202 (Schulz 2024)	289	Zaburzenia układu immunologicznego ogółem	12 (50,0)	24	
		Nadwrażliwość	10 (41,7)	24	
Alergia sezonowa		3 (12,5)	24		
Alergia na szczepionkę		1 (4,2)	24		
Anafilaksja		0 (0,0)	24		
Reakcje anafilaktoidalne		0 (0,0)	24		
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
190-201/202 (Schulz 2024)		289	Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	3 (12,5)	24
			Zadławienie	2 (8,3)	24
Ostra niewydolność oddechowa	1 (4,2)		24		
Niewydolność oddechowa	1 (4,2)		24		
Zaburzenia oddychania (duszność)	1 (4,2)		24		
Zaburzenia żołądka i jelit					
190-201/202 (Schulz 2024)	289	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	1 (4,2)	24	
		Zapalenie jamy ustnej	1 (4,2)	24	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
190-201/202 (Schulz 2024)	289	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem	10 (41,7)	24	
		Kontaktowe zapalenie skóry	5 (20,8)	24	
		Wysypka	3 (12,5)	24	
Pokrzywka		2 (8,3)	24		
Zapalenie skóry		1 (4,2)	24		
Atopowe zapalenie skóry		1 (4,2)	24		
Rumień		1 (4,2)	24		
Wysypka plamkowa		1 (4,2)	24		
190-201/202 (Schulz 2024)					

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
190-201/202 (Schulz 2024)	289	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1 (4,2)	24
		Obrzęk twarzy	1 (4,2)	24

*zdarzenia związane z nadwrażliwością definiowano jako zdarzenia niepożądane, które klasyfikowano do szerokiego zapytania MedDRA dotyczącego nadwrażliwości lub szerokiego zapytania MedDRA dotyczącego reakcji anafilaktycznej

**u 18 chorych odnotowano łącznie 56 zdarzeń niepożądanych związanych z nadwrażliwością, 29 w 1. stopniu nasilenia 19 w 2. stopniu nasilenia, a 8 w 3. stopniu nasilenia. Za związane z badanym lekiem uznano 22 zdarzenia niepożądane. Za ciężkie uznano 12 zdarzeń niepożądanych, z czego 9 ciężkich zdarzeń niepożądanych uznano za związane z badanym lekiem [NICE 2024]

12.5.2. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania związane z urządzeniem dokomorowym

Zdarzenia niepożądane związane z urządzeniem raportowano u 88% chorych. Najczęściej odnotowywano zakończenie działania urządzenia (54,2%), zakażenie związane z urządzeniem (37,5%), problem z igłą (25,0%), pleocytozę oraz wyciek z urządzenia i nieprawidłowe działanie urządzenia (po 16,7%). W związku z wystąpieniem niektórych zdarzeń konieczne było przerwanie infuzji, usunięcie lub wymiana urządzenia. Niemniej jednak żadne ze zdarzeń nie prowadziło do przerwania udziału w badaniu. W przypadku wystąpienia zakażenia związanego z urządzeniem stosowano odpowiednią antybiotykoterapię oraz wykonano u chorych zabieg usunięcia urządzenia dokomorowego, co spowodowało przerwę w leczeniu. Chorzy kontynuowali leczenie po wymianie urządzenia dokomorowego.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 71.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania związanych z urządzeniem dokomorowym

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania związane z urządzeniem ogółem				
190-201/202 (Schulz 2024)	289	Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania związane z urządzeniem ogółem	21 (87,5)*	24
		Zdarzenia niepożądane związane z urządzeniem prowadzące do jego wymiany	7 (29,2)**	24
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
190-201/202 (Schulz 2024)	289	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	9 (37,5)	24
		Zakażenia związane z urządzeniem ogółem	9 (37,5)***	24
		Zakażenie wirusowe	1 (4,2)	24
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
190-201/202 (Schulz 2024)	289	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem	1 (4,2)	24
		Zatrzymanie płynów	1 (4,2)	24
Zaburzenia układu nerwowego				
190-201/202 (Schulz 2024)	289	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	5 (20,8)	24
		Pleocytoza	4 (16,7)	24
		Napady miokloniczne	1 (4,2)	24
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
190-201/202 (Schulz 2024)	289	Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	1 (4,2)	24
		Krwawienie z nosa	1 (4,2)	24
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
190-201/202 (Schulz 2024)	289	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	3 (12,5)	24
		Powikłania związane z urządzeniem	1 (4,2)	24
		Stwardnienie w miejscu infuzji	1 (4,2)	24
		Ból	1 (4,2)	24
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych				
190-201/202 (Schulz 2024)	289	Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem	1 (4,2)	24
		Zaburzenia w wynikach płynu mózgowo-rdzeniowego	1 (4,2)	24
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
190-201/202 (Schulz 2024)	289	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem	5 (20,8)	24
		Problemy z wszczepieniem urządzenia	2 (8,3)^	24
		Problemy związane z używaniem urządzenia	2 (8,3)	24
		Krwak po zabiegu	1 (4,2)	24
		Powikłania gojenia się rany	1 (4,2)	24

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)				
190-201/202 (Schulz 2024))	289	Zgłoszenia związane z wadliwości produktu ogółem	19 (79,2)	24
		Zakończenie działania urządzenia	13 (54,2)^	24
		Problem z igłą	6 (25,0)	24
		Wyciek z urządzenia	4 (16,7)	24
		Nieprawidłowe działanie urządzenia	4 (16,7)^	24
		Problem z urządzeniem	2 (8,3)	24
		Problem z podłączeniem urządzenia	1 (4,2)	24
		Problem związany z infuzją	1 (4,2)	24
		Okluzja urządzenia	1 (4,2)	24

*zdarzenie niepożądane, które zostały zaklasyfikowane przez badacza jako związane z urządzeniem
U 21 chorych odnotowano łącznie 79 zdarzeń niepożądanych związanych z urządzeniem
dokomorowym, z czego u 9 chorych odnotowano 15 zakażeń związanych z urządzeniem
dokomorowym, a u 13 chorych konieczna była profilaktyczna wymiana urządzenia dokomorowego
(zaklasyfikowana jako zakończenie działania urządzenia). U 16 chorych raportowano łącznie 29
ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z urządzeniem dokomorowym (w tym u 7 chorych
zakażenia związane z urządzeniem)

**u 7 chorych odnotowano łącznie 14 zdarzeń niepożądanych związanych z urządzeniem oraz prowadzących do jego wymiany. Wśród przyczyn wymiany urządzenia autorzy badania wskazali: zakażenie związane z urządzeniem (9 zdarzeń u 6 chorych), wyciek z urządzenia (2 zdarzenia u 2 chorych), problemy z wszczepieniem urządzenia (2 zdarzenia u 2 chorych) i nieprawidłowe działanie urządzenia (1 zdarzenie u 1 chorego)

***zakażenia związane z urządzeniem obejmują zdarzenia przypisane do preferowanych terminów „zdarzenia związane z urządzeniem” i „zakażenie *Propionibacterium* (zakażenie związane z urządzeniem)”. Chorych poddano odpowiedniej antybiotykoterapii dożylniej

^aproblemy występujące podczas procedury wszczepienia lub podłączenia urządzenia do podawania dokomorowego zostały zakodowane jako problemy z wszczepieniem urządzenia; problemy związane z samym urządzeniem zostały zakodowane jako nieprawidłowe działanie urządzenia

^Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez autorów publikacji *Schulz 2024* była to profilaktyczna wymiana urządzenia

12.5.3. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania związane ze stanem padaczkowym

Stany i napady padaczkowe ogółem u chorych otrzymujących CER w okresie leczenia wynoszącym około 263,2 tygodni wystąpiły u ok. 96% chorych.

[REDACTED]

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 72.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania związanych ze stanem padaczkowym

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania związane ze stanem padaczkowym ogółem				
190-201/202 (Schulz 2024)	289	Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania związane ze stanem padaczkowym ogółem	23 (95,8)*	24
Zaburzenia układu nerwowego				
190-201/202 (Schulz 2024)	289	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	23 (95,8)	24
		Uogólnione napady toniczno-kloniczne	16 (66,7)	24
		Drgawki	14 (58,3)	24
190-201/202 (Schulz 2024)		Padaczka	13 (54,2)	24
		Napady nieświadomości	8 (33,3)	24
		Napady częściowe	7 (29,2)	24
		Napady atoniczne	3 (12,5)	24
		Padaczka miokloniczna	3 (12,5)	24
		Napady gromadne	3 (12,5)	24
		Nagły upadek wskutek utraty napięcia mięśni	2 (8,3)	24
		Stan padaczkowy	2 (8,3)	24
190-201/202 (Schulz 2024)		Drgawki kloniczne	1 (4,2)	24
		Drgawki toniczne	1 (4,2)	24

*u 12 chorych odnotowano łącznie 27 zdarzeń niepożądanych związanych ze stanem padaczkowym, które zaklasyfikowano jako związane z badanym lekiem. Pięciu chorych (21%) doświadczyło pięciu ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze stanem padaczkowym, w tym napadu padaczkowego 3. Stopnia oraz stanu padaczkowego 4. stopnia, dwóch epizodów padaczki u dwóch chorych oraz jednego epizodu uogólnionego napadu toniczno-klonicznego u jednego chorego [NICE 2024]

12.5.4. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania występujące w czasie i bezpośrednio po infuzji

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania występujące w czasie i bezpośrednio po infuzji ogółem				
190-201/202 (NICE 2024)	289	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania występujące w czasie i bezpośrednio po infuzji ogółem	24 (100,0)	24

[REDACTED]

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N

12.5.5. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania związane z układem sercowo-naczyniowym

Zdarzenia niepożądane związane z układem sercowo-naczyniowym odnotowano u 29,2% chorych leczonych CER w badaniach 190-201/202.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 74.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania związanych z układem sercowo-naczyniowym

Badanie (publikacja)	OBS, średnia*	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania związane z układem sercowo-naczyniowym				
190-201/202 (NICE 2024)	289	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania związane z układem sercowo-naczyniowym	7 (29,2)*	24

*do najczęściej występujących zdarzeń należały: bradykardia (cztery zdarzenia), niedociśnienie (cztery zdarzenia) i krwaki (dwa zdarzenia) [Schulz 2024]

12.6. Zdarzenia niepożądane

W publikacji *Schulz 2024* zaprezentowano wyłącznie te zdarzenia, które raportowano u co najmniej 20% chorych.

Wystąpienie zdarzeń niepożądanych odnotowano u wszystkich chorych podczas leczenia CER w ramach badania 109-201/202. Większość zdarzeń niepożądanych wystąpiła w 1. lub 2. stopniu nasilenia. U 3 chorych raportowano wystąpienie zdarzenia niepożądanego w 4. stopniu nasilenia odpowiednio ślepota, odmiedniczkowe zapalenie nerek oraz stan padaczkowy.

Najczęściej występującymi zdarzeniami było zakażenie górnych dróg oddechowych (87,5%), wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych (79,2%), gorączka (83,3%), wymioty (79,2%), uogólnione napady toniczno-kloniczne (66,7%) oraz drgawki (58,3%). Nie odnotowano przypadków występowania wodogłowia, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, ani gwałtownego pogorszenia w skali ML CLN2.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 75.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane ogółem				
190-201/202 (Schulz 2024)	289	Zdarzenia niepożądane ogółem	24 (100,0)	24
		Zdarzenia niepożądane ogółem w 3. stopniu nasilenia	18 (75,0)	24
		Zdarzenia niepożądane ogółem w 4. stopniu nasilenia	3 (12,5)	24
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
190-201/202 (Schulz 2024)	289	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	24 (100,0)	24
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	21 (87,5)	24
		Zakażenie górnych dróg oddechowych w 1. stopniu nasilenia	6 (25,0)	24
		Zakażenie górnych dróg oddechowych w 2. stopniu nasilenia	13 (54,2)	24
		Zakażenie górnych dróg oddechowych w 3. stopniu nasilenia	2 (8,3)	24
		Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	19 (79,2)	24

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N
		Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych w 1. stopniu nasilenia	11 (45,8)	24
		Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych w 2. stopniu nasilenia	8 (33,3)	24
		Nieżyt nosa	13 (54,2)	24
		Nieżyt nosa w 1. stopniu nasilenia	13 (54,2)	24
		Zakażenie związane z urządzeniem	9 (37,5)	24
		Zakażenie związane z urządzeniem w 1. stopniu nasilenia	1 (4,2)	24
		Zakażenie związane z urządzeniem w 2. stopniu nasilenia	2 (8,3)	24
		Zakażenie związane z urządzeniem w 3. stopniu nasilenia	6 (25,0)	24
		Zapalenie żołądka i jelit	9 (37,5)	24
		Zapalenie żołądka i jelit w 1. stopniu nasilenia	3 (12,5)	24
		Zapalenie żołądka i jelit w 2. stopniu nasilenia	6 (25,0)	24
		Zakażenie wirusowe	9 (37,5)	24
		Zakażenie wirusowe w 1. stopniu nasilenia	6 (25,0)	24
		Zakażenie wirusowe w 2. stopniu nasilenia	3 (12,5)	24
		Zapalenie gardła	7 (29,2)	24
		Zapalenie gardła w 1. stopniu nasilenia	2 (8,3)	24
		Zapalenie gardła w 2. stopniu nasilenia	4 (16,7)	24
		Zapalenie gardła w 3. stopniu nasilenia	1 (4,2)	24
		Zapalenie spojówek	6 (25,0)	24
		Zapalenie spojówek w 1. stopniu nasilenia	1 (4,2)	24
		Zapalenie spojówek w 2. stopniu nasilenia	5 (20,8)	24
		Zakażenie dróg oddechowych	6 (25,0)	24
		Zakażenie dróg oddechowych w 1. stopniu nasilenia	3 (12,5)	24
		Zakażenie dróg oddechowych w 2. stopniu nasilenia	2 (8,3)	24
		Zakażenie dróg oddechowych w 3. stopniu nasilenia	1 (4,2)	24
		Grypa	5 (20,8)	24
		Grypa w 1. stopniu nasilenia	4 (16,7)	24
		Grypa w 2. stopniu nasilenia	1 (4,2)	24
		Zapalenie migdałków	5 (20,8)	24
		Zapalenie migdałków w 2. stopniu nasilenia	5 (20,8)	24
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
	289	Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem	7 (29,2)	24

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N
190-201/202 (Schulz 2024)		Trombocytopenia	5 (20,8)	24
		Trombocytopenia w 1. stopniu nasilenia	4 (16,7)	24
		Trombocytopenia w 3. stopniu nasilenia	1 (4,2)	24
Zaburzenia układu immunologicznego				
190-201/202 (Schulz 2024)	289	Zaburzenia układu immunologicznego ogółem	12 (50,0)	24
		Nadwrażliwość	10 (41,7)	24
		Nadwrażliwość w 1. stopniu nasilenia	2 (8,3)	24
		Nadwrażliwość w 2. stopniu nasilenia	5 (20,8)	24
		Nadwrażliwość w 3. stopniu nasilenia	3 (12,5)	24
Zaburzenia psychiczne				
190-201/202 (Schulz 2024)	289	Zaburzenia psychiczne ogółem	17 (70,8)	24
		Zaburzenia snu	9 (37,5)	24
		Zaburzenia snu w 1. stopniu nasilenia	6 (25,0)	24
		Zaburzenia snu w 2. stopniu nasilenia	3 (12,5)	24
		Bezsennność	5 (20,8)	24
		Bezsennność w 1. stopniu nasilenia	4 (16,7)	24
		Bezsennność w 2. stopniu nasilenia	1 (4,2)	24
		Drażliwość	5 (20,8)	24
		Drażliwość w 1. stopniu nasilenia	3 (12,5)	24
		Drażliwość w 2. stopniu nasilenia	2 (8,3)	24
Zaburzenia układu nerwowego				
190-201/202 (Schulz 2024)	289	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	24 (100,0)	24
		Uogólnione napady toniczno-kloniczne	16 (66,7)	24
		Uogólnione napady toniczno-kloniczne w 1. stopniu nasilenia	4 (16,7)	24
		Uogólnione napady toniczno-kloniczne w 2. stopniu nasilenia	12 (50,0)	24
		Drgawki	14 (58,3)	24
		Drgawki w 1. stopniu nasilenia	5 (20,8)	24
		Drgawki w 2. stopniu nasilenia	8 (33,3)	24
		Drgawki w 3. stopniu nasilenia	1 (4,2)	24
		Padaczka	13 (54,2)	24
		Padaczka w 1. stopniu nasilenia	3 (12,5)	24
		Padaczka w 2. stopniu nasilenia	10 (41,7)	24
		Dystonia	11 (45,8)	24
		Dystonia w 1. stopniu nasilenia	9 (37,5)	24
		Dystonia w 2. stopniu nasilenia	2 (8,3)	24
		Drżenie	11 (45,8)	24

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N
		Drżenie w 1. stopniu nasilenia	10 (41,7)	24
		Drżenie w 2. stopniu nasilenia	1 (4,2)	24
		Mioklonie	10 (41,7)	24
		Mioklonie w 1. stopniu nasilenia	5 (20,8)	24
		Mioklonie w 2. stopniu nasilenia	5 (20,8)	24
		Objaw Babińskiego	9 (37,5)	24
		Objaw Babińskiego w 1. stopniu nasilenia	9 (37,5)	24
		Napady nieświadomości	8 (33,3)	24
		Napady nieświadomości w 1. stopniu nasilenia	5 (20,8)	24
		Napady nieświadomości w 2. stopniu nasilenia	3 (12,5)	24
		Napady częściowe	7 (29,2)	24
		Napady częściowe w 1. stopniu nasilenia	6 (25,0)	24
		Napady częściowe w 2. stopniu nasilenia	1 (4,2)	24
		Pleocytoza	6 (25,0)	24
		Pleocytoza w 1. stopniu nasilenia	3 (12,5)	24
		Pleocytoza w 2. stopniu nasilenia	1 (4,2)	24
		Pleocytoza w 3. stopniu nasilenia	2 (8,3)	24
		Zaburzenia mowy	6 (25,0)	24
		Zaburzenia mowy w 1. stopniu nasilenia	5 (20,8)	24
		Zaburzenia mowy w 3. stopniu nasilenia	1 (4,2)	24
		Zaburzenia językowe	5 (20,8)	24
		Zaburzenia językowe w 1. stopniu nasilenia	5 (20,8)	24
Zaburzenia w obrębie oka				
190-201/202 (Schulz 2024)	289	Zaburzenia w obrębie oka ogółem	12 (50,0)	24
		Zaburzenia widzenia	11 (45,8)	24
		Zaburzenia widzenia w 1. stopniu nasilenia	7 (29,2)	24
		Zaburzenia widzenia w 2. stopniu nasilenia	1 (4,2)	24
		Zaburzenia widzenia w 3. stopniu nasilenia	3 (12,5)	24
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
190-201/202 (Schulz 2024)	289	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	15 (62,5)	24
		Kaszel	11 (45,8)	24
		Kaszel w 1. stopniu nasilenia	9 (37,5)	24
		Kaszel w 2. stopniu nasilenia	2 (8,3)	24
Zaburzenia żołądka i jelit				
190-201/202 (Schulz 2024)	289	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	23 (95,8)	24
		Wymioty	19 (79,2)	24
		Wymioty w 1. stopniu nasilenia	14 (58,3)	24

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N
		Wymioty w 2. stopniu nasilenia	5 (20,8)	24
		Zaparcia	13 (54,2)	24
		Zaparcia w 1. stopniu nasilenia	10 (41,7)	24
		Zaparcia w 2. stopniu nasilenia	3 (12,5)	24
		Dysfagia	13 (54,2)	24
		Dysfagia w 1. stopniu nasilenia	8 (33,3)	24
		Dysfagia w 2. stopniu nasilenia	1 (4,2)	24
		Dysfagia w 3. stopniu nasilenia	4 (16,7)	24
		Biegunka	9 (37,5)	24
		Biegunka w 1. stopniu nasilenia	8 (33,3)	24
		Biegunka w 2. stopniu nasilenia	1 (4,2)	24
		Ból brzucha	6 (25,0)	24
		Ból brzucha w 2. stopniu nasilenia	6 (25,0)	24
		Próchnica zębów	5 (20,8)	24
		Próchnica zębów w 1. stopniu nasilenia	1 (4,2)	24
		Próchnica zębów w 2. stopniu nasilenia	1 (4,2)	24
		Próchnica zębów w 3. stopniu nasilenia	3 (12,5)	24
		Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
190-201/202 (Schulz 2024)	289	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem	13 (54,2)	24
		Kontaktowe zapalenie skóry	5 (20,8)	24
		Kontaktowe zapalenie skóry w 1. stopniu nasilenia	4 (16,7)	24
		Kontaktowe zapalenie skóry w 2. stopniu nasilenia	1 (4,2)	24
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
190-201/202 (Schulz 2024)	289	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	23 (95,8)	24
		Gorączka	20 (83,3)	24
		Gorączka w 1. stopniu nasilenia	6 (25,0)	24
		Gorączka w 2. stopniu nasilenia	14 (58,3)	24
		Zaburzenia chodu	12 (50,0)	24
		Zaburzenia chodu w 1. stopniu nasilenia	11 (45,8)	24
		Zaburzenia chodu w 2. stopniu nasilenia	1 (4,2)	24
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
190-201/202 (Schulz 2024)	289	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem	21 (87,5)	24
		Stłuczenie	8 (33,3)	24
		Stłuczenie w 1. stopniu nasilenia	8 (33,3)	24
		Upadek	8 (33,3)	24

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N
		Upadek w 1. stopniu nasilenia	4 (16,7)	24
		Upadek w 2. stopniu nasilenia	4 (16,7)	24
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)				
190-201/202 (Schulz 2024)	289	Zgłoszenia związane z wadliwością produktu ogółem	19 (79,2)	24
		Zakończenie działania urządzenia	13 (54,2)	24
		Zakończenie działania urządzenia w 1. stopniu nasilenia	12 (50,0)	24
		Zakończenie działania urządzenia w 2. stopniu nasilenia	1 (4,2)	24
		Problem z igłą	9 (37,5)	24
		Problem z igłą w 1. stopniu nasilenia	8 (33,3)	24
		Problem z igłą w 2. stopniu nasilenia	1 (4,2)	24

12.7. Ocena immunogenności

W publikacji *Schulz 2024* zaprezentowano analizę immunogenności u 24 chorych włączonych do badania 190-201/202.

Przeciwciała przeciwekowe ogółem w CSF wykryto u 42% chorych. Najwcześniej przeciwciała wykryto po 13 tygodniach leczenia. Na koniec badania ich miano utrzymywało się jedynie u 1 z 10 chorych. U 3 chorych wykryto w CFS niskie miano przeciwciał neutralizujących lek specyficznych w stosunku do CER podczas jednej wizyty.

Przeciwciała przeciwekowe ogółem w surowicy krwi wykryto u 19/24 (79%) chorych. Na koniec badania przeciwciała utrzymywały się u 12 (63,2%) chorych, u 5 (26,3%) chorych stwierdzono redukcję ich miana, a u 2 (10,5%) chorych nie były one wykrywalne.

W publikacji oceniano również wpływ immunogenności na profil bezpieczeństwa, powiązanie pomiędzy całkowitym mianem przeciwciał w surowicy a występowaniem IgE specyficznych przeciwko CER oraz występowaniem zdarzeń związanych z nadwrażliwością. Autorzy publikacji stwierdzili brak powiązania między zdarzeniami nadwrażliwości, a mianem przeciwciał. U chorych w badaniu nie raportowano reakcji anafilaktycznych, a w surowicy krwi analizowanej po wystąpieniu nadwrażliwości w 3. stopniu nasilenia, nie wykryto przeciwciał IgE specyficznych w stosunku do CER.

Co więcej nie wykazano zależności występowania przeciwciał przeciwekowych do skuteczności leczenia ocenianej za pomocą skali ML CLN2.

Podsumowując, profil immunogenności CER u chorych z CLN2 sugeruje, iż występowanie przeciwciał przeciwekowych w odpowiedzi na terapię CER nie stanowi czynnika wpływającego na profil bezpieczeństwa oraz mogącego zaburzyć wysoki, korzystny efekt terapeutyczny, raportowany u chorych w badaniu 190-201/202.

Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 76.
Częstość występowania przeciwciał przeciwciekowych

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N
Częstość występowania przeciwciał przeciwciekowych w CFS				
190-201/202 (Schulz 2024)	b/d*	Przeciwciała przeciwciekowe ogółem	10 (41,7)	24
	289		1 (10,0)	10
	b/d	Przeciwciała neutralizujące	3 (12,5)	24
Częstość występowania przeciwciał przeciwciekowych w surowicy				
190-201/202 (Schulz 2024)	b/d	Przeciwciała przeciwciekowe ogółem	19 (79,2)	24
	289	Utrzymywanie się miana przeciwciał	12 (63,2)	19
		Redukcja miana przeciwciał	5 (26,3)	19
		Redukcja miana przeciwciał do poziomu niewykrywalnego	2 (10,5)	19

*najwcześniejsza odpowiedź wystąpiła po 13 tyg.

13. Ocena bezpieczeństwa cerliponazy alfa przedstawiona w badaniu MAA

Profil bezpieczeństwa stosowania CER oceniono na podstawie badania MAA (NICE 2024) w odniesieniu do następujących kategorii punktów końcowych:

- częstość występowania zdarzeń niepożądanych (istotne nieprawidłowości w badaniu EKG).

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono wśród wszystkich zakwalifikowanych chorych z podziałem na populację chorych po zakończeniu badania klinicznego (N=11) oraz populację chorych rozpoczynających leczenie CER (N=24) co 6 tygodni od wizyty początkowej do 42 tygodnia obserwacji włącznie.

W niniejszej analizie przedstawiono jedynie klinicznie istotne nieprawidłowości w badaniu EKG.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższym podrozdziale.

13.1. Zdarzenia niepożądane

W grupie chorych uczestniczących wcześniej w badaniach klinicznych, odsetek chorych, u których raportowano wystąpienie istotnych klinicznie nieprawidłowości wzrastał wraz z okresem obserwacji w badaniu, począwszy od 0% w momencie rozpoczęcia badania do 33,3% po 42 tygodniach terapii. W kohorcie rozpoczynającej leczenie CER, odsetek chorych z istotnymi zmianami w badaniu EKG pozostał na stosunkowo niskim poziomie.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 77.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Chorzy uczestniczący wcześniej w badaniach klinicznych		Chorzy rozpoczynający leczenie CER	
			n (%)	N	n (%)	N
Zaburzenia serca						
MAA (NICE 2024)	0	Klinicznie istotne nieprawidłowości w badaniu EKG	0 (0,0)	11	1 (4,2)	24
	6		0 (0,0)	11	1 (4,5)	22
	12		1 (9,1)	11	1 (6,7)	15
	18		1 (9,1)	11	1 (7,1)	14

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Chorzy uczestniczący wcześniej w badaniach klinicznych		Chorzy rozpoczynający leczenie CER	
			n (%)	N	n (%)	N
	24		1 (9,1)	11	1 (7,7)	13
	30		1 (9,1)	11	1 (10,0)	10
	36		2 (20)	10	1 (16,7)	6
	42		3 (33,3)	9	1 (16,7)	6

14. Ocena bezpieczeństwa cerliponazy alfa w badaniu *Schulz 2025*

Profil bezpieczeństwa stosowania CER oceniono na podstawie jednoramiennego, obserwacyjnego, retrospektywno-prospektywnego, wieloośrodkowego, międzynarodowego badania *Schulz 2025*. W publikacji przedstawiono ocenę bezpieczeństwa CER stosowanego w formie infuzji do komory mózgu raz na dwa tygodnie w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Do analizy bezpieczeństwa w badaniu *Schulz 2025* włączono wszystkich chorych leczonych CER. Średnia (SD) czasu obserwacji chorych w badaniu wyniosła 106,7 (64,1) tygodni.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem;
- zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem zakończone hospitalizacją;
- zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem na 100 pacjentolat;
- zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem zakończone hospitalizacją na 100 pacjentolat.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

14.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

W badaniu *Schulz 2025* u ok. 67% chorych odnotowano wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego związanego z badanym lekiem, a u ok. 29% chorych zdarzenie niepożądane zakończyło się hospitalizacją.

Dodatkowo w badaniu nie wystąpił żaden przypadek zgonu, podczas gdy w dopasowanej kohorcie historycznej w analogicznym okresie zmarło 28,6% chorych. W tej grupie chorych mediana czasu do zgonu wynosiła 313 tygodni.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 78.
Profil bezpieczeństwa ogółem

Badanie	OBS, średnia (SD) [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N
Schulz 2025	106,7 (64,1)	Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem ogółem	16 (66,7)	24
		Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem zakończone hospitalizacją ogółem	7 (29,2)	24

Tabela 79.
Częstość występowania zgonów w badaniu Schulz 2025

Badanie	OBS, średnia (SD) [tyg.]	Punkt końcowy	CER		NH*		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Schulz 2025	106,7 (64,1)	Zgon	0 (0,0)	24	6 (28,6)	21	0,09 (0,02; 0,49)	-0,29 (-0,48; -0,09)	NNT=4 (3; 12)	TAK

*chorzy z historycznej grupy kontrolnej, którzy zostali uwzględnieni w analizie bezpieczeństwa dotyczącej liczby zgonów, w przeszłości nie otrzymali CER

14.2. Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem

W czasie trwania leczenia zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem wystąpiły u 66,7% chorych, z czego u ponad połowy chorych raportowano zdarzenia o 2. stopniu nasilenia (58,3% chorych). Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem należały: gorączka (50,0% chorych), wymioty (33,3% chorych) oraz nudności (20,8% chorych).

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 80.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związane z badanym lekiem

Badanie	OBS, średnia (SD) [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem ogółem				
Schulz 2025	106,7 (64,1)	Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem ogółem	16 (66,7)	24
		Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem w 2. stopniu nasilenia	14 (58,3)	24
		Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem w 3. stopniu nasilenia	1 (4,2)	24
		Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem w 4. stopniu nasilenia	3 (12,5)	24
Zakażenia i zarażenia				
Schulz 2025	106,7 (64,1)	Zakażenia związane z urządzeniem	3 (12,5)	24
Zaburzenia układu nerwowego				
Schulz 2025	106,7 (64,1)	Drgawki	3 (12,5)	24
		Ból głowy	1 (4,2)	24
Zaburzenia serca				
Schulz 2025	106,7 (64,1)	Arytmia	3 (12,5)	24
Zaburzenia naczyniowe				
Schulz 2025	106,7 (64,1)	Rumień	1 (4,2)	24
Zaburzenia żołądka i jelit				
Schulz 2025	106,7 (64,1)	Wymioty	8 (33,3)	24
		Nudności	5 (20,8)	24
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Schulz 2025	106,7 (64,1)	Gorączka	12 (50,0)	24
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)				
Schulz 2025	106,7 (64,1)	Wyciek z urządzenia	2 (8,3)	24

14.3. Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem zakończone hospitalizacją

Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem zakończone hospitalizacją wystąpiły u 29,2% chorych, z czego najwięcej zdarzeń miało 2. i 4. stopień nasilenia (po 12,5% chorych). Zdarzenia o 3. stopniu nasilenia występowały rzadziej u 4,2% chorych.

Najczęściej zgłaszane zdarzenia dotyczyły zaburzeń żołądka i jelit oraz zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania. Wymioty odnotowano u 20,8% chorych, gorączkę u 16,7%

chorych, natomiast nudności u 8,3% chorych. U 12,5% chorych odnotowano zakażenia związane z urządzeniem, a u 8,3% chorych wyciek z urządzenia.

Dane przedstawiono w tabeli.

Tabela 81.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związane z badanym lekiem zakończonych hospitalizacją

Badanie	OBS, średnia (SD) [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem ogółem				
Schulz 2025	106,7 (64,1)	Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem ogółem	7 (29,2)	24
		Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem w 2. stopniu nasilenia	3 (12,5)	24
		Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem w 3. stopniu nasilenia	1 (4,2)	24
		Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem w 4. stopniu nasilenia	3 (12,5)	24
Zakażenia i zarażenia				
Schulz 2025	106,7 (64,1)	Zakażenia związane z urządzeniem	3 (12,5)	24
Zaburzenia układu nerwowego				
Schulz 2025	106,7 (64,1)	Ból głowy	1 (4,2)	24
		Drgawki	0 (0,0)	24
Zaburzenia serca				
Schulz 2025	106,7 (64,1)	Arytmia	0 (0,0)	24
Zaburzenia naczyniowe				
Schulz 2025	106,7 (64,1)	Rumień	0 (0,0)	24
Zaburzenia żołądka i jelit				
Schulz 2025	106,7 (64,1)	Wymioty	5 (20,8)	24
		Nudności	2 (8,3)	24
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Schulz 2025	106,7 (64,1)	Gorączka	4 (16,7)	24
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)				
Schulz 2025	106,7 (64,1)	Wyciek z urządzenia	2 (8,3)	24

14.4. Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem – pacjentolata

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem wynosiła 13,40 na 100 pacjentolat, a najczęściej występowały zdarzenia o 2. stopniu nasilenia.

Wśród zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem najczęściej występowała gorączka ze wskaźnikiem 7,68 na 100 pacjentolat.

Szczegółowe wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 82.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem skorygowana czasem leczenia

Badanie	OBS, średnia (SD) [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
			Częstość występowania zdarzeń na 100 pacjentolat	N
Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem ogółem				
Schulz 2025	106,7 (64,1)	Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem ogółem	13,40	24
		Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem w 2. stopniu nasilenia	11,25	24
		Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem w 3. stopniu nasilenia	0,18	24
		Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem w 4. stopniu nasilenia	1,96	24
Zakażenia i zarażenia				
Schulz 2025	106,7 (64,1)	Zakażenia związane z urządzeniem	0,54	24
Zaburzenia układu nerwowego				
Schulz 2025	106,7 (64,1)	Drgawki	1,07	24
		Ból głowy	0,18	24
Zaburzenia serca				
Schulz 2025	106,7 (64,1)	Arytmia	0,54	24
Zaburzenia naczyniowe				
Schulz 2025	106,7 (64,1)	Rumień	0,36	24
Zaburzenia żołądka i jelit				
Schulz 2025	106,7 (64,1)	Wymioty	1,79	24
		Nudności	0,89	24
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Schulz 2025	106,7 (64,1)	Gorączka	7,68	24

Badanie	OBS, średnia (SD) [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
			Częstość występowania zdarzeń na 100 pacjentolat	N
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)				
Schulz 2025	106,7 (64,1)	Wyciek z urządzenia	0,36	24

14.5. Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem zakończone hospitalizacją - pacjentolata

Wśród zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem 3,39 na 100 pacjentolat zakończyło się hospitalizacją. Podobna liczba zdarzeń dotyczyła przypadków w 2. i 4. stopniu nasilenia.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do hospitalizacji (w przeliczeniu na 100 pacjentolat) były wymioty (1,07) oraz gorączka (0,89).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 83.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związane z badanym lekiem zakończonych hospitalizacją skorygowana czasem leczenia

Badanie	OBS, średnia (SD) [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
			Częstość występowania zdarzeń na 100 pacjentolat	N
Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem ogółem				
Schulz 2025	106,7 (64,1)	Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem ogółem	3,39	24
		Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem w 2. stopniu nasilenia	1,25	24
		Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem w 3. stopniu nasilenia	0,18	24
		Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem w 4. stopniu nasilenia	1,96	24
Zakażenia i zarażenia				
Schulz 2025	106,7 (64,1)	Zakażenia związane z urządzeniem	0,54	24
Zaburzenia układu nerwowego				
Schulz 2025	106,7 (64,1)	Ból głowy	0,18	24

Badanie	OBS, średnia (SD) [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
			Częstość występowania zdarzeń na 100 pacjentolat	N
		Drgawki	0	24
Zaburzenia serca				
Schulz 2025	106,7 (64,1)	Arytmia	0	24
Zaburzenia naczyniowe				
Schulz 2025	106,7 (64,1)	Rumieńce	0	24
Zaburzenia żołądka i jelit				
Schulz 2025	106,7 (64,1)	Wymioty	1,07	24
		Nudności	0,36	24
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Schulz 2025	106,7 (64,1)	Gorączka	0,89	24
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)				
Schulz 2025	106,7 (64,1)	Wyciek z urządzenia	0,36	24

15. Długoterminowa ocena bezpieczeństwa cerliponazy alfa na podstawie badań 190-501, 190-502 i 190-504

Profil długoterminowego bezpieczeństwa stosowania CER przedstawiono na podstawie wyników trzech badań 190-501, 190-502 i 190-504.



Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- zdarzenia niepożądane;
- ciężkie zdarzenia niepożądane
- zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem¹⁷;
- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem;
- zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania;

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

15.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

Wyniki badań 190-501, 190-502 oraz 190-504 dotyczących bezpieczeństwa leczenia CER wykazały, że terapia była na ogół dobrze tolerowana u dzieci chorych na CLN2. Spośród wszystkich uczestników tych badań tylko 1 (2,1%) chory w badaniu 190-504 przerwał leczenie z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego. Nie odnotowano przypadków zmniejszenia dawki z powodu zdarzeń niepożądanych, 



¹⁷ Związek zdarzenia niepożądanego z badanym lekiem został oceniony przez lekarza.

W badaniu 190-504 zgłoszono 1 (2,1%) przypadek zgonu w wyniku epizodu dystonicznego opornego na leczenie. W ocenie badacza zdarzenie to nie było związane z CER ani urządzeniem dokomorowym.

Dodatkowo, w badaniu 190-501 odnotowano 1 (2,7%) przypadek zgonu u 9-letniej dziewczynki, której rodzina podjęła decyzję o zakończeniu leczenia CER i wdrożeniu opieki paliatywnej. Zarówno lekarz, jak i firma BioMarin uznali, że progresja choroby nie była związana ze stosowaniem CER.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

Badanie (publikacja)	OBS, średnia (SD)	Punkt końcowy	CER					
			Chorzy z badania 190-501		Chorzy z badania 190-502		Chorzy z badania 190-504	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
190-501, 190-502, 190-504 (NICE 2024)		Zdarzenia niepożądane ogółem	24 (64,9)	37	25 (92,6)	27	21 (43,8)	48
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki	0 (0,0)	37	0 (0,0)	27	0 (0,0)	48
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do czasowego przerwania leczenia	5 (13,5)	37	1 (3,7)	27	9 (18,8)	48
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do całkowitego przerwania leczenia	0 (0,0)	37	0 (0,0)	27	1 (2,1)	48
		Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	17 (45,9)	37	15 (55,6)	27	16 (33,3)	48
		Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki	0 (0,0)	37	0 (0,0)	27	0 (0,0)	48
		Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do czasowego przerwania leczenia	4 (10,8)	37	0 (0,0)	27	7 (14,6)	48
		Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do całkowitego przerwania leczenia	0 (0,0)	37	0 (0,0)	27	1 (2,1)	48

Badanie (publikacja)	OBS, średnia (SD)	Punkt końcowy	CER					
			Chorzy z badania 190-501		Chorzy z badania 190-502		Chorzy z badania 190-504	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
190-501, 190-502, 190-504 (NICE 2024)		Zgony	1 (2,7)	37	0 (0,0)	27	1 (2,1)	48

15.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u znacznego odsetkach chorych we wszystkich trzech badaniach: 45,9% w badaniu 190-501, 55,6% w badaniu 190-502 oraz 33,3% w badaniu 190-504. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dane przedstawiono poniżej.

Badanie (publikacja)	OBS, średnia (SD)	Punkt końcowy	CER					
			Chorzy z badania 190-501		Chorzy z badania 190-502		Chorzy z badania 190-504	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
190-501, 190-502, 190-504 (NICE 2024)		Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	17 (45,9)	37	15** (55,6)	27	16*** (33,3)	48

Badanie (publikacja)	OBS, średnia (SD)	Punkt końcowy	CER					
			Chorzy z badania 190-501		Chorzy z badania 190-502		Chorzy z badania 190-504	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N

**u 15 chorych odnotowano 26 ciężkich zdarzeń niepożądanych

***u 16 chorych zareportowano 45 ciężkich zdarzeń niepożądanych

[illegible]

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 88.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem

Badanie (publikacja)	OBS, średnia (SD)	Punkt końcowy	CER					
			Chorzy z badania 190-501		Chorzy z badania 190-502		Chorzy z badania 190-504	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
190-501, 190-502, 190-504 (NICE 2024)		Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem ogółem	11 ■ (29,7)	37	16 (59,3)	27		
190-504 (NICE 2024)								

[illegible]

[illegible]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



15.5. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

Prospektywny dobór zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania opierał się na wynikach badań nieklinicznych, znanych działaniach innych terapii enzymatycznych oraz przeglądzie literatury dotyczącej zdarzeń niepożądanych związanych z dokomorowymi systemami podawania.

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi szczególnego zainteresowania były zdarzenia występujące w czasie i bezpośrednio po infuzji. Najwięcej tych zdarzeń zareportowano u chorych w badaniu 190-502 (70,4% chorych), a najmniej w badaniu 190-504 (29,2% chorych). Równie częste były zdarzenia związane z urządzeniem dokomorowym: 51,4% chorych w badaniu 190-501, 20,8% chorych w badaniu 190-504 oraz 11,1% chorych w badaniu 190-502.

W badaniu 190-502 najczęściej odnotowywano stan padaczkowy (14,8% chorych) oraz nieoczekiwane szybkie pogorszenie wyniku w skali CLN2 (7,4% chorych). Natomiast w badaniu 190-504 najczęściej występowało zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (6,3% chorych). W żadnym badaniu nie wystąpiło wodogłowie.

W poniższej tabeli przedstawiono dane.

Tabela 90.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania

Badanie (publikacja)	OBS, średnia (SD)	Punkt końcowy	CER					
			Chorzy z badania 190-501		Chorzy z badania 190-502		Chorzy z badania 190-504	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
Zdarzenia szczególnego zainteresowania ogółem								
190-501, 190-502, 190-504 (NICE 2024)		Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania występujące w czasie i bezpośrednio po infuzji ogółem	15 (40,5)	37	19 (70,4)	27	14 (29,2)	48
		Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania związane z urządzeniem dokomorowym	19 (51,4)	37	3 (11,1)	27	10 (20,8)	48
		Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania związane z zdarzeniami sercowo-naczyniowymi	0 (0,0)	37	3 (11,1)	27	0 (0,0)	48
		Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania związane z nadwrażliwością	0 (0,0)	37	7 (25,9)	27	4 (8,3)	48
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze								
190-501, 190-502, 190-504 (NICE 2024)		Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	1 (2,7)	37	0 (0,0)	27	3 (6,3)	48

Badanie (publikacja)	OBS, średnia (SD)	Punkt końcowy	CER					
			Chorzy z badania 190-501		Chorzy z badania 190-502		Chorzy z badania 190-504	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
190-501, 190-502, 190-504 (NICE 2024)		Stan padaczkowy ogółem	1 (2,7)	37	4 (14,8)	27	2 (4,2)	48
190-501, 190-502, 190-504 (NICE 2024)		Wodogłowie	0 (0,0)	37	0 (0,0)	27	0 (0,0)	48
Badania diagnostyczne								
190-502 (NICE 2024)		Nieoczekiwane szybkie pogorszenie wyniku w skali CLN2	b/d	37	2 (7,4)	27	b/d	48

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

15.6. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 64,9% chorych uczestniczących w badaniu 190-501. Do najczęstszych należały: [REDACTED]

[REDACTED] Zdarzenia niepożądane w ≥ 3 . stopniu nasilenia wystąpiły u 37,8% chorych.

Wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 92.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS, średnia (SD) [tyg.]	Punkt końcowy	CER Chorzy z badania 190-501	
			n (%)	N
190-501 (NICE 2024)		Zdarzenia niepożądane ogółem	24 (64,9)	37
		Zdarzenia niepożądane w ≥ 3. stopniu nasilenia	14 (37,8)	37
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
190-501 (NICE 2024)				
		Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	1* (2,7)	37
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
190-501 (NICE 2024)				

16. Ocena bezpieczeństwa stosowania urządzenia dokomorowego na podstawie badania *Fote 2025*

Bezpieczeństwo CER oceniono na podstawie retrospektywnego badania *Fote 2025*.

W badaniu przedstawiono doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa stosowania urządzenia dokomorowego podczas leczenia CER w zakresie:

- profilu bezpieczeństwa ogółem;
- czasu do pierwszego dodatniego posiewu;
- częstości występowania dodatniego posiewu.

W badaniu *Fote 2025* analizowano dane 16 dzieci z chorobą CLN2 leczonych CER w kontekście występowania dodatnich posiewów płynu mózgowo-rdzeniowego oraz związanych z nimi zdarzeń klinicznych. Płyn mózgowo-rdzeniowy był rutynowo pobierany do analizy przy każdej infuzji CER. Średnio chorzy mieli wykonane 112 (IQR: 12; 146) posiewów oraz byli obserwowani przez 1 549 (IQR: 323; 2 000) dni w trakcie okresu badania.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

16.1. Profil bezpieczeństwa

Łącznie odnotowano 9 zdarzeń niepożądanych u 7 (43,8%) chorych. Wymiana urządzenia wraz z antybiotykoterapią była konieczna u 3 chorych (4 przypadki dodatniego posiewu). Najczęstszym drobnoustrojem izolowanym z dodatnich posiewów był *C. acnes*, który w większości przypadków charakteryzował się niską zjadliwością i nie był związany z objawami klinicznymi ani koniecznością interwencji. U 5 (31,3%) chorych z nawracającymi dodatnimi posiewami *C. acnes* nie było konieczne ani zastosowanie antybiotyków, ani wymiana urządzenia.

Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości dodatnich posiewów ani zakażeń *C. acnes* pomiędzy chorymi, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane, a tymi, u których ich nie obserwowano.

W poniższej tabeli przedstawiono dane.

Tabela 93.
Profil bezpieczeństwa związany z urządzeniem dokomorowym

Badanie	OBS, mediana* (IQR) [dni]	Punkt końcowy		CER	
				n (%)	N
Profil bezpieczeństwa ogółem					
Fote 2025	651 (77; 1 308)	Zdarzenia niepożądane ogółem**		7*** (43,8)	16
		Co najmniej jeden dodatni posiew^		11 (68,8)	
		Dodatni posiew	Wymiana urządzenia dokomorowego oraz antybiotykoterapia	3^^ (18,8)	
			Antybiotykoterapia dokanałowa (bez wymiany urządzenia dokomorowego)	1 (6,3)	
			Bez antybiotykoterapii oraz bez usuwania urządzenia dokomorowego	7& (43,8)	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
Fote 2025	651 (77; 1 308)	Zakażenie <i>Cutibacterium acnes</i> &&		6 (37,5)	16
		Ropny płyn mózgowo-rdzeniowy		1 (6,3)	
Zaburzenia układu nerwowego					
Fote 2025	651 (77; 1 308)	Ból głowy po infuzji		1 (6,3)	16
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
Fote 2025	651 (77; 1 308)	Gorączka		4 (25,0)	16
Procedury medyczne i chirurgiczne					
Fote 2025	651 (77; 1 308)	Wymiana urządzenia		3 (18,8)	16

*czas od założenia urządzenia dokomorowego do wystąpienia zdarzenia

**zdefiniowane jako konieczność wymiany urządzenia dokomorowego lub objawy zakażenia, tj. gorączka i ból głowy

***u 7 chorych odnotowano 9 zdarzeń niepożądanych, co odpowiada częstości 0,14 (95% CI: 0,13; 0,15) zdarzeń rocznie

^najczęściej hodowanym drobnoustrojem był *C. acnes*, powszechny mikroorganizm kolonizujący skórę, zwłaszcza obszary bogate w sebum i mieszki włosowe;

^^łącznie u 3 chorych (u których wymieniono urządzenie dokomorowe oraz zastosowano antybiotykoterapię) wykonano 4-krotnie wymianę urządzenia wraz z antybiotykoterapią; w 2 przypadkach stwierdzono liczne dodatnie posiewy *C. acnes* oraz objawy tj. gorączka, nudności, wymioty; w jednym przypadku wyhodowano *S. aureus*, a w jednym – dwa kolejne dodatnie posiewy *S. epidermidis* z istotną pleocytozą PMR, natomiast wśród chorych u których zastosowano antybiotykoterapię dokanałowo (bez wymiany urządzenia) zareportowano łącznie 3 przypadki dodatnich posiewów: 2 przypadki *C. acnes* oraz 1 przypadek *S. capitis* i *S. epidermidis*; antybiotykoterapia została zastosowana łącznie z infuzją CER. Jeden chory przeszedł wymianę urządzenia w wywiadzie z powodu zakażenia *C. acnes* w związku z tym podczas infuzji podawano również wankomycynę dokanałowo. U drugiego chorego urządzenie zostało zrewidowane po utracie dostępu, a z końcówki wyhodowano *C. acnes*, w związku z powyższym podczas kolejnych wlewów stosowano antybiotyki dokanałowe

&w tym u 5 (31,3%) chorych z licznymi dodatnimi posiewami *C. acnes*; 5 chorych z zakażeniem o niskiej zjadliwości *C. acnes* miało okresowo dodatnie posiewy przez dłuższy czas, a u 4 z nich występowały okresy kolejnych dodatnich posiewów, natomiast u jednego naprzemiennie dodatnie i ujemne. Chorzy pozostawali bezobjawowi, a posiewy uległy samoistnemu wyjałowieniu, dlatego uznano je za zakażenie niewirulentne

&&zakażenia *C. acnes* stanowiło 73% dodatnich posiewów

16.2. Czas do pierwszego dodatniego posiewu

Czas od pierwszej infuzji do pierwszego dodatniego posiewu wynosił średnio 688 dni, natomiast czas od wszczepienia urządzenia dokomorowego do pierwszego dodatniego posiewu *C. acnes* wynosił 0,9 lat.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 94.
Czas do wystąpienia pierwszego dodatniego posiewu

Badanie	OBS, średnia (IQR) [dni]	Punkt końcowy	CER	
			Średnia (95% CI)	N
Czas do pierwszego dodatniego posiewu				
Fote 2025	1 549 (323; 2 000)	Czas od pierwszej infuzji do pierwszego dodatniego posiewu [dni]	688 (402; 935)	16
		Czas od wszczepienia zbiornika dokomorowego do pierwszego dodatniego posiewu <i>C. acnes</i> [lata]	0,9 (b/d)*	

*średni wiek przy pierwszym posiewie wynosił 12,4 r.ż.

16.3. Częstość występowania dodatniego posiewu

Nie wykazano istotnych różnic w rocznej częstości dodatnich posiewów pomiędzy chłopcami a dziewczynkami ($p=0,347$), natomiast wiek stanowił istotny czynnik ryzyka.

Dzieci w wieku ≥ 11 lat miały 4,31-krotnie wyższe ryzyko wystąpienia dodatniego posiewu w porównaniu z chorymi młodszymi (<11 . r.ż.) (95% CI: 2,39; 7,77; $p<0,05$), którzy jednocześnie charakteryzowali się istotnie wyższym skumulowanym prawdopodobieństwem przeżycia wolnego od tego zdarzenia w całym okresie obserwacji.

W grupie 11 chorych z dodatnimi posiewami zastosowany sposób postępowania nie wpływał istotnie na roczną częstość ich występowania.

Poniżej przedstawiono wyniki, natomiast w załączniku 22.6 przedstawiono wykres.

Tabela 95.

Częstość występowania dodatnich posiewów w podziale na grupy

Badanie	OBS, średnia (IQR) [dni]	Populacja		CER	
				Roczna częstość dodatnich posiewów na chorego* (95% CI)	N
Częstość występowania dodatnich posiewów					
Fote 2025	1 549 (323; 2 000)	Ogółem		1,02 (0,57; 1,84)	16**
		Wiek przy pierwszym posiewie	<11 r.ż.	0,54 (0,33; 0,87)***	12
			≥11 r.ż.	2,33 (1,65; 3,28)***	4
		Płeć	Mężczyźni	0,85 (0,48; 1,51)^	10
			Kobiety	1,52 (0,52; 4,49)^	6
		Sposób postępowania	Obserwacja	1,17 (0,45; 3,04)^^	7
			Wymiana urządzenia	1,54 (1,02; 2,31)^^	3

*czas ekspozycji zdefiniowano jako okres od pierwszego wszczepienia urządzenia dokomorowego Ommaya® do pobrania ostatniej próbki, zsumowanych dla wszystkich chorych (w analizie podzbioru czas ekspozycji określono od daty otrzymania maksymalnego leczenia do pobrania ostatniej próbki)

** u 16 chorych wykonano łącznie 1 398 posiewów

***różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie, gdzie RR (95% CI): 4,31 (2,39; 7,77); p<0,001

^różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie, gdzie RR (95% CI): 1,80 (0,53; 6,14); p=0,347

^^różnica między grupami nie była istotna statystycznie, gdzie RR (95% CI): 1,31; 0,47; 3,72); p=0,607

17. Ocena bezpieczeństwa na podstawie badania *Whiteley 2026*

Bezpieczeństwo CER oceniono na podstawie badania jednośrodkowego *Whiteley 2026*. Jest to retrospektywne, jednoramienne badanie obserwacyjne, przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

W badaniu oceniono profil bezpieczeństwa stosowania CER w zakresie reakcji związanych z infuzją.

W badaniu przeanalizowano dane 31 chorych na CLN2 leczonych w Szpitalu Great Ormon Street w Londynie od 2014 r. do 2024 r. Chorzy stosowali CER podawany dokomorowo. W czasie 10 lat zastosowano łącznie ok. 2 705 infuzji.

Wyniki przedstawiono w poniższym podrozdziale.

17.1. Reakcje związane z infuzją

Reakcje związane z infuzją odnotowano u 11 (35,5%) chorych. W większości przypadków miały one charakter łagodny lub umiarkowany i były skutecznie kontrolowane za pomocą standardowego leczenia objawowego oraz premedykacji.

U 5 (16,1%) chorych z nawracającymi lub bardziej nasilonymi reakcjami konieczne było rozszerzenie schematu premedykacji o dodanie GKS, co poprawiło tolerancję kolejnych infuzji i umożliwiło kontynuację terapii. U 3 z nich próby redukcji lub odstawienia GKS prowadziły do nawrotu objawów, co wymagało dalszej indywidualizacji ich dawkowania.

U 1 (3,2%) chorego wystąpiła ciężka reakcja anafilaktyczna, objawiająca się uogólnioną pokrzywką, obrzękiem twarzy oraz tachykardią. Zdarzenie to zostało skutecznie opanowane, co umożliwiło kontynuację leczenia przy zmodyfikowanym schemacie premedykacji.

W żadnym przypadku nie zaistniała konieczność trwałego przerwania enzymatycznej terapii zastępczej z powodu zdarzeń niepożądanych.

W poniższej tabeli przedstawiono dane.

Tabela 96.
Profil bezpieczeństwa – reakcje związane z infuzją

Badanie	OBS	Punkt końcowy	CER	
			n (%)	N
Profil bezpieczeństwa ogółem				
Whiteley 2026	10 lat	Co najmniej jedna reakcja związana z infuzją	11 (35,5)	31
		Reakcje związane z infuzją o nasileniu łagodnym leczone tylko lekami przeciwgorączkowymi/ przeciwhistaminowymi	5 (16,1)	
		Nawracające lub bardziej nasilone reakcje związane z infuzją	5 (16,1)*	
		Konieczność trwałego przerwania enzymatycznej terapii zastępczej	0 (0,0)	
		Hospitalizacja wykraczająca poza obserwację	0 (0,0)	
Zaburzenia układu immunologicznego				
Whiteley 2026	10 lat	Ciężka reakcja anafilaktyczna	1 (3,2)**	31
Zaburzenia układu nerwowego				
Whiteley 2026	10 lat	Mioklonie	1 (3,2)	31
Zaburzenia żołądka i jelit				
Whiteley 2026	10 lat	Wymioty	4 (12,9)^	31
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Whiteley 2026	10 lat	Pokrzywka	2 (6,5)	31
		Bładość	1 (3,2)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Whiteley 2026	10 lat	Gorączka	8 (25,8)^	31

*w związku z tym, że chorzy nie reagowali w pełni na standardową premedykację, włączono GKS jako element leczenia przed infuzyjnego. Leczenie to poprawiło tolerancję infuzji i zmniejszyło częstość występowania reakcji związanych z infuzją

**około 3 godz. od rozpoczęcia infuzji u chorego rozwinęła się uogólniona pokrzywka, obrzęk twarzy oraz tachykardia. U chorego dwukrotnie podano infuzje częściowe; wszystkie pozostałe infuzje zostały zakończone po zastosowaniu dodatkowego leczenia i/lub krótkich przerw do czasu ustąpienia objawów. Począwszy od 14. infuzji chory był leczony zgodnie ze standardową premedykacją oraz dożylnym hydrokortyzonem w dawce 2,0 mg/kg podawanym przed infuzją oraz w połowie jej trwania. Nie wystąpiły kolejne epizody anafilaksji, a chory kontynuował terapię bez nawrotu reakcji związanej z infuzją. Po dwóch latach leczenia według tego samego schematu farmakologicznego chory pozostawał wolny od reakcji, w związku z czym hydrokortyzon był stopniowo odstawiany w trakcie kolejnych infuzji. Wkrótce potem chory zmienił ośrodek leczenia, dlatego nie ma możliwości oceny, czy długoterminowo konieczne było dalsze stosowanie GKS

^5 chorych, u których wystąpiła gorączka lub wymioty, leczono objawowo w postaci doustnego ibuprofenu i/lub paracetamolu; u żadnego z tych chorych nie było konieczności intensyfikacji leczenia, hospitalizacji poza obserwacją ani przerwania leczenia CER

18. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka produktu leczniczego BRINEURA® przeprowadzono na podstawie informacji zawartych w dokumencie *Assessment report* wydanym przez EMA w 2017 roku. Należy podkreślić, że od czasu publikacji *EMA EPAR 2017* zakończono dwa badania kliniczne: 190-201/202 oraz 190-203. W związku z tym wiele wątpliwości zgłoszonych przez analityków EMA zostało w znacznym stopniu wyjaśnionych dzięki danym pochodzącym z długoterminowych wyników tych badań.

Ceroidolipofuscynozę neuronalną typu 2 należy do chorób ultrarzadkich, charakteryzujących się szybką progresją i wczesną śmiertelnością. Dotychczas nie istniała żadna terapia, która wpływałaby na spowolnienie postępu choroby. Cerliponaza alfa stanowi enzymatyczną terapię zastępczą, która w bezpośredni sposób może wpływać na progresję choroby, a tym samym na długość życia chorego.

Badania kliniczne wykazały skuteczność CER w leczeniu chorych na CLN2. Podczas 48-tygodniowego okresu obserwacji wykazano stabilizację w odniesieniu do progresji choroby ocenianej poprzez wskaźnik odpowiedzi na leczenie oraz redukcję wyniku w skali ML CLN2. Podczas podawania leku obserwowano tendencję w kierunku stabilizacji wyniku w ww. skali. Według analityków EMA nie odnotowano natomiast poprawy w ocenie funkcjonowania wzroku, częstości występowania drgawek, zmian parametrów ocenianych za pomocą badania MRI oraz jakości życia. Jednakże, zachowanie funkcji motorycznych oraz funkcji mowy uznaje się za najbardziej istotne z uwagi na wpływ na codzienne funkcjonowanie chorego. Ponadto, nie należy spodziewać się, iż terapia CER doprowadzi do przywrócenia utraconej tkanki mózgowej, a tym samym już utraconych funkcji życiowych i poprawy jakości życia. Jako największy sukces terapeutyczny należy przyjąć spowolnienie postępu choroby oraz stabilizację objawów. Dlatego też brak wyraźnych efektów leczenia nie oznacza nieskuteczności terapii względem chorych nieleczonych.

Warto w tym miejscu odnieść się do wyników z badania 190-201/202, świadczących jednoznacznie o korzystnym efekcie CER na funkcjonowanie wzroku, występowanie drgawek czy parametry MRI. Wyniki w skali MLV CLN2 oraz w pełnej wersji skali CLN2 wskazują na niewielkie zmiany względem wartości początkowych, a tym samym na skuteczność terapii. Natomiast wyniki parametrów MRI świadczą o braku znamiennych statystycznie zmian względem wartości początkowych, zatem o utrzymujących się parametrach mózgowych, tj. objętość całego mózgu, istoty szarej czy istoty białej.

Z uwagi na niewielkie rozpowszechnienie choroby, dowody odnoszące się do profilu bezpieczeństwa CER są stosunkowo ograniczone. Należy jednak zauważyć, że do momentu zakończenia badań 190-201/202 oraz 190-203, żaden z chorych nie przerwał leczenia ze względu na wystąpienie zdarzenia niepożądanego.

Uznaje się, iż terapia CER, z uwagi na mechanizm działania, powinna zostać rozpoczęta jak najwcześniej. Według opinii ekspertów, do leczenia powinni być kwalifikowani chorzy z rozpoznaniem CLN2, u których nie stwierdzono wystąpienia pierwszych objawów choroby, niezależnie od ich wieku. Szczególna uwaga powinna być skierowana w ocenie chorych poniżej 2. roku życia w badaniach porejestacyjnych oraz przedłużeniach badań 190-202 i 190-203, w odniesieniu do ryzyka wystąpienia nadwrażliwości/ reakcji anafilaktycznych, immunogenności, wodogłowia, zapalenia opon mózgowych¹⁸ czy kardiotoxyczności. Badań wymaga również grupa dzieci powyżej 8. roku życia, które nie uczestniczyły dotychczas w badaniach klinicznych.

Na podstawie dostępnych danych, nie wykazano wystąpienia nieakceptowalnych zdarzeń związanych ze stosowaniem leku w badanej populacji. Z uwagi na niewielkie rozpowszechnienie choroby, prowadzącej do przedwczesnego zgonu, dane z jednoramiennych badań klinicznych uznano za wystarczające do zarejestrowania produktu leczniczego BRINEURA® na zasadzie występowania szczególnych okoliczności. Zwrócono jednakże uwagę na następujące warunki, które musi spełnić wytwórca leku:

- regularne przedstawianie danych z trwającego badania 190-203, przeprowadzonego na co najmniej 10 chorych w wieku 0-18 lat, w ramach którego planowane jest włączenie co najmniej 5 chorych < 2. roku życia;
- przedstawienie zebranych oraz analizowanych danych porejestacyjnych w celu ścisłego monitorowania bezpieczeństwa leku, w szczególności w kontekście nadwrażliwości / reakcji anafilaktycznych, immunogenności, wodogłowia, zapalenia opon mózgowych czy kardiotoxyczności, a także innych zagrożeń związanych z prowadzeniem badań na niewielkiej populacji, podczas ograniczonego czasu trwania terapii oraz dotyczących dawkowania leku u najmłodszych chorych (< 2. roku życia).

¹⁸ W badaniach 190-203 i 190-201/202 nie odnotowano przypadków wystąpienia wodogłowia oraz zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

Rutynowe środki minimalizacji ryzyka przedstawiono w *Charakterystyce Produktu Leczniczego*.

Podsumowując, stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku BRINEURA® oceniono jako korzystny.

18.1. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ChPL BRINEURA®;
- EMA RMP 2023;
- FDA 2024;
- dane ze strony internetowej *ADRReports*;
- dane ze strony internetowej *WHO UMC*;
- dane ze strony internetowej *AEMS*.

18.1.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

18.1.1.1. Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Powikłania związane z urządzeniem

Produkt leczniczy BRINEURA® musi być podawany przy użyciu techniki aseptycznej w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia. U chorych leczonych produktem leczniczym BRINEURA® zaobserwowano zakażenia, w tym zakażenia podkliniczne i zapalenie opon mózgowych, związane z wyrobem podającym do komory mózgowej. Może występować zapalenie opon mózgowych z następującymi objawami: gorączka, ból głowy, sztywność karku, wrażliwość na światło, nudności, wymioty i zmiana stanu umysłowego. Próbkę płynu mózgowo-rdzeniowego należy rutynowo testować na obecność zakażeń podklinicznych związanych z wyrobem. W badaniach klinicznych podawano antybiotyki, wymieniano urządzenie podające do komory mózgowej i kontynuowano stosowanie produktu leczniczego BRINEURA®.

Przed każdą infuzją, osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny skontrolować skórę głowy pod kątem integralności skóry, aby upewnić się, że urządzenie podające do komory mózgowej nie ma usterek. Częste oznaki przecieków i usterek urządzenia to obrzęk, rumień skóry głowy, wynaczynienie płynu lub wybrzuszenia skóry głowy około lub powyżej urządzenia podającego do komory mózgowej. Jednak objawy te mogą występować również w kontekście zakażeń związanych z wyrobem.

Konieczna jest kontrola miejsca infuzji i drożności w celu wykrycia przecieków i (lub) usterek urządzenia podającego do komory mózgowej przed rozpoczęciem infuzji. Objawy przedmiotowe i podmiotowe zakażeń związanych z wyrobem mogą nie być oczywiste, dlatego próbki płynu mózgowo-rdzeniowego należy rutynowo testować na obecność zakażeń podklinicznych związanych z wyrobem. Może być konieczna konsultacja z neurochirurgiem w celu potwierdzenia integralności urządzenia. Podawanie produktu leczniczego BRINEURA® należy przerwać w przypadku awarii urządzenia. Urządzenie dostępne może wymagać wymiany przed kolejnymi infuzjami.

Degradacja materiału zbiornika urządzenia podającego do komory mózgowej następuje po długich okresach stosowania, zgodnie ze wstępnymi wynikami badań laboratoryjnych i jak obserwowano w badaniach klinicznych po około 4 latach stosowania. W dwóch przypadkach klinicznych, urządzenie podające do komory mózgowej nie wykazywało oznak uszkodzenia podczas infuzji. Jednak po usunięciu widoczna była degradacja materiału urządzeń i było to zgodne z badaniami laboratoryjnymi urządzenia podającego do komory mózgowej. Urządzenie podające wymieniano i chorzy wznawiali leczenie produktem leczniczym BRINEURA®. Wymianę urządzenia podającego należy rozważyć przed upływem 4 lat regularnego podawania produktu leczniczego BRINEURA®, jednak zawsze należy upewnić się, że urządzenie podające do komory mózgowej jest stosowane zgodnie z instrukcjami odpowiedniego producenta wyrobu medycznego. W przypadku powikłań związanych z urządzeniem podającym do komory mózgowej, patrz zalecenia producenta urządzenia na etykiecie. Należy zachować ostrożność u chorych ze skłonnością do powikłań w wyniku podawania produktów leczniczych do komór mózgowych, w tym chorych z wodogłowie obturacyjnym.

Monitorowanie kliniczne i laboratoryjne

Objawy czynności życiowych powinny być monitorowane w placówce opieki zdrowotnej przed rozpoczęciem infuzji, okresowo podczas infuzji i po zakończeniu infuzji. Po zakończeniu infuzji,

należy ocenić stan kliniczny chorego. Obserwacja może być konieczna przez dłuższy okres, jeżeli są ku temu wskazania kliniczne, zwłaszcza u chorych w wieku poniżej 3 lat.

Należy monitorować zapis EKG podczas infuzji u chorych z bradykardią, zaburzeniami przewodzenia albo z wadami strukturalnymi serca w wywiadzie, gdyż u niektórych chorych z chorobą CLN2 mogą wystąpić zaburzenia przewodzenia lub choroby serca. U chorych z czynnością serca w normie należy regularnie monitorować 12-kanalowy zapis EKG co 6 miesięcy.

Próbki płynu mózgowo-rdzeniowego należy rutynowo testować na obecność zakażeń podklinicznych związanych z wyrobem.

Reakcje anafilaktyczne

Podczas stosowania produktu leczniczego BRINEURA® zgłaszano reakcje anafilaktyczne. Należy podjąć odpowiednie środki ostrożności i umożliwić łatwy dostęp do pomocy medycznej podczas podawania produktu leczniczego BRINEURA®. Jeżeli wystąpią reakcje anafilaktyczne, infuzję należy natychmiast przerwać i rozpocząć odpowiednie postępowanie medyczne. Należy uważnie obserwować chorego w czasie i po infuzji. W przypadku wystąpienia anafilaksji należy zachować ostrożność przy ponownym podaniu.

Zawartość sodu i potasu

Produkt leczniczy zawiera 17,4 mg sodu w fiolce produktu leczniczego BRINEURA® i roztworu płuczącego, co odpowiada 0,87% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (39 mg) potasu na fiolkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od potasu”.

Dzieci i młodzież

Dostępne są ograniczone dane dotyczące chorych z zaawansowaną progresją choroby w momencie rozpoczęcia leczenia i nie są dostępne żadne dane kliniczne dotyczące dzieci w wieku poniżej 1 roku. U noworodków integralność bariery krew-mózg może być zaburzona. U dzieci poniżej 3 lat zwiększona ekspozycja na produkt leczniczy w strukturach obwodowych nie była wiązana z wyraźną zmianą profilu bezpieczeństwa.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Cerliponaza alfa jest rekombinowanym ludzkim białkiem. Ekspozycja ogólnoustrojowa jest ograniczona w wyniku podawania do komory mózgowej, zatem interakcje między cerliponazą alfa i lekami metabolizowanymi przez enzymy cytochromu *P450* są mało prawdopodobne.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak danych dotyczących stosowania cerliponazy alfa u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań nad wpływem cerliponazy alfa na rozród u zwierząt. Nie wiadomo, czy cerliponaza alfa może spowodować uszkodzenie płodu u kobiet w ciąży, ani czy może wpływać na zdolności rozrodcze. Kobiety w ciąży mogą przyjmować produkt leczniczy BRINEURA® tylko w przypadku wyraźnej konieczności.

Brak wystarczających danych dotyczących przenikania cerliponazy alfa/metabolitów do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Podczas leczenia produktem leczniczym BRINEURA® należy przerwać karmienie piersią.

Nie przeprowadzono badań wpływu cerliponazy alfa na płodność u ludzi lub zwierząt.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu cerliponazy alfa na zdolność prowadzenia i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

18.1.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Działania niepożądane były oceniane u 38 chorych z chorobą CLN2, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego BRINEURA® w badaniach klinicznych trwających do 309 tygodni lub w ramach doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu.

Najczęstsze (> 20%) działania niepożądane zaobserwowane podczas badań klinicznych produktu leczniczego BRINEURA® to gorączka, drgawki, małe stężenie białka w PMR, zmiany w zapisie EKG, wymioty, problemy z igłą, zakażenia związane z wyrobem i nadwrażliwość. Żaden z chorych nie musiał przerwać leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) oraz rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) działania niepożądane związane ze stosowaniem CER.

Tabela 97.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym BRINEURA®

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie związane z wyrobem*	Bardzo często
	Zapalenie opon mózgowych	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Bardzo często
	Reakcja anafilaktyczna	Często
Zaburzenia psychiczne	Drażliwość	Bardzo często
Zaburzenia układu nerwowego	Napady drgawek**, ból głowy, pleocytoza płynu mózgowo-rdzeniowego	Bardzo często
Zaburzenia serca	Bradykardia	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty	Bardzo często
	Zaburzenia żołądka i jelit	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, pokrzywka	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka***	Bardzo często
	Roztrzęsienie, podrażnienie w miejscu umieszczenia wyrobu medycznego	Często
Badania diagnostyczne	Zwiększone stężenie białka w PMR, nieprawidłowości zapisu EKG, zmniejszone stężenie białka w PMR	Bardzo często
Zgłoszenia dotyczące produktu	Usterki urządzenia: nieszczelne urządzenie, problem z igłą^, wadliwe działanie urządzenia	Bardzo często
	Niedrożność urządzenia^^, pęknięcie urządzenia	Często
	Przemieszczenie urządzenia^^^	Nieznana

**Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermis*

**atoniczne napady padaczkowe, drgawki kloniczne, upadki, padaczka, uogólnione napady toniczno-kloniczne, padaczka miokloniczna, napady częściowe, napady małe, napady drgawkowe, napady gromadne i status epilepticus

***gorączka obejmuje łącznie preferowane terminy „gorączka” i „wzrost temperatury ciała”

^przemieszczenie się igły infuzyjnej

^^zator przepływu w cewniku

^^^w badaniach klinicznych nie stwierdzono przemieszczenia urządzenia

18.1.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Drgawki

Drgawki są częstym i spodziewanym objawem choroby CLN2. W badaniach klinicznych u 31 (82%) spośród 38 chorych leczonych cerliponazą alfa wystąpiły zdarzenia, które można zaklasyfikować według systemu MedDRA jako drgawki. Najczęściej zgłaszane zdarzenia, którym towarzyszą drgawki, to napady padaczkowe, padaczka i uogólnione napady toniczno-kloniczne. Uznano, że 4% wszystkich przypadków drgawek były związane z cerliponazą alfa. Ich przebieg zawierał się w przedziale od łagodnego do ciężkiego, stopień 1-4 wg CTCAE. Drgawki ustały po zastosowaniu standardowych środków przeciwdrgawkowych i nie spowodowały przerwania stosowania produktu leczniczego BRINEURA®.

Nadwrażliwość

Reakcje alergiczne zaobserwowano u 19 (50%) spośród 38 chorych przyjmujących produkt leczniczy BRINEURA®. Ciężkie (stopień 3 wg CTCAE) reakcje alergiczne wystąpiły u 6 chorych. U żadnego z tych chorych nie przerwano leczenia. Reakcje alergiczne zaobserwowano u 5 (63%) z 8 chorych w wieku < 3 lat w porównaniu do 14 (47%) z 30 chorych w wieku ≥ 3 lat. Najczęstsze objawy obejmowały gorączkę z wymiotami, pleocytozę lub drażliwość, które są niezgodne z klasyczną nadwrażliwością pochodzenia immunologicznego. Te reakcje niepożądane zaobserwowano podczas infuzji lub w czasie 24 godzin po zakończeniu infuzji. Nie wpływały one na leczenie. Objawy ustąpiły z czasem lub po podaniu leków przeciwgorączkowych, przeciwhistaminowych i (lub) glikokortykosteroidów.

Immunogenność

Bardzo często wykrywano przeciwciała przeciwlekowe (ADA) w surowicy krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym. Nie stwierdzono wpływu ADA na farmakokinetykę, skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania. Jednak dane są ograniczone.

18.1.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie *EMA RMP 2023*

Według danych przedstawionych w dokumencie *EMA RMP 2023*, do istotnych zidentyfikowanych zagrożeń związanych ze stosowaniem produktu leczniczego BRINEURA® należą: reakcje nadwrażliwości (w tym reakcje anafilaktyczne), problemy z urządzeniem (zakażenie/ blokada/ przemieszczenie/ degradacja urządzenia), niepożądane reakcje polekowe związane z drgawkami. Do istotnych potencjalnych zagrożeń należą:

immunogenność, zdarzenia sercowe/ bradykardia, zapalenie opon mózgowych i wodogłowie. Wskazano brak danych w zakresie: długoterminowego bezpieczeństwa i tolerancji, stosowania w ciąży i podczas laktacji, u chorych < 2 r.ż., u chorych > 8 r.ż. oraz u chorych z zaawansowaną postacią CLN2.

18.1.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA 2024

W dokumencie FDA wydanym w 2024 roku wskazano na następujące szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności związane ze stosowaniem CER:

- reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja;
- zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i inne zakażenia związane z urządzeniami dostępu dokomorowego;
- powikłania związane z urządzeniami do dostępu dokomorowego;
- działania niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego;
- reakcje związane z infuzją.

Jako najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (występujące u $\geq 8\%$ chorych) przy stosowaniu CER wskazano: gorączkę, nieprawidłowości w EKG, zmniejszone stężenie białka w płynie mózgowo-rdzeniowym, wymioty, drgawki, powikłania związane z urządzeniem, nadwrażliwość, zwiększone stężenie białka w płynie mózgowo-rdzeniowym, krwaki, ból głowy, drażliwość, pleocytozę, zakażenia związane z urządzeniem, bradykardię, uczucie roztrzęsienia i niedociśnienie.

18.1.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z baz ADRReports, WHO UMC i AEMS

Na stronach internetowych ADRReports, WHO UMC oraz AEMS odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania cerliponazy alfa. Informacje zamieszczone na tych stronach internetowych **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W bazach ADRReports, WHO UMC oraz AEMS najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii: zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia ogólne i stany w miejscu

podania, zakażenia i zarażenia pasożytnicze oraz zgłoszenia związane z wadliwością produktu. W bazach *ADRReports* i *AEMS* dodatkowo, często występowały zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych, natomiast w bazie *WHO UMC* – zaburzenia żołądka i jelit.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 98.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych cerliponazą alfa

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
ADRReports (data zbierania danych: 03.05.2026 r.)	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	128
Zaburzenia układu nerwowego	170
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	137
Zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych	65
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	45
WHO UMC (data zbierania danych: 03.05.2026 r.)	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	120
Zaburzenia układu nerwowego	176
Zaburzenia żołądka i jelit	78
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	187
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	67
Baza AEMS (data zbierania danych w bazie: 05.05.2026 r.)	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	131
Zaburzenia układu nerwowego	197
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	205
Zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych	81
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	70

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych ze strony internetowej *ADRReports*, *WHO UMC* i *AEMS* [ADRReports 2026, WHO UMC 2026, AEMS 2026].

Dane wyszukiwania: 05.05.2026 r.

19. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań klinicznych z równoczesową grupą kontrolną, a wykonanie porównania z komparatorem możliwe było wyłącznie z uwzględnieniem danych z historycznej grupy kontrolnej (badanie 190-203, 190-201/202, MAA oraz Schulz 2025). Pomimo związanych z tym porównaniem ograniczeń, warto podkreślić, iż w każdym badaniu grupa kontrolna została dopasowana w stosunku 1:1 z uwzględnieniem najważniejszych czynników, tj. wieku chorego, początkowego wyniku w skali ML CLN2 przed rozpoczęciem leczenia oraz genotypu. Niemniej jednak, baza naturalnej historii choroby stanowiła największe dostępne źródło danych, a czas obserwacji w obu grupach był wystarczający, aby możliwe było wiarygodne porównanie ocenianej technologii z brakiem leczenia. W celu ograniczenia ryzyka błędu autorzy publikacji Schulz 2024 przeprowadzili analizy wspomagające, w tym dopasowanie chorych na poziomie indywidualnym oraz uwzględnienie zmiennych towarzyszących, które potwierdziły obserwowaną korzyść terapeutyczną. Warto podkreślić, że już w 2017 roku EMA, dysponując ograniczonym zakresem dostępnych danych z badania 190-201/202, uznała je za wystarczające do oceny skuteczności terapii CER, a obecnie dostępne, znacznie liczniejsze dowody potwierdzają te ustalenia, dostarczając spójnych i jednoznacznych wniosków dotyczących jej skuteczności [EMA EPAR 2017]. Według danych demograficznych przedstawionych w publikacjach kluczowe parametry, takie jak średnia/mediana wieku w momencie rozpoczęcia badania oraz wyniki w skali ML CLN2 w obu dopasowanych grupach były homogeniczne;
- na podstawie dostępnych danych niemożliwe było przeprowadzenie analizy profilu bezpieczeństwa terapii CER względem komparatora. Wnioski na temat profilu bezpieczeństwa badanej interwencji sformułowano na podstawie wyników badań jednoramiennych oraz informacji pochodzących od urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne;
- nie odnaleziono również przeglądów systematycznych oceniających interwencję badaną w populacji docelowej. Jednak wyniki odnalezionych badań obserwacyjnych

umożliwiających praktyczną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa CER u chorych z CLN2 potwierdzają wyniki badań eksperymentalnych;

- wnioskowanie na temat skuteczności oraz bezpieczeństwa CER możliwe było na podstawie wyników dla grupy chorych o niewielkiej liczebności. Niemniej jednak z uwagi na niską częstość występowania choroby oraz jej szybko postępujący charakter i śmiertelność w młodym wieku, nie należy tego uznać za znaczące ograniczenie analizy;
- zgodnie z informacjami przedstawionymi przez autorów publikacji *Schulz 2024* skala ML CLN2 ma pewne ograniczenia, ponieważ cechuje się niewielką czułością – poszczególna punktacja obejmuje szeroki zakres funkcji. Została jednak wybrana jako główny punkt końcowy skuteczności, ponieważ umożliwia obiektywną ocenę i porównanie wyników leczenia z danymi historycznymi;
- w badaniach eksperymentalnych 190-203 i 190-201/202 jako terapię wspomagającą (BSC) stosowano leki o zróżnicowanym mechanizmie działania, nacelowane na redukcję objawów choroby zidentyfikowanych u uczestników tych badań, a także stosowane w okresie około zabiegowym (związane prawdopodobnie z koniecznością wszczepiania urządzenia do komory mózgowej). Niektóre z tych leków nie są obecnie finansowane w Polsce w populacji docelowej. Jednakże warto zaznaczyć, iż w populacji chorych z CLN2 mogą być stosowane leki różnego rodzaju, indywidualnie dobierane do każdego przypadku. Zatem BSC podawane w ramach badania klinicznego, tj. wybór konkretnych substancji aktywnych należy uznać za przykładowy oraz reprezentatywny dla populacji docelowej, tym samym nie stanowi ono ograniczenia w niniejszej analizie. W przypadku badań dotyczących chorób ultrazadkowych, takich jak CLN2, w których jedyną możliwą opcją porównawczą jest zbiór interwencji składających się na leczenie wspomagające, taki sposób postępowania jest standardową praktyką. Ze względu na ograniczenia badawcze, niezwykle rzadko istnieje możliwość uwzględnienia w ramach badania klinicznego pełnego spektrum dostępnych opcji terapeutycznych wchodzących w skład BSC;
- nie odnaleziono dokładnych informacji na temat BSC stosowanego w grupach kontrolnych (kohorty z badania 190-901 oraz z bazy *DEM-CHILD*). Ponieważ jednak są to chorzy z historycznej grupy kontrolnej (opis naturalnego przebiegu choroby),

należy przyjąć, iż byli oni leczeni objawowo, a zatem otrzymywali oni zindywidualizowane BSC zgodnie z praktyką kliniczną w danym ośrodku.

20. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia CER względem BSC u chorych z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2 (CLN2).

Ocena skuteczności

W analizie przedstawiono wyniki z dwóch badań jednoramiennych eksperymentalnych 190-203 oraz 190-201/202, uzupełnione o wyniki badań obserwacyjnych. Dzięki dostępności danych dotyczących naturalnego przebiegu choroby (historyczna grupa kontrolna), możliwa była analiza porównawcza skuteczności klinicznej produktu leczniczego BRINEURA® względem dotychczas standardowo stosowanego leczenia objawowego (BSC). Dane porównano na podstawie wszystkich możliwych do zestawienia punktów końcowych (dane niedopasowane), jak również z zastosowaniem analizy par dopasowanych pod względem 2 oraz 3 czynników kluczowych w tej jednostce chorobowej, tj. wieku chorego, początkowego wyniku w skali CLN2 oraz genotypu.

Czas do wystąpienia progresji choroby

W badaniu 190-203 wykazano, że w porównaniu z historyczną grupą kontrolną zastosowanie CER jest związane z istotnym statystycznie obniżeniem o 91% ryzyka trwałej progresji CLN2, definiowanej jako pogorszenie o co najmniej 2 punkty lub uzyskanie wyniku 0 punktów w skali ML CLN2. Mediana czasu do progresji choroby nie została osiągnięta w grupie chorych leczonych CER, natomiast w grupie kontrolnej wyniosła 103 tygodnie [NICE 2024]. Z kolei w analizie populacji dopasowanej 1:1 z badania 190-201/202 wykazano, że ryzyko wystąpienia pogorszenia o 2 punkty lub wyniku 0 punktów w skali ML CLN2 było o 94% niższe wśród chorych leczonych CER niż w grupie z naturalnym przebiegiem choroby. Mediana czasu do wystąpienia tego zdarzenia była 5,3 razy dłuższa u chorych leczonych w badaniach 190-201/202 niż w grupie kontrolnej [NICE 2024].

Leczenie cerliponazą alfa wykazuje silny efekt terapeutyczny zarówno w zakresie funkcji motorycznych, jak i językowych u chorych z CLN2, co potwierdza wynik HR w populacji dopasowanych chorych z badania 190-201/202 wynoszący odpowiednio 0,02 i 0,11.

Wynik 0 punktów w skali ML CLN2 świadczy o najcięższym stadium choroby, które charakteryzuje się całkowitym brakiem mobilności oraz możliwości porozumiewania się przez chorego. W grupie chorych leczonych CER w badaniu 190-203, w porównaniu z historyczną grupą kontrolną, odnotowano istotnie statystycznie niższe ryzyko osiągnięcia 0 punktów

w skali ML CLN2 (HR = 0,00; 95% CI: 0,00; n/o). W okresie obserwacji żaden chory otrzymujący leczenie enzymatyczne nie osiągnął 0 punktów, co uniemożliwiło wyznaczenie czasu do osiągnięcia tego punktu końcowego. Dla porównania, w grupie kontrolnej mediana czasu do uzyskania 0 punktów wynosiła 163 tygodnie [NICE 2024]. W trwającym ok. 6 lat badaniu 190-201/202 u chorych otrzymujących leczenie CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną zaobserwowano istotnie statystycznie mniejsze prawdopodobieństwo uzyskania wyniku 0 punktów w skali ML CLN2 (HR=0,02; 95% CI: 0,00; 0,08).

Należy podkreślić, że w porównaniu z nieleczonymi chorymi zastosowanie CER wiązało się ze znamienym statystycznie spowolnieniem progresji choroby we wszystkich podgrupach wiekowych, przy czym chorzy rozpoczynający leczenie w młodszy wieku wykazywali wolniejszą progresję CLN2.

Częstość występowania progresji choroby

W 169. tygodniu badania 190-203 trwałe pogorszenie o ≥ 2 punkty lub wynik 0 punktów w skali ML CLN2 raportowano u 82,1% chorych z historycznej grupy kontrolnej w porównaniu z 16,7% chorych leczonych CER. Z kolei u starszych dzieci uczestniczących w badaniu 190-201/202 istotną statystycznie różnicę raportowano w 289. tygodniu obserwacji, przy czym brak progresji choroby odnotowano u 47,1% chorych otrzymujących CER w porównaniu do 6% chorych z historycznej grupy kontrolnej.

Tempo pogorszenia wyniku w skali ML CLN2

W badaniu 190-203 odnotowano istotne statystycznie spowolnienie tempa progresji choroby wśród chorych leczonych CER względem naturalnego przebiegu CLN2, o czym świadczy średnia różnica między grupami wynosząca 1,15 punktu. Średnie tempo pogorszenia wyniku w skali ML CLN2 względem wartości początkowych wyniosło 0,15 punktu na 48 tygodni w grupie chorych leczonych CER w porównaniu do 1,3 punktu na 48 tygodni w historycznej grupie kontrolnej. Należy podkreślić, że wśród chorych leczonych CER z najmłodszej podgrupy wiekowej (chorzy < 2 r.ż.) nie odnotowano pogorszenia wyniku w skali ML CLN2, co świadczy o kluczowym znaczeniu możliwie jak najwcześniejszego rozpoczęcia terapii.

W badaniu 190-201/202 również raportowano istotnie statystycznie spowolnienie tempa progresji choroby na korzyść grupy badanej, przy czym średnie tempo pogorszenia wyniku w skali ML CLN2 wyniosło 0,38 punktu na 48 tygodni w grupie chorych leczonych CER w porównaniu do 2,13 punktu na 48 tygodni w historycznej grupie kontrolnej.

Zmiana wyniku w skali ML CLN2

Na podstawie danych badania 190-203 stwierdzono, że chorzy leczeni CER wykazywali stabilność wyników w skali ML CLN2 od momentu rozpoczęcia badania do jego zakończenia. Odmienny przebieg choroby zaobserwowano w grupie kontrolnej, w której występowało wyraźne i postępujące pogorszenie wyników, co odzwierciedla naturalny przebieg CLN2 [NICE 2024].

W analizie całkowitej skali CLN2, obejmującej oprócz funkcji motorycznych i językowych również funkcje wzrokowe i drgawki, także odnotowano długoterminową stabilizację wyników wśród chorych leczonych cerliponazą alfa, co wskazuje na trwałe i wieloaspektowy efekt terapeutyczny w porównaniu do grupy kontrolnej z naturalnym przebiegiem choroby [NICE 2024].

Czas do wystąpienia objawów choroby

W podgrupie chorych z badania 190-203 z maksymalnym wynikiem w skali MLVS CLN2, oznaczającym brak objawów choroby w zakresie funkcji motorycznych, językowych, wzrokowych oraz drgawek wykazano pięciokrotne zmniejszenie ryzyka pogorszenia CLN2 w porównaniu z grupą kontrolną (HR=0,209; 95% CI: 0,059; 0,735). Mediana czasu do wystąpienia objawów choroby wynosiła 67 tygodni w historycznej grupie kontrolnej, podczas gdy w grupie chorych leczonych CER mediana nie została osiągnięta [NICE 2024]. Świadczy to o korzyściach terapeutycznych wynikających z możliwie najwcześniejszego rozpoczęcia leczenia cerliponazą alfa, które może przyczynić się do długoterminowej stabilizacji przebiegu choroby i zahamowania jej postępu już we wczesnych etapach klinicznych.

Czas do wystąpienia zgonu

Wśród chorych leczonych CER z badania 190-201/202 zaobserwowano istotnie statystycznie ryzyko zgonu niższe w porównaniu z naturalnym przebiegiem CLN2 (HR = 0,04; 95% CI: 0,00; 0,30). Mediana wieku zgonu w historycznej grupie kontrolnej wynosiła 10,4 lat. W grupie chorych leczonych enzymatyczną terapią zastępczą nie odnotowano przypadku zgonu, a średni wiek w chwili podania ostatniej dawki CER wynosił 10 lat. Spójne wyniki zaobserwowano w przypadku dopasowania grupy badanej i kontrolnej w stosunku 1:1 [NICE 2024]. Czas do wystąpienia zgonu stanowi jeden z najważniejszych punktów końcowych, bezpośrednio świadczących o wysokiej skuteczności leczenia cerliponazą alfa.

Uzupełniająca analiza skuteczności

W ramach uzupełniającej analizy skuteczności przedstawiono dodatkowe wyniki jednoramiennych badań eksperymentalnych oraz dane z badań typu RWE. Wyniki badań obserwacyjnych (*Schulz 2025, MAA, Gaur 2024, Guelbert 2024*) potwierdzają wnioski z badań eksperymentalnych, wykazując, że wysoka skuteczność leczenia cerliponazą alfa znajduje pełne odzwierciedlenie w rzeczywistej praktyce klinicznej.

W badaniu *Spaull 2024* oceniano spektrum oraz progresję zaburzeń ruchowych u dzieci z CLN2 leczonych CER w ramach enzymatycznej terapii zastępczej. Analiza wykazała, że najczęściej obserwowano ataksję i mioklonie, natomiast u ponad połowy chorych występowały również dystonia i spastyczność. Autorzy wskazali ponadto, że zastosowanie terapii enzymatycznej wiązało się ze spowolnieniem progresji zaburzeń ruchowych ocenianych w skali UBDRS.

Zmiany w obrazie MRI mózgu

Ceroidolipofuscynozę neuronalną typu 2 charakteryzuje się utratą objętości istoty szarej kory mózgowej, a mniejszy ubytek objętości mózgu wskazuje na wolniejszą progresję choroby. Podczas ostatniej oceny w badaniu 190-203 zaobserwowano średnie procentowe zmniejszenie całkowitej objętości istoty szarej kory mózgowej o 10,3% oraz całkowitej objętości mózgu o 3,5% względem wartości początkowych. Zbliżone wyniki zaobserwowano w badaniu 190-201/202, w którym średnia zmiana względem wartości wyjściowej wynosiła -9,7% w 49. tygodniu oraz -13,4% w 145. tygodniu badania. Na podstawie dostępnych danych można wnioskować, że leczenie CER związane jest ze stabilizacją progresji choroby.

Ocena etapu rozwojowego

Oceny etapu rozwojowego dokonano za pomocą zrewidowanego testu Denver służącego do identyfikacji zaburzeń poznawczych i behawioralnych oraz oceny etapów rozwoju u dzieci od urodzenia do 6. roku życia. Skala ocenia, jaki odsetek dzieci w danym wieku potrafi wykonać określone zadania w czterech obszarach: społecznym, motoryki małej, językowym oraz motoryki dużej. Wyższy wynik świadczy o lepszym rozwoju psychoruchowym dziecka. Porównanie wyników rozwojowych odpowiadających wiekowi biologicznemu względem wieku w chwili oceny dla czterech obszarów rozwoju ocenianych za pomocą zrewidowanego testu Denver w badaniu 190-203 wykazało, że:

- najmłodsi chorzy leczeni CER rozwijali się w tempie zgodnym z normą rozwojową;
- najstarsi chorzy wykazywali minimalny postęp rozwojowy lub jego całkowity brak;
- chorzy w średnim przedziale wiekowym osiągalni postęp, lecz w tempie wolniejszym niż norma rozwojowa [NICE 2024].

Ocena jakości życia

Trzy dostępne publikacje umożliwiły odniesienie się do klinicznej istotności wyników kwestionariuszy CLN2-QoL, PedsQL oraz EQ-5D uzyskanych w badaniach oceniających skuteczność leczenia CER [Due 2024, Gissen 2021, Specchio 2024]. Odnaleziono doniesienia dotyczące minimalnej istotnej klinicznie różnicy dla kwestionariusza CLN2-QoL, które dla części punktów końcowych (wynik ogólny oraz podskala dotycząca drgawek) wskazywały na istotną klinicznie korzyść z leczenia CER. W zwalidowanym kwestionariuszu CLN2-QoL minimalną istotną klinicznie zmianę ogółem określono jako 6,91 pkt. W badaniu 190-201 wykazano klinicznie istotną poprawę względem wartości początkowych wynoszącą 8,1 punktów w okresie 48 tygodni [Due 2024]. Natomiast w 289. tygodniu obserwacji odnotowano stabilizację jakości życia ze średnim wynikiem wynoszącym -0,6 punktów, co zostało dodatkowo potwierdzone wynikami uzyskanymi w programie MAA [NICE 2024].

Ze względu na brak danych dotyczących jakości życia u nieleczonych chorych z CLN2, wynikający m.in. z ultraradkiego charakteru choroby, porównanie wyników z naturalnym przebiegiem choroby nie było możliwe. Niemniej jednak kierunek zmian obserwowanych we wszystkich zastosowanych narzędziach oceny pozostaje zgodny z przewidywanym przebiegiem choroby. Zaobserwowano stabilność wyników w całym okresie obserwacji, a wszystkie dane wskazują na brak negatywnego wpływu leczenia CER na jakość życia chorych [NICE 2024].

Ocena bezpieczeństwa

Na podstawie dostępnych informacji niemożliwe było porównanie profilu bezpieczeństwa interwencji z komparatorem. Należy jednak mieć na uwadze, że nieleczona postać CLN2 charakteryzuje się bardzo ciężkim, szybko postępującym przebiegiem, prowadzącym do zgonu zazwyczaj przed 10. rokiem życia.

W badaniu 190-203 wszyscy chorzy doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, z czego większość raportowano w 1. lub 2. stopniu nasilenia. U 10 chorych wystąpiły zdarzenia niepożądane w 3. stopniu nasilenia. Wszyscy chorzy, u których raportowano wystąpienie ciężkiego zdarzenia niepożądanego, kontynuowali udział w badaniu. Nie odnotowano żadnych zgonów ani zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego przerwania leczenia.

U 78,6% chorych odnotowano wystąpienie zdarzenia niepożądanego związanego z badanym lekiem. Najczęściej zgłaszanymi były gorączka u 57,1% oraz reakcje nadwrażliwości u 28,6%

chorych. Nie stwierdzono wystąpienia zdarzeń niepożądanych 4. stopnia związanych z leczeniem.

U wszystkich chorych wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania, w tym ok. 36% chorych doświadczyło zdarzeń związanych z urządzeniem dokomorowym, ok. 21% chorych z układem sercowo-naczyniowym oraz ok. 71% chorych z nadwrażliwością. Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych związanych z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, wodogłowie oraz nieoczekiwanym szybkim pogorszeniem wyniku w skali CLN2.

W badaniach 190-201 oraz 190-202 nie wystąpił żaden przypadek zgonu, ani zdarzenie niepożądane prowadzące do całkowitego przerwania leczenia.

W okresie obserwacji wynoszącym 289 tygodni zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem wystąpiły u ok. 96% chorych, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądany związanym z badanym lekiem była gorączka [REDACTED], która wystąpiła u 45,8% chorych. Stosunkowo często obserwowano nadwrażliwość (41,7%), drgawki (37,5%) i wymioty (25,0%). Wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem odnotowano u blisko jednej trzeciej chorych, jednakże ustąpiły one po wprowadzeniu odpowiedniej terapii, nie wpływając na ciągłość leczenia CER. Do ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem należały: nadwrażliwość (29,2%), reakcja związana z infuzją oraz pleocytoza (po 4,2%).

Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa

Wyniki badań obserwacyjnych są zgodne z wynikami badań eksperymentalnych w zakresie profilu bezpieczeństwa leczenia.

W badaniu Schulz 2025 u ok. 67% chorych odnotowano wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądane związanego z badanym lekiem, a u ok. 29% chorych zdarzenie niepożądane zakończyło się hospitalizacją. Dodatkowo w badaniu nie wystąpił żaden przypadek zgonu, podczas gdy w dopasowanej kohorcie historycznej w analogicznym okresie zmarło 28,6% chorych.

Wyniki długoterminowych badań 190-501, 190-502 oraz 190-504 dotyczących bezpieczeństwa leczenia CER wykazały, że terapia była na ogół dobrze tolerowana i charakteryzowała się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa u chorych na CLN2. Spośród wszystkich uczestników tych badań tylko 1 (2,1%) chory w badaniu 190-504 przerwał leczenie z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego. Nie odnotowano przypadków zmniejszenia dawki z powodu zdarzeń niepożądanych, a większość zdarzeń miała łagodne lub umiarkowane nasilenie.

W badaniu *Whiteley 2026* oceniano częstość oraz charakter reakcji związanych z infuzją u chorych z CLN2 leczonych CER w warunkach jednego ośrodka. Należy podkreślić, że analiza obejmuje 10-letnie doświadczenie w stosowaniu infuzji CER, stanowiące istotny zbiór danych długoterminowych. Analiza wykazała, że działania niepożądane związane z podaniem leku były najczęściej łagodne i możliwe do kontrolowania przy zastosowaniu odpowiedniego monitorowania oraz premedykacji. Z kolei w publikacji *Fote 2025* analizowano postępowanie w przypadku dodatnich posiewów płynu mózgowo-rdzeniowego u pacjentów z CLN2 posiadających dokomorowe systemy infuzyjne do podawania leku. Autorzy wskazali, że większość dodatnich posiewów miała charakter kolonizacji o niskiej zjadliwości i nie wymagała wymiany urządzenia ani intensywnej antybiotykoterapii.

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa

W zakresie dodatkowej analizy bezpieczeństwa dla CER wykorzystano dane pochodzące z *ChPL BRINEURA®*, *FDA 2024*, *EMA RMP* oraz z *ADRReports 2026*, *AEMS 2026* i *WHO UMC 2026*.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi CER zgodnie z *ChPL BRINEURA®* były gorączka, drgawki, małe stężenie białka w PMR, zmiany w zapisie EKG, wymioty, problemy z igłą, zakażenia związane z urządzeniem i nadwrażliwość.

W bazach *ADRReports*, *WHO UMC* oraz *AEMS* najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii: zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zakażenia i zarażenia pasożytnicze oraz zgłoszenia związane z wadliwością produktu. W bazach *ADRReports* i *AEMS* dodatkowo odnotowano zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych, natomiast w bazie *WHO UMC* – zaburzenia żołądka i jelit.

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka leku BRINEURA® w populacji docelowej przeprowadzono na podstawie informacji zawartych w dokumencie *Assessment report* wydanym przez EMA w 2017 roku. Informacje zawarte w tym dokumencie wskazują na występowanie

udowodnionych korzyści terapeutycznych stosowania CER. Na podstawie dostępnych danych, nie wykazano występowania zdarzeń niepożądanych budzących istotne zastrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa. Z uwagi na niewielkie rozpowszechnienie choroby, prowadzącej do przedwczesnego zgonu, dane z jednoramiennych badań klinicznych uznano za wystarczające do zarejestrowania produktu leczniczego BRINEURA® na zasadzie występowania szczególnych okoliczności.

Stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku BRINEURA® oceniono jako korzystny

Wnioski

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 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.

Powyższe informacje wskazują, iż pozytywna decyzja refundacyjna pozwoliłaby na dostęp do jedyne, zarejestrowanego skutecznego leczenia w populacji chorych na ceroidolipofuscynozę neuronalną typu 2. Dlatego też, biorąc pod uwagę wszystkie dostępne dane, a także mając na uwadze względy etyczne, należy uznać za zasadne finansowanie BRINEURA® (cerliponazy alfa) w populacji docelowej.

21. Dyskusja

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

Na poziomie przeglądu systematycznego błąd systematyczny może być związany z publikacją danych lub z wybiórczym traktowaniem opublikowanych danych. Badania, w których uzyskane wyniki są istotne statystycznie mają większą szansę na: opublikowanie, szybkie opublikowanie, opublikowanie w języku angielskim, opublikowanie więcej niż raz, opublikowanie w bardziej znaczących czasopiśmie czy cytowanie w innych opracowaniach. Podstawowym sposobem na uniknięcie tego typu błędów systematycznych jest przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych. W wyniku przeszukania rejestrów badań klinicznych odnaleziono jedno nieopublikowane, zakończone badanie kliniczne 190-203, spełniające kryteria włączenia do analizy. Wyniki z tego badania zostały przedstawione na podstawie posteru Schulz 2024 oraz danych z dokumentów NICE 2024 [REDACTED]. Oceniono więc, że ryzyko wystąpienia błędu związanego z opóźnionym publikowaniem wyników badań (ang. *time lag bias*) lub błędu publikacji (ang. *publication bias*) jest bardzo niskie.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na poprawnie zaprojektowanych jednoramiennych badaniach eksperymentalnych 190-203 i 190-201/202. Badanie 190-201 było badaniem eskalacji dawki o 48-tygodniowym okresie obserwacji wraz z długookresowym przedłużeniem (190-202). Badanie długookresowe dotyczyło analizy wszystkich chorych którzy ukończyli pierwsze 48 tygodni badania, co umożliwiło ocenę utrzymywania się efektów terapeutycznych stosowania badanej interwencji w okresie około 6 lat. Natomiast badanie 190-203 przeprowadzono w populacji młodszych chorych (ok. 60% chorych poniżej 3. r.ż.). Wyniki z obu badań porównano z historyczną grupą kontrolną, z której chorych dopasowano pod względem najważniejszych czynników, tj. wieku, stopnia nasilenia choroby oraz genotypu, w związku z czym

porównywane grupy należy uznać za homogeniczne. Porównanie z historyczną grupą kontrolną uznano za zasadne (również przez analityków EMA) w związku ze specyfiką choroby [EMA EPAR 2017]. W przypadku choroby ultrazadkowej o wczesnej śmiertelności, szerokie rozprzestrzenienie geograficzne chorych oraz niewielka liczba lekarzy posiadających doświadczenie z chorobą uniemożliwia zaprojektowanie badania z grupą kontrolną o wysokiej liczebności. Dlatego też zbieranie danych w formie historycznego rejestru opisującego naturalny przebieg choroby, pozwala w pełniejszy sposób na opis profilu choroby, postępowania terapeutycznego oraz postępu choroby. Ponadto należy mieć na uwadze, iż skonstruowanie badania z grupą kontrolną placebo byłoby nieetyczne w przypadku rzadkiej choroby o bardzo złym rokowaniu i gwałtownym, przewidywalnym przebiegu, jaką jest CLN2. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest wysoka.

W raporcie uwzględniono zarówno eksperymentalne badania kliniczne, jak i badania obserwacyjne. Stwierdzono, iż dane uzyskane w badaniach klinicznych pokrywają się z wynikami przedstawionymi w badaniach obserwacyjnych, co pozwala wnioskować o ich wysokiej wiarygodności. W związku z tym wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako wysoka. W ocenianych w niniejszej analizie badaniach klinicznych uczestniczyli chorzy na CLN2 w pełnym zakresie stopnia progresji choroby (początkowy wynik w skali ML CLN2 wynosił od 1 do 6 punktów). W badaniu 190-203 uczestniczyło 5 chorych w wieku poniżej 2 lat. Warto zaznaczyć, że ze względu na coraz wcześniejsze rozpoznawanie chorób genetycznych, najmłodsza grupa dzieci najtrafniej reprezentuje populację chorych, którzy byłiby leczeni w przypadku wprowadzenia refundacji terapii CER. Ponadto ze względu na bardzo długi, trwający około 6 lat okres obserwacji w badaniu 190-201/202, dostępne są również dane dotyczące starszej grupy wiekowej, obejmującej dzieci powyżej 8. roku życia. Średni wiek chorych w momencie podania ostatniej dawki CER wynosił bowiem 10 lat, co pozwala na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii także w tej populacji. W raporcie uwzględniono wszystkie dostępne dane kliniczne dla interwencji badanej w populacji docelowej, dlatego też badana w analizie populacja może zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

W analizowanych badaniach uwzględniano populację chorych o zróżnicowanym doświadczeniu terapeutycznym w zakresie stosowania CER, obejmujące zarówno chorych wcześniej leczonych CER, jak i chorych rozpoczynających terapię CER po raz pierwszy. W analizie uwzględniono badanie rejestracyjne 190-201 wraz z jego długoterminowym przedłużeniem 190-202, stanowiącym kontynuację obserwacji tej samej kohorty chorych.

Badanie 190-201 obejmowało chorych wcześniej nieleczonych CER, natomiast jego przedłużenie umożliwiało ocenę długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa terapii.

W badaniu 190-203 zastosowano kryterium wykluczenia obejmujące wcześniejsze leczenie enzymatyczną terapią zastępczą w CLN2, a populacja tego badania nie nakłada się na populację badań 190-201/202.

W odniesieniu do kohorty MAA uwzględniono zarówno chorych po zakończeniu udziału w badaniach klinicznych CER, jak i chorych rozpoczynających leczenie w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej lub programu rozszerzonego dostępu, co wskazuje na częściowe nakładanie się populacji pomiędzy analizowanymi źródłami danych.

Do analizy włączono również badanie obserwacyjne *Schulz 2025*, obejmujące chorych leczonych poza badaniami klinicznymi. W pozostałych badaniach (np. *Gaur 2024*, *Guelbert 2024*) nie przedstawiono jednoznacznych informacji dotyczących wcześniejszego udziału chorych w badaniach klinicznych CER.

Dodatkowo ocenę długoterminowego bezpieczeństwa oparto na badaniach 190-501, 190-502 oraz 190-504. Badania 190-501 i 190-504 miały charakter porejestracyjny, natomiast w badaniu 190-502 wykluczono chorych uprzednio uczestniczących w badaniach klinicznych CER.

W niektórych chorobach rzadkich, takich jak CLN2, należy wziąć pod uwagę trudności w przeprowadzeniu badań eksperymentalnych o wysokiej jakości, stanowiących obecnie złoty standard badań klinicznych, tj. randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną. W sytuacji, w której liczebność chorych jest niewielka, a zebranie chorych jest utrudnione z uwagi na ograniczoną mobilność chorych, jak również z uwagi na szybko postępujący charakter choroby i wczesną śmiertelność, przeprowadzanie badań klinicznych z grupą kontrolną placebo, jest w dużym stopniu utrudnione oraz wydaje się wręcz wysoce nieetyczne. Również ze strony rodziców/opiekunów chorego dziecka, znacznie bardziej pożądane jest jak najszybsze wdrożenie, nawet potencjalnie skutecznej terapii, tak aby zapewnić choremu szansę na uzyskanie poprawy klinicznej. Należy bowiem pamiętać, że nie ma aktualnie żadnej innej opcji leczenia chorych na CLN2 niż CER. W związku z powyższym, dostępne badania kliniczne najczęściej konstruowane są jako badania jednoramienne lub uwzględniające historyczną grupę kontrolną [Augustine 2013].

Warto dodać, iż w przypadku badań klinicznych z grupą kontrolną placebo odnoszących się do populacji docelowej oraz ocenianej technologii, konieczne byłoby chirurgiczne założenie cewnika do infuzji do komory mózgowej u wszystkich chorych, w tym tych, którzy nie otrzymywaliby aktywnego leczenia. Zabieg taki należy uznać za wysoce inwazyjny.

W chorobach rzadkich badania przeprowadzane są na niewielkiej grupie chorych, o dużym zróżnicowaniu klinicznym. Na podstawie tak konstruowanych badań, często utrudnione jest przeprowadzenie pełnego wnioskowania na temat działania leku. Niemniej jednak istnieje precedens dla leków sierocych (jakim jest również lek BRINEURA®), dopuszczający badania bez grupy kontrolnej z udziałem niewielkiej populacji chorych, jako wystarczające do wnioskowania na temat skuteczności oraz bezpieczeństwa leku w danej populacji [Augustine 2013].

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej nie odnaleziono opracowań wtórnych, w których analizowano wyniki skuteczności i bezpieczeństwa CER w populacji docelowej. Bardzo niska częstość występowania choroby wyraźnie ogranicza ilość dostępnej literatury naukowej. Do chwili obecnej brak jest opublikowanych przez zagraniczne lub polskie organizacje wytycznych klinicznych opisujących przyjęte standardy postępowania w CLN2, dostępne są jedynie rekomendacje i konsensus.

Obecnie praktyką kliniczną stosowaną u chorych na CLN2 jest leczenie objawowe, wspomagające oraz paliatywne, szeroko rozumiane jako BSC. Terapie te nie prowadzą do wyleczenia czy spowolnienia postępu choroby, a jedynie do złagodzenia objawów, ze szczególnym nakierowaniem na objawy padaczkowe, na objawy związane z mioklonią, spastycznością, dystonią oraz bólem, na utratę funkcji motorycznych (sprzęt ortopedyczno-rehabilitacyjny) oraz na problemy z przyjmowaniem pokarmów i ryzykiem aspiracji (gastrostomia). Zgodnie z danymi z publikacji *Nickel 2018* choroba ujawnia się już w 3. roku życia dziecka, 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 wynosi około 10 lat. W krańcowym stadium choroby stosuje się leczenie paliatywne [Sampaio 2023, EMA EPAR 2017, Nickel 2018, Williams 2017]. **Powyższe informacje wskazują na wysoką, niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu chorych z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2.**

Lek BRINEURA® stanowi przełom w aktualnej praktyce klinicznej u chorych na całym świecie. Jest to bowiem jedyny lek zarejestrowany w analizowanym wskazaniu, a więc lek o udowodnionej skuteczności modyfikującej przebieg choroby oraz posiada nadany przez

EMA status leku sierocego. Substancja aktywna leku, jako enzymatyczna terapia zastępcza, uzupełnia deficyt enzymu TPP1 (skutkiem deficytu tego enzymu jest odkładanie się w tkance nerwowej szkodliwego produktu metabolicznego – lipofuscyny, co prowadzi do uszkodzenia neuronów i komórek siatkówki). **Wyniki przeprowadzonych badań wskazują jednoznacznie na klinicznie istotny wpływ terapii CER na spowolnienie progresji choroby (ocena wyników w skali funkcji motorycznych oraz językowych CLN2), w tym na utrzymanie jakości życia oraz poprawę przeżycia chorych.**

Uwagę warto zwrócić na ewentualne korzyści w ocenie funkcji wzrokowych, które zostały poddane w wątpliwość przez analityków EMA. Zgodnie z danymi zamieszczonymi w ChPL wątpliwości te są spowodowane ograniczonym dostępem CER do zaatakowanych komórek siatkówki z PMR i obecnością bariery krew-siatkówka [Schulz 2018, Schulz 2024, EMA EPAR 2017]. Jednakże na podstawie wyników badań 190-201/202 oraz 190-203 odnoszących się wyłącznie do oceny domeny funkcji wzrokowych w skali MLVS CLN2 wykazano, iż terapia CER oddziałuje korzystnie na funkcje wzrokowe, spowalniając postęp choroby. Ma to prawdopodobnie związek z pozytywnym wpływem terapii poprzez dostarczanie CER do ośrodków wzroku w mózgu, pomimo braku możliwości przedostania się leku poprzez barierę krew-siatkówka [NICE 2024].

Jak wskazuje EMA mniejsze efekty terapeutyczne uzyskiwano również w ocenie drgawek, obrazów MRI oraz jakości życia [EMA EPAR 2017]. Niemniej jednak warto w tym miejscu podkreślić, iż zgodnie z wynikami badań 190-203 i 190-201/202, podawanie CER u chorych korzystnie wpływa na funkcjonowanie wzroku, występowanie drgawek czy parametry MRI. Wyniki w skali MLV CLN2 oraz w pełnej wersji skali MLVS CLN2 wskazują na niewielkie zmiany względem wartości początkowych, a tym samym na skuteczność terapii poprzez spowolnienie progresji choroby. Natomiast wyniki parametrów MRI świadczą o braku znaczących zmian względem wartości początkowych, zatem o utrzymujących się parametrach mózgowych, tj. objętość całego mózgu, istoty szarej czy istoty białej. Znaczące obniżenie w zakresie parametru MRI świadczyłoby o pogłębianiu się zmian degeneracyjnych tkanki mózgowej, a tym samym progresji choroby. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych [EMA EPAR 2017], najważniejsze w codziennym życiu chorych i ich rodzin jest utrzymywanie prawidłowych funkcji motorycznych oraz językowych, dlatego też skala ML CLN2 stanowi odpowiednie narzędzie do oceny pierwszorzędowych punktów końcowych i może zostać wykorzystana do właściwej oceny postępu choroby. Co więcej, nie należy spodziewać się, iż terapia CER spowoduje odbudowę już utraconych komórek nerwowych i funkcji mózgowych, a tym samym poprawę wyników w obrazach MRI, funkcjonowania czy jakości życia. Jako

wystarczający sukces terapeutyczny należy uznać stabilizację wyników powyższych parametrów oraz spowolnienie postępu choroby. Dlatego też kluczowe jest rozpoczęcie terapii CER jak najwcześniej.

Warto również podkreślić, iż w badaniu 190-201/202, obejmującym około 6-letni okres leczenia, wykazano istotnie statystycznie niższe ryzyko zgonu u chorych otrzymujących enzymatyczną terapię zastępczą w porównaniu z naturalnym przebiegiem CLN2. W historycznej grupie kontrolnej mediana wieku zgonu wynosiła 10,4 lat, podczas gdy wśród chorych leczonych CER nie odnotowano żadnego przypadku zgonu, a średni wiek w momencie podania ostatniej dawki leku wynosił 10 lat. Wyniki te wskazują na istotny wpływ terapii CER na wydłużenia czasu przeżycia całkowitego chorych na CLN2. Należy przypuszczać, iż wieloletnie stosowanie produktu leczniczego BRINEURA® przyczyni się do utrzymania wyższej sprawności i jakości życia chorych przez dłuższy czas.

Należy zwrócić uwagę, iż dokomorowy sposób podania ocenianej interwencji jest obciążony ryzykiem powikłań, niemniej jednak jest on związany z koniecznością dostarczenia enzymu bezpośrednio do komory mózgowej. Podanie leku poprzez obieg żylny nie prowadzi do jego przedostania się poprzez barierę krew-mózg. Jak wynika z danych literaturowych do wewnętrznego środowiska mózgu docierają cząsteczki nieprzekraczające masy 0,4-0,8 kDa. Pozostałe drogi pasażu molekuł do ośrodkowego układu nerwowego kontrolowane są w sposób selektywny aktywnością bariery krew-mózg. Z uwagi na precyzyjną wybiórczość bariery, większość leków nie może przechodzić do mózgu [Brzezińska 2012]. Ponieważ masa cząsteczki CER wynosi 59 kDa, niemożliwe jest jej przedostanie się poprzez barierę krew-mózg z obiegu żylnego do mózgu [FDA 2017].

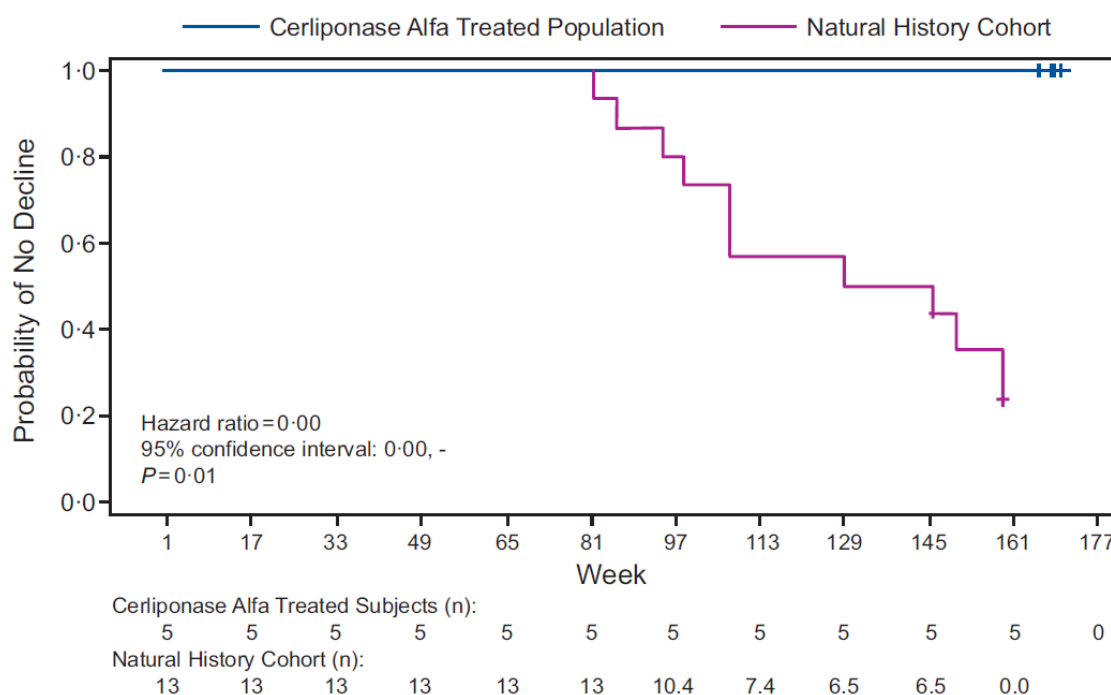
Podsumowując, powyższe informacje wskazują, iż pozytywna decyzja refundacyjna dotycząca leku BRINEURA® pozwoliłaby na dostęp do jedyne, zarejestrowanego skutecznego leczenia modyfikującego przebieg choroby w populacji chorych z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2. Dlatego też biorąc pod uwagę wszystkie dostępne dane, a także mając na uwadze względy etyczne, należy uznać za zasadne finansowanie leku BRINEURA® (cerliponazy alfa) w populacji docelowej.

22. Załączniki

22.1. Wyniki dla podgrup chorych z badania 190-203

Rysunek 23.

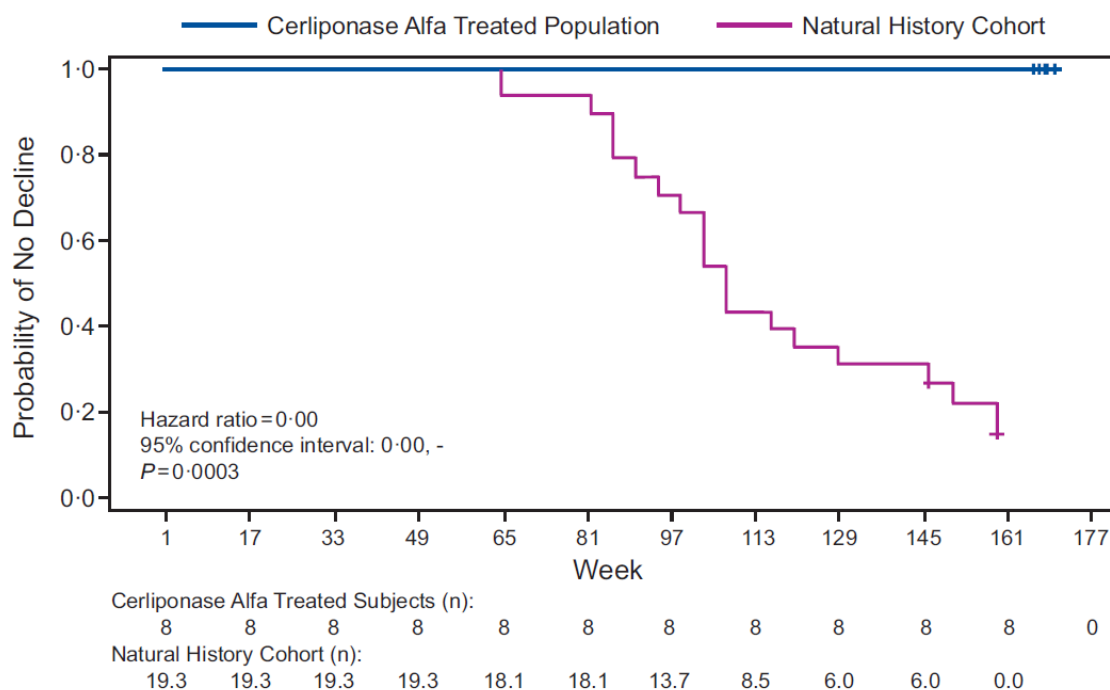
Czas do trwałego pogorszenia o co najmniej 2 punkty lub uzyskania wyniku 0 punktów w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną – podgrupa chorych < 2 r.ż.



Źródło: poster Schulz 2024

Rysunek 24.

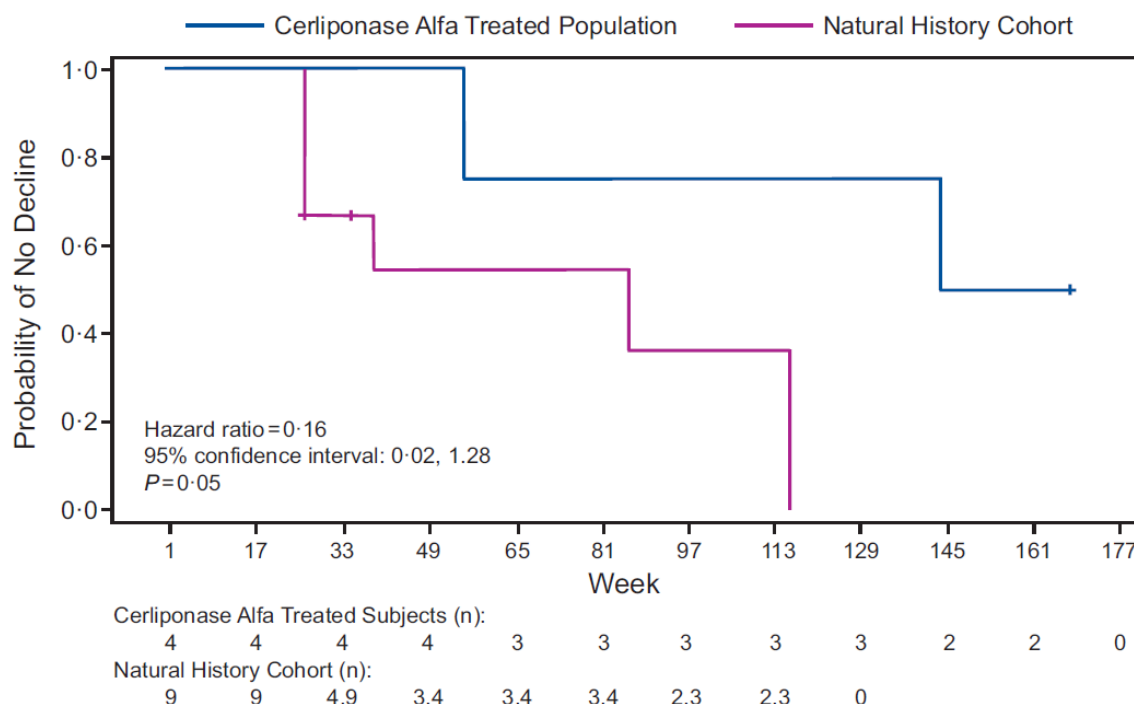
Czas do trwałego pogorszenia o co najmniej 2 punkty lub uzyskania wyniku 0 punktów w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną – podgrupa chorych < 3 r.ż.



Źródło: poster Schulz 2024

Rysunek 25.

Czas do trwałego pogorszenia o co najmniej 2 punkty lub uzyskania wyniku 0 punktów w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną – podgrupa chorych ≥ 3 r.ż.



Źródło: poster Schulz 2024



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

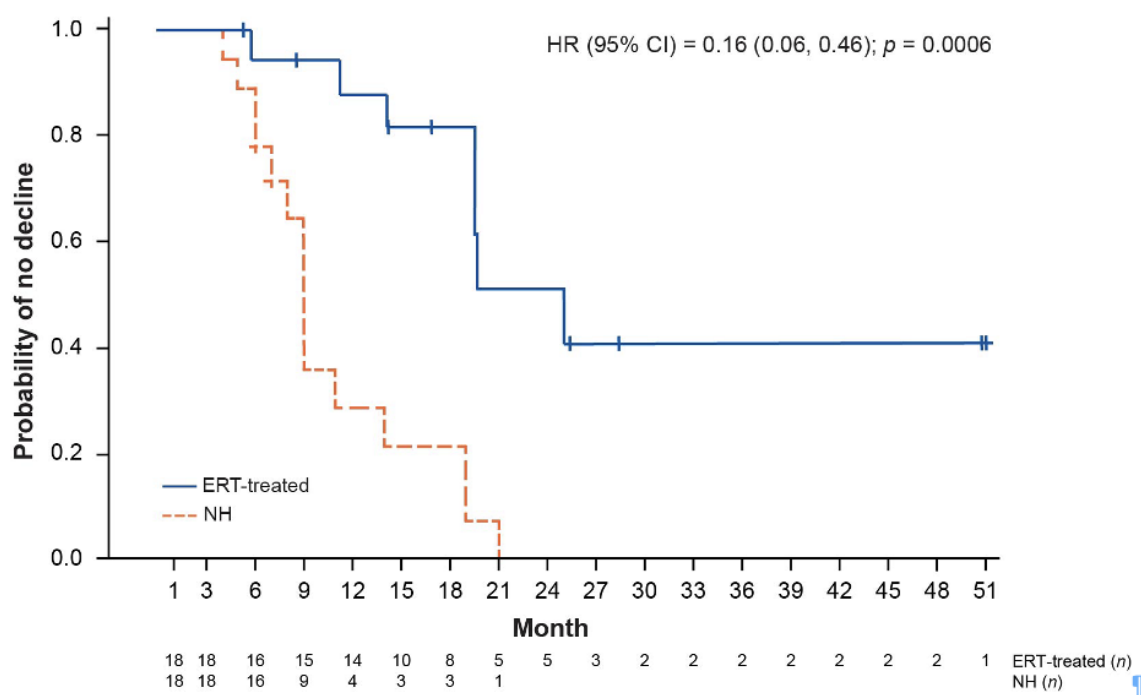
[REDACTED]

[REDACTED]

22.2. Wyniki analizy wrażliwości z badania Schulz 2025

Rysunek 29.

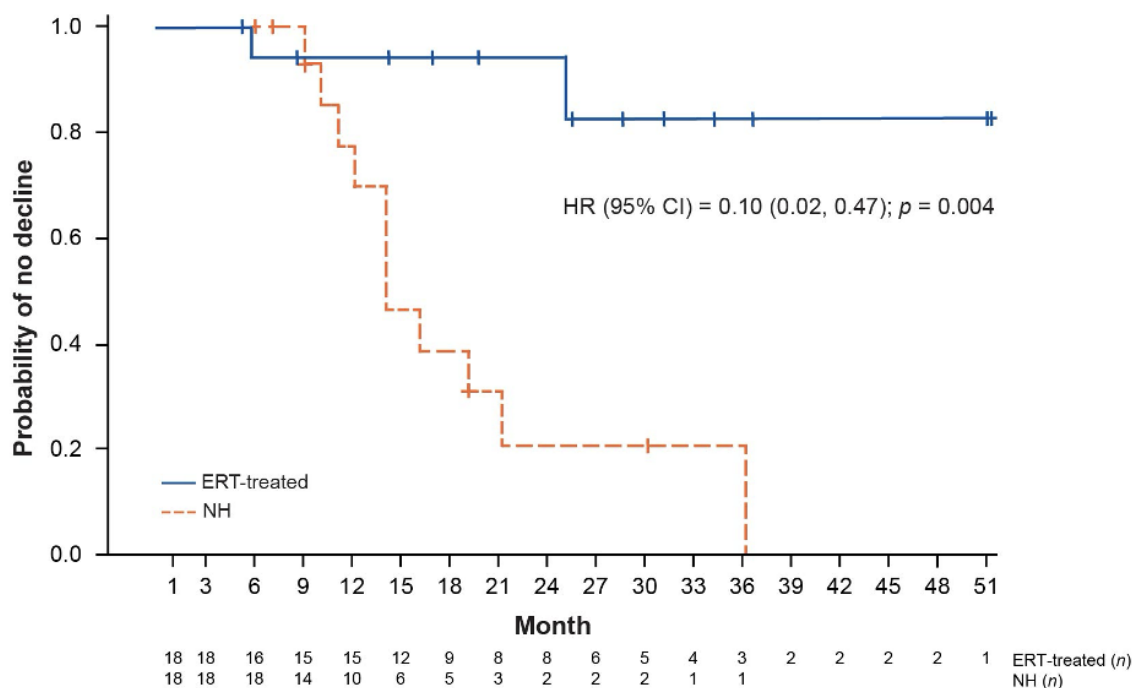
Czas do trwałego pogorszenia o co najmniej 2 punkty lub wyniku 0 punktów w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną (analiza wrażliwości – dopasowanie według trzech kryteriów)



Źródło: Schulz 2025

Rysunek 30.

Czas do uzyskania trwałego wyniku 0 punktów w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną (analiza wrażliwości – dopasowanie według trzech kryteriów)

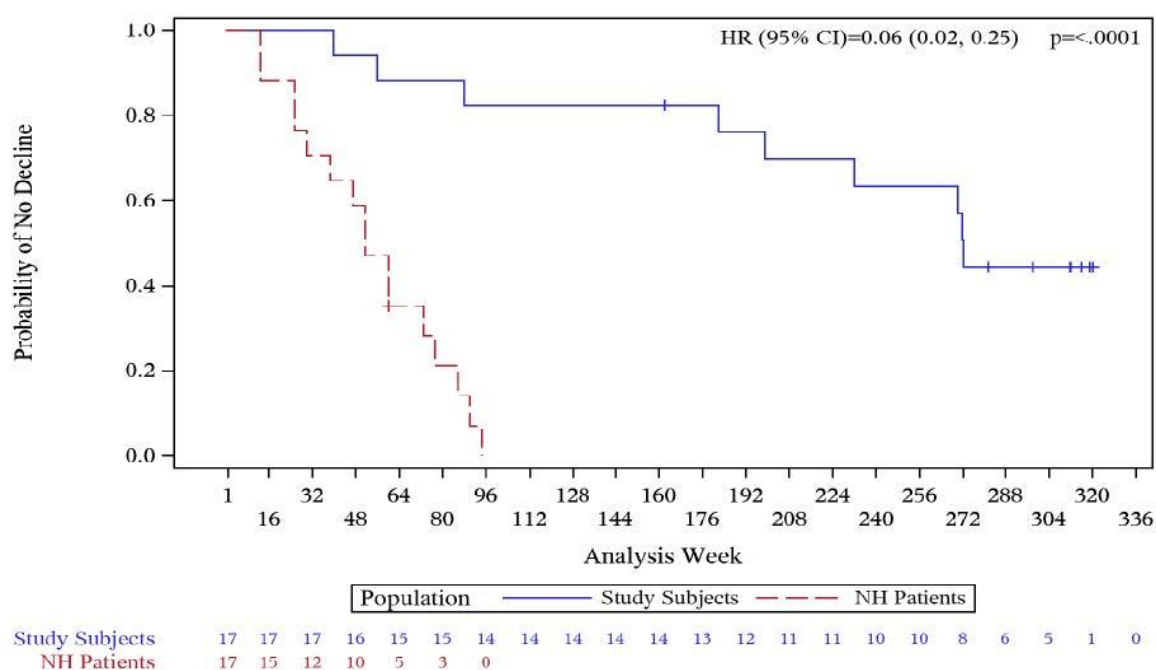


Źródło: Schulz 2025

22.3. Czas do wystąpienia zdarzeń dodatkowe wyniki z badania 190-201/202

Rysunek 31.

Czas do trwałego pogorszenia o co najmniej 2 punkty lub uzyskania wyniku 0 punktów w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną – populacja dopasowana



Źródło: NICE 2024

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

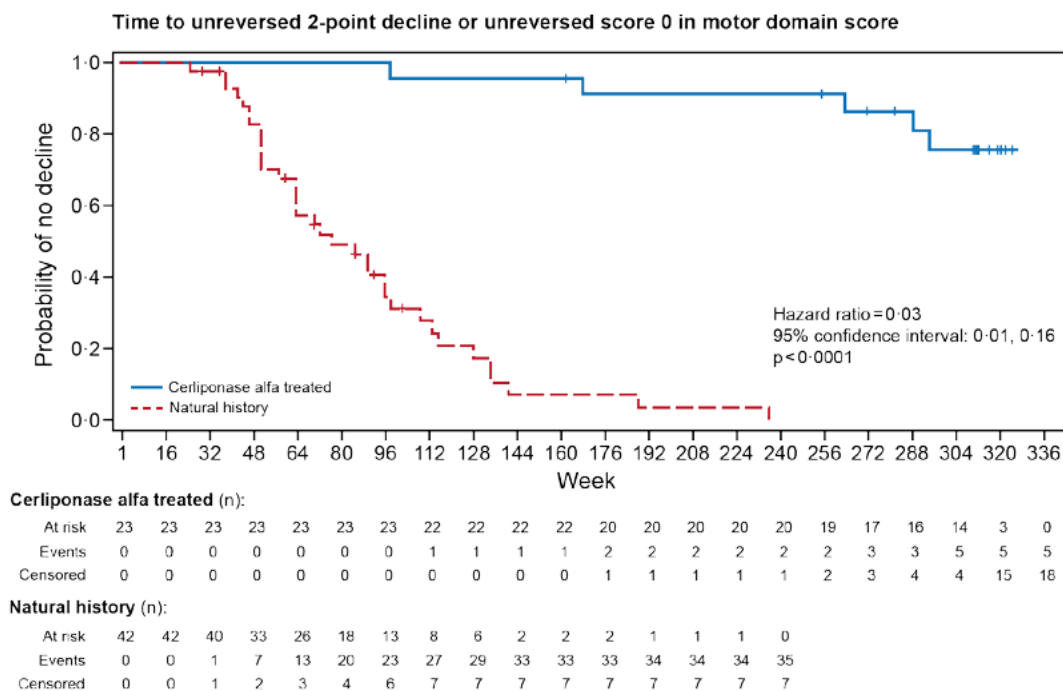
[REDACTED]

[REDACTED]

Rysunek 33.

Czas do trwałego pogorszenia o co najmniej 2 punkty lub uzyskania wyniku 0 punktów w domenie funkcji motorycznych w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną

A

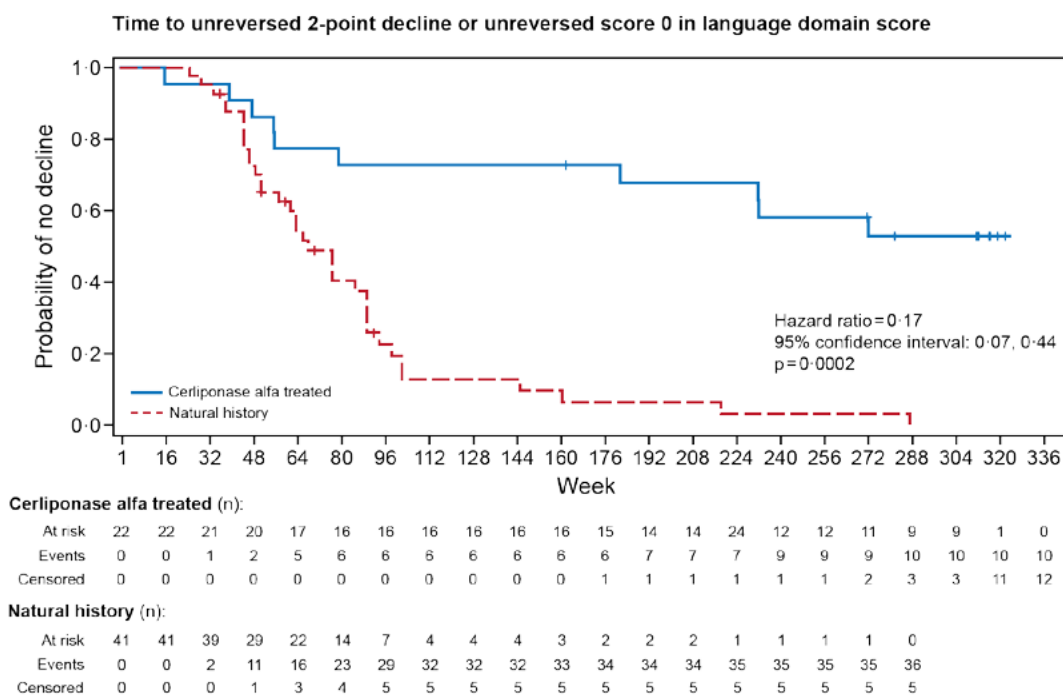


Źródło: Schulz 2024

Rysunek 34.

Czas do trwałego pogorszenia o co najmniej 2 punkty lub uzyskania wyniku 0 punktów w domenie funkcji językowych w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną

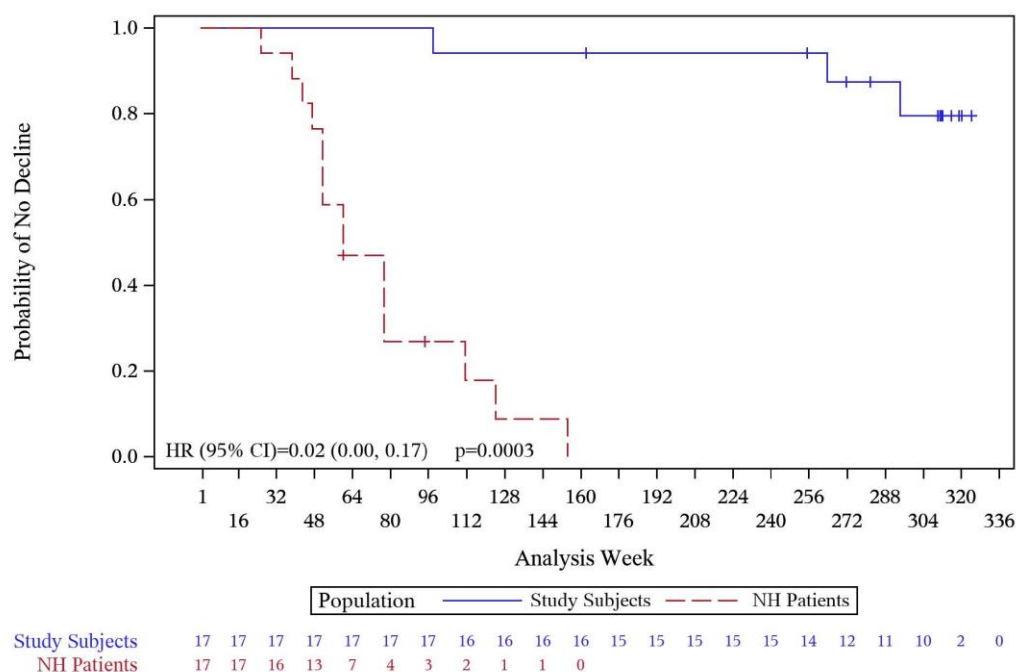
B



Źródło: Schulz 2024

Rysunek 35.

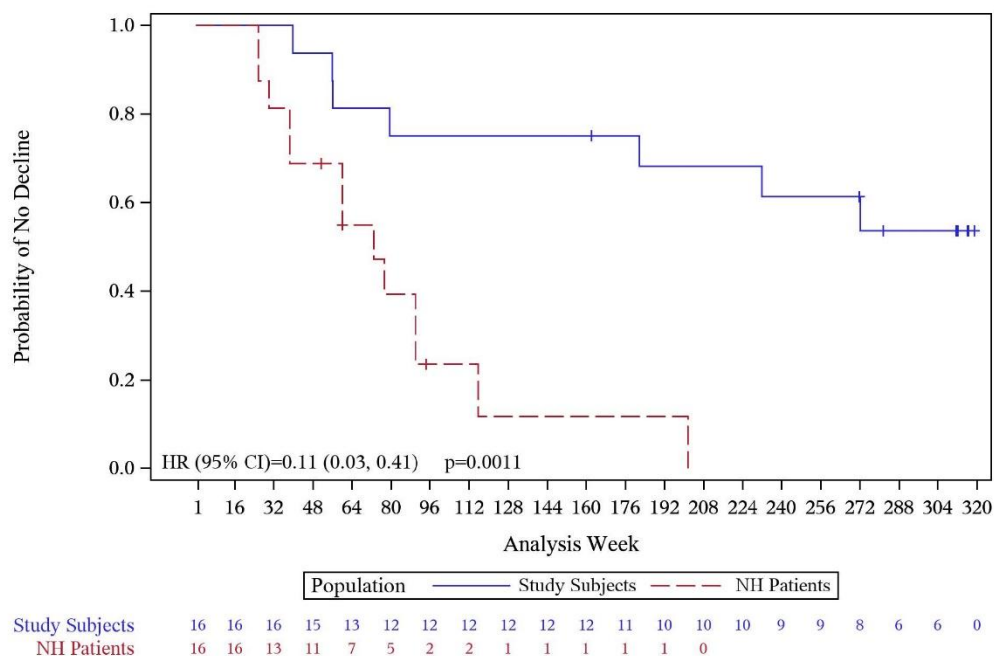
Czas do trwałego pogorszenia o co najmniej 2 punkty lub uzyskania wyniku 0 punktów w domenie funkcji motorycznych w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną – populacja dopasowana



Źródło: NICE 2024

Rysunek 36.

Czas do trwałego pogorszenia o co najmniej 2 punkty lub uzyskania wyniku 0 punktów w domenie funkcji językowych w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną – populacja dopasowana



Źródło: NICE 2024

Źródło: Schulz 2024

Źródło: Schulz 2024

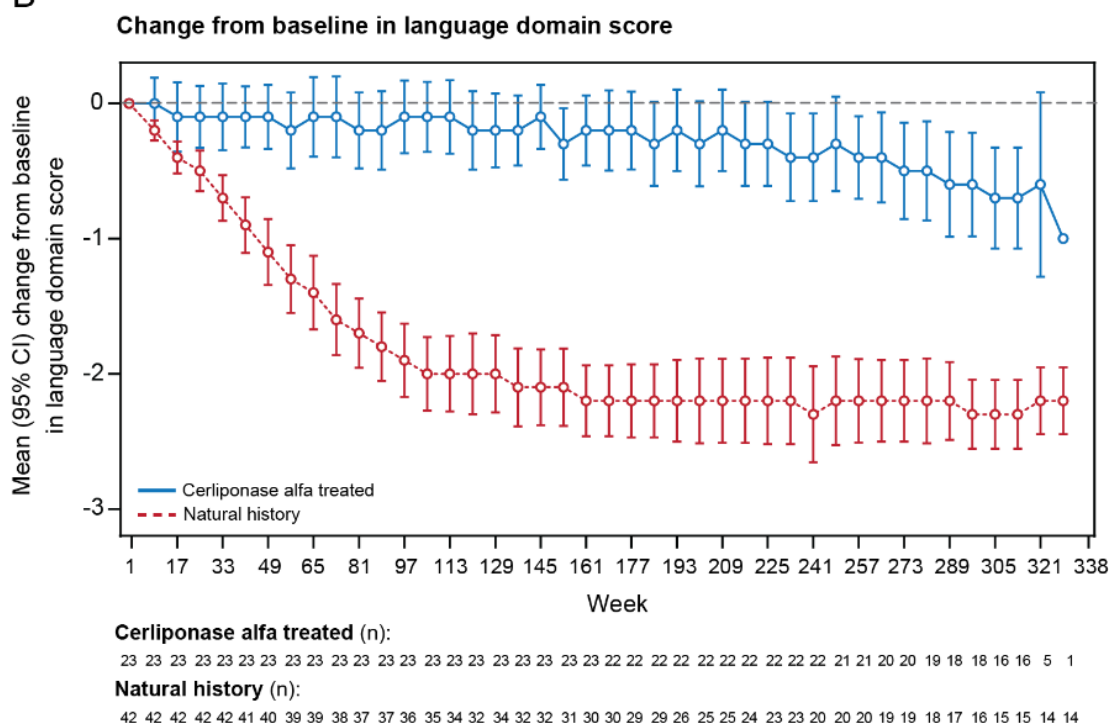
42 42 42 42 42 41 40 39 39 38 37 37 36 35 34 32 34 32 32 31 30 30 29 29 26 25 25 24 23 23 20 20 20 19 19 18 17 16 15 15 14 14

Źródło: Schulz 2024

Rysunek 40.

Średnia zmiana wyniku (95% CI) w domenie funkcji językowych w skali MLVS CLN2 względem wartości początkowych w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną

B

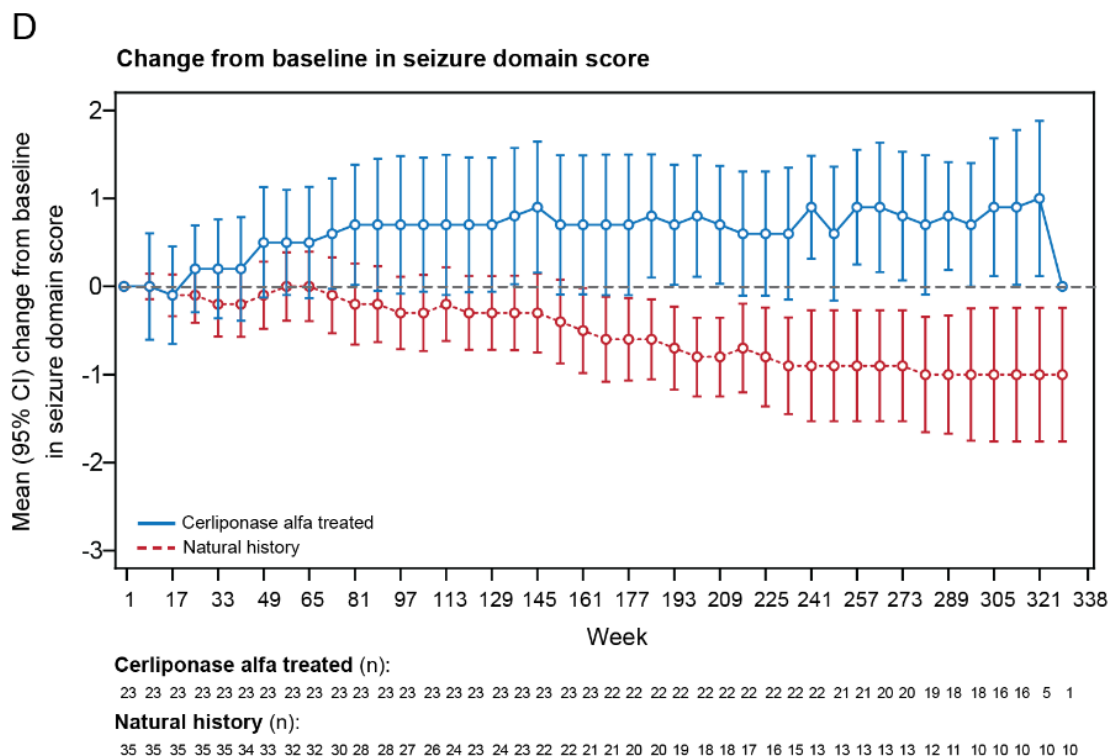


Źródło: Schulz 2024

Źródło: Schulz 2024

Rysunek 42.

Średnia zmiana wyniku (95% CI) w domenie drgawek w skali MLVS CLN2 względem wartości początkowych w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną

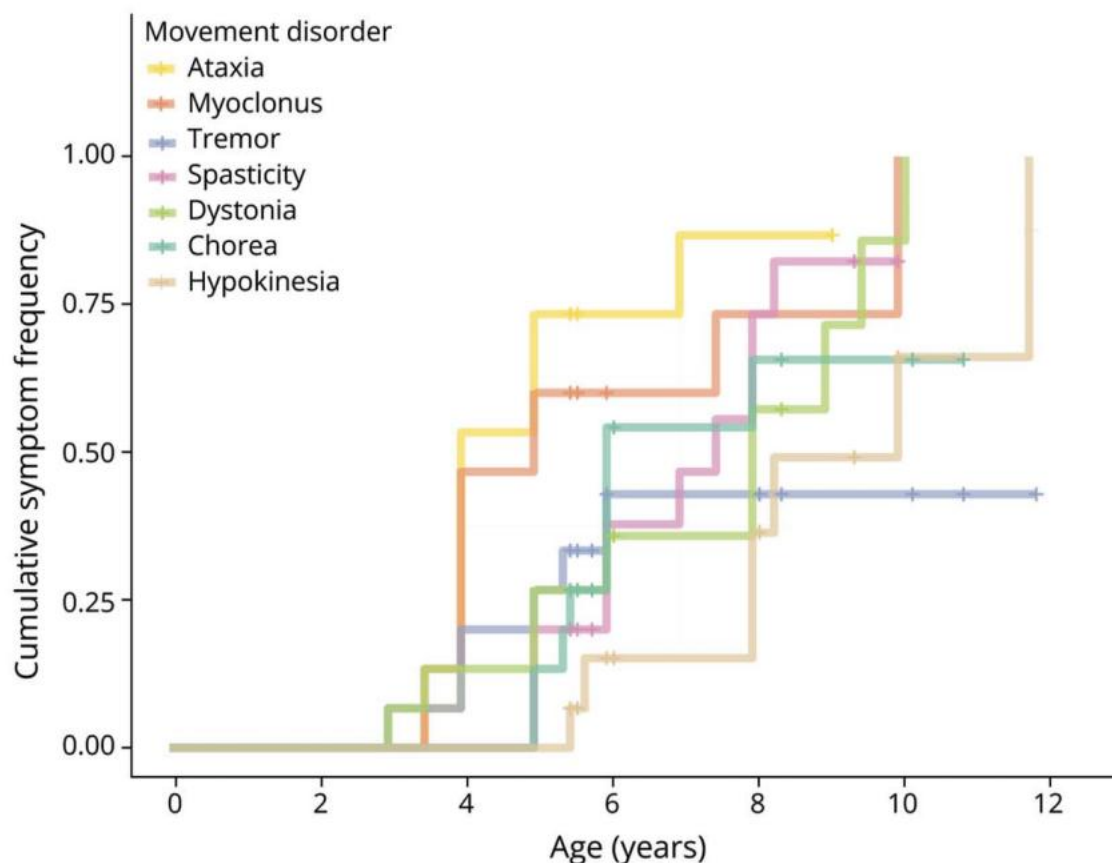


Źródło: Schulz 2024

22.5. Prawdopodobieństwo wystąpienia najczęstszych zaburzeń ruchowych według publikacji Spaul 2024

Rysunek 43.

Prawdopodobieństwo wystąpienia najczęstszych zaburzeń ruchowych w zależności od wieku (krzywa Kaplana-Meiera)



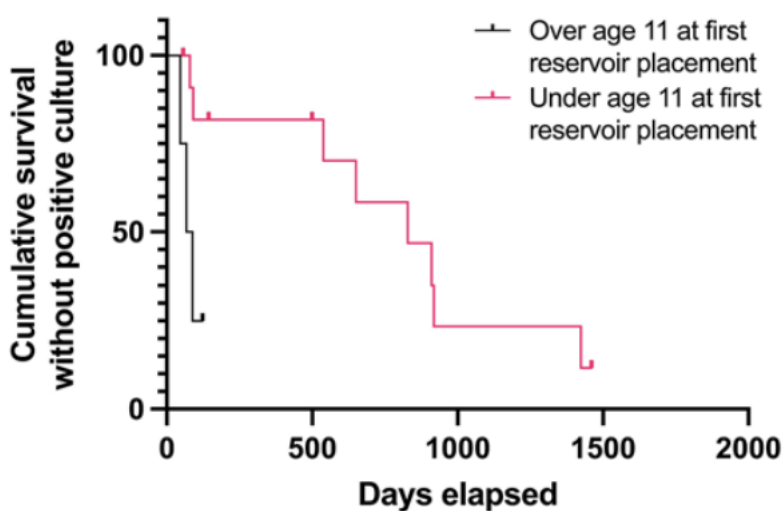
Znacznik na każdej krzywej oznacza cenzurowanie danych – sytuacje, w których u danego chorego fenotyp nie wystąpił do momentu ostatniej oceny, przez co nie był on uwzględniany w analizie dla wyższych przedziałów wiekowych

Źródło: Spaul 2024

22.6. Prawdopodobieństwo przeżycia bez wystąpienia dodatniego posiewu ze względu na wiek na podstawie publikacji *Fote 2026*

Rysunek 44.

Prawdopodobieństwo przeżycia bez wystąpienia dodatniego posiewu ze względu na wiek chorych – analiza Kaplana-Meiera



Źródło: *Fote 2025*

22.7. Zakończone (nieopublikowane) badania kliniczne

Tabela 99.

Zakończone (nieopublikowane) badania kliniczne dla cerliponazy alfa w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health</i>							
<i>A Phase 2, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy of Intracerebroventricular BMN 190 in Pediatric Patients < 18 Years of Age With CLN2 Disease</i>	NCT02678689 ¹⁹	Zakończone (nieopublikowane)	BioMarin Pharmaceutical	Otwarte, wieloośrodkowe, fazy 2	Ocena progresji choroby u chorych na CLN2 leczonych BMN 190 w porównaniu z danymi dotyczącymi naturalnego przebiegu choroby u nieleczonych chorych z historycznych grup kontrolnych	22 styczeń 2016 r.	20 kwietnia 2022 r.

Data ostatniego wyszukiwania: 17.04.2025 r.

¹⁹ Badanie nie zostało opublikowane w formie pełnotekstowej. W analizie uwzględniono dane pochodzące z posteru Schulz 2024 oraz [REDACTED]

22.8. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 100.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
#1	("ceroid lipofuscinosis" OR CLN2 OR "CLN 2" OR NCL OR Bielschowsky OR "amaurotic idiocy" OR "mckusick 20450" OR Batten OR Spielmeyer OR LINCL OR ceroidosis OR SCAR7 OR "SCAR 7" OR "autosomal recessive spinocerebellar ataxia 7" OR TPP1 OR TPPI OR "TPP-1" OR "TPP-I" OR "Dipeptidyl-Peptidase" OR "Tripeptidyl-Peptidase" OR "lysosomal pepstatin insensitive protease" OR "tripeptidyl aminopeptidase")	52 382	26 594	2 522
#2	("cerliponase" OR Brineura OR "BMN 190" OR BMN190 OR "rh TPP1" OR rhTPP1 OR "enzyme replacement therapy")	7 361	12 901 [^]	686
#3	#1 AND #2	163	295	14 [#]
#4	#3 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	175	n/d

[#]publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (14)

[^]dodatkowo zastosowano deskryptor tn

Data wyszukiwania: 27.04.2026 r.

22.9. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 101.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	cerliponase alfa	5
	Brineura	12
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	cerliponase alfa	1
	Brineura	1
WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia,	cerliponase alfa	1

Baza	Strategia	Wynik
zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	Brineura	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	cerliponase alfa	16
	Brineura	19
AEMS (FDA Adverse Event Monitoring System – Public Dashboard for Drugs and Biologics) https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis	cerliponase alfa	1
	Brineura	1
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	(cerliponase alfa OR Brineura)	7
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	(cerliponase alfa OR Brineura)	3
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	cerliponaza alfa	0
	Brineura	1

* zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa
Data wyszukiwania: 05.05.2026 r.

22.1. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 102.

Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
Oliveira 2026	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość	Baza PubMed, Baza Embase, Baza Cochrane Central Register of Controlled Trials. Ręcznie przejrano piśmiennictwo zawarte we wszystkich włączonych badaniach. Data przeszukania baz: luty 2024 r. Data aktualizacji przeszukiwania baz: maj 2025 r.	Celem badania było przeprowadzenie przeglądu systematycznego oraz jednoramienną metaanalizę w celu oceny wpływu CER u dzieci z CLN2	Do przeglądu włączono 2 badania obserwacyjne dla CER, w tym 1 badanie spełniających kryteria PICOS w niniejszej analizie (190-202). <u>Wnioski:</u> Zaobserwowano, że średni wynik w skali CRS u chorych na początku badania wynosił 3,47 (95% CI: 3,03; 3,91; p=0,746). Wśród chorych z CLN2 leczonych CER ok. 1 na 5 chorych uzyskał wynik w skali CRS równy 0 pkt lub 1 pkt na końcu badania (95% CI: 7,3; 45,67; p=0,091). Ponadto u 42,75% chorych występowały uogólnione napady toniczno- kloniczne (95% CI: 11,03; 81,82; p=0,033). W odniesieniu do zdarzeń niepożądanych, u 0% chorych wystąpiła anafilaksja lub reakcja anafilaktyczna (95% CI: 0; 0; p=1), natomiast u 77,2% chorych odnotowano reakcje związane z infuzją (95% CI: 0,06; 99,99; p=0,999). <u>Ograniczenia:</u> Pomimo że przeprowadzenie analizy łącznej zwykle wymaga danych z co najmniej trzech badań, ze względu na ograniczoną liczbę dostępnych publikacji oraz istotność oceny skuteczności leczenia CLN2 zdecydowano się przeanalizować proporcje pięciu punktów końcowych na podstawie danych pochodzących z dwóch badań.

22.2. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 103.

Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Częściowo tak, Nie ma zastosowania)		Oliveira 2026
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	TAK
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	Częściowo tak
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	NIE
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	NIE
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	NIE
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska jakość

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

Badanie 190-203 (poster Schulz 2024,	
METODYKA	
Badania eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, międzynarodowe, wieloośrodkowe, z historyczną grupą kontrolną, długookresowe, Numer NCT: NCT02678689; Przydział chorych do grupy: chorych spełniających kryteria włączenia do badania zakwalifikowano do leczenia CER [REDAKTED] dopasowanych w stosunku 3:1 do 12 uczestników otrzymujących CER na podstawie wieku w momencie włączenia do badania (± 3 miesiące), genotypu (równa liczba alleli: c.622C>T, c.509-1G) oraz wyniku w zakresie funkcji motoryczno-językowych podczas etapu przesiewowego (dokładne dopasowanie). Nie było możliwe dopasowanie 2 chorych otrzymujących CER do żadnego chorego z historycznej grupy kontrolnej; Opis utraty chorych z badania: [REDAKTED] Skala IHE: 17,5/20 (brak dokładnego opisu leczenia wspomagającego obejmującego dawkowanie i sposób podania, osoby oceniające punkty końcowe były zaślepione jedynie w zakresie oceny wyników MRI, brak informacji dot. konfliktu interesów); Skala NICE: 8/8; Wyniki dla populacji ITT: [REDAKTED] [REDAKTED] [REDAKTED] [REDAKTED] [REDAKTED] [REDAKTED] [REDAKTED] [REDAKTED] Klasyfikacja AOTMiT: IID; Sponsor: BioMarin Pharmaceutical Inc.; Liczba ośrodków: [REDAKTED]; Okres obserwacji: [REDAKTED]; Analiza statystyczna: [REDAKTED] [REDAKTED] Szczegółowy opis analizy statystycznej umieszczono w Rozdziale 3.8.1.1; Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> (analiza względem historycznej grupy kontrolnej).	
POPULACJA	
Kryteria włączenia: - wiek <18 lat w momencie podpisania świadomej zgody na udział w [REDAKTED]; - rozpoznanie CLN2 określone na podstawie niedoboru aktywności enzymu TPP1; [REDAKTED] - wynik 3-6 punktów w skali MI CI N2	

Badanie 190-203 (poster Schulz 2024, ██████████)

Kryteria wykluczenia:

- współwystępowanie innych dziedzicznych chorób neurologicznych;
- współwystępowanie innych chorób neurologicznych, które mogłyby mieć wpływ na ocenę aktywności choroby;
- sonda żywieniowa założona przezskórnie przed włączeniem do badania;
- ██████████
- ██████████
- epizod padaczkowy z uogólnionymi napadami drgawkowymi w czasie 4 tygodni przed podaniem pierwszej dawki leku;
- zakażenie o ciężkim nasileniu w czasie 4 tygodni przed podaniem pierwszej dawki leku;
- obecność nieprawidłowości komór mózgu ██████████ lub sztucznej przetoki mózgowej;
- ██████████
- ██████████

Dane demograficzne

Parametr		Grupa badana (cerliponaza alfa)
Liczba chorych		14
Mężczyźni, n (%)		6 (42,9)
Rasa biała, n (%)		14 (100,0)
Pochodzenie etniczne, n (%)	Hiszpańskie lub latynoskie	2 (14,3)
	Inne	12 (85,7)
██████████		
Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia	Średnia (SD) [lata]	██████████
	██████████	██████████
	<2 lat, n (%)	5 (35,7)
	██████████	██████████
	<3 lat, n (%)	8 (57,1)
	≥3 lat, n (%)	6 (42,9)
██████████		
Wynik w skali ML CLN2 w momencie rozpoczęcia leczenia	Średnia (SD)	4,6 ██████████
	Mediana (zakres)	5,5 ██████████
	6*, n (%)	7 (87,5)/ N=8
	██████████	██████████

Badanie 190-203 (poster Schulz 2024, ██████████)

Charakterystyka dopasowanej historycznej grupy kontrolnej ██████████ oraz populacji ITT (190-203)

Parametr	Historyczna grupa kontrolna	CER
Liczba chorych	29	12

Badanie 190-203 (poster Schulz 2024, [REDACTED])

INTERWENCJA

Leczenie dodatkowe:

Interwencja kontrolna: BSC.

PUNKTY KOŃCOWE

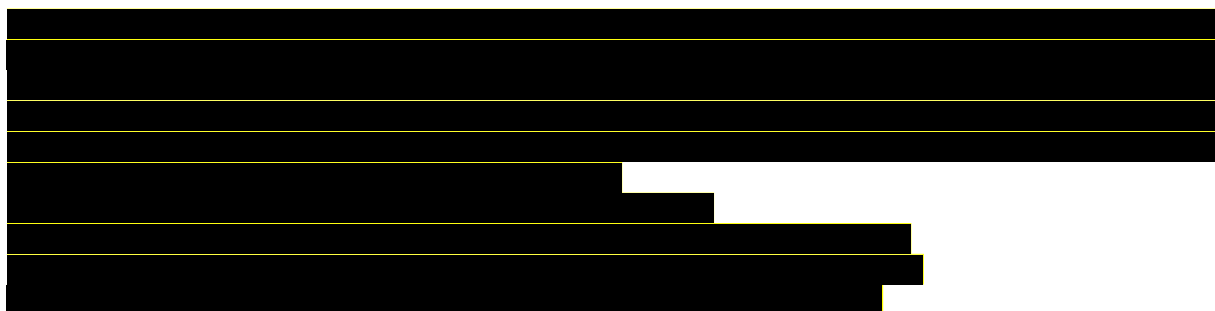
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- odpowiedź na leczenie:
 - czas do progresji choroby;
 - częstość występowania progresji choroby;
 - tempo pogorszenia wyniku w skali ML CLN2;
 - zmiana wyniku w skali CLN2;
 - czas do wystąpienia objawów choroby;
- zmiany w obrazie MRI mózgu;
- ocena etapu rozwojowego: wynik wg zrewidowanego testu Denver;
- ocena zaburzeń ruchowych;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- punkty końcowe niespełniające kryteriów włączenia do niniejszej analizy.

*wynik 6 w skali ML CLN2 wśród dzieci <3 r.ż. w momencie podania pierwszej dawki leku



22.3.2. Badanie 190-201/202

Badanie 190-201/202 (Schulz 2018, EMA EPAR 2017, Schulz 2024, NICE 2024)

METODYKA

Eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, badanie eskalacji dawki, międzynarodowe, wieloośrodkowe, z historyczną grupą kontrolną*, z długookresowym przedłużeniem

Numer NCT: NCT01907087 (badanie podstawowe) i NCT02485899 (przedłużenie badania);

Badanie składało się z etapu przesiewowego (≤ 3 dni), etapu złożonego z zabiegu operacyjnego przeprowadzanego w celu wszczepienia urządzenia podającego do komory mózgowej (≤ 14 dni), etapu eskalacji dawki (≥ 4 tygodnie/dawkę leku), etapu podawania stałej dawki leku (48 tygodni) oraz przedłużenia (240 tyg.);

Przydział chorych do grupy: chorych spełniających kryteria włączenia do badania zakwalifikowano do 3 grup w etapie eskalacji dawki w zależności od początkowej dawki leku (10 chorych rozpoczynających leczenie dawką 30 mg, 100 mg lub 300 mg). Chorzy, którzy ukończyli etap eskalacji dawki oraz 14 nowych, wcześniej nieleczonych chorych zostało następnie włączonych do etapu podawania stałej dawki 300 mg. Główny etap badania przeprowadzono pomiędzy 13 września 2013 r. a 30 listopada 2015 r.;

Do przedłużenia badania włączano chorych, którzy ukończyli 48 tyg. głównego etapu badania z wynikiem >0 w skali klinicznej oceny zaburzeń ruchu i mowy (ML CLN2). Etap przedłużenia badania przeprowadzono w okresie od 2 lutego 2015 r. do 10 grudnia 2020 r.

Historyczną grupę kontrolną stanowiło 42 chorych wybranych z 69 chorych z bazy danych *Dementia in Childhood (DEM-CHILD)*.

Porównanie interwencji z komparatorem na podstawie analizy par dopasowanych przeprowadzono na podstawie 17 par chorych, gdyż nie było możliwe dopasowanie 6 chorych z grupy badanej do żadnego z chorych z historycznej grupy kontrolnej pod względem wszystkich założonych czynników (początkowy wynik ML CLN2, różnica wieku w granicy 3 miesięcy, genotyp);

Opis utraty chorych z badania: tak, z badania podstawowego utracono 1 (4,2%) z 24 chorych w wyniku wycofania zgody na udział w badaniu z powodu niezdolności do przestrzegania procedur badania, po pierwszej infuzji leku podczas etapu eskalacji dawki. Do przedłużenia badania włączono 23 chorych, z których utracono 6 (26,1%) chorych, w tym: 4 (17,4%) chorych z powodu przeprowadzki lub zmiany finansowania leczenia na komercyjne oraz 2 (8,7%) chorych z powodu spełnienia kryteriów przerwania udziału w badaniu (uzyskali wynik 0 w łącznej punktacji domeny motorycznej i językowej podczas kolejnych wizyt kontrolnych). Do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkich chorych zakwalifikowanych do głównego badania;

Skala IHE: 19/20 (brak dokładnego opisu leczenia wspomagającego obejmującego dawkowanie i sposób podania, osoby oceniające punkty końcowe były zaślepione jedynie w zakresie oceny wyników MRI);

Skala NICE: 7/8 (brak wyników w podziale na podgrupy);

Wyniki dla populacji ITT: tak,

- badanie główne:
 - analizę skuteczności przeprowadzono dla wszystkich chorych, którzy otrzymali więcej niż 1 dawkę leku, N=23;
 - ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono dla wszystkich chorych, którym podano przynajmniej 1 dawkę leku, N=24
- przedłużenie badania:
 - analizę skuteczności przeprowadzono dla wszystkich chorych kontynuujących terapię CER, N=23²⁰;
 - ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono dla wszystkich chorych, którym podano przynajmniej 1 dawkę leku, N=24;

Klasyfikacja AOTMiT: IID;

Sponsor: Biomarin Pharmaceuticals;

Liczba ośrodków: 5 (Niemcy, Włochy, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone);

Okres obserwacji:

²⁰ Wszystkie dostępne dane do czasu ostatniej oceny 6 chorych, którzy zostali utraceni w trakcie etapu przedłużenia badania, zostały uwzględnione w analizie skuteczności

Badanie 190-201/202 (Schulz 2018, EMA EPAR 2017, Schulz 2024, NICE 2024)

- ≥48 tyg.,
- 240 tyg. – przedłużenie badania,
- 6 mies. po zakończeniu 240-tygodniowego okresu dawkowania – analiza bezpieczeństwa;

Analiza statystyczna: pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił czas do pierwszego, trwałego pogorszenia o co najmniej 2 punkty wyniku w skali ML CLN2 lub do osiągnięcia łącznego wyniku 0 punktów w skali ML CLN2. Czas do wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego analizowano za pomocą estymatora Kaplana-Meiera oraz modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.

Analiza danych przedstawionych jedynie dla grupy CER – statystyka opisowa.

Szczegółowy opis analizy statystycznej umieszczono w Rozdziale 3.8.1.2;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority* (analiza względem historycznej grupy kontrolnej).

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek 3-16²¹ lat;
- rozpoznanie CLN2;
- wynik 3-6 punktów w skali ML CLN2, w tym co najmniej 1 punkt w każdej z kategorii;
- niedobór aktywności TPP1;
- analiza genetyczna w celu potwierdzenia CLN2.

Kryteria wykluczenia:

- współwystępowanie innych dziedzicznych chorób neurologicznych;
- współwystępowanie innych chorób, które mogą powodować zanik funkcji poznawczych;
- przeszczep komórek macierzystych, terapia genowa lub enzymatyczna terapia zastępcza podana w celu leczenia CLN2;
- przeciwwskazania do zabiegu operacyjnego układu nerwowego lub badania MRI;
- stan padaczkowy z uogólnionymi napadami drgawkowymi w czasie 4 tygodni przed podaniem pierwszej dawki leku;
- zakażenie o ciężkim nasileniu w czasie 4 tygodni przed podaniem pierwszej dawki leku;
- nadwrażliwość na którykolwiek składnik leku;
- przedłużenie badania – wynik wynoszący 0 punktów w skali ML CLN2.

Dane demograficzne

Parametr		Grupa badana (cerliponaza alfa)
Liczba chorych		24
Mężczyźni, n (%)		9 (37,5)
Wiek w momencie włączenia do badania	Średnia (SD) [lata]	4,9 (1,3)
	Mediana (zakres) [lata]	4,6 (3,1; 8,9)
Rasa, n (%)	Biała	23 (95,8)
	Azjatycka	1 (4,2)
Pochodzenie etniczne, n (%)	Hiszpańskie lub latynoskie	1 (4,2)
	Inne	23 (95,8)
Wynik w skali ML CLN2 w momencie rozpoczęcia leczenia, średnia (SD)		3,7 (1,0)
Wynik w skali ML CLN2 w momencie rozpoczęcia leczenia, n (%)*	6	2 (8,3)
	5	2 (8,3)
	4	7 (29,2)

²¹ W publikacji *Schultz 2024* wiek włączonych do badania wynosił 3-15 lat. Przyczyna rozbieżności nie jest znana.

Badanie 190-201/202 (Schulz 2018, EMA EPAR 2017, Schulz 2024, NICE 2024)			
	3	13 (54,2)	
Wynik w skali ML CLN2 w momencie rozpoczęcia leczenia, n (%)	Średnia (SD)	3,5 (1,2)	
	Mediana (IQR)	3,0 (3,0; 4,0)	
	6	2 (8,3)	
	5	2 (8,3)	
	4	6 (25,0)	
	3	11 (45,8)	
	2	2 (8,3)	
	1	1 (4,2)	
Genotyp, n (%)	c.622C>T i c.509-1G>C	9 (37,5)	
	c.622C>T i rzadko występujący allel lub c.509-1G>C i rzadko występujący allel	8 (33,3)	
	Dwa rzadko występujące allele	7 (29,2)	
Historyczna grupa kontrolna oraz chorzy z badania 190-201/202 bez dopasowania			
Parametr		Historyczna grupa kontrolna	CER
Liczba chorych		42	23
Mężczyźni, n (%)		25 (59,5)	9 (39,1)
Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia	Średnia (SD) [lata]	4,0 (0,92)	4,8 (1,00)
	Mediana (zakres) [lata]	3,8 (3,0; 7,5)	4,8 (3,3; 7,2)
Wynik w skali ML CLN2 w momencie rozpoczęcia leczenia, n (%)	6	0 (0,0)	2 (8,7)
	5	26 (61,9)	2 (8,7)
	4	11 (26,2)	5 (21,7)
	3	4 (9,5)	11 (47,8)
	2	1 (2,4)	2 (8,7)
	1	0 (0,0)	1 (4,3)
Genotyp, n (%)	Dwa allele c.622C>T	12 (28,6)	5 (21,7)
	Dwa allele c.509-1G>C	3 (7,1)	2 (8,7)
	c.622C>T, c.509-1G>C	9 (21,4)	2 (8,7)
	c.622C>T i inna	3 (7,1)	4 (17,4)
	c.622C>T i brak danych	2 (4,8)	0 (0,0)
	c.509-1G>C i inna	6 (14,3)	3 (13,0)
	Dwa rzadko występujące allele	7 (16,7)	7 (30,4)
Historyczna grupa kontrolna dopasowana do chorych z badania 190-201/202 w stosunku 1:1			
Liczba chorych		17	17
Mężczyźni, n (%)		10 (58,8)	6 (35,6)
Wiek w momencie włączenia do badania 190-201	Średnia (SD) [lata]	4,6 (0,72)	4,6 (0,74)
	Mediana (zakres) [lata]	4,3 (3,4; 6,3)	4,4 (3,3; 6,3)

Badanie 190-201/202 (Schulz 2018, EMA EPAR 2017, Schulz 2024, NICE 2024)

Wynik w skali ML CLN2 w momencie rozpoczęcia leczenia w populacji włączonej do analizy skuteczności), n (%)	6	2 (11,8)	2 (11,8)
	5	1 (5,9)	1 (5,9)
	4	4 (23,5)	4 (23,5)
	3	7 (41,2)	7 (41,2)
	2	2 (11,8)	2 (11,8)
	1	1 (5,9)	1 (5,9)
Genotyp, n (%)	Dwa allele c.622C>T	5 (29,4)	4 (23,5)
	Dwa allele c.509-1G>C	0 (0,0)	2 (11,8)
	c.622C>T, c.509-1G>C	2 (11,8)	1 (5,9)
	c.622C>T i inna	3 (17,6)	4 (23,5)
	c.622C>T i brak danych	0 (0,0)	0 (0,0)
	c.509-1G>C i inna	2 (11,8)	1 (5,9)
	Dwa rzadko występujące allele	5 (29,4)	5 (29,4)

INTERWENCJA

Interwencja badana:

Badanie główne: cerliponaza alfa podawana w postaci infuzji do komory mózgowej co 2 tygodnie w dawkach: 30 mg, 100 mg oraz w stałej dawce 300 mg.

Eskalacja dawki dotyczyła 10 (41,7%) chorych i trwała przez co najmniej 4 tygodnie dla każdej z podawanych dawek (co najmniej 2 infuzje leku dla każdej dawki): 3 chorych otrzymywało wszystkie dawki (30/100/300 mg), kolejnych 3 chorych otrzymywało dawki 100/300 mg, natomiast ostatnich 4 chorych otrzymało w fazie eskalacji dawki jedynie lek w najwyższej dawce 300 mg. Po zakończeniu etapu eskalacji dawki wszyscy chorzy otrzymywali lek w stałej dawce 300 mg przez 48 tygodni.

Pozostałych 14 (58,3%) chorych rozpoczęło leczenie po zakończeniu etapu eskalacji dawki, od najwyższej dawki 300 mg przez 48 tygodni.

Przedłużenie: cerliponaza alfa podawana w dawce 300 mg w postaci infuzji do komory mózgowej co 2 tygodnie przez 240 tygodni.

Cerliponazę alfa podawano w roztworze o objętości 10 ml przez około 4 godziny (2,5 ml/godzinę).

Leczenie dodatkowe:

Wszyscy chorzy przed rozpoczęciem infuzji mogli otrzymać leki antyhistaminowe, leki przeciwgorączkowe lub oba jednocześnie na 30 minut przed podaniem cerliponazy alfa.

Według informacji przedstawionych w raporcie *EMA 2017* w trakcie trwania badania odnotowywano wszystkie stosowane leki oraz suplementy w czasie 30 dni przed rozpoczęciem badania oraz podczas każdej wizyty chorego w czasie badania. Podczas trwania badania oraz jego przedłużenia wszyscy chorzy przyjmowali terapie wspomagające (BSC) w różnych połączeniach, w tym:

- acetaminofen (paracetamol) – 22 (91,7%) chorych;
- propofol – 19 (79,2%) chorych;
- midazolam – 18 (75,0%) chorych;
- walproinian sodu – 18 (75,0%) chorych;
- diazepam – 17 (70,8%) chorych;
- cetyryzynę – 16 (66,7%) chorych;
- ibuprofen – 16 (66,7%) chorych;
- lewetyracetam – 12 (50,0%) chorych;
- prednizolon – 12 (50,0%) chorych;
- sewofluran – 11 (45,8%) chorych;
- kwas walproinowy – 11 (45,8%) chorych.

Jeżeli było to konieczne chorzy otrzymywali przed rozpoczęciem infuzji leki przeciwgorączkowe. Zgodnie z opinią badaczy, chorzy mogli dodatkowo otrzymywać leki uspokajające na 30 minut przed infuzją (*EMA 2017*).

Interwencja kontrolna: BSC.

Badanie 190-201/202 (Schulz 2018, EMA EPAR 2017, Schulz 2024, NICE 2024)

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- odpowiedź na leczenie:
 - czas do progresji choroby;
 - częstość występowania progresji choroby;
 - tempo pogorszenia wyniku w skali ML CLN2;
 -
 -
- zmiany w obrazie MRI mózgu;
- ocena etapu rozwojowego: wynik wg zrewidowanego testu Denver;
- ocena jakości życia;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- punkty końcowe niespełniające kryteriów włączenia do niniejszej analizy.

*wg publikacji Schulz 2018

22.3.3. Badanie MAA

Badanie MAA (NICE 2024)	
METODYKA	
Badanie obserwacyjne, prospektywne, z historyczną grupą kontrolną, w ramach porozumienia dotyczącego badań klinicznych, długoterminowe, RWE Przydział chorych do grupy: do badania zakwalifikowano 35 chorych: 11 chorych po zakończeniu badania klinicznego oraz 24 chorych rozpoczynający leczenie CER. Chorych leczonych CER analizowano w trzech populacjach: - populacja FAS – zarówno chorzy, którzy zakończyli udział w badaniu klinicznych CER, jak i chorzy rozpoczynający dopiero leczenie CER; - populacja chorych po zakończeniu badania klinicznego – chorzy, którzy rozpoczęli leczenie CER w ramach badania klinicznego lub programu rozszerzonego dostępu oraz chorzy, którzy spełnili kryteria włączenia do badania MAA; - populacja chorych rozpoczynających leczenie CER – chorzy, którzy nie brali udziału w badaniu klinicznym CER i rozpoczęli leczenie w ≥ 3 r.ż. oraz spełnili kryteria włączenia do MAA. Łącznie 26 (74,3%) z 35 chorych zostało dopasowanych do historycznej grupy kontrolnej w stosunku 1:1. Dopasowano 26 chorych z populacji FAS oraz 17 chorych z grupy rozpoczynającej leczenie CER na podstawie równego wyniku w skali ML CLN2 oraz wieku ± 3 miesiące. W związku z tym, że MAA nie zbierała żadnych danych genomowych, chorzy nie byli dopasowani na podstawie równej liczby wspólnych alleli. Dopasowanie populacji FAS, populacji chorych rozpoczynających leczenie oraz historycznej grupy kontrolnej było dobrze zrównoważone z wyjątkiem płci, ponieważ ta informacja nie była zbierana w ramach badania MAA; Skala IHE: 14,5/18 (brak danych demograficznych dla płci oraz pochodzenia etnicznego, brak kryteriów wykluczenia, brak informacji na temat konfliktu interesów); Skala NICE: 6,5/8 (brak kryteriów wykluczenia, brak wyników w podziale na podgrupy); Opis utraty chorych z badania: [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] Klasyfikacja AOTMiT: IIIC; Sponsor: BioMarin International Limited; Liczba ośrodków: [REDACTED] Okres obserwacji: 5 lat, dla DCO: 1.09.2023: 209 tygodni; Analiza statystyczna: wielkość próby została określona na podstawie oceny klinicznej, a moc statystyczna nie była brana pod uwagę. Analiza skuteczności obejmowała wszystkich chorych, niezależnie od otrzymanej dawki CER. Analizy skuteczności opierały się na populacjach: FAS oraz chorych rozpoczynających leczenie CER. Planowano, że każdy chory będzie poddawany ocenie klinicznej CLN2 [REDACTED] do 5 lat. Analizy skuteczności mierzonej w skali CLN2 obejmowały porównanie z historyczną grupą kontrolną z badania 190-901 na podstawie dopasowania. Zmienne skuteczności były podsumowane opisowo. Statystyki opisowe obejmowały liczbę uczestników, średnią, SD, medianą, zakres dla zmiennych ciągłych oraz liczbę i odsetek dla zmiennych kategorycznych. W razie potrzeby uwzględniono 95% przedział ufności dla średniej i percentyli. Szczegółowy opis analizy statystycznej umieszczono w Rozdziale 3.8.1.3; Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> (analiza względem historycznej grupy kontrolnej).	

Badanie MAA (NICE 2024)					
POPULACJA					
Kryteria włączenia:					
- rozpoznanie CLN2 potwierdzone klinicznie oraz za pomocą aktywności enzymatycznej; - brak współistniejącej, postępującej, ograniczającej codzienne funkcjonowanie choroby, której leczenie nie przynosi długoterminowej skuteczności (np. nowotwór lub stwardnienie rozsiane); - wynik w skali ML CLN2 >2 punkty; - podpisanie umowy przez chorego lub przez opiekuna prawnego z MAA²².					
Kryteria wykluczenia:					
b/d.					
Dane demograficzne*					
Parametr			Historyczna grupa chorych	CER	
Liczba chorych			26	26	
Wiek	Średnia (SD) [lata]		4,35 (1,11)	4,37 (1,07)	
	Mediana (zakres) [lata]		4,25 (1,75; 8,75)	4,33 (1,72; 8,50)	
Wiek w momencie rozpoczęcia choroby	Średnia (SD) [miesiące]		36,19 (7,22)	34 (2,16)/N=4	
	Mediana (zakres) [miesiące]		36 (18; 48)	34,5 (31; 36)	
Płeć, n (%)	Mężczyźni		13 (50,0)	3 (11,5)	
	Nieznana		0 (0,0)	17 (65,4)	
Wynik w skali ML CLN2 w momencie rozpoczęcia leczenia	Średnia (SD)		4 (1,26)	4 (1,26)	
	Mediana (zakres)		4 (1; 6)	4 (1; 6)	
	6, n (%)		3 (11,5)	3 (11,5)	
	5, n (%)		5 (19,2)	5 (19,2)	
	4, n (%)		12 (46,2)	12 (46,2)	
	3, n (%)		2 (7,7)	2 (7,7)	
	2, n (%)		3 (11,5)	3 (11,5)	
	1, n (%)		1 (3,8)	1 (3,8)	
INTERWENCJA					
Interwencja badana**: CER był stosowany zgodnie z ChPL BRINEURA®: 300 mg CER w infuzji do komory mózgu co 2 tygodnie.					
Leczenie wspomagające*:					
Interwencja kontrolna: leczenie BSC.					

²² Chorzy, którzy brali udział w badaniu klinicznym lub w programie rozszerzonego dostępu (*ex-trial*) muszą spełnić jedynie to kryterium włączenia.

Badanie MAA (NICE 2024)
PUNKTY KOŃCOWE
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: • odpowiedź na leczenie: ○ czas do progresji choroby; ○ tempo pogorszenia wyniku w skali ML CLN2; ○ zmiana wyniku w skali Weill Cornell; • ocena jakości życia; • ocena etapu rozwojowego: wynik wg zrewidowanego testu Denver; • profil bezpieczeństwa. Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: • punkty końcowe niespełniające kryteriów włączenia do niniejszej analizy.

*populacja FAS dopasowana w stosunku 1:1 do historycznej grupy kontrolnej

**dane na podstawie *Charakterystyki produktu leczniczego BRINEURA®* [ChPL BRINEURA®]

22.3.4. Badanie Schulz 2025

Schulz 2025 (Schulz 2025, ab konf Schulz 2025)
METODYKA
Badanie obserwacyjne, kohortowe, retrospektywno-prospektywne, wieloośrodkowe, międzynarodowe, RWE, oparte na danych klinicznych z rejestru DEM-CHILD Przydział chorych do grupy: dane kliniczne pochodziły z bazy DEM-CHILD, w której były gromadzone prospektywnie informacje o dzieciach chorych na CLN2, które rozpoczęły leczenie CER poza badaniami klinicznymi w czasie od 26 sierpnia 2016 r. do 31 grudnia 2020 r., a także retrospektywnie od dzieci, które nie otrzymywały tego leczenia. Chorzy zostali dopasowani w stosunku 1:1 – chorych leczonych CER zestawiono z historyczną grupą kontrolną na podstawie trzech kryteriów: wieku na początku badania (± 12 miesięcy), wyniku w skali ML CLN2 na początku badania²³ (dokładne dopasowanie) oraz genotypu (0, 1 lub 2 wspólne allele: c.509-1G>C i c.622C>T). Do analizy włączono 21 chorych leczonych CER, którzy zostali dopasowani do dzieci z historycznej grupy kontrolnej. Do analizy nie włączono 3 chorych (brak dopasowania pod względem wyniku w skali ML CLN2 oraz wieku na początku badania); Skala NOS: Dobór próby: ****/**** Porównywalność: **/** Punkt końcowy: ***/****; Opis utraty chorych z badania: wśród chorych stosujących CER z badania utracono 1 (4,2%) z 24 chorych na 12 tygodni przed końcem okresu obserwacji. Powód przerwania leczenia nie jest znany; Klasyfikacja AOTMiT: IIIC; Sponsor: BioMarin Pharmaceutical Inc., grant z Ministerstwa Edukacji i Badań Naukowych w Niemczech oraz z programu badawczo-innowacyjnego Unii Europejskiej „Horizon 2020”; Liczba ośrodków: b/d; Okres obserwacji: <u>Przed dopasowaniem:</u> • publikacja Schulz 2025: w grupie CER: średnia (SD) 106,7 (64,1) tygodni (DCO: 31.12.2020 r.); • publikacja ab konf Schulz 2025: w grupie CER: średnia (SD) 43,8 (19,0) mies. (DCO: 31.12.2022 r.) <u>Po dopasowaniu:</u> • w grupie CER: średnia (SD) 104 (63,9) tygodnie, • w historycznej grupie kontrolnej: średnia (SD) 76,1 (43,1) tygodnia; Analiza statystyczna: dane demograficzne i kliniczne kwalifikujących się oraz dopasowanych kohort zostały podsumowane za pomocą średniej, odchylenia standardowego, mediany, zakresu, liczebności i odsetek – w zależności od rodzaju danych. Charakterystyki początkowe porównywano między grupami za pomocą testów t dla zmiennych ciągłych oraz testów chi-kwadrat dla zmiennych kategoriowych. Typy napadów padaczkowych, ich częstość oraz powikłania oceniono na podstawie informacji zgromadzonych w Inwentarzu Zaburzeń Ruchowych w chorobie CLN2. Szczegółowy opis analizy statystycznej umieszczono w Rozdziale 3.8.1.4; Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> (analiza względem historycznej grupy kontrolnej).

²³ Wynik w skali ML CLN2 na początku badania w grupie CER definiowano jako ostatnią obserwację przed pierwszym podaniem CER. W przypadku historycznej grupy kontrolnej wynik ten ustalono na podstawie oceny wykonanej w wieku najbardziej zbliżonym do wieku dopasowanego chorego z grupy CER.

Schulz 2025 (Schulz 2025, ab konf Schulz 2025)		
POPULACJA		
Kryteria włączenia: - potwierdzone rozpoznanie CLN2; - dane obserwacyjne dostępne w bazie <i>DEM-CHILD</i> przez co najmniej 6 miesięcy; - dwa pomiary w skali ML CLN2 wykonane w odstępie ≥ 6 miesięcy. Kryteria wykluczenia: - b/d.		
Dane demograficzne		
Parametr		CER
Liczba chorych		24
Mężczyźni, n (%)		10 (41,7)
Wiek w momencie wystąpienia choroby	Średnia (SD) [lata]	3,4 (0,9)/N=23
	Mediana (zakres) [lata]	3,3 (2,0; 6,0)
Wiek w momencie rozpoznania	Średnia (SD) [lata]	4,4 (2,1)
	Mediana (zakres) [lata]	4,2 (0,2; 9,5)
Wiek w momencie rozpoczęcia enzymatycznej terapii zastępczej, średnia (SD) [mies.]		61,4 (27,3)^
Pierwszy objaw choroby*, n (%)	Napad padaczkowy	19 (79,2)
	Zaburzenia mowy	16 (66,7)
	Zaburzenia motoryczne	4 (16,7)
	Zaburzenia zachowania	1 (4,2)
	Otępienie	1 (4,2)
	Trudności w uczeniu się	1 (4,2)
	Utrata wzroku	0 (0,0)
	Inny/nieznany	1 (4,2)
Objawy występujące w wywiadzie, n (%)	Napady padaczkowe	20 (83,3)^
	Zaburzenia motoryczne	18 (75,0)^
	Mioklonie	2 (8,3)^
	Dystonia	4 (16,7)^
Fenotyp choroby**, n (%)	Typowy	19 (79,2)
	Nietypowy	4 (16,7)
	Przedobjawowy	1 (4,2)
	Nie dotyczy	0 (0,0)
Genotyp, n (%)	c.622C>T i c.509-1G>C	14 (58,3)
	c.622C>T lub c.509-1G>C	5 (20,8)
	Brak typowego genotypu	5 (20,8)

Schulz 2025 (Schulz 2025, ab konf Schulz 2025)			
Dopasowanie populacji według dwóch kryteriów			
Parametr		Historyczna grupa kontrolna	CER
Liczba chorych		21	21
Mężczyźni, n (%)		16 (76,2)	10 (47,6)
Wiek w momencie włączenia do badania	Średnia (SD) [lata]	4,7 (1,9)	4,7 (1,9)
	Mediana (zakres) [lata]	4,5 (0,7; 9,9)	4,5 (0,7; 9,9)
Wiek w momencie wystąpienia choroby	Średnia (SD) [lata]	3,0 (0,8)	3,4 (0,8)/N=20
	Mediana (zakres) [lata]	3,0 (1,3; 4,4)	3,3 (2,1; 6,0)
Wiek w momencie rozpoznania	Średnia (SD) [lata]	5,2 (1,6)/N=17	4,2 (2,0)
	Mediana (zakres) [lata]	4,8 (2,9; 9,8)	3,9 (0,2; 8,8)
Pierwszy objaw choroby*, n (%)	Napad padaczkowy	13 (61,9)	17 (81,0)
	Zaburzenia mowy	9 (42,9)	13 (61,9)
	Zaburzenia motoryczne	8 (38,1)	4 (19,0)
	Zaburzenia zachowania	4 (19,0)	1 (4,8)
	Otępienie	1 (4,8)	1 (4,8)
	Trudności w uczeniu się	1 (4,8)	1 (4,8)
	Utrata wzroku	1 (4,8)	0 (0,0)
	Inny/nieznany	1 (4,8)	1 (4,8)
Fenotyp choroby**, n (%)	Typowy	0 (0,0)	17 (81,0)
	Nietypowy	0 (0,0)	3 (14,3)
	Przedobjawowy	0 (0,0)	1 (4,8)
	Nie dotyczy	21 (100,0)	0 (0,0)
Genotyp, n (%)	c.622C>T i c.509-1G>C	13 (61,9)	14 (66,7)
	c.622C>T lub c.509-1G>C	5 (23,8)	4 (19,0)
	Brak typowego genotypu	3 (14,3)	3 (14,3)
Wynik w skali ML CLN2 w momencie rozpoczęcia leczenia	Średnia (SD)	3,9 (1,6)	3,9 (1,6)
	Mediana (zakres)	4,0 (1,0; 6,0)	4,0 (1,0; 6,0)
	6, (%)	5 (23,8)	5 (23,8)
	5, (%)	2 (9,5)	2 (9,5)
	4, (%)	6 (28,6)	6 (28,6)
	3, (%)	3 (14,3)	3 (14,3)
	2, (%)	4 (19,0)	4 (19,0)
	1, (%)	1 (23,8)	1 (23,8)

Schulz 2025 (Schulz 2025, ab konf Schulz 2025)			
Dopasowanie populacji według trzech kryteriów (analiza wrażliwości)			
Parametr		Historyczna grupa kontrolna	CER
Liczba chorych		18	18
Mężczyźni, n (%)		11 (61,1)	9 (50,0)
Wiek w momencie włączenia do badania	Średnia (SD) [lata]	4,4 (1,5)	4,5 (1,5)
	Mediana (zakres) [lata]	4,4 (0,7; 8,5)	4,4 (0,7; 8,5)
Wiek w momencie wystąpienia choroby	Średnia (SD) [lata]	2,9 (0,8)/N=17	3,4 (0,8)/N=17
	Mediana (zakres) [lata]	3,0 (1,3; 4,4)	3,3 (2,3; 6,0)
Wiek w momencie rozpoznania	Średnia (SD) [lata]	4,9 (1,6)/N=14	4,0 (1,7)/N=18
	Mediana (zakres) [lata]	4,7 (2,9; 9,8)	3,9 (0,2; 8,3)
Pierwszy objaw choroby*, n (%)	Napad padaczkowy	11 (61,1)	16 (88,9)
	Zaburzenia mowy	6 (33,3)	10 (55,6)
	Zaburzenia motoryczne	8 (44,4)	4 (22,2)
	Zaburzenia zachowania	3 (16,7)	0 (0,0)
	Trudności w uczeniu się	0 (0,0)	1 (5,6)
	Utrata wzroku	1 (5,6)	0 (0,0)
	Inny/nieznany	2 (11,1)	1 (5,6)
Fenotyp choroby**, n (%)	Typowy	0 (0,0)	15 (83,3)
	Nietypowy	0 (0,0)	2 (11,1)
	Przedobjawowy	0 (0,0)	1 (5,6)
	Nie dotyczy	18 (100,0)	0 (0,0)
Genotyp, n (%)	c.622C>T i c.509-1G>C	14 (77,8)	14 (77,8)
	c.622C>T lub c.509-1G>C	3 (16,7)	3 (16,7)
	Brak typowego genotypu	1 (5,6)	1 (5,6)
Wynik w skali ML CLN2 w momencie rozpoczęcia leczenia	Średnia (SD)	4,0 (1,5)	4,0 (1,5)
	Mediana (zakres)	4,0 (1,0; 6,0)	4,0 (1,0; 6,0)
	6, (%)	4 (22,2)	4 (22,2)
	5, (%)	2 (11,1)	2 (11,1)
	4, (%)	6 (33,3)	6 (33,3)
	3, (%)	3 (16,7)	3 (16,7)
	2, (%)	2 (11,1)	2 (11,1)
	1, (%)	1 (5,6)	1 (5,6)
INTERWENCJA			
Interwencja badana: 300 mg (lub dawka odpowiednia do wieku) CER raz na dwa tygodnie w formie infuzji do komory mózgowej, poza warunkami badania klinicznego.			
Interwencja kontrolna: BSC.			

Schulz 2025 (Schulz 2025, ab konf Schulz 2025)

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- odpowiedź na leczenie:
 - tempo pogorszenia wyniku w skali ML CLN2;
 - czas do progresji choroby;
- występowanie napadów padaczkowych;
- ocena zaburzeń ruchowych;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:

- brak.

[^]dane z abstraktu konferencyjnego *ab konf Schulz 2025*

^{*}chorzy mogą mieć więcej niż 1 objaw choroby

^{**}fenotyp został określony na podstawie oceny lekarza

22.3.5. Badanie Gaur 2024

Gaur 2024 (Gaur 2024)
METODYKA
Badanie retrospektywne²⁴, kohortowe, obserwacyjne, z historyczną grupą kontrolną Przydział chorych do grupy: do retrospektywnej analizy włączono 28 chorych leczonych CER w Great Ormand Street Hospital for Children oraz poddanych analizie obrazowej, u których wykonano badanie MRI 3D T1-zależne w okresie między 2014 a 2022 r., natomiast do historycznej grupy kontrolnej włączono 13 chorych z naturalnym przebiegiem choroby. Do analizy zmian objętości mózgu w pierwszym roku, w porównaniu do wartości początkowych, zakwalifikowano 11 chorych w grupie CER, dla których były dostępne dane zarówno z początku badania jak i po roku obserwacji. W grupie CER przeanalizowano łącznie 106 badań MRI, z czego 84 zakwalifikowano do analizy, natomiast w historycznej grupie kontrolnej oceniono 31 badań MRI, z których w 29 włączono do analizy. Zakwalifikowane badania cechowała wysoka jakość obrazu; Skala IHE: 13,5/18 (badanie retrospektywne, badanie jednośrodkowe, nie podano informacji o pochodzeniu etnicznym, nie podano informacji o sposobie podania badanego leku oraz leczenia wspomagającego, nie raportowano zdarzeń niepożądanych); Skala NICE: 6/8 (badanie jednośrodkowe, brak wyników w podziale na podgrupy); Opis utraty chorych z badania: z badania utracono 10 (24,4%) z 41 chorych, w tym: - w grupie CER 9 (32,1%) z 28 chorych: po 3 (10,7%) chorych z powodu braku dostępnych danych obrazowych z badań kontrolnych, z nietypową postacią CLN2 oraz z powodu występowania rozległych artefaktów w badaniu obrazowym; - w historycznej grupie kontrolnej 1 (7,7%) z 13 chorych: 1 (7,7%) chorych z powodu występowania nietypowej postaci CLN2. Dodatkowo z badania utracono 24 (17,5%) z 137 wykonanych badań obrazowych MRI, w tym: - w grupie CER 22 (20,8%) z 106 badań MRI: 15 (14,2%) badań MRI z powodu artefaktów obecnych w obrazowaniu 3D T1 oraz 7 (6,6%) badań MRI z powodu występowania artefaktów związanych z urządzeniem do infuzji do komory mózgu; - w historycznej grupie kontrolnej 2 (6,5%) z 31 badań MRI z powodu problemów w segmentacji w oprogramowaniu FreeSurfer; Klasyfikacja AOTMiT: IVC; Sponsor: BioMarin Pharmaceutical Inc., grant z Medical Research Council w Wielkiej Brytanii; Liczba ośrodków: 1 (Great Ormond Street Hospital for Children w Wielkiej Brytanii); Okres obserwacji: 1-9 lat (niektórzy chorzy byli nadal pod obserwacją na dzień opublikowania badania); Analiza statystyczna: przeprowadzono analizę zmian objętości mózgu u chorych leczonych CER, porównując wyniki badań MRI przed rozpoczęciem terapii oraz w kolejnych latach. Wyniki te skorelowano z oceną kliniczną chorych. Wykorzystano model liniowy z efektami mieszanymi oraz logarytmiczne przekształcenie objętości mózgu, uwzględniając jedynie przeciwną półkulę ze względu na artefakty związane z urządzeniem do podawania do komory mózgu. Szczegółowy opis analizy statystycznej umieszczono w Rozdziale 3.8.1.5; Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> (analiza względem historycznej grupy kontrolnej).

²⁴ W publikacji wskazano, że badanie ma charakter retrospektywny, jednakże przedstawiona metodyka nie została opisana w sposób jednoznaczny i szczegółowy.

Gaur 2024 (Gaur 2024)			
POPULACJA			
Kryteria włączenia: - rozpoznanie CLN2; - leczenie CER w Great Ormond Street Hospital for Children w Wielkiej Brytanii w latach 2014 – 2022. Kryteria wykluczenia: - brak dostępnych obrazowych badań kontrolnych; - nietyпова postać CLN2; - występowanie rozległych artefaktów w badaniu obrazowym.			
Dane demograficzne*			
Parametr		CER	Historyczna grupa kontrolna
Liczba chorych		19	13
Wiek w momencie rozpoznania, n (%)	<1 r.ż.	1 (5,3)	b/d
	≥1 do <3 r.ż.	1 (5,3)	b/d
	≥3 do <5 r.ż.	17 (89,5)	b/d
	≥7 r.ż.	0 (0,0)	b/d
Mężczyźni, n (%)		6 (31,6)	4 (33,3)/N=12
Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia CER, n (%)	≥1 do <3 r.ż.	1 (5,3)	n/d
	≥3 do <5 r.ż.	18 (94,7)	n/d
	≥7 r.ż.	0 (0,0)	n/d
Wiek w momencie pierwszego badania MRI, n (%)	≥1 do <3 r.ż.	b/d	1 (7,7)
	≥3 do <5 r.ż.	b/d	4 (30,8)
	≥5 do <7 r.ż.	b/d	6 (46,2)
	≥7 do <9 r.ż.	b/d	1 (7,7)
	≥13 r.ż.	b/d	1 (7,7)
Wynik w zakresie oceny funkcji motorycznych skali CLN2 w momencie rozpoczęcia leczenia, n (%)	1	4 (21,1)	b/d
	2	10 (52,6)	b/d
	3	5 (26,3)	b/d
Wynik w zakresie oceny funkcji językowych skali CLN2 w momencie rozpoczęcia leczenia, n (%)	0	3 (15,8)	b/d
	1	3 (15,8)	b/d
	2	11 (57,9)	b/d
	3	2 (10,5)	b/d
Fenotyp, n (%)	Klasyczny	19 (100,0)	b/d
	Nietypowy	0 (0,0)	2 (15,4)
	Późnoniemowlęcy	b/d	11 (84,6)
Genotyp, n (%)	Dwa allele c.509-1G>c	7 (36,8)	0 (0,0)
	Dwa allele c.622C>T	0 (0,0)	4 (30,8)

Gaur 2024 (Gaur 2024)			
	c.509-1>c i c.622C>T	2 (10,5)	2 (18,2)
	c.509-1G>c i inna	5 (26,3)	3 (23,1)
	c.622C>T i inna	3 (15,8)	1 (7,7)
	Dwa rzadko występujące allele	2 (10,5)	3 (23,1)
INTERWENCJA			
Badanie MRI wykonano za pomocą skanerów o sile pola 1,5 Tesli w 96 (90,6%) badaniach MRI lub 3 Tesli w 10 (9,4%) badaniach MRI. Interwencja badana: CER. Leczenie wspomagające: chorzy stosowali leki przeciwpadaczkowe. Dodatkowo u większości dzieci, w celu uzyskania odpowiedniej jakości obrazowania MRI, konieczne było zastosowanie sedacji przy użyciu znieczulenia ogólnego. Interwencja kontrolna: BSC.			
PUNKTY KOŃCOWE			
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: • badanie MRI; Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie: • punkty końcowe niespełniające kryteriów włączenia do niniejszej analizy.			

*wszyscy chorzy dla których były dostępne badania obrazowe MRI

22.3.6. Badanie *Guelbert 2024*

<i>Guelbert 2024 (Guelbert 2024)</i>			
METODYKA			
Badanie retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe, dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) Przydział chorych do grupy: do badania włączono chorych z rozpoznaniem CLN2, którzy byli leczeni CER przez ≥ 6 mies.; Skala IHE: 15/18 (badanie retrospektywne, nie podano informacji czy chorych włączano kolejno, nie podano kryteriów wykluczenia z badania, brak dokładnego opisu leczenia wspomagającego obejmującego dawkowanie i sposób podania); Skala NICE: 6,5/8 (nie podano kryteriów wykluczenia z badania, nie podano informacji czy chorych włączano kolejno); Opis utraty chorych z badania: łącznie leczenie przerwało 11 (30,6%) z 36 chorych, w tym 5 (25,0%) z 20 chorych o klasycznym fenotypie CLN2 oraz 6 (37,5%) z 16 chorych o nietypowym fenotypie CLN2: • 5 (13,9%) chorych z powodu zakażenia; • 3 (8,3%) chorych z powodu braku dostępu do ubezpieczenia; • 2 (5,6%)²⁵ chorych przerwało leczenie z powodu pandemii SARS-CoV2; • 1 (2,8%) chory z powodu decyzji rodziny; Klasyfikacja AOTMiT: IID; Sponsor: BioMarin Farmaceutica; Liczba ośrodków: 5 (Ameryka Łacińska: Argentyna, Kolumbia, Brazylia, Chile i Urugwaj); Okres obserwacji: ≥ 6 mies. po rozpoczęciu leczenia lub do momentu odstawienia leku z jakiegokolwiek przyczyny, takiej jak decyzja rodziny, orzeczenie lekarskie lub ocena medyczna; Analiza statystyczna: przeprowadzono opisową i dwuwymiarową analizę statystyczną. Zanonimizowane dane zostały zebrane przez lekarzy prowadzących leczenie, podczas gdy osobie trzeciej powierzono ochronę, przechowywanie i weryfikację danych. Badacze zostali przeszkoleni w zakresie gromadzenia danych. Przypadki, brakujących lub niekompletnych danych, w miarę możliwości zostały zweryfikowane przez lekarzy prowadzących leczenie. Szczegółowy opis analizy statystycznej umieszczono w Rozdziale 3.8.1.6; Podejście do testowania hipotezy: n/d.			
POPULACJA			
Kryteria włączenia: • potwierdzony enzymatycznie i genotypowo klasyczny²⁶ i nietypowy²⁷ fenotyp CLN2; • leczenie cerliponazą alfa zgodnie z ChPL i oceną lekarską; • ≥ 2 wizyty kontrolne po rozpoczęciu leczenia. Kryteria wykluczenia: • b/d.			
Dane demograficzne			
Parametr	CER		
	Fenotyp klasyczny	Fenotyp nietypowy	Ogółem
Liczba chorych	20	16	36
Wiek, mediana (IQR) [lata]	9 (7,0)	15.5 (4,75)	13,5 (9,5)

²⁵ w publikacji podano odsetek 5,5%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

²⁶ zdefiniowany jako początek choroby w wieku 2-3 lat z szybką progresją

²⁷ zdefiniowany jako początek choroby w wieku 5 lat z powolną progresją

Guelbert 2024 (Guelbert 2024)				
Kraj pochodzenia, n (%)	Argentyna	b/d	b/d	15 (41,7)
	Kolumbia	b/d	b/d	10 (27,8)
	Brazylia	b/d	b/d	6 (16,7)
	Chile	b/d	b/d	4 (11,1)
	Urugwaj	b/d	b/d	1 (2,8)
Wiek w czasie wystąpienia pierwszych objawów choroby, mediana (IQR) [lata]		3 (2,5)	6 (2,0)	b/d
Wiek w czasie rozpoczęcia leczenia, mediana (IQR) [lata]		5 (9,0)	14 (5,0)	b/d
Wiek w czasie pierwszej konsultacji, mediana (IQR) [lata]		3 (4,5)	7 (2,0)	b/d
Wiek w czasie wystąpienia regresji językowej, mediana (IQR) [mies.]		36 (90,5)/N=24	31 (61,0)/N=24	b/d
Wiek w czasie wystąpienia regresji neurorozwojowej, mediana (IQR) [mies.]		48 (87,0)/ N=20	96 (51,0)/N=20	b/d
Mężczyźni, n (%)		b/d	b/d	17 (47,2)
Nosiciele wśród członków rodziny, n (%)		7 (35,0)	6 (37,5)	13 (36,1)
Nosiciele wśród rodziców, n (%)		2 (10,0)	2 (12,5)	4 (11,1)
Pokrewieństwo między rodzicami, n (%)		2 (10,0)	0 (0,0)	2 (5,6)
Rozpoznane w wywiadzie, n (%)	Makulopatia	1 (5,0)	1 (6,3)	2 (5,6)
	Drgawki gorączkowe	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (2,8)
	Uraz głowy / krwiak podtwardówkowy	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (2,8)
Stężenie TPP1, n (%)	Niewykrywalne	10 (50,0)	7 (43,8)*	n/o
	Poniżej zakresu	9 (45,0)	9 (56,3)*,**	n/o
Najczęstsze objawy w czasie pierwszej konsultacji	Pogorszenie funkcji językowych	18 (90,0)	11 (68,8)***	29 (80,6)
	Napady padaczkowe	16 (80,0)	14 (87,5)^	30 (83,3)
	Ataksja	12 (60)	b/d	b/d
	Opóźnienie rozwoju	12 (60)	b/d	b/d
Wynik w skali Hamburskiej w momencie postawienia rozpoznania, mediana (SD)	Ogółem	6,07 (b/d)	7,14 (b/d)	b/d
	Domena motoryczno-językowa	3,06 (b/d)	4,15 (b/d)	b/d
Wynik w skali Weill Cornell w momencie postawienia rozpoznania, mediana (SD)		6,47 (b/d)	7,92 (b/d)	b/d
Wynik w skali ML CLN2 w momencie postawienia rozpoznania, mediana (SD)		4,33 (b/d)	4,23 (b/d)	b/d

Guelbert 2024 (Guelbert 2024)

INTERWENCJA

Średni czas trwania leczenia wynosił $22,86 \pm 14,82$ mies., przy ogólnej medianie wskaźnika przestrzegania zaplanowanych dawek wynoszącej 73%.

Interwencja badana: cerliponaza alfa podawana dokanałowo w dawce 300 mg, z medianą odstępu między dawkami wynoszącą 15 dni, zgodnie ze wskazaniem lekarza prowadzącego.

Leczenie wspomagające: chorzy stosowali:

- kwas walproinowy – 21 (58,3%) chorych;
- klobazam – 17 (47,2%) chorych;
- lewetyracetam – 18 (50,0%) chorych;
- lamotrygina – 6 (16,7%) chorych;
- rysperydon – 6 (16,7%) chorych;
- melatonina – 4 (11,1%) chorych;
- klonazepam – 3 (8,3%) chorych;
- topiramat – 3 (8,3%) chorych;
- alprazolam – 1 (2,8%) chorych;
- kannabidiol – 1 (2,8%) chorych;
- haloperydol – 1 (2,8%) chorych;
- lewomepromazyna – 1 (2,8%) chorych;
- lewotyroksyna – 1 (2,8%) chorych;
- lorazepam – 1 (2,8%) chorych;
- okskarbazepina – 2 (5,6%) chorych;
- piracetam – 1 (2,8%) chorych;
- glikol polietylenowy – 1 (2,8%) chorych;
- sertralina – 1 (2,8%) chorych;
- triheksyfenidyl – 1 (2,8%) chorych.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- odpowiedź na leczenie:
 - zmiana wyniku w skali ML CLN2;
 - zmiana wyniku w skali Hamburgskiej;
 - zmiana wyniku w skali Weill Cornell;
- ocena MRI mózgu;

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- punkty końcowe niespełniające kryteriów włączenia do niniejszej analizy.

*podano medianę (IQR) dla stężenia TTP1 niewykrywalnego oraz poniżej zakresu, zamiast liczby przypadków z odpowiadającymi odsetkami. Najprawdopodobniej autorzy mieli na myśli liczbę chorych z odsetkami, a nie medianę (IQR)

**w publikacji podano odsetek 56,2%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

***w publikacji podano odsetek 68%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

^w publikacji podano odsetek 87%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

22.3.7. Badanie 190-501

Badanie 190-501 (NICE 2024, [REDACTED])	
METODYKA	
Badania obserwacyjne, jednoramienne, wieloośrodkowe, długoterminowe, przedłużenie, rejestracyjne	
Przydział chorych do grupy: [REDACTED]	
Opis utraty chorych z badania: [REDACTED]	
Skala IHE: 16/17 ²⁸ (brak dokładnego opisu dawkowania i sposobu podania leczenia wspomagającego, brak danych dla punktów końcowych przed zastosowaniem CER, brak informacji o konflikcie interesów);	
Skala NICE: 7/8 (brak wyników w podziale na podgrupy);	
Klasyfikacja AOTMiT: IID;	
Sponsor: BioMarin Pharmaceutical Inc.;	
Liczba ośrodków: [REDACTED]	
Okres obserwacji: dla DCO: 9.03.2023 r.:	
mediana okresu leczenia CER: 104 tyg.; [REDACTED]	
Analiza statystyczna: [REDACTED]	
Szczegółowy opis analizy statystycznej umieszczono w Rozdziale 3.8.1.7;	
Podejście do testowania hipotezy: n/d.	
POPULACJA	
Kryteria włączenia:	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
Kryteria wykluczenia:	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
Dane demograficzne	
Parametr	CER
Liczba chorych	37

²⁸ Zrezygnowano z oceny punktu 13. w skali IHE, ponieważ celem badania była wyłącznie ocena bezpieczeństwa stosowania leku, bez analizy skuteczności, a dodatkowo do badania włączono również chorych, którzy otrzymywali CER przed jego rozpoczęciem.

Badanie 190-501 (NICE 2024, ██████████)

Wiek w momencie
włączenia do badania

Średnia (SD) [lata]

7,1 (3,4)

Badanie 190-501 (NICE 2024, [REDACTED])

INTERWENCJA

Mediana czasu ekspozycji na CER wynosi 3,9*** lat, średnia (SD): 4,2 (1,85) lat.

Interwencja badana: 300 mg CER do komory mózgu raz na dwa tygodnie do chirurgicznie wszczepionego zbiornika i cewnika przed pierwszym podaniem leku. W niektórych ośrodkach lek podawano przez port w klatce piersiowej (poza wskazaniami rejestracyjnymi) prowadzący do komory mózgu. Bezpośrednio po podaniu CER podawano elektrolity w infuzji do komory mózgu przez ok. 4,5 godz.

Leczenie wspomagające:

Age Group	Percentage
18-24	10
25-34	15
35-44	25
45-54	35
55-64	20
65-74	10
75-84	5
85-94	2
95-104	1

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:

- brak.

[illegible]

²⁹ Zrezygnowano z oceny punktu 13. w skali IHE, ponieważ celem badania była wyłącznie ocena bezpieczeństwa stosowania leku, bez analizy skuteczności.

Badanie 190-502 (NICE 2024, [REDACTED])

INTERWENCJA

[REDACTED]
Interwencja badana: 300 mg CER [REDACTED]
[REDACTED]

Leczenie dodatkowe: [REDACTED]
[REDACTED]

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:

- brak.

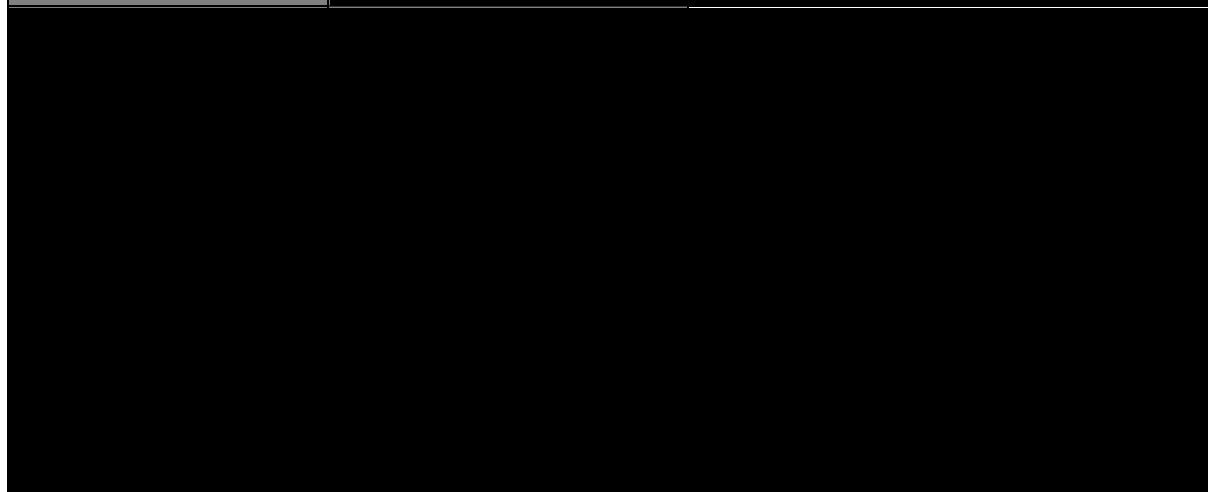
*informacja ze strony clinicaltrials.gov
[REDACTED]

Badanie 190-504 (NICE 2024, ██████████)		
Dane demograficzne		
Parametr	CER	
Liczba chorych	48	
Wiek w momencie włączenia do badania	Średnia (SD) [lata]	7,4 (3,0)

Badanie 190-504 (NICE 2024, [REDACTED])



Wynik w skali ML CLN2	Średnia (SD)	4,0 (1,33)/[REDACTED]
-----------------------	--------------	-----------------------



INTERWENCJA

Interwencja badana: 300*** mg CER do komory mózgu raz na dwa tygodnie.

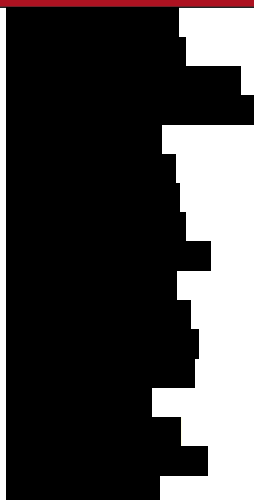
Leczenie wspomagające: [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie 190-504 (NICE 2024, [REDACTED])



PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:

- brak.

***dane z ChPL BRINEURA®. W związku z tym, że badanie ma charakter porejestacyjny oraz dotyczy oceny bezpieczeństwa, należy przypuszczać, że stosowana dawka jest zgodna z ChPL BRINEURA®. Niemniej jednak, informacja ta nie została jednoznacznie uwzględniona w publikacjach dotyczących badania 190-504

22.3.10. Badanie Fote 2026

Fote 2025 (Fote 2025)		
METODYKA		
Badanie retrospektywne, jednoośrodkowe, seria przypadków Przydział chorych do grupy: przegląd dokumentacji przeprowadzono w kwietniu 2023 r. Oddział zapobiegania zakażeniom monitorował każdy przypadek od początku tego badania. Dla każdego chorego rejestrowano dane epidemiologiczne i mikrobiologiczne, objawy kliniczne, łączną liczbę dni antybiotykoterapii, usunięcie i wymianę zbiornika komorowego, długość hospitalizacji oraz śmiertelność; Skala IHE: 13/18 (badanie przeprowadzone retrospektywnie; badanie jednoośrodkowe; brak kryteriów wykluczenia; istotne punkty końcowe zmierzono tylko po zastosowaniu interwencji; brak informacji o utracie chorych z badania; brak informacji dot. finansowania); Skala NICE: 6,5/8 (badanie jednoośrodkowe; brak kryteriów wykluczenia); Opis utraty chorych z badania: b/d; Klasyfikacja AOTMiT: IVB; Sponsor: b/d[^]; Liczba ośrodków: 1 ośrodek; Okres obserwacji: 6 lat; mediana (IQR) od założenia urządzenia do wystąpienia zdarzeń wynosiła 651 (77; 1 308) dni; Analiza statystyczna: analizę przeprowadzono z wykorzystaniem krzywych przeżycia Kaplana–Meiera w celu oceny skumulowanego prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od dodatniego posiewu w zależności od wieku (<11 r.ż. vs ≥11 r.ż.), z porównaniem grup przy użyciu odpowiednich testów istotności ($p < 0,05$). Do oszacowania efektów występowania dodatnich posiewów zastosowano regresję Poissona w ramach modeli równań uogólnionych z uwzględnieniem parametru skali. W celu korekty nadmiernej dyspersji oraz zależności wynikającej z powtarzanych pomiarów u tych samych chorych zastosowano test chi-kwadrat Pearsona oraz strukturę kowariancji autoregresyjną pierwszego rzędu. Badanie powstało we współpracy z zespołem biostatystyki CHOC; Podejście do testowania hipotezy: n/d.		
POPULACJA		
Kryteria włączenia: - rozpoznanie CLN2; - wyrażenie pisemnej świadomej zgody na publikację opisu przypadku (w tym publikację obrazów) przez rodziców lub prawnych opiekunów. Kryteria wykluczenia: - b/d.		
Dane demograficzne		
Parametr	CER	
Liczba chorych	16	
Mężczyźni, n (%)	10 (62,5)	
Wiek w momencie pierwszego posiewu, mediana (IQR)	4,0 (3,0; 11,0)	
Wiek, n (%)	<11 r.ż.	12 (75,0)
	≥11 r.ż.	4 (25,0)
Liczba implantacji zbiornika komorowego, n (%)	1	8 (50,0)
	2	4 (25,0)
	3	4 (25,0)
Wynik posiewu, n (%)	Ujemny posiew	5 (31,3)

Fote 2025 (Fote 2025)		
	Dodatni posiew + obserwacja	7 (43,8)
	Dodatni posiew + zabieg chirurgiczny lub antybiotykoterapia*	4 (25,0)
INTERWENCJA		
Procedury były wykonywane przez lekarzy oraz wykwalifikowanych specjalistów z oddziału neurochirurgii. U każdego chorego skórę głowy dezynfekowano produktem ChlorPrep®. Iglę dostępową (Deltec®) z portem typu Y wprowadzono prostopadle do zbiornika. Pobierano płyn mózgowo-rdzeniowy, a następnie próbkę wysyłało do laboratorium w celu analizy. Zestaw do infuzji najpierw był wypełniany lekiem, a następnie łączono go z igłą dostępową. Interwencja badana: infuzję CER (Brineura®) podawano z szybkością 2,5 ml/godz. przez 2-4 godz. co 2 tygodnie. Na igłę nakładano jałową gazę, a głowę owijano bandażem Kerlix® w celu zabezpieczenia igły, po czym rozpoczynano infuzję. Przy każdej infuzji enzymatycznej terapii zastępczej płyn mózgowo-rdzeniowy był hodowany zarówno w bulionie tioglikolanowym, jak i na płycie agarowej. Leczenie wspomagające: w trakcie badania chorzy stosowali antybiotykoterapię, taką jak: - wankomycyna dooponowo z infuzjami – 1 chory; - wankomycyna dooponowo z infuzjami wraz doustną premedykacją ryfampicyną – 1 chory; - wankomycyna przez 14 dni – 1 chory; - ceftriakson przez 14 dni – 1 chory; - ceftriakson przez 10 dni – 1 chory; - oksacylina przez 14 dni – 1 chory.		
PUNKTY KOŃCOWE		
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: - profil bezpieczeństwa; - częstość występowania dodatnich posiewów PMR i czas do ich wystąpienia. Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie: - dane epidemiologiczne; - dane mikrobiologiczne.		

^jeden z autorów zgłosił otrzymywanie grantów oraz posiadanie udziałów kapitałowych w firmie Biomarin Pharmaceuticals w trakcie prowadzenia badania

*tylko 1 dodatni posiew u chorego, który otrzymał wyłącznie antybiotykoterapię

22.3.11. Badanie Spaul 2024

Spaul 2024 (Spaul 2024)		
METODYKA		
Badanie obserwacyjne, jednośrodkowe, z elementami analizy retrospektywnej przebiegu choroby Przydział chorych do grupy: w badaniu uwzględniono wszystkie dzieci chore na CLN2, leczone regularnie CER w ośrodku Great Ormond Street Hospital. Standaryzowana ocena kliniczna obejmowała ustrukturyzowany wywiad, przegląd dokumentacji medycznej oraz badanie przedmiotowe rejestrowane w formie wideo; Skala IHE: 13,5/18 (badanie retrospektywne; przeprowadzone w jednym ośrodku; brak kryteriów wykluczenia; brak opisu utraty chorych z obserwacji; nie raportowano zdarzeń niepożądanych); Skala NICE: 5,5/8 (badanie przeprowadzone w jednym ośrodku; brak kryteriów wykluczenia; brak wyników z podziałem na podgrupy chorych); Opis utraty chorych z badania: brak opisu utraty chorych z badania; Klasyfikacja AOTMiT: IVB; Sponsor: stypendium profesorskie National Institute for Health and Care Research, nagroda Sir Jules Thorn Biomedical Award for Research oraz fundację Rosetrees Trust; Liczba ośrodków: 1 ośrodek (Great Ormond Street Hospital for Children w Wielkiej Brytanii); Okres obserwacji: mediana leczenia CER wynosiła 34 mies. (zakres: 1; 89)*; Analiza statystyczna: statystyki opisowe dotyczące danych klinicznych uwzględniono dla 18 dzieci, a wyniki podskali fizycznej UBDRS oraz AIMS dla 15 dzieci. Szczegółowy opis analizy statystycznej umieszczono w Rozdziale 3.8.1.3; Podejście do testowania hipotezy: n/d.		
POPULACJA		
Kryteria włączenia: • dzieci z białelicznymi patogennymi wariantami genu <i>TPP1</i> oraz obniżoną aktywnością enzymu TTP1; • potwierdzona choroba CLN2; • leczenie CER w Great Ormond Street Hospital for Children w Wielkiej Brytanii; • pisemna zgoda na udział w badaniu oraz na rejestrację wideo. Kryteria wykluczenia: • b/d.		
Dane demograficzne		
Parametr	CER	
Liczba chorych	18	
Mężczyźni, n (%)	8 (44,4)	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	7,08** (5; 11,8)	
Wiek w momencie rozpoznania, mediana (zakres) [mies.]	49,5 (15; 95)*	
Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia CER, mediana (zakres) [mies.]	52,5 (21; 101)*	
Zaburzenia ruchowe, n (%)	Chód	7 (38,9)
	Mowa	10 (55,6)
	Padaczka	17 (94,4)
	Dystonia	11 (61,1)
	Mioklonie	15 (83,3)
	Płasawica	9 (50,0)

Spaull 2024 (Spaull 2024)		
	Dyskinezy orolingwalne	8 (44,4)
	Drżenie	8 (44,4)
	Ataksja	16 (88,9)
	Hipokinezja	8 (44,4)
	Spastyczność	11 (61,1)
Współistniejące zaburzenia ruchowe, mediana (zakres)		4 (0; 7)
Czas od rozpoznania do rozpoczęcia leczenia CER, n (%)	1-2 lata	2 (11,1)
	6-12 mies.	1 (5,6)
	<6 mies.	5 (27,8)
	<1 mies.	10 (55,6)
Występowanie dodatkowych objawów, n (%)	Stereotypie	6 (33,3)
	Bruksizm	3 (16,7)
	Kręcz szyi	2 (11,1)
Rodzaj napadów padaczkowych, n (%)	Toniczno-kloniczne uogólnione	12 (66,7)
	Absencyjne	10 (55,6)
	Ogniskowe ruchowe	3 (16,7)
	Atoniczne	6 (33,3)
	Miokloniczne	8 (44,4)
	Toniczne	1 (5,6)
	Gelastyczne	1 (5,6)
	Brak	2 (11,1)
Genotyp, n (%)	c.509-1 G>C	7 (38,9)
	c.511G>C oraz c.622C>T	1 (5,6)
	c.379C>T oraz c.509-1 G>C	1 (5,6)
	c.89+5G>A oraz c.509-1 G>C	2 (11,1)
	c.1 052C>T	1 (5,6)
	c.622C>T oraz c.1094G>A	1 (5,6)
	c.509-1 G>C oraz c.622C>T	2 (11,1)
	c.509-1 G>C oraz c.17+1del	1 (5,6)
	c.1266G>C	1 (5,6)
	c.509-1 G>C oraz c.1526C>T	1 (5,6)
Fenotyp MRI, n (%)	Zanik mózdzku	15 (88,2)/ N=17
	Zanik mózgu	12 (70,6)/ N=17
	Zmiany we wzgórzu	7 (41,2)/ N=17
	Zmiany w istocie białej	10 (58,8)/ N=17

Spaull 2024 (Spaull 2024)	
INTERWENCJA	
Interwencja badana: regularne wlewy CER najprawdopodobniej zgodnie z ChPL. Mediana leczenia CER wynosiła 34 mies. (zakres: 1; 89)*. Leczenie wspomagające: w celu leczenia zaburzeń ruchowych chorzy stosowali: • klonazepam – 4 (22,2%) chorych; • baklofen – 3 (16,7%) chorych; • botoks – 2 (11,1%) chorych • gabapentyna – 4 (22,2%) chorych; • triheksyfenidyl – 1 (5,6%) chorych; • klobazam – 2 (11,1%) chorych; • alimemazyna – 1 (5,6%) chorych; • chloral hydrate – 1 (5,6%) chorych • midazolam – 1 (5,6%) chorych; • diazepam – 1 (5,6%) chorych.	
PUNKTY KOŃCOWE	
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: • występowanie zaburzeń ruchowych. Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie: • brak	

*obliczono samodzielnie na podstawie danych z publikacji

**obliczono samodzielnie na podstawie danych z publikacji: mediana 7 lat 1 mies.

22.3.12. Badanie Whiteley 2026

Whiteley 2026 (Whiteley 2026)	
METODYKA	
Badanie retrospektywne, obserwacyjne, jednoośrodkowe, RWE, dotyczące bezpieczeństwa CER Przydział chorych do grupy: włączonych chorych analizowano przez okres 10 lat od 2014 r. do 2024 r., a dane pozyskiwano z dokumentacji medycznej chorych oraz z zapisów klinicznych; Skala IHE: 11/18 (badanie przeprowadzone retrospektywnie; badanie jednoośrodkowe; brak pełnego opisu charakterystyki włączonych chorych; brak kryteriów wykluczenia; pomiar istotnych punktów końcowych tylko po zastosowaniu interwencji; brak opisu analizy statystycznej; brak danych dot. utraty chorych z badania; brak szacunków przypadkowej zmienności); Skala NICE: 5,5/8 (badanie jednoośrodkowe; brak kryteriów wykluczenia; brak wyników w podziale na podgrupy); Opis utraty chorych z badania: nie przedstawiono informacji dotyczących utraty chorych z badania. Jednakże zaraportowano, że 1 (3,2%) chorych zmienił ośrodek w trakcie jego trwania, a jego dalsze dane nie były dostępne.³⁴ Klasyfikacja AOTMiT: IVB; Sponsor: BioMarin Pharmaceutical Inc.; Liczba ośrodków: 1 ośrodek (Szpital Great Ormond Street w Londynie, w Wielkiej Brytanii); Okres obserwacji: 10 lat; Analiza statystyczna: wszystkie podejrzenia reakcji związanych z infuzją po dokomorowym podaniu CER były prowadzone i nadzorowane przez zespół metaboliczny, lekarzy oraz pielęgniarki. W publikacji nie przedstawiono szczegółowej analizy statystycznej przeprowadzonego badania; Podejście do testowania hipotezy: n/d.	
POPULACJA	
Kryteria włączenia: - potwierdzone rozpoznanie CLN2 na podstawie obrazu klinicznego; - obecność biallelicznych mutacji genu <i>TPP1</i> i/lub potwierdzenie niedoboru aktywności enzymatycznej; - brak współistniejącej postępującej choroby ograniczającej długość życia, w której długoterminowa enzymatyczna terapia zastępcza nie przyniosłaby korzyści klinicznych; - wynik ≥ 2 pkt w skali ML CLN2 w momencie rozpoczęcia terapii; - stosowanie CER w infuzji dokomorowej od stycznia 2014 r. do września 2024 r. Kryteria wykluczenia: - b/d.	
Dane demograficzne	
Parametr	CER
Liczba chorych	31
Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia, średnia (SD) [mies.]	64 (b/d)

³⁴ Dodatkowo od otwarcia w 2022 r. pięciu nowych ośrodków leczenia w Anglii i Irlandii Północnej 23 (74,2%) z 31 chorych zostało przeniesionych do nowo utworzonych ośrodków.

Whiteley 2026 (Whiteley 2026)

INTERWENCJA

Interwencja badana: CER w infuzji dokomorowej. W całej kohorcie podano ok. 2 705 infuzji dokomorowych.

Modyfikacja kolejnych infuzji, tj. zmiana schematu premedykacji lub harmonogramu podawania leku, były ustalane wspólnie na podstawie odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia.

Leczenie wspomagające: zgodnie ze standardowymi środkami ostrożności oraz obowiązującymi wytycznymi klinicznymi wszyscy chorzy otrzymywali paracetamol p.o. oraz leki przeciwhistaminowe (najczęściej chlorfenaminę) ok. 30 minut przed rozpoczęciem infuzji.

Strategie postępowania były dostosowywane indywidualnie w zależności od nasilenia:

- reakcje o łagodnym nasileniu (np. przemijająca gorączka, wymioty lub wysypka) leczono objawowo za pomocą leków przeciwgorączkowych i/lub przeciwhistaminowych (najczęściej chlorfenamina lub cetyryzyna);
- reakcje o umiarkowanym nasileniu leczono za pomocą eskalacji terapii poprzez podanie GKS przed kolejnymi infuzjami CER;
- reakcje o ciężkim nasileniu leczono zgodnie z obowiązującymi protokołami postępowania w anafilaksji, obejmującymi podanie adrenaliny i.m., hydrokortyzonu i.v. oraz leków przeciwhistaminowych, a następnie ścisłą obserwację i ocenę zespołu wielodyscyplinarnego;

Modyfikacja kolejnych infuzji, tj. zmiana schematu premedykacji lub harmonogramu podawania leku, były ustalane wspólnie na podstawie odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia.

W trakcie leczenia 11 (35,5%) z 31 chorych stosowało leczenie wspomagające:

- noc przed infuzją CER: 1 (9,1%) chory stosował prednizolon w dawce 2,0 mg/kg;
- przed infuzją CER: 4 (36,4%) chorych stosowało prednizolon, w tym 2 (18,2%) chorych w dawce 2,0 mg/kg oraz po 1 (9,1%) chorym w dawkach 0,8 mg/kg i 1,0 mg/kg, a także 1 (9,1%) chory stosował hydrokortyzon i.v. w dawce 2,0 mg/kg oraz chlorfenaminę i.v.;
- po infuzji CER: po 2 (18,2%) chorych stosowało paracetamol i/lub ibuprofen oraz ibuprofen, a 1 (9,1%) chory stosował paracetamol.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- częstość występowania reakcji związanych z infuzją;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:

- brak.

22.4. Skale oceny jakości badań

Tabela 104.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 105.
Skala AMSTAR 2

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Częściowo tak Nie
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	Tak Częściowo tak Nie

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Częściowo tak Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska	

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

Tabela 106.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 107
Skala IHE do oceny jakości serii przypadków*

Pytanie	Odpowiedź**
Cel badania	
1. Czy hipoteza/cel badania był jasno określony? (Odpowiedź „częściowo tak”: hipoteza zawiera 1 lub 2 informacje z 3 wymaganych: populacja, interwencja, oceniany efekt)	Tak Częściowo tak Nie
Metodyka badania	
2. Czy badanie zostało przeprowadzone prospektywnie?	Tak Niejasne Nie
3. Czy przypadki były zbierane w więcej niż jednym ośrodku?	Tak Niejasne Nie
4. Czy chorzy byli rekrutowani kolejno (lub wszyscy chorzy kwalifikujący się do badania byli włączani)?	Tak Niejasne Nie
Populacja	
5. Czy opisano charakterystykę chorych objętych badaniem (tj. najbardziej istotne informacje, np. liczba chorych, wiek, pochodzenie etniczne, nasilenie choroby, choroby towarzyszące)? (Odpowiedź „częściowo tak”: opisano niektóre/wybrane dane demograficzne)	Tak Częściowo tak Nie
6. Czy kryteria włączenia i wykluczenia były jasno określone? (Odpowiedź „częściowo tak”: raportowano kryteria włączenia lub kryteria wykluczenia)	Tak Częściowo tak Nie
7. Czy chorzy byli włączani do badania na podobnym etapie choroby?	Tak Niejasne Nie
Interwencja i leczenie wspomagające	
8. Czy badana interwencja była jasno opisana (tj. dawkowanie, metoda podania)? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie opisano wszystkich informacji na temat podania interwencji [np. sposób podania])	Tak Częściowo tak Nie

Pytanie	Odpowiedź**
9. Czy dodatkowe interwencje (leczenie wspomagające) były jasno opisane (tj. dawkowanie, metoda podania)? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie opisano wszystkich informacji na temat podania interwencji [np. sposób podania])	Tak Częściowo tak Nie
Pomiary punktów końcowych	
10. Czy istotne metody pomiarów punktów końcowych były ustalone <i>a priori</i> ? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie wszystkie istotne punkty końcowe zostały opisane w części badania dot. metodyki)	Tak Częściowo tak Nie
11. Czy osoby oceniające punkty końcowe były zaślepiene na interwencję, którą otrzymywali chorzy?	Tak Niejasne Nie
12. Czy istotne punkty końcowe były zmierzone odpowiednimi metodami obiektywnymi/subiektywnymi#? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie wszystkie istotne punkty końcowe mierzone odpowiednimi metodami)	Tak Częściowo tak Nie
13. Czy istotne punkty końcowe zostały zmierzone przed i po zastosowaniu interwencji?	Tak Niejasne Nie
Analiza statystyczna	
14. Czy do oceny istotnych punktów końcowych użyto odpowiednich testów statystycznych (np. testy parametryczne dla danych o rozkładzie normalnym lub testy nieparametryczne przy braku rozkładu normalnego)?	Tak Niejasne Nie
Wyniki i wnioski	
15. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, aby wystąpiły ważne zdarzenia i punkty końcowe?	Tak Niejasne Nie
16. Czy raportowano utratę chorych z okresu obserwacji? (Odpowiedź „tak”: liczba chorych utraconych z okresu obserwacji jest jasno określona lub raportowano wyniki dla wszystkich włączonych chorych lub liczbę chorych utraconych z okresu obserwacji można obliczyć w oparciu o liczby chorych włączonych do badania i uwzględnionych w ostatecznej analizie)	Tak Niejasne Nie
17. Czy przedstawiono szacunki dot. przypadkowej zmienności w analizie danych dot. istotnych punktów końcowych (np. SE, SD, CI, zakres, IQR)? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie dla wszystkich istotnych punktów końcowych przedstawiono miary rozrzutu)	Tak Częściowo tak Nie
18. Czy raportowano zdarzenia niepożądane? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie przedstawiono wyników dla wszystkich istotnych zdarzeń niepożądanych)	Tak Częściowo tak Nie
19. Czy wnioski były poparte wynikami badania?	Tak Niejasne Nie
Konflikty interesów i źródła wsparcia	
20. Czy raportowano konflikty interesów i źródła wsparcia (np. finansowego) dla badania? (Odpowiedź „częściowo tak”: przedstawiono informację o konflikcie interesów lub o źródłach wsparcia)	Tak Częściowo tak Nie
Suma	
Badania eksperymentalne^^	20 pkt.
Badania obserwacyjne^^	18 pkt.

*oceniający może zdecydować o usunięciu pozycji, które nie mają zastosowania w analizowanym przypadku

**odpowiedź „tak” – 1 pkt. odpowiedź „częściowo tak” – 0,5 pkt.; odpowiedź „niejasne” – 0 pkt.; odpowiedź „nie” – 0 pkt. (punktacja przyjęta przez analityków)

^^wybór domen odpowiednich dla badań w zależności od ich metodyki został dobrany przez analityków (kolorem jasnoszarym wskazano domeny oceniane wyłącznie w badaniach eksperymentalnych)

#np. testy będące złotym standardem lub standaryzowane testy kliniczne dla metod obiektywnych oraz samodzielnie wypełniane kwestionariusze lub standaryzowane formularze dla metod subiektywnych

Tabela 108.

Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 109.

Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KLINICZNO-KONTROLNE			
<u>Uwaga:</u> badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach “Dobór próby” i “Ekspozycja”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź		Suma
Dobór próby			
1) Czy kryteria włączenia do badania zostały prawidłowo zdefiniowane?	a) tak, poprzez niezależną walidację	*	 (max. ****)
	b) tak, np. poprzez łączenie zapisów lub na podstawie spontanicznych zgłoszeń chorych		
	c) brak opisu		
2) Reprezentatywność populacji badanej	a) seria kolejnych przypadków lub seria przypadków w oczywisty sposób reprezentatywna	*	
	b) możliwy błąd selekcji chorych lub reprezentatywność niemożliwa do określenia		
3) Dobór chorych do grupy kontrolnej	a) z tego samego środowiska co grupa badana	*	
	b) chorzy ze szpitala		
	c) brak opisu		
4) Definicja grupy kontrolnej	a) brak choroby (punktu końcowego) w wywiadzie	*	
	b) brak opisu		
Porównywalność			
	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	*	 (max. **)

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KLINICZNO-KONTROLNE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Ekspozycja". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź		Suma
1) Porównywalność grupy badanej i kontrolnej na podstawie planu badania lub analizy	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Ekspozycja			
1) Stwierdzenie ekspozycji	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	 (max. ***)
	b) ustrukturyzowany wywiad z zaślepieniem przypisania do grupy badanej lub kontrolnej	*	
	c) ustrukturyzowany wywiad bez zaślepienia przypisania do grupy badanej lub kontrolnej		
	d) raportowane przez chorego w formie pisemnej lub wyłącznie dokumentacja medyczna		
	e) brak opisu		
2) Czy stosowano tę samą metodę stwierdzenia ekspozycji w grupie badanej i kontrolnej?	a) tak	*	
	b) nie		
3) Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi	a) jednakowy w grupie badanej i kontrolnej	*	
	b) opis pacjentów z brakiem odpowiedzi		
	c) różny w grupie badanej i kontrolnej, bez oznaczenia		

Tabela 110.

Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź		Suma
Dobór próby			
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ (proszę wpisać) w danej społeczności	*	 (max. ****)
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ w danej społeczności	*	
	c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarzy, wolontariusze)		
	d) nie określono metody doboru kohorty		
2) Dobór kohorty bez narażenia	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*	
	b) z innego środowiska (z innej populacji)		
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia		
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	
	b) ustrukturyzowany wywiad	*	
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej		

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź		Suma
	d) nie określono		
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*	
	b) nie		
Porównywalność			
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	*	 (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Punkt końcowy			
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	*	 (max. ***)
	b) łączenie zapisów	*	
	c) raportowane przez chorego		
	d) nie określono		
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*	
	b) nie		
3) Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	*	
	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*	
	c) < ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych		
	d) nie określono		

Tabela 111.

Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	- Wysokie ryzyko błędu - Niskie ryzyko błędu - Ryzyko niejasne
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	- Wysokie ryzyko błędu - Niskie ryzyko błędu - Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	- Wysokie ryzyko błędu - Niskie ryzyko błędu - Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	- Wysokie ryzyko błędu - Niskie ryzyko błędu - Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	- Wysokie ryzyko błędu - Niskie ryzyko błędu - Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	- Wysokie ryzyko błędu - Niskie ryzyko błędu - Ryzyko niejasne

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen. Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.	- Wysokie ryzyko błędu - Niskie ryzyko błędu - Ryzyko niejasne

Tabela 112.

Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

22.5. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

Tabela 113.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			

Tabela 114.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		

22.6. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 115.

Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; - metodyki badań	Tak, rozdział 3.
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdział 3.
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdziały 4, 5, 6, 7, 7.2.
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdział 3.6.
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdziały 22.8 i 22.9.
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, rozdział 3.6.
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdział 22.1.
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdział 22.1.
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdział 22.1.
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdział 22.1.
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdział 22.1.
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdział 3.6.2.1.

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdział 22.1.
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdział 22.1.
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, rozdziały 4, 5, 6, 7, 7.2, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17.
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, rozdział 18.

23. Spis tabel

Tabela 1. Schemat PICOS	27
Tabela 2. Charakterystyka badań włączonych do analizy	39
Tabela 3. Różnice zapisu kryteriów zmodyfikowanej skali ML CLN (grupa badana) oraz oryginalnej skali Hamburskiej CLN2 (historyczna grupa kontrolna).....	49
Tabela 4. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy	51
Tabela 5. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje.....	67
Tabela 6. Czas do progresji choroby w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną.....	81
Tabela 7. Częstość występowania progresji choroby w skali ML CLN2 w porównaniu z historyczną grupą kontrolną	82
Tabela 8. Tempo pogorszenia wyniku w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną	84
Tabela 9. Czas do wystąpienia objawów choroby w skali MLVS CLN2 w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną – podgrupa chorych w wyniku 12 punktów w skali MLVS CLN2.....	88
.....	89
Tabela 11.	91
Tabela 12. Zmiana objętości mózgu w obrazie MRI względem wartości początkowych	93
Tabela 13. Ocena etapu rozwojowego – test Denver	94
Tabela 14. Wynik w skali UBDRS	95
Tabela 15. Średnia zmiana wyniku UBDRS	96

Tabela 16. Czas do progresji choroby w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną	101
Tabela 17. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w skali ML CLN2 w porównaniu z historyczną grupą kontrolną	103
Tabela 18. Tempo pogorszenia wyniku w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną	105
Tabela 19. Zmiana wyniku w skali ML CLN2 względem wartości początkowych w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną*	108
Tabela 20. Zmiana wyniku w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER oraz w historycznej grupie kontrolnej	109
Tabela 21. Czas do wystąpienia zgonu w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną	112
.....	
.....	114
.....	115
Tabela 24. Zmiana objętości istoty szarej mózgu w obrazie MRI względem wartości początkowych	116
Tabela 25. Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu CLN2-QoL w grupie chorych leczonych CER względem wartości początkowych	119
Tabela 26. Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu PedsQL oraz PedsQL FIM w grupie chorych leczonych CER względem wartości początkowych	121
Tabela 27. Średnia zmiana wyniku w zrewidowanym teście Denver w grupie chorych leczonych CER względem wartości początkowych	124
Tabela 28. Czas do progresji choroby w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER (populacja FAS) w porównaniu z historyczną grupą kontrolną	129

Tabela 29. Tempo pogorszenia wyniku w skali ML CLN2 chorych leczonych CER (populacja FAS) w porównaniu z historyczną grupą kontrolną	131
.....	
.....	134
Tabela 31. Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu PedsQL względem wartości początkowych w populacji chorych rozpoczynających leczenie CER...	136
Tabela 32. Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu EQ-5D-5L względem wartości początkowych w populacji chorych rozpoczynających leczenie CER.....	136
Tabela 33. Średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu CLN2-QoL względem wartości początkowych w populacji chorych rozpoczynających leczenie CER...	136
Tabela 34. Czas do progresji choroby w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną.....	141
Tabela 35. Tempo pogorszenia wyniku w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną	143
Tabela 36. Częstość występowania napadów padaczkowych w trakcie trwania badania	144
Tabela 37. Częstość występowania napadów padaczkowych w trakcie trwania badania	145
Tabela 38. Zmiana objętości mózgu u chorych na CLN2 leczonych CER oraz w historycznej grupie kontrolnej	148
Tabela 39. Zmiana objętości mózgu u chorych na CLN2 leczonych CER w czasie pierwszego roku obserwacji.....	148
Tabela 40. Zmiana wyniku w skali ML CLN2 względem wartości początkowych w populacji chorych na CLN2 z fenotypem klasycznym oraz nietypowym	150
Tabela 41. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie CER w skali ML CLN2 w populacji chorych na CLN2 z fenotypem klasycznym oraz nietypowym	150

Tabela 42. Zmiana wyniku w skali Hamburskiej względem wartości początkowych w populacji chorych na CLN2 z fenotypem klasycznym oraz nietypowym	151
Tabela 43. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie CER w populacji chorych na CLN2 z fenotypem klasycznym oraz nietypowym	151
Tabela 44. Zmiana wyniku w skali Weill Cornell względem wartości początkowych w populacji chorych na CLN2 z fenotypem klasycznym oraz nietypowym	152
Tabela 45. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie CER w skali Weill Cornell w populacji chorych na CLN2 z fenotypem klasycznym oraz nietypowym	152
Tabela 46. Ocena MRI mózgu w populacji chorych na CLN2 z fenotypem klasycznym oraz nietypowym	153
Tabela 47. Czas do wystąpienia najczęstszych fenotypów zdarzeń ruchowych	155
Tabela 48. Wynik w podskali fizycznej skali UBDRS	155
Tabela 49. Zmiana wyniku w podskali fizycznej skali UBDRS	156
Tabela 50. Zaburzenia ruchowe w podskali fizycznej UBDRS	157
Tabela 51. Wynik w skali AIMS	158
Tabela 52. Ruchy mimowolne wg skali AIMS	159
Tabela 53. Leczenie zaburzeń ruchowych	160
Tabela 54. Profil bezpieczeństwa ogółem	162
Tabela 55. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	164
Tabela 56. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem	165
[REDACTED]	
[REDACTED]	166

Tabela 58. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związane z badanym lekiem	168
Tabela 59. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania	169
Tabela 60. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania związanych ze stanem padaczkowym.....	170
.....	171
.....	172
.....	173
.....	173
.....	175
Tabela 66. Profil bezpieczeństwa ogółem.....	180
Tabela 67. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem.....	181
Tabela 68. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem	181
Tabela 69. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	184
Tabela 70. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania związanych z nadwrażliwością	188
Tabela 71. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania związanych z urządzeniem dokomorowym	191

Tabela 72. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania związanych ze stanem padaczkowym.....	193
--	------------

.....	194
--------------	------------

Tabela 74. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania związanych z układem sercowo-naczyniowym	195
--	------------

Tabela 75. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	196
---	------------

Tabela 76. Częstość występowania przeciwciał przeciwlekowych	203
---	------------

Tabela 77. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	204
---	------------

Tabela 78. Profil bezpieczeństwa ogółem.....	206
---	------------

Tabela 79. Częstość występowania zgonów w badaniu Schulz 2025.....	206
---	------------

Tabela 80. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związane z badanym lekiem	207
---	------------

Tabela 81. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związane z badanym lekiem zakończonych hospitalizacją	208
---	------------

Tabela 82. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem skorygowana czasem leczenia	209
---	------------

Tabela 83. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związane z badanym lekiem zakończonych hospitalizacją skorygowana czasem leczenia	210
--	------------

Tabela 84. Profil bezpieczeństwa ogółem.....	214
---	------------

Tabela 85. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	217
--	------------

.....	220
--------------	------------

.....	221
--------------	------------

Tabela 88. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem	223
.....	227
Tabela 90. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania	230
.....	232
Tabela 92. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	233
Tabela 93. Profil bezpieczeństwa związany z urządzeniem dokomorowym	235
Tabela 94. Czas do wystąpienia pierwszego dodatniego posiewu	236
Tabela 95. Częstość występowania dodatnich posiewów w podziale na grupy	237
Tabela 96. Profil bezpieczeństwa – reakcje związane z infuzją	239
Tabela 97. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym BRINEURA®	246
Tabela 98. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych cerliponazą alfa	249
Tabela 99. Zakończone (nieopublikowane) badania kliniczne dla cerliponazy alfa w populacji docelowej.....	288
Tabela 100. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	289
Tabela 101. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	289
Tabela 102. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy	291
Tabela 103. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2	292

Tabela 104. Kryteria Cook.....	335
Tabela 105. Skala AMSTAR 2.....	335
Tabela 106. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	337
Tabela 107 Skala IHE do oceny jakości serii przypadków*	337
Tabela 108. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	339
Tabela 109. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych.....	339
Tabela 110. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych.....	340
Tabela 111. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	342
Tabela 112. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	343
Tabela 113. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	344
Tabela 114. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych	344
Tabela 115. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	345

24. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji.....	31
Rysunek 2. Diagram przedstawiający populacje chorych włączonych do badania MAA	36
Rysunek 3. Schemat blokowy przedstawiający kryteria włączenia i wykluczenia chorych z badania <i>Gaur 2024</i>	37
Rysunek 4. Czas do trwałego pogorszenia o co najmniej 2 punkty lub uzyskania wyniku 0 punktów w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną	79
Rysunek 5. Czas do uzyskania trwałego wyniku 0 punktów w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną.....	80
Rysunek 6. Średnia zmiana wyniku (SE) w skali ML CLN2 względem wartości początkowych w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną.....	85
Rysunek 7. Średnia zmiana wyniku (SE) w skali MLVS CLN2 względem wartości początkowych w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną.....	86
Rysunek 8. Czas do wystąpienia objawów choroby w skali MLVS CLN2 w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną – podgrupa chorych w wyniku 12 punktów w skali MLVS CLN2.....	87
Rysunek 9. Średnia zmiana procentowej objętości mózgu (SE) w obrazie MRI względem wartości początkowych w populacji chorych leczonych CER ogółem.....	92
Rysunek 10. Średnia zmiana objętości mózgu w obrazie MRI względem wartości początkowych w podgrupach chorych leczonych CER	93
Rysunek 11. Czas do trwałego pogorszenia o co najmniej 2 punkty lub uzyskania wyniku 0 punktów w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną	99

Rysunek 12. Czas do uzyskania trwałego wyniku 0 punktów w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną.....	100
Rysunek 13. Średnia zmiana wyniku (95% CI) w skali ML CLN2 względem wartości początkowych w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną.....	107
Rysunek 14. Średnia zmiana wyniku (95% CI) w skali MLVS CLN2 względem wartości początkowych w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną.....	107
Rysunek 15. Czas do wystąpienia zgonu liczony od momentu urodzin w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną	110
Rysunek 16. Czas do wystąpienia zgonu liczony od momentu rozpoczęcia terapii w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną – populacja dopasowana	111
Rysunek 17. Średnia zmiana procentowej objętości istoty szarej mózgu (95%CI) w obrazie MRI względem wartości początkowych w populacji chorych leczonych CER	116
Rysunek 18. Czas do trwałego pogorszenia o co najmniej 2 punkty lub uzyskania wyniku 0 punktów w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER (populacja FAS) w porównaniu z historyczną grupą kontrolną	127
Rysunek 19. Czas do uzyskania trwałego wyniku 0 punktów w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER (populacja FAS) w porównaniu z historyczną grupą kontrolną.....	128
Rysunek 20. Średnie wyniki w skali Weill Cornell LICNL w domenie mioklonii oraz karmienia w badaniu MAA w czasie 42 miesięcy (populacja chorych rozpoczynających leczenie CER).....	133
Rysunek 21. Czas do trwałego pogorszenia o co najmniej 2 punkty lub uzyskania wyniku 0 punktów w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną (dopasowanie według dwóch kryteriów).....	139

Rysunek 22. Czas do uzyskania trwałego wyniku 0 punktów w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną (dopasowanie według dwóch kryteriów).....140

Rysunek 23. Czas do trwałego pogorszenia o co najmniej 2 punkty lub uzyskania wyniku 0 punktów w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną – podgrupa chorych < 2 r.ż.267

Rysunek 24. Czas do trwałego pogorszenia o co najmniej 2 punkty lub uzyskania wyniku 0 punktów w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną – podgrupa chorych < 3 r.ż.268

Rysunek 25. Czas do trwałego pogorszenia o co najmniej 2 punkty lub uzyskania wyniku 0 punktów w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną – podgrupa chorych ≥ 3 r.ż.269



Rysunek 29. Czas do trwałego pogorszenia o co najmniej 2 punkty lub wyniku 0 punktów w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną (analiza wrażliwości – dopasowanie według trzech kryteriów)272

Rysunek 30. Czas do uzyskania trwałego wyniku 0 punktów w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną (analiza wrażliwości – dopasowanie według trzech kryteriów)273

Rysunek 31. Czas do trwałego pogorszenia o co najmniej 2 punkty lub uzyskania wyniku 0 punktów w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną – populacja dopasowana274



Rysunek 33. Czas do trwałego pogorszenia o co najmniej 2 punkty lub uzyskania wyniku 0 punktów w domenie funkcji motorycznych w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną276

Rysunek 34. Czas do trwałego pogorszenia o co najmniej 2 punkty lub uzyskania wyniku 0 punktów w domenie funkcji językowych w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną277

Rysunek 35. Czas do trwałego pogorszenia o co najmniej 2 punkty lub uzyskania wyniku 0 punktów w domenie funkcji motorycznych w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną – populacja dopasowana278

Rysunek 36. Czas do trwałego pogorszenia o co najmniej 2 punkty lub uzyskania wyniku 0 punktów w domenie funkcji językowych w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną – populacja dopasowana279

Rysunek 37. Średnia zmiana wyniku (95% CI) w skali ML CLN2 względem wartości początkowych w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną – populacja dopasowana280

Rysunek 38. Średnia zmiana wyniku (95% CI) w skali MLVS CLN2 względem wartości początkowych w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną – populacja dopasowana281

Rysunek 39. Średnia zmiana wyniku (95% CI) w domenie funkcji motorycznych skali MLVS CLN2 względem wartości początkowych w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną282

-
- Rysunek 40. Średnia zmiana wyniku (95% CI) w domenie funkcji językowych w skali MLVS CLN2 względem wartości początkowych w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną283
- Rysunek 41. Średnia zmiana wyniku (95% CI) w domenie funkcji wzrokowych w skali MLVS CLN2 względem wartości początkowych w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną284
- Rysunek 42. Średnia zmiana wyniku (95% CI) w domenie drgawek w skali MLVS CLN2 względem wartości początkowych w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną285
- Rysunek 43. Prawdopodobieństwo wystąpienia najczęstszych zaburzeń ruchowych w zależności od wieku (krzywa Kaplana-Meiera)286
- Rysunek 44. Prawdopodobieństwo przeżycia bez wystąpienia dodatniego posiewu ze względu na wiek chorych – analiza Kaplana-Meiera287
-

25. Bibliografia

25.1. Publikacje włączone do analizy w ramach przeglądu systematycznego dla interwencji badanej wg PRISMA

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Badania pierwotne włączone do analizy	
<i>ab konf Schulz 2025</i>	Schulz A., Nickel M., Schwering C. i in., Seizures and movement disorders in patients with CLN2 disease treated with cerliponase alfa in the real-world setting, <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> 2025;144(2):108932
[REDACTED]	[REDACTED]
<i>190-201/202 (Schulz 2018)</i>	Schulz A., Ajayi T., Specchio N. i in., Study of Intraventricular Cerliponase Alfa for CLN2 Disease, <i>N Engl J Med</i> 2018, 378: 1898-1907
<i>190-201/202 (Schulz 2024)</i>	Schulz A., Specchio N., de Los Reyes E. i in., Safety and efficacy of cerliponase alfa in children with neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2 disease): an open-label extension study. <i>Lancet Neurol.</i> 2024 Jan;23(1): 60-70
[REDACTED]	[REDACTED]
<i>190-203 (poster Schulz 2024)</i>	Schulz A., de los Reyes E., Specchio N. i in., Cerliponase alfa for the treatment of CLN2 disease in a patient cohort including children under 3 years of age, <i>Annual World Symposium: Feb 4-9, 2024</i> :295
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
<i>Fote 2026</i>	Fote G.M., Schafenacker A., Singh J. i in., Management of positive cerebrospinal fluid cultures from intraventricular reservoirs of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 patients: one institution's experience, <i>J Neurosurg Pediatr.</i> 2025; 36(5): 649-656
<i>Gaur 2024</i>	Gaur P., Gissen P., Biswas A. i in., Enzyme Replacement Therapy for CLN2 Disease: MRI Volumetry Shows Significantly Slower Volume Loss Compared with a Natural History Cohort. <i>AJNR Am J Neuroradiol.</i> 2024 Nov 7;45(11):1791-1797
<i>Guelbert 2024</i>	Guelbert N., Espitia Segura O.M., Amoretti C. i in., Classic and Atypical Late Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis in Latin America: Clinical and Genetic Aspects, and Treatment Outcome with Cerliponase Alfa. <i>Mol Genet Metab Rep.</i> 2024 Feb 1;38:101060
<i>NICE 2024</i>	NICE, Highly specialised technology evaluation, Cerliponase alfa for the treatment of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2) [ID6145] 2024
<i>Oliveira 2026</i>	Oliveira J.A., Saddique M.N., Qadri M. i in., Treatment of Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Type 2 with Cerliponase Alfa: A Systematic Review and Single-

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	Arm Meta-Analysis of Two Studies, Journal of Child Neurology 2026; 41(3):430-436
Schulz 2025	Schulz A., Schwering C., Wibbeler E. i in., Real-world clinical outcomes of patients with CLN2 disease treated with cerliponase alfa, Frontiers in Neurology 2025; 16:1515026
Spaull 2024	Spaull R., Soo A.K., Batzios S, i in., Evolution of Movement Disorders in Patients With CLN2-Batten Disease Treated With Enzyme Replacement Therapy. American Academy of Neurology <i>Neurology</i> . 2024;103(3):e209615
Whiteley 2026	Whiteley R., Keating M., McSweeney M. i in., A Single-Center Review of Infusion-Associated Reactions in Patients with CLN2 Disease Receiving Cerliponase Alfa, Biologics 2026; 6(7):1-1
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
ADRReports 2026	European database of suspected adverse drug reaction reports, Brineura® 2025, http://www.adrreports.eu/ (data dostępu 05.05.2026 r.)
AEMS 2026	FDA Adverse Event Monitoring System – Public Dashboard for Drugs and Biologics, https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis (data dostępu: 05.05.2026 r.)
ChPL BRINEURA®	Charakterystyka produktu leczniczego Brineura®
EMA EPAR 2017	Committee for Medical Products for Human Use (CHMP), Assessment report Brineura international non-proprietary name:cerliponase alfa,
EMA RMP 2023	European Union (EU) risk management plan for Brineura® (cerliponase alfa; BMN 190), 24 November 2023,
FDA 2024	FDA, Brineura® (cerliponase alfa) injection, for intraventricular use, 2024
WHO UMC 2026	Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 05.05.2026 r.)

25.2. Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego dla interwencji badanej wg PRISMA

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Badania pierwotne			
ab konf De Los Reyes 2018	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania 190-201/202, wcześniejszy punkt odjęcia niż w publikacji Schulz 2024 włączonej do analizy.	De Los Reyes E., Schulz A., Specchio N. i in., Long-term safety and efficacy of intracerebroventricular enzyme replacement therapy with cerliponase alfa in children with CLN2 disease: Two year results from an ongoing multicenter extension study, Annals of Neurology 2018; 84 (Supplement 22): S351
ab konf Dulz 2019	Niewłaściwe punkty końcowe	Ocena grubości siatkówki oka.	Dulz S., Schwering C., Wibbeler E. i in., Retinal degeneration in patients with CLN2 disease, Investigative Ophthalmology and Visual Science 2019; 60(9)

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>ab konf Gissen 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania 190- 201/202, wcześniejszy punkt odcięcia niż w publikacji Schulz 2024 włączonej do analizy.	Gissen P., Schulz A., Specchio N. i in., Intracerebroventricular cerliponase alfa (BMN 190) in children with CLN2 disease: Results from a Phase 1/2, open-label, dose- escalation study, Developmental Medicine and Child Neurology 2017; 59 (Supplement 1):7-8
<i>ab konf Hagenah 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla skuteczności CER.	Hagenah L., Schwering C., Wilson C., i in., The relationship between the expanded neuronal ceroid lipofuscinosis 2 (CLN2)clinical rating scale for motor function (CLN2 CRS-MX)and GAITRite® parameters, Molecular Genetics and Metabolism 2023; 138:2; Article Number: 107135
<i>ab konf Handley 2020</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Ocena grubości siatkówki oka.	Handley S., Marmoy O., Gissen P., Thompson D.A., VEPs and ERGs in children with CLN2 late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis, Documenta Ophthalmologica 2020; 141(SUPPL 1):S2- S3
<i>ab konf Pritchard 2025</i>	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników leczenia CER.	Pritchard M., Quinn S., Gissen P., Speech and language therapy assessment of communication and eating & drinking skills in children with CLN2 presented alongside Hamburg LINCL Scale Language Scores & Weill-Cornell LINCL feeding scores, Molecular Genetics and Metabolism 2025;144(2): 108903
<i>ab konf Scherr 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania 190- 201/202, wcześniejszy punkt odcięcia niż w publikacji Schulz 2024 włączonej do analizy.	Scherr J., Berry-Kravis E., de los Reyes E., Comparing developmental outcomes of children with CLN2 disease receiving cerliponase alfa to a natural history cohort, Molecular Genetics and Metabolism 2021; 132(2):S94-S95
<i>ab konf Schulz 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania 190- 201/202, wcześniejszy punkt odcięcia niż w publikacji Schulz 2024 włączonej do analizy.	Schulz A., Specchio N., Gissen P. i in., Intracerebroventricular cerliponase alfa (BMN 190) in children with CLN2 disease: Interim results from a phase 1/2, open-label, dose-escalation study, Neuropediatrics 2016; 47 (Supplement 1)
<i>ab konf Schulz 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania 190- 201/202, wcześniejszy punkt odcięcia niż w publikacji Schulz 2024 włączonej do analizy.	Schulz A., Specchio N., Gissen P., in. Long- term safety and efficacy of intraventricular enzyme replacement therapy in CLN2 Disease: 2-Year Results from an ongoing multicenter extension study, Neuropediatrics 2018; 49 Supplement 2
<i>ab konf Schulz 2018a</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania 190- 201/202, wcześniejszy punkt odcięcia niż w publikacji Schulz 2024 włączonej do analizy.	Schulz A., De Los Reyes E., Specchio N., i in., Intracerebroventricular cerliponase alfa in children with CLN2 disease: Two-year results from an ongoing multicenter extension study, Journal of Inherited Metabolic Disease 2018; 41 (Supplement 1):S186
<i>ab konf Schulz 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania 190- 203, wcześniejszy punkt	Schulz A., de los Reyes E., Specchio N., i in., Cerliponase alfa for the treatment of

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		odcinka niż w posterze <i>Schulz 2024</i> i materiałach od Wnioskodawcy włączonych do analizy.	CLN2 disease in an expanded patient cohort including children younger than three years: Interim results from an ongoing clinical study, <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> 2020; 129(2):S145
<i>ab konf Schulz 2020a</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania 190- 201/202, wcześniejszy punkt odcinka niż w publikacji <i>Schulz 2024</i> włączonej do analizy.	Schulz A., Specchio N., Gissen P., i in., Persistent treatment effect of cerliponase alfa in children with CLN2 disease: A >4 year update from an ongoing multicenter extension study, <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> 2020; 129(2):S145
<i>ab konf Schulz 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania 190- 203, wcześniejszy punkt odcinka niż w posterze <i>Schulz 2024</i> i materiałach od Wnioskodawcy włączonych do analizy.	Schulz A., De Los Reyes E., Specchio N., i in., Cerliponase alfa for treatment of CLN2 disease in a patient cohort including children <3 years old: Interim results from an ongoing clinical study, <i>Epilepsia</i> 2021; 62:SUPPL 3:32-33
<i>ab konf Schulz 2021a</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>Schulz 2025</i> , wcześniejszy punkt odcinka niż w publikacji <i>Schulz 2025</i> włączonej do analizy.	Schulz A., Schwering C., Nickel M., i in., Intraventricular Cerliponase Alfa as Standard of Care in CLN2 Disease: 4-Year Update from an Independent Ongoing Observational Study, <i>Neuropediatrics</i> 2021; 52:SUPPL 1
<i>ab konf Schulz 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>Schulz 2025</i> , wcześniejszy punkt odcinka niż w publikacji <i>Schulz 2025</i> włączonej do analizy.	Schulz A., Schwering C., Wibbeler E., i in., Real-world clinical outcomes of intraventricular cerliponase alfa in CLN2 disease: 4.5-year update from an independent ongoing observational study, <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> 2022; 135:2 (S109)
<i>ab konf Schulz 2025a</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Ocena funkcjonowania układu sercowo- naczyniowego.	Schulz A., Schneider P., Mamudi L. i in., Prospective longitudinal analysis of cardiac function in patients with CLN2 disease under enzyme replacement therapy (ICV- ERT) with cerliponase alfa, <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> 2025;144(2): 108933
<i>ab konf Schwering 2018</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Ocena egzemplarzy urządzeń dokomorowych, które zostały wymienione wraz z podaniem powodów ich wymian.	Schwering C., Wibbeler E., Nickel M., Schulz A., Intracerebroventricular Drug Delivery for CLN2 Disease-5 Years of Experience with ICV Enzyme Replacement Therapy in Hamburg, <i>Neuropediatrics</i> 2018; 49(S 02): S1-S69
<i>ab konf Spaul 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki uwzględnione w publikacji pełnotekstowej <i>Spaul 2024</i> .	Spaul R., Soo A., Carr L., i in., Movement Disorders Are an Under-Recognised CoreFeature of Late-Infantile Batten Disease and Follow aStereotyped Progression, <i>Developmental Medicine and Child Neurology</i> 2023; 65 Supplement 1 (11)
<i>ab konf Specchio 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania 190- 201/202, wcześniejszy punkt odcinka niż w publikacji <i>Schulz 2024</i> włączonej do analizy.	Specchio N., Schulz A., Gissen P. i in., Long-term safety and efficacy of intracerebroventricular enzyme replacement therapy with cerliponase alfa in children CLN with 2 disease: Interim results from an ongoing multicenter, multinational extension

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			study, Epilepsia 2017; 58 (Supplement 5):S32
<i>ab konf Specchio 2017a</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania 190-201/202, wcześniejszy punkt odcięcia niż w publikacji Schulz 2024 włączonej do analizy.	Specchio N., Schulz A., Gissen P., i in., Intracerebroventricular cerliponase alfa (BMN 190) in children with CLN2 disease: Results from a phase 1/2, open-label, dose-escalation study, No To Hattatsu 2017; 49 (Supplement 1):S176
<i>ab konf Specchio 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania 190-201/202, wcześniejszy punkt odcięcia niż w publikacji Schulz 2024 włączonej do analizy.	Specchio N., Schulz A., Gissen P. i in., Persistent Treatment Effect Of Cerliponase Alfa In Children With CLN2 Disease: A 3 Year Update From An Ongoing Multicenter Extension Study, Epilepsia 2019; 60 Supplement 2:157
<i>ab konf Stute 2024</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Ocena funkcjonowania układu sercowo-naczyniowego.	Stute F., Mamudi L., Nickel M., i in., Prospective Analysis of Cardiac Function in Patients with CLN2 Disease: Do We Need a Different Management Because of Cardiac Co-morbidities, Thorac Cardiovasc Surg 2024; 72(S 02): S69-S96
<i>ab konf Wibbeler 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Seria opisów przypadków.	Wibbeler E., Wang R., de los Reyes E., i in., Cerliponase alfa for the treatment of atypical phenotypes of CLN2 disease: A retrospective case series, Molecular Genetics and Metabolism 2020; 129(2):S161-S162
<i>Ammendolia 2024</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza rzeczywistych danych dotyczących spontanicznych zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych.	Ammendolia I., Sframeli M., Esposito E., i in., Adverse Reactions to the Orphan Drug Cerliponase Alfa in the Treatment of Neurolipofuscinosis Type 2 (CLN2). Pharmaceuticals (Basel). 2024 Nov 11;17(11):1513
<i>Cherukuri 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki dotyczące immunogeniczności z badania 190-201/202. Wyniki dla dłuższego okresu obserwacji z tego badania przedstawiono na podstawie publikacji Schulz 2024.	Cherukuri A., Cahan H., de Hart G. i in., Immunogenicity to cerliponase alfa intracerebroventricular enzyme replacement therapy for CLN2 disease: Results from a Phase 1/2 study, Clin Immunol. 2018 Dec;197:68-76
<i>Dulz 2023</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Ocena grubości siatkówki oka oraz korelacji tych wyników z innymi skalami oceny.	Dulz S., Schwering C., Wildner J. i in., Ongoing retinal degeneration despite intraventricular enzyme replacement therapy with cerliponase alfa in late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2 disease). Br J Ophthalmol. 2023 Oct;107(10):1478-1483
<i>Gkalapis 2024</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Ocena grubości siatkówki oka oraz korelacji tych wyników z innymi skalami oceny.	Gkalapis N., Dulz S., Grohmann C., i in., Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer (pRNFL) Thickness – A Novel Biomarker of Neurodegeneration in Late-Infantile CLN2 Disease, Eye and Brain 2024;16 101–113
<i>Guelbert 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Czterech chorych leczonych CER.	Guelbert G., Guelbert N., Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Type 2: A Case Series from Argentina, J. inborn errors metab. screen. 2022; Volume 10: e20220001

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Huang 2024	Niewłaściwe punkty końcowe	Ocena grubości siatkówki oka.	Huang W., Ohnsman C., Atiskova Y., i in., OCT Biomarkers in Ocular CLN2 Disease in Patients Treated With Intravitreal Enzyme Replacement Therapy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2024 Jul 1;65(8):45
Schwering 2021	Niewłaściwe punkty końcowe	Ocena egzemplarzy urządzeń dokomorowych, które zostały wymienione wraz z podaniem powodów ich wymiany.	Schwering C., Kammler G., Wibbeler E. i in., Development of the "Hamburg Best Practice Guidelines for ICV-Enzyme Replacement therapy (ERT) in CLN2 Disease" Based on 6 Years Treatment Experience in 48 Patients. J Child Neurol. 2021 Jul;36(8):635-641
Wibbeler 2021	Niewłaściwa metodyka	Seria opisów przypadków.	Wibbeler E., Wang R., Reyes E., i in., Cerliponase Alfa for the Treatment of Atypical Phenotypes of CLN2 Disease: A Retrospective Case Series. J Child Neurol. 2021 May;36(6):468-474

25.3. Pozostałe referencje bibliograficzne

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Warszawa 2016
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, BRINEURA® (cerliponaza alfa) w leczeniu chorych na ceroidolipofuscynozę neuronalną typu 2 – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2022
Augustine 2013	Augustine E., Adams H., Mink J., Clinical Trials in Rare Disease: Challenges and Opportunities, J Child Neurol. 2013, 28 (9): 1142-1150
Brzezińska 2012	Brzezińska K., Ziaja M., Struktura i funkcje bariery krew-mózgu, Postępy biologii komórki 2012, 39 (1): 84-99
CADTH 2019	CADTH Common Drug Review, Clinical Review Report, Cerliponase Alfa (Brineura) (Biomarin Pharmaceutical (Canada) Inc.), Indication: For the treatment of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2) disease, also known as tripeptidyl peptidase 1 (TPP1) deficiency, 2019, 1-70
Cook 1997	Cook D., Mulrow C., Haynes R., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
Due 2024	Due C., Quinn J., Gissen, P. i in., Psychometric Validation of the CLN2 Quality of Life Questionnaire in Participants with CLN2 Disease Treated with Cerliponase Alfa. Healthcare 2024, 12, 1-14
FDA 2017	Food and Drug Administration, Statistical Review and Evaluation Brineura (cerliponase alfa) Injection, 2017,
Gissen 2021	Gissen P., Specchio N., Olaye A. i in., 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). Orphanet J Rare Dis. 2021, 16(1): 217
Glascoe 1992	Glascoe F., Byrne K., Ashford L. i in., Accuracy of the Denver-II in Developmental Screening, Pediatrics 1992, 89 (6): 1221-1225

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>Higgins 2024</i>	Higgins J., Thomas J., Chandler J. i in. (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2024. www.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 05.05.2026 r.)
<i>IHE 2016</i>	Institute of Health Economics (IHE). Quality Appraisal of Case Series Studies Checklist. Edmonton (AB): Institute of Health Economics; 2016. https://www.ihe.ca/files/ihe_quality_appraisal_checklist_for_case_series_studies.docx (data dostępu: 05.05.2026 r.)
<i>Lobel 2016</i>	Lobel U., Sedlacik J., Nickel M. i in., Volumetric Description of Brain Atrophy in Neuronal Ceroid Lipofuscinosis 2: Supratentorial Gray Matter Shows Uniform Disease Progression, <i>AJNR Am J Neuroradiol</i> 2016, 37: 1938-1943
<i>McClure 2017</i>	McClure N., Sayah F., Xie F. i in., Instrument-Defined Estimates of the Minimally Important Difference for EQ-5D-5L Index Scores. <i>Value Health</i> . 2017 Apr;20(4):644-650
<i>Nickel 2018</i>	Nickel M., Simonati A., Jacoby D. i in., 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</i> 2018, 2 (8): 582-590
<i>Payakachat 2015</i>	Payakachat N., Ali M., Tilford J., Can The EQ-5D Detect Meaningful Change? A Systematic Review, <i>Pharmacoeconomics</i> 2015, 33 (11): 1137-1154
<i>poster Langford 2017</i>	Langford B., McDonald C., Besford M. i in., Exploring concurrent validity of the CLN2 clinical rating scale: comparison to PEDSQL using mixed effects modelling and data from a phase 1/2 single-arm trial, <i>Value in Health</i> 2017, Conference: ISPOR 20th Annual European Congress, United Kingdom, 20 (9): A560
<i>PRISMA 2020</i>	PRISMA Statement, PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources, https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram (data dostępu: 05.05.2026 r.)
<i>Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań</i>	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
<i>Shankar 2014</i>	Shankar G., Arkin S., Cocea L. i in., Assessment and Reporting of the Clinical Immunogenicity of Therapeutic Proteins and Peptides Harmonized Terminology and Tactical Recommendations, <i>The AAPS Journal</i> 2014, 16 (4): 658-673
<i>Shea 2017</i>	Shea B., Reeves B., Wells G. i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, <i>BMJ</i> 2017;358:j4008
<i>Skala NICE</i>	Quality assessment for Case series, Formularz NICE
<i>Specchio 2024</i>	Specchio N., Gissen P., de Los Reyes E. i in., Exploring concurrent validity of the CLN2 Clinical Rating Scale: Comparison to PedsQL using cerliponase alfa clinical trial data. <i>PLoS One</i> . 2024, 19(5): e0302382
<i>Turska 2009</i>	Turska W., Skowron A., Metodyka oceny jakości życia, <i>Farm Pol</i> 2009, 65 (8): 572-580
<i>Ustawa o refundacji</i>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 8226, z późn. zm.)
<i>van Reenen 2019</i>	van Reenen M., Janssen B., Stolk E. i in., EQ-5D-5L User Guide,
<i>Varni 2003</i>	Varni J. W., Burwinkle T. M., Seid M., Skarr D., The PedsQLy 4.0 as a Pediatric Population Health Measure: Feasibility, Reliability, and Validity, <i>Ambulatory Pediatrics</i> 2003, 3: 329-341

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>Wells 2000</i>	Wells G., Shea B., O'Connell D. i in., The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses, 2000
<i>Wibbeler 2022</i>	Wibbeler E, Nickel M, Schwering C, Schulz A, Mink JW i wsp. The Unified Batten Disease Rating Scale (UBDRS): Validation and reliability in an independent CLN3 disease sample. Eur J Paediatr Neurol. 2022;38:62–65
<i>Williams 2017</i>	Williams R., Adams H., Blohm M. i in., Management Strategies for CLN2 Disease, Pediatr Neurol 2017, 69: 102-112
<i>Worgall 2007</i>	Worgall S., Kekatpure M.V., Heier L. i in., Neurological deterioration in late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis, Neurology 2007, 69:521-535
<i>Wyrwich 2018</i>	Wyrwich K., Schulz A., Nickel M. i in., An Adapted Clinical Measurement Tool for the Key Symptoms of CLN2 Disease, Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening 2018 (6) 1-7