



IGNORANTIA NOCET

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

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.1

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

Przygotowano dla:
BioMarin International Limited

Warszawa, 13.05.2026 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

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]	- Opis problemu zdrowotnego - Wyszukiwanie i opis wytycznych - Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych - Opis finansowania w Polsce - Opis komparatorów; - Opis spodziewanych efektów zdrowotnych i kierunków analiz; - Opis wnioskowanego Programu lekowego; - Opis niezaspokojonej potrzeby medycznej i obciążenia społeczno-ekonomicznego.
[Redacted]	- Opis problemu zdrowotnego - Wyszukiwanie i opis wytycznych - Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych - Opis interwencji - Opis finansowania w Polsce - Opis niezaspokojonej potrzeby medycznej i obciążenia społeczno-ekonomicznego
[Redacted]	- Wyszukiwanie i opis wytycznych - Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych - Opis niezaspokojonej potrzeby medycznej i obciążenia społeczno-ekonomicznego
[Redacted]	- Opis komparatorów; - Opis spodziewanych efektów zdrowotnych; - Opis wnioskowanego Programu lekowego.

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	7
1. Cel analizy.....	9
2. Metodyka.....	10
3. Problem zdrowotny	11
3.1. Populacja docelowa	11
3.2. Definicja i klasyfikacja	11
3.3. Etiologia i patogeneza	11
3.4. Rozpoznawanie.....	12
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	13
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	13
3.5.2. Rokowanie i powikłania	15
3.5.3. Monitorowanie postępów choroby	16
3.6. Epidemiologia	23
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	24
3.7.1. Wytyczne kliniczne.....	24
3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	35
3.7.3. Sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	38
3.7.4. Wnioskowany Program lekowy „Leczenie lipofuscynozy neuronalnej typu 2” (ICD-10: E75.4)	53

3.7.5. Społeczno-ekonomiczne obciążenie chorobą i niezaspokojona potrzeba lecnicza.....	55
3.7.6. Jakość życia opiekunów i rodzeństwa uwzględniona w ramach analizy ekonomicznej	61
4. Interwencja – cerliponaza alfa	67
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania BRINEURA® (cerliponazy alfa).....	70
4.1.1. Rekomendacje AOTMiT	70
4.1.2. Rekomendacje zagranicznych organizacji.....	75
5. Uzasadnienie wyboru komparatorów.....	84
5.1. Opis komparatorów	86
6. Efekty zdrowotne.....	113
7. Rodzaj i jakość dowodów	116
7.1. Kierunki analiz – PICOS.....	118
7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	120
8. Spis tabel	121
9. Spis rysunków	123
10. Bibliografia.....	124

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
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
ASMR	fr. <i>Amelioration du Service Medical Rendu</i> – ocena korzyści terapeutycznych
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
ATTWC	ang. <i>All Wales Therapeutics and Toxicology Centre</i> – walijskie centrum ds. leków i toksykologii
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
BDSRA	ang. <i>The Batten Disease Support and Research Association</i> – Amerykańskie Stowarzyszenie Wsparcia i Badań nad Chorobą Battena
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – daw. kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CDA-AMC	ang.-fr. <i>Canada's Drug Agency L'Agence des médicaments du Canada</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CER	cerliponaza alfa
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CLN	ang. <i>neuronal ceroid lipofuscinosis</i> – ceroidolipofuscynozę neuronalną
CLN2	ang. <i>neuronal ceroid lipofuscinosis type 2</i> – ceroidolipofuscynozę neuronalną typu 2
CLN2 QoL	ang. <i>Quality of Life in CLN2</i> – kwestionariusz oceny jakości życia w CLN2
DCP	procedura zdecentralizowana
EKG	elektrokardiogram
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EQ-5D-5L	ang. <i>5-level Euro-Quality of Life Questionnaire version</i> – kwestionariusz oceny jakości życia EuroQoL-5D wersja 5L
ERT	ang. <i>enzyme replacement therapy</i> – enzymatyczna terapia zastępcza
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
G-BA	niem. <i>Der Gemeinsame Bundesausschuss</i> – niemiecka komisja federalna
GABA	ang. <i>gamma-aminobutyric acid</i> – kwas gamma-aminomasłowy
GABA-A	ang. <i>Gamma-Aminobutyric Acid Receptor A</i> – receptor kwasu gamma-aminomasłowego A
H1	ang. <i>Histamine Receptor 1</i> – receptor histaminowy 1
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – współczynnik ryzyka
HRQoL	ang. <i>health related quality of life</i> – jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia
HSCT	ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i> – przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

Skrót	Rozwinięcie
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
ITQoL	ang. <i>Infant Toddler Quality of Life</i> – kwestionariusz jakości życia niemowląt i małych dzieci
ML CLN2	ang. <i>motor-language CLN2 scale</i> – skala CLN2 oceniająca funkcje motoryczne i językowe
MLVS	ang. <i>motor-language-vision-seizure</i> – skala CLN2 oceniająca funkcje motoryczne, językowe, wzrokowe i drgawki
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCL	ang. <i>Neuronal Ceroid Lipofuscinoses</i> – neuronalne ceroidolipofuscynozy
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	ang. <i>National Health Service</i> – Krajowa Służba Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NMDA	kwas N-metylo-D-asparaginowy
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PedsQL	ang. <i>The Pediatric Quality of Life Model</i> – kwestionariusz oceny jakości życia u dzieci
PedsQL FIM	ang. <i>PedsQL™ Family Impact Module</i> – kwestionariusz oceny wpływu choroby na rodzinę
PedsQL GCS	ang. <i>PedsQL™ Generic Core Scales</i> – pediatryczny model jakości życia
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – rok skorygowany o jakość życia
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane kontrolowane badanie kliniczne
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RSS	ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> – instrument dzielenia ryzyka
rhTPP1	ang. <i>recombinant human tripeptidyl peptidase-1</i> – rekombinowana forma ludzkiej tripeptydylopeptydazy 1
SCAR	ang. <i>Severe Cutaneous Adverse Reaction</i> – ciężka reakcja skórna polekowa
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
TPP1	ang. <i>tripeptidyl peptidase 1</i> – tripeptydylo-peptydaza 1
UBDRS	ang. <i>The Unified Batten Disease Rating Scale</i> – Ujednolicona Skala Oceny Choroby Battena
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
ZIN	hol. <i>Zorginstituut Nederland</i> – holenderska agencja oceny technologii medycznych

Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach tego dokumentu przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

POPULACJA

Neuronalna ceroidolipofuscynoz 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 ceroidolipofuscynoz 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.

Światowa chorobowość związana z CLN2 jest szacowana na 0,75 na milion populacji, z kolei wskaźnik zachorowalności wynosi 0,5 na 100 000 żywych urodzeń.

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

Szczegółowa charakterystyka populacji została określona w ramach proponowanego Programu Lekowego.

Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do leczenia cerliponazą alfa w ramach Programu lekowego „Leczenie lipofuscynozy neuronalnej typu 2” (ICD-10: E75.4), do terapii mogą zostać włączeni chorzy, u których rozpoznano ceroidolipofuscynozę neuronalną typu 2 na podstawie:

- obniżonego poziomu aktywności enzymu tripeptydylo-peptydazy 1 w leukocytach krwi obwodowej, fibroblastach skóry lub w suchej kropli krwi; oraz
- wykrycia mutacji w genie TPP1/CLN2.

NIEZASPOKOJONA POTRZEBA

Neuronalna ceroidolipofuscynoz typu 2 (CLN2) charakteryzuje się przewidywalnym, postępującym klinicznym przebiegiem z lekoopornymi drgawkami i nieodwracalnym upośledzeniem funkcji językowych i motorycznych, które ostatecznie prowadzi do degeneracji mózgu i siatkówki.

Charakter i szybki początek objawów CLN2 są dla chorych wyjątkowo wyniszczające, prowadząc do postępującego pogorszenia jakości życia oraz utraty samodzielności. Dzieci z CLN2 stają się zazwyczaj unieruchomione w łóżku już przed okresem wczesnego dojrzewania, a wzrok tracą do 7. roku życia. 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.

Wśród dzieci chorych na CLN2 istnieje ogromna, niezaspokojona potrzeba dostępu do skutecznej terapii modyfikującej przebieg choroby. Odpowiedzią na tę potrzebę jest enzymatyczna terapia zastępcza z zastosowaniem (BRINEURA®) cerliponazy alfa, która umożliwia spowolnienie progresji choroby, utrzymanie funkcji motoryczno-językowych, osiągnięcie kamieni milowych rozwoju, ograniczenie narastającej częstości napadów padaczkowych, a także poprawę jakości życia i czasu przeżycia.

INTERWENCJA

Przedmiotem analiz klinicznej jest produkt leczniczy BRINEURA® wskazany do leczenia ceroidolipofuscynozy neuronalnej typu 2, znanej również jako niedobór tripeptydylo-peptydazy 1. Cerliponaza alfa stanowi pierwszą i jedyną zarejestrowaną technologię o udowodnionej skuteczności modyfikującym przebieg choroby w leczeniu chorych na CLN2.

Lek ten jest rekombinowaną formą ludzkiej tripeptydylopeptydazy 1 (rhTPP1). 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 sierocznego.

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 [REDAKTED] w analizowanym wskazaniu, komparatorem odpowiednim dla ocenianej interwencji jest: postępowanie objawowe (BSC), którego głównymi obszarami terapeutycznymi jest leczenie objawów padaczki, dystonii, mioklonii, spastyczności, a także dolegliwości bólowych.

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 oceny jakości życia u dzieci, oceny jakości życia w CLN2, kwestionariusz oceny jakości życia EuroQoL-5D wersja 5L);
- ocena przeżycia chorych;
- 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.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej [AOTMiT 2016], pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla leku BRINEURA® (CER, cerliponaza alfa) stosowanego w leczeniu chorych na ceroidolipofuscynozę neuronalną typu 2 (CLN2) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W Rozporządzeniu 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 określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien 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;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
 - proponowana interwencja (I);
 - proponowane komparatory (C);
 - efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
 - rodzaj włączanych badań (S).
-

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy BRINEURA® (cerliponaza alfa, CER) jest wskazany do stosowania w leczeniu ceroidolipofuscynozy neuronalnej typu 2 (CLN2), znanej również jako niedobór tripeptydylo-peptydazy 1 (TPP1). [ChPL BRINEURA®].

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami ChPL BRINEURA®.

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego BRINEURA® (cerliponaza alfa) w ramach Programu Lekowego, co pozwoli na systematyczne monitorowanie leczenia oraz ocenę jego skuteczności.

Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu Lekowego.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2 to neurodegeneracyjna choroba dziedziczona autosomalnie recesywnie, spowodowana przez patogenne warianty/mutacje w genie *TPP1/CLN2* i prowadząca do postępującej degeneracji mózgu i siatkówki [Williams 2017]. Choroba CLN2 należy do grupy chorób zwanych neuronalnymi ceroidolipofuscynozami (NCL) [Schulz 2013]. W odniesieniu do neuronalnych ceroidolipofuscynoz, w tym postaci późno niemowlęcej, stosowany w literaturze jest również termin choroba Battena. Obejmuje on jednak wszystkie grupy ceroidolipofuscynoz i nie odnosi się wyłącznie do CLN2 [Mole 2015].

Neuronalne ceroidolipofuscynozy według Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD) klasyfikuje się do grupy ICD-10: E75.4 [Klasyfikacja ICD].

3.3. Etiologia i patogeneza

Ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2 jest chorobą dziedziczną autosomalnie recesywnie [Augustine 2013, Mole 2021], a obydwój rodzice dziecka są nosicielami mutacji w genie CLN2 w 11. chromosomie [Augustine 2013]. Zmiany genetyczne prowadzą do funkcjonalnego

niedoboru TPP1 [Schulz 2013, Williams 2017], który z kolei skutkuje akumulacją lizosomu (ceroidu lipofuscyny) w komórkach ośrodkowego układu nerwowego i siatkówki oraz ich postępującą degeneracją [Williams 2017].

Do tej pory zidentyfikowano 131 niezależnych wariantów genu *TTP1* powodujących CLN2, jednak za zdecydowaną większość przypadków odpowiadają dwa z nich: c.509-1G>C oraz c.622C>T. Dotychczas nie potwierdzono żadnych korelacji pomiędzy fenotypem, a genotypem (rodzajem mutacji) u chorych [Gardner 2019].

3.4. Rozpoznawanie

Wczesne rozpoznanie CLN2 ma zasadnicze znaczenie w celu zapewnienia optymalnej opieki chorym i ich rodzinom. W ostatnich latach obserwuje się coraz wcześniejsze rozpoznawanie CLN2, wynikające zarówno z rosnącej świadomości klinicystów, jak i z większej dostępności metod diagnostycznych oraz skutecznego leczenia przyczynowego. Wczesne rozpoznanie w okresie przedobjawowym w wieku niemowlęcym jest częste u pacjentów, u których u rodzeństwa rozpoznano CLN2. Wraz z wprowadzeniem enzymatycznej terapii zastępczej wykazano jednoznacznie, że korzyści kliniczne są największe przy jak najwcześniejszym rozpoczęciu leczenia [Schaefers 2021, Schulz 2024 poster]. Grupa ekspertów klinicznych zwróciła ponadto uwagę, że skrócenie ścieżki diagnostycznej jest możliwe dzięki standaryzacji podejścia klinicznego, w tym stosowaniu algorytmów diagnostycznych oraz szerokiego wykorzystania badań genetycznych [Sampaio 2023]. W świetle tych danych coraz częściej podnoszona jest zasadność wdrażania populacyjnych lub ukierunkowanych badań przesiewowych, przede wszystkim w populacjach o podwyższonym ryzyku lub u dzieci prezentujących wczesne, niespecyficzne objawy neurodegeneracyjne. Wczesne wykrywanie CLN2 jest zatem zarówno medycznie uzasadnione, jak i kluczowe dla optymalizacji efektów terapii.

W celu potwierdzenia rozpoznania CLN2 zaleca się wykonanie badań laboratoryjnych wykazujących deficyt aktywności enzymu TPP1 (w leukocytach, fibroblastach, w suchej kropli krwi lub w ślinie), a następnie analizy molekularnej, która umożliwia wykrycie mutacji patogenicznej w każdym allelu genu *TPP1/CLN2*. Jeżeli nie ma możliwości wykonania obu badań – aktywności enzymu TPP1 oraz analizy molekularnej – w celu rozpoznania zaleca się wykonanie badania wykazującego deficyt aktywności enzymu TPP1 w leukocytach lub fibroblastach albo wykrycie dwóch mutacji patogennych *trans* w genie *TPP1/CLN2* [Fietz 2016]. Zgodnie z wytycznymi brazylijskimi z 2023 roku najlepszym testem genetycznym

stosowanym w celu rozpoznania CLN2 jest sekwencjonowanie nowej generacji (NGS) – panel genów z analizą zmienności liczby kopii [Sampaio 2023], który w Polsce jest finansowany w niektórych nowotworach złośliwych w ramach świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie w ramach opieki ambulatoryjnej [Zarządzenie 2025].

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

W około 85% przypadków CLN2 ujawnia się w późnym niemowlęctwie (między 2 a 4 rokiem życia). U chorych obserwuje się nieprovokowane drgawki i/lub ataksję, a także opóźnienie rozwoju mowy [Nickel 2018]. Ceroidolipofuscynozę neuronalną typu 2 charakteryzuje się przewidywalnym klinicznym przebiegiem, z szybką utratą funkcji motorycznych i zdolności językowych, ataksją, zaburzeniami ruchu, postępującą demencją i ostateczną utratą wzroku i zdolności połykania [Chang 2011, Williams 2006].

W oparciu o dane literaturowe (badania kliniczne i przeglądy) możliwe jest przedstawienie spójnego oraz przewidywalnego obrazu naturalnego przebiegu choroby:

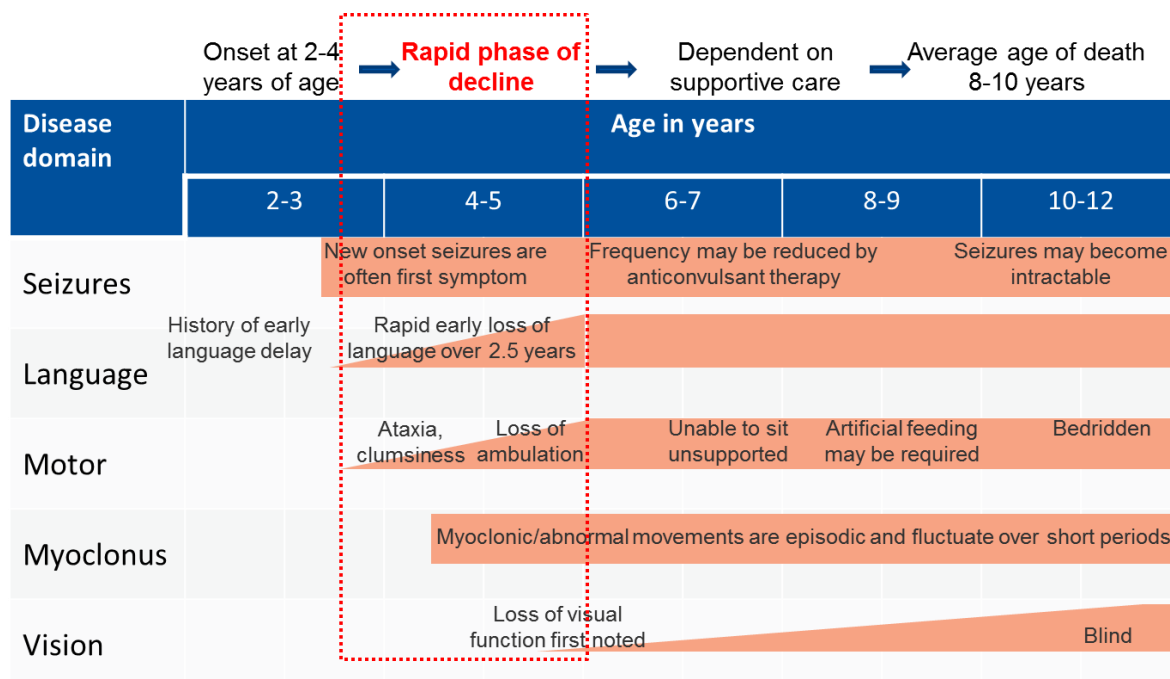
- w wieku 2-4 lat pojawiają się u chorych drgawki i ataksja poprzedzone przez opóźnienie rozwoju mowy;
- w wieku około 3 lat następuje szybka regresja funkcji motorycznych oraz językowych, prowadząc do ich całkowitej utraty w czasie kolejnych 2,5 lat;
- pomiędzy 4. a 6. rokiem życia obserwuje się u chorych spastyczność kończyn, hipotonię pnia mózgu oraz utratę kontroli utrzymania głowy, prowadząc do całkowitej utraty zdolności do samodzielnego poruszania. Niepełnosprawność określana jest mianem ciężkiej i wymaga całodobowej, profesjonalnej opieki;
- w wieku 6 lat większość chorych nie jest zdolna do samodzielnego siedzenia;
- od około 4 roku życia razem z utratą funkcji motorycznych oraz językowych, pojawiają się takie objawy jak: mioklonie, dystonia oraz spastyczność o ciężkim nasileniu powodująca ból oraz niepokój;
- od 4. roku życia obserwuje się u chorych zanik funkcji wzrokowych (w momencie występowania widocznej progresji zaburzeń psychomotorycznych), prowadząc do

utrąty wzroku w czasie około 3 lat. Zanik funkcji wzrokowych jest wolniejszy w porównaniu do zaniku funkcji motorycznych lub językowych;

- u większości chorych występują również trudności z połykaniem, wymagające odpowiedniego wsparcia żywieniowego poprzez zgłębnik nosowożołądkowy lub gastrostomię. Problemy z połykaniem mogą prowadzić do powstawania niedoborów żywieniowych lub aspiracji treści żołądkowej. Niewydolność krążeniowo-oddechowa i sepsa spowodowane aspiracyjnym zapaleniem płuc należą do częstych przyczyn zgonu w tej populacji;
- u większości chorych zgon następuje przed 10. rokiem życia [Chang 2011, Dyke 2013, Nickel 2018, Steinfield 2002, Williams 2017, Sampaio 2023].

Na poniższym rysunku schematycznie przedstawiono naturalny przebieg choroby CLN2.

Rysunek 1.
Naturalny przebieg CLN2



Źródło: NICE 2024

Na podstawie powyższych danych można wnioskować, iż CLN2 należy uznać za chorobę demencyjną u dzieci, która w pierwszych latach życia pozostaje bez rozpoznania, a następnie manifestuje się objawami o piorunującej progresji, pozbawiając chorych podstawowych funkcji życiowych od lat wczesnego dzieciństwa. Rozwój niepełnosprawności wpływa w istotny sposób na jakość życia chorych, rodziców, opiekunów i najbliższej rodziny.

3.5.2. Rokowanie i powikłania

Przez pierwszy okres życia dzieci rozwijają się prawidłowo, po czym następuje gwałtowne pogorszenie choroby [Schulz 2013]. Początkowo objawy mogą być interpretowane jako opóźnienie rozwoju mowy bądź ogólnych umiejętności psychomotorycznych [Chang 2011].

Do początkowych objawów należą również ataksja tułowia i kończyn, zaburzenia zachowania oraz inne opóźnienia rozwojowe. Napady drgawek mogą mieć charakter polimorficzny (np. uogólnione napady toniczno-kloniczne, miokloniczne, atoniczne). W przebiegu choroby napady padaczkowe występują przewlekłe i są trudne do opanowania farmakologicznie, a z czasem stają się oporne na standardowe leczenie przeciwpadaczkowe [Williams 2006]. Pogorszenie wzroku postępuje i skutkuje jego całkowitą utratą w czasie mniej więcej 3 lat [Chang 2011]. Wraz z postępem choroby dzieci tracą również umiejętność połykania i muszą być karmione przez gastrostomię. U większości dzieci z CLN2 dochodzi do znacznego pogorszenia stanu ogólnego, z rozwinięciem się głębokiej niepełnosprawności, w tym ślepoty i stanu leżącego. Mediana czasu przeżycia od wystąpienia objawów wynosi około 8 lat, natomiast mediana wieku w chwili zgonu wynosi około 10 lat [Nickel 2018, Williams 2006].

Należy zwrócić uwagę na częste powikłania w przebiegu CLN, do których należą m.in. zaparcia, które nieleczone powodują ból [Williams 2017]. Obserwuje się także zaburzenia snu, wpływające na obniżenie jakości życia chorych i ich rodzin, występujące u ok. 94% chorych na CLN2 [Lehwald 2016, Williams 2017].

Z wyjątkiem cerliponazy alfa (CER), nie istnieje obecnie żadna inna skuteczna terapia CLN2 ukierunkowana na przyczynę choroby, jaką jest niedobór TPP1, która spowalnia jej postęp. Stosuje się jedynie leczenie objawowe i paliatywne mające na celu redukcję nasilenia objawów oraz zapobieganie powikłaniom [Kohlschütter 2019].

3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

Do monitorowania postępów choroby (skuteczności leczenia CLN2) używane są 2 specyficzne, zwalidowane narzędzia, tj. skala Hamburgska oraz skala Weill Cornell. Obie skale zostały zaprojektowane w celu stosowania przez pracowników służby zdrowia zajmujących się dziećmi chorymi na CLN2:

- skala Hamburgska została zaprojektowana w celu umożliwienia opisu przebiegu CLN2 i oceny funkcji motorycznych (zdolność poruszania się), funkcji językowych, funkcji wzrokowych oraz napadów drgawkowych;
- skala Weill Cornell została zaprojektowana w celu oceny nowych strategii terapeutycznych i obejmuje ocenę następujących domen: chód (zdolność poruszania się), funkcje językowe, mioklonie (nieprawidłowości funkcji motorycznych) oraz przyjmowanie pokarmów [Worgall 2007, Steinfield 2002].

Obie skale obejmują wyniki 4 domen, ocenianych w 4-punktowej skali (3 punkty – prawidłowe funkcje/sprawność, 2 punkty – zauważalna nieprawidłowość, 1 punkt – ciężka nieprawidłowość, 0 punktów – całkowity zanik funkcji). Całkowity wynik w każdej ze skal wynosi od 0 do 12 punktów, przy czym wyższy wynik skali oznacza wyższą sprawność (mniejszy postęp objawów choroby), natomiast wynik utrzymujący się w czasie należy interpretować jako zahamowanie progresji choroby [EMA 2017].

Obie skale oceniają domeny dotyczące umiejętności chodzenia oraz mowy (funkcje motoryczne oraz językowe), reprezentujące 2 obszary, w których obserwuje się wyjątkowo szybką progresję CLN2. Istnieje również wyraźna spójność w ocenie tych dwóch domen w obu skalach. Pozostałe dwie domeny w każdej ze skal mają za zadanie ocenę odmiennych parametrów związanych z progresją CLN2 [EMA 2017].

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowy opis obu skal służących do oceny chorych na CLN2.

Tabela 1.
Porównanie skali Hamburgskiej oraz skali Weill Cornell

Skala Hamburgska			Skala Weill Cornell		
Funkcje motoryczne	3	Prawidłowy chód	Chód	3	Chory normalnie chodzi
	2	Częste upadki, widoczna niezdarność w poruszaniu		2	Chód jest nieprawidłowy (spastyczność, bradykinezja lub ataksja). Chory jest w stanie samodzielnie się przemieszczać
	1	Utrata umiejętności samodzielnego chodzenia lub możliwość jedynie czołgania		1	Chód jest nieprawidłowy (spastyczność, bradykinezja lub ataksja) i chory nie jest w stanie samodzielnie się przemieszczać
	0	Całkowity brak mobilności, przeważnie unieruchomienie w łóżku		0	Chory nie jest w stanie się przemieszczać
Funkcje językowe	3	Prawidłowe zdolności językowe (określane indywidualnie)	Funkcje językowe	3	Prawidłowe zdolności językowe
	2	Widoczne nieprawidłowości językowe		2	nieprawidłowości językowe z nieprawidłową wymową i/lub zmniejszonym zasobem słownictwa
	1	Trudności w zrozumieniu mowy chorego		1	Trudności w zrozumieniu mowy chorego z ciężką dyzartrią i/lub niewielką liczbą zrozumiałych słów
	0	Chory porozumiewa się w sposób całkowicie niezrozumiały lub w ogóle nie mówi		0	Chory porozumiewa się w sposób całkowicie niezrozumiały lub w ogóle nie mówi
Funkcje wzrokowe	3	Rozpoznawanie przedmiotów i chwytanie	Mioklonie	3	Brak mioklonii, płasawicy/drżenia/atetozy i unoszenia palców stóp
	2	Chwytanie przedmiotów w sposób nieskoordynowany		2	Mioklonia, płasawica/drżenie/atetoza lub unoszenie palców stóp dotyczące jednej części ciała
	1	Reagowanie na światło		1	Mioklonia, płasawica/drżenie/atetoza lub unoszenie palców stóp dotyczące dwóch części ciała
	0	Brak reakcji na bodźce wzrokowe		0	Mioklonia oraz płasawica/drżenie/atetoza oraz unoszenie palców stóp
Drgawki	3	Brak napadów drgawkowych w ciągu ostatnich 3 miesięcy	Przyjmowanie pokarmów	3	Brak dysfagii
	2	1-2 napady drgawkowe w ciągu ostatnich 3 miesięcy		2	Łagodna dysfagia

Skala Hamburgska			Skala Weill Cornell		
	1	1 napad drgawkowy w miesiącu		1	Umiarkowana dysfagia
	0	>1 napad drgawkowy w miesiącu		0	Chory przyjmuje pokarmy przez gastrostomię

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji Worgall 2007 i Steinfeld 2002

Zgodnie z powyższymi informacjami, pomimo różnic w obu skalach, umożliwiają one ocenę funkcji motorycznych oraz językowych w zbliżony sposób. Oceniane aspekty stanowią główne obszary umożliwiające wczesną oraz szybką ocenę progresji choroby. W związku ze spójnością oceny domen funkcji motorycznych i językowych możliwe jest zbieranie danych z obu skal łącznie, w celu oceny progresji choroby w odniesieniu do powyższych kategorii zaburzeń.

W zakresie oceny skuteczności leku BRINEURA®, skala Hamburgska została zmodyfikowana do skali służącej do oceny progresji CLN2 (skala MLVS CLN2), uwzględniając w zapisach definicje punktów krytycznych, ułatwiające spójną ocenę w ramach przeprowadzanych badań klinicznych. Definicje punktów krytycznych są krótkie i zostały zaproponowane przez badaczy spójnie z tymi wykorzystywanymi w ramach oceny naturalnego przebiegu choroby. Zmodyfikowana skala CLN2 oceniająca funkcje motoryczne i językowe (ML CLN2) miała odzwierciedlać historycznie stosowaną skalę Hamburgską, z zachowaniem spójności oceny w ramach międzynarodowych i wielośrodkowych badań klinicznych. Różnice między skalą ML CLN2 oraz oryginalną skalą Hamburgską wraz z uzasadnieniem wprowadzanych zmian zostały przedstawione w poniższej tabeli. Wykazano spójność oceny i wyników w obu skalach [Wyrwich 2018].

Tabela 2.
Porównanie oryginalnej skali Hamburgskiej oraz skali ML CLN2 (modyfikacja skali Hamburgskiej)

Skala Hamburgska (badanie oceny naturalnego przebiegu choroby)			Skala ML CLN2 (badania kliniczne dla CER)			Uzasadnienie modyfikacji
Funkcje motoryczne	3	Prawidłowy chód	Funkcje motoryczne	3	Całkowicie prawidłowy chód (nie występuje widoczna ataksja, nie występują upadki patologiczne)	Doprecyzowanie kryterium
	2	Częste upadki, widoczna niezdarność w poruszaniu		2	Nieprawidłowy chód. Chory jest w stanie przejść samodzielnie 10 kroków. 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		1	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		0	Całkowity brak mobilności (brak możliwości chodzenia lub czołgania)	Brak zmian
Funkcje językowe	3	Prawidłowe zdolności językowe (określane indywidualnie)	Funkcje językowe	3	Całkowicie prawidłowe zdolności językowe (dla wieku chorego). Brak odnotowanego pogorszenia zdolności językowych.	Doprecyzowanie kryterium
	2	Widoczne nieprawidłowości językowe		2	Pojawiające się widoczne błędy językowe (pogorszenie w porównaniu z indywidualnymi zdolnościami chorego). Może formułować krótkie zdania wyrażające	Dodana definicja dotycząca utraty zdolności językowych

Skala Hamburgska (badanie oceny naturalnego przebiegu choroby)			Skala ML CLN2 (badania kliniczne dla CER)			Uzasadnienie modyfikacji
					pomysły, prośby czy potrzeby	
	1	Trudności w zrozumieniu mowy chorego		1	Trudności w zrozumieniu mowy chorego (niewiele zrozumiałych słów)	Brak zmian
	0	Chory porozumiewa się w sposób całkowicie niezrozumiały lub w ogóle nie mówi		0	Chory porozumiewa się w sposób całkowicie niezrozumiały lub w ogóle nie mówi	Brak zmian

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji Wyrwich 2018

Ocena etapu rozwojowego – zrewidowany test Denver

Zrewidowany test Denver (ang. *Denver II Developmental Scale*) oparty został na skali Denver. Skala ta należy do najstarszych i najlepiej zbadanych testów przesiewowych służących do oceny zaburzeń psychoruchowych u dzieci w wieku przedszkolnym. Stosowany na całym świecie instrument został poddany standaryzacji w 15 krajach [Glascoe 1992]. Zrewidowany test Denver został zaprojektowany w celu identyfikacji zaburzeń poznawczych i behawioralnych oraz oceny etapów rozwoju u niemowląt i dzieci w wieku przedszkolnym (od urodzenia do ukończenia 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].

Za wykonanie każdego z zadań dzieciom przydziela się punkty, które zostają następnie zsumowane w całkowity wynik. Wynik testu jest interpretowany w odniesieniu do wieku dziecka (opóźnienie, wynik niepewny, norma, wynik powyżej normy). Wyższy wynik świadczy o lepszym rozwoju psychoruchowym dziecka. Uzyskanie opóźnienia w dwóch kategoriach oznacza występowanie zaburzeń poznawczych i/lub behawioralnych [Glascoe 1992].

Ocena aktywności choroby za pomocą metody rezonansu magnetycznego (MRI)

W badaniu Lobel 2016 wykazano, że obrazowanie metodą MRI jest obiektywnym i bardzo czułym narzędziem umożliwiającym ocenę aktywności CLN2. W badaniu potwierdzono, że

postępowanie atrofii mózgu związane jest z wiekiem chorego. Ponadto badanie MRI umożliwia ocenę zmniejszenia objętości mózgu chorego nawet na późnych etapach choroby, gdy skale progresji CLN2 nie mają już zastosowania [Löbel 2016].

W celu oceny zmian w strukturze i anatomii mózgu związanych z postępem choroby stosuje się następujące parametry:

- objętość całego mózgu;
- objętość płynu mózgowo-rdzeniowego;
- objętość istoty białej;
- objętość istoty szarej;
- współczynnik efektywnej dyfuzji całego mózgu [EMA 2017].

Skale i kwestionariusze służące do oceny jakości życia

Do oceny jakości życia chorego stosuje się różnorodne skale i kwestionariusze. Spośród tych, które najczęściej mogą być wykorzystywane w odniesieniu do chorych z CLN2 wymienić można: pediatryczny model jakości życia (PedsQL) oraz kwestionariusz oceny jakości życia w CLN2 (CLN2 QoL). Stosuje się także kwestionariusz oceny wpływu choroby na rodzinę (PedsQL FIM).

Kwestionariusz oceny jakości życia u dzieci

W populacji pediatrycznej popularnie stosowanym kwestionariuszem jest PedsQL. Model PedsQL łączy podejście ogólne, które można zastosować dla osób niezależnie od stanu zdrowia czy choroby, z podejściem modularnym, nastawionym na specyfikę jakości życia w określonych jednostkach chorobowych. Wersja 4.0 tego modelu, obejmująca podstawowe skale (PedsQL GCS) jest sprawdzonym narzędziem do oceny jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia (HRQoL) w populacji pediatrycznej [Varni 2003].

Kwestionariusz oceny jakości życia u dzieci jest wypełniany przez rodzica/opiekuna i zawiera 23 stwierdzenia służące do oceny HRQoL, 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].

W przypadku kwestionariusza oceny jakości życia u dzieci wypełnianego przez rodzica/opiekuna, za klinicznie istotne uznano zmniejszenie wyniku o 4,5 punktu [Varni 2003].

Jako istotny punkt odcięcia świadczący o obniżonej jakości życia określono wynik niższy od średniej populacyjnej o jedno odchylenie standardowe. Punkt odcięcia dla całego kwestionariusza wynosi 65,42 punktów, a dla domeny funkcjonowania fizycznego – 63,28 punktów, funkcjonowania emocjonalnego – 63,29 punktów, funkcjonowania społecznego – 62,07 punktów, funkcjonowania w szkole – 56,75 punktów. Wyższy wynik kwestionariusza świadczy o lepszej jakości życia [Varni 2003].

Kwestionariusz oceny wpływu choroby na rodzinę

Innym kwestionariuszem oceniającym jakość życia jest PedsQL FIM. Jest on wypełniany przez rodzica/opiekuna i składa się z 36 stwierdzeń mierzących wpływ przewlekłej 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].

Punkty są sumowane, a następnie dzielone przez liczbę udzielonych odpowiedzi. Wyższy wynik kwestionariusza świadczy o mniejszym negatywnym wpływie chronicznej choroby dziecka na rodzinę [Varni 2004].

Kwestionariusz oceny jakości życia w CLN2

Kwestionariusz oceny jakości życia w CLN2 (CLN2 QoL) 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 [FDA 2017].

Wszystkie trzy opisane powyżej kwestionariusze wypełniane przez rodzica/opiekuna odnoszą się do tego samego okresu (ostatni miesiąc), mają takie same warianty odpowiedzi i algorytm oceny. Możliwe opcje odpowiedzi to: 0 „nigdy”, 1 „prawie nigdy”, 2 „czasami”, 3 „często” i 4 „prawie zawsze”. Każda odpowiedź przekształcana jest na liczbę punktów na skali od 0 do 100 punktów, gdzie 0=100 punktów, 1=75 punktów, 2=50 punktów, 3=25 punktów, 4=0 punktów. Średnią liczbę punktów dla każdej domeny oblicza się, tylko jeżeli odpowiedź udzielona została na co najmniej 50% pytań dotyczących tej domeny. Łączną średnią oblicza się jako sumę punktów z wszystkich domen [FDA 2017].

3.6. Epidemiologia

Dokładna chorobowość i zapadalność dotycząca CLN2 jest nieznana w związku z tym, że jest to choroba występująca z wyjątkowo niską częstością [Mole 2021, Fietz 2016, Moore 2008, Williams 2011].

Zgodnie ze zidentyfikowanymi źródłami, światowa chorobowość związana z CLN2 jest szacowana na 0,75 na milion populacji, z kolei wskaźnik zachorowalności wynosi 0,5 na 100 000 żywych urodzeń [Schulz 2020]. Zgodnie z wytycznymi opracowanymi na podstawie opinii ekspertów oraz systematycznego przeglądu literatury, CLN2 dotyczy 6-8 przypadków na 100 000 żywych urodzeń [Mole 2021]. Natomiast w oparciu o wyniki badania ankietowego obejmującego ekspertów w Wielkiej Brytanii chorobowość związana z CLN2 wynosi 0,31 na milion populacji przy wskaźniku zapadalności 0,78 na 100 000 żywych urodzeń. Szacowana

liczba nowo rozpoznanych CLN2 w Wielkiej Brytanii wynosi 4,8 w przeliczeniu na rok. Z kolei w Niemczech, zgodnie z opinią ekspertów, szacowana zachorowalność na CLN2 wynosi 0,22 na 100 000 żywych urodzeń przy chorobowości równej 0,75 na milion populacji oraz szacowanej liczbie nowo rozpoznanych CLN2 wynoszącej 15-20 przypadków na rok [Williams 2011, FDA 2017]. Na podstawie dostępnych danych literaturowych niemożliwe jest oszacowanie wskaźnika zapadalności oraz chorobowości specyficznej dla populacji polskiej.

Szacunki epidemiologiczne dotyczące CLN2 opierają się na zidentyfikowanych przypadkach, a dostęp do neurologów pediatrów i badań genetycznych jest ograniczony. W związku z tym prawdopodobne jest, że część przypadków pozostaje nierozpoznana. Warto jednak podkreślić, że nawet jeśli rzeczywista częstość występowania jest wyższa w porównaniu do obecnie dostępnych oszacowań, CLN2 nadal jest chorobą bardzo rzadką [EMA 2017].

Szczegółowe oszacowanie wielkości populacji przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [BIA BRINEURA®] będącej integralną częścią niniejszej analizy.

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje dotyczące zalecanego sposobu postępowania w leczeniu CLN2 przedstawiono w poniższych rozdziałach, w których opisano opcje terapeutyczne zalecane na podstawie dostępnych danych literaturowych

Przedstawiono także analizę sposobu finansowania poszczególnych leków wskazanych jako zalecane.

Dodatkowo, w rozdziale 3.7.5, przedstawiono opis dotyczący niezaspokojonej potrzeby leczniczej.

3.7.1. Wytyczne kliniczne

Niniejszy rozdział ma na celu przedstawienie standardów postępowania dotyczącego leczenia CLN2 w postaci międzynarodowych oraz polskich wytycznych oraz zaleceń klinicznych. Jednakże w wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych nie odnaleziono opublikowanych przez zagraniczne oraz polskie organizacje dokumentów opisujących aktualne wytyczne dotyczące leczenia chorych na CLN2.

Odnaleziono natomiast 3 publikacje przedstawiające strategie postępowania terapeutycznego we wnioskowanym wskazaniu, spójnie analizowane przez ekspertów klinicznych.

W publikacji *Mole 2021* rekomendacje dotyczące leczenia przedstawiono na podstawie przeglądu systematycznego oraz opinii 41 ekspertów. W publikacji *Sampaio 2023* przedstawiono zalecenia oparte na konsensusie 9 brazylijskich ekspertów. Z kolei w publikacji *Williams 2017* rekomendacje zostały przygotowane na podstawie konsensusu 24 ekspertów z 8 krajów.

Wytyczne zagraniczne

Publikacja	Cel
Mole 2021	Rekomendacje dot. rozpoznania i leczenia CLN2
Sampaio 2023	Konsensus dot. leczenia i rozpoznania CLN2
Williams 2017	Konsensus dot. leczenia CLN2

Zgodnie z najnowszymi konsensusami ekspertów aktualnie zalecanym leczeniem w przebiegu CLN2 jest enzymatyczna terapia zastępcza (ERT), która obejmuje cerliponazę alfa [Mole 2021, Sampaio 2023]. Jest to terapia ukierunkowana na przyczynę choroby CLN2, jaką jest niedobór TPP1, która spowalnia postęp choroby [Sampaio 2023]. Sposób podawania oraz dawkowania CER został szczegółowo przedstawiony w rozdziale 4.

Nie istnieje obecnie dostępna w Polsce żadna terapia zarejestrowana w leczeniu CLN2, wpływająca na podłoże choroby czy spowolnienie jej progresji, pozwalająca uzyskać zadowalające efekty terapeutyczne. Aktualnie jedyną formą leczenia jest postępowanie wspomagające tzw. BSC. Celem BSC jest redukcja nasilenia występujących objawów oraz poprawa jakości życia chorych. Zalecane są konsultacje psychologiczne i psychiatryczne oraz edukacja specjalna lub w systemie zintegrowanym. Objawy padaczki, niedożywienie, refluks żołądkowo-przłykowy, depresja, niepokój, spastyczność czy objawy parkinsonizmu i dystonii mogą być w pewnym stopniu łagodzone poprzez stosowanie odpowiednich leków oraz terapii paliatywnych. Dzieci chore na CLN2 często otrzymują terapię wielolekową, wymagającą ostrożnego dostosowania schematu dawkowania poszczególnych leków ze względu na ryzyko interakcji leków względem siebie. Leczenie powinno zostać rozpoczęte natychmiast po potwierdzeniu rozpoznania. Na wczesnym etapie choroby celem leczenia jest optymalizacja funkcjonowania chorego oraz możliwie największe ograniczenie nasilenia objawów klinicznych. Dość szybko objawy pogłębiają się w takim stopniu, iż głównym celem postępowania staje się utrzymanie jakości życia na możliwie jak najlepszym poziomie oraz zapobieganie rozwojowi powikłań związanych z niepełnosprawnością oraz unieruchomieniem,

tj. atrofii mięśniowej czy odleżyn. Opieka hospicyjna oraz paliatywna powinna być oferowana wszystkim chorym na CLN2 [Mole 2021, Sampaio 2023, Williams 2017].

Wsparcie oraz pomoc psychologiczna dla chorych dzieci i ich rodzin są uznawane za kluczowe, zwłaszcza w kontekście radzenia sobie z otępieniem i narastającą niepełnosprawnością [Mole 2021, Sampaio 2023, Williams 2017].

Podsumowując, osoby z rozpoznaniem CLN2 wymagają wielospecjalistycznej pomocy medycznej. Rosnące nasilenie objawów oraz występowanie nieodwracalnych powikłań prowadzą do konieczności regularnego stosowania wielu leków. W związku z powyższym wymagane jest ścisłe monitorowanie chorego również w aspekcie ewentualnych interakcji leków względem siebie.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowy opis odnalezionych rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia chorych na CLN2.

Tabela 3.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia CLN2

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom dowodów, siła zalecenia]
Mole 2021	Cerliponaza alfa – enzymatyczna terapia zastępcza: - długoterminowe leczenie w dawce 300 mg (lub odpowiedniej do wieku) co 2 tygodnie poprzez infuzję dokomorową – zalecane przy nietypowych postaciach niedoboru TTP1 oraz u chorych na klasyczne CLN2, którzy mogą odnieść korzyść z terapii po potwierdzeniu rozpoznania i w porozumieniu z rodzicami i lekarzem (o ile nie występują przeciwwskazania) [konsensus; poziom dowodu: C]; <u>podanie:</u> - lek powinien być podawany przez zespół doświadczony w leczeniu CLN2 i stosowaniu urządzeń dokomorowych [konsensus; poziom dowodu: C]; - urządzenie dokomorowe powinno być zakładane w znieczuleniu ogólnym przez doświadczonego neurochirurga dziecięcego, a dostęp do urządzenia powinien być możliwy tylko dla osób przeszkolonych [konsensus; poziom dowodu: C]; - obecnie nie ma dowodów na to, aby przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) przynosiło korzyści chorym z CLN2 w związku z tym nie jest zalecane [konsensus, poziom dowodu: C]. Zalecenia ogólne: - leczenie powinno być prowadzone holistycznie, w celu kontroli wszystkich objawów choroby [konsensus; poziom dowodu: D]; - zajęcia logopedyczne – w celu wsparcia zdolności komunikacyjnych chorego [konsensus; poziom dowodów: n/d]; - ortezy, krzesła terapeutyczne, sprzęt do stania i chodzenia – zalecane w celu wspomaganie mobilności [konsensus; poziom dowodu: n/d]; - wspomaganie mobilności, podnoszenie zdolności komunikacyjnych oraz niwelowanie skutków utraty wzroku w celu dbania o utrzymanie aktywności oraz interakcji społecznych chorego [konsensus; poziom dowodów: n/d]; - w przypadku zaburzeń wzroku nauka alternatywnych metod komunikacji, tj. wykorzystywanie narządu słuchu [konsensus; poziom dowodów: n/d]; - wsparcie opiekunów chorego na CLN2 [konsensus; poziom dowodów: n/d]; - utrzymanie zdolności widzenia – należy podjąć wszelkie środki w zakresie wsparcia wzroku [konsensus; poziom dowodu: n/d]; - terapia fizyczna, zajęciowa, logopedyczna i inne formy terapii wspomagającej – zalecane w celu utrzymania aktywności i możliwie najwyższej jakości życia chorych [konsensus; poziom dowodu: D]. Zaburzenia ruchu i ból: - mobilizacja i zmiana pozycji (w tym urządzenie do stania lub systemy do pozycjonowania w łóżku) – zalecane w celu ograniczenia bólu [konsensus; poziom dowodu: C]; - podejście terapeutyczne powinno być ustalone przez ekspertów ds. CLN i zaburzeń ruchu [konsensus; poziom dowodu: C]; - leczenie proaktywne zależne od etiologii – zalecane przy złożonym zaburzeniu ruchu CLN2 z fenotypem napadowym i drgawkami mioklonicznymi [konsensus; poziom dowodu: C]; - fentanyl – może być skuteczny w łagodzeniu bólu ośrodkowego [brak rekomendacji]; - zalecane jest zastosowanie benzodiazepin, fenobarbitalu, lewetyracetamu, pregabaliny, walproinianu, lamotryginy, zonisamidu – należy dobrać je ostrożnie i poddawać okresowej ocenie [brak rekomendacji];

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom dowodów, siła zalecenia]
	• pomoce pozycjonujące, koce ważne, fizjoterapia, ogrzewanie – mogą złagodzić ból [brak rekomendacji]; • fizjoterapia, baklofen, tyzandyna – zalecane w leczeniu dyskomfortu spowodowanego spastycznością [brak rekomendacji]. Napady padaczkowe: • postępowanie przeciwpadaczkowe powinno uwzględniać dobór najbardziej odpowiednich leków dla chorych z CLN2 [konsensus; poziom dowodu: C]; • istnieje konieczność opracowania listy sugerowanych terapii w zależności od progresji choroby [konsensus; poziom dowodu: n/d]; • karbamazepina i fenytoina są niezalecane, mogą nasilać mioklonie [brak rekomendacji]; • walproinian – najczęściej stosowany w leczeniu napadów padaczkowych, jego długotrwałe stosowanie może wiązać się z zaostrzeniem dystonii w późnych stadiach choroby [brak rekomendacji]; • tetrahydrokannabinol – może zmniejszać spastyczność, poprawiać dystonię, zwiększać aktywność i zainteresowanie otoczeniem, wykazuje także działanie przeciwdrgawkowe [brak rekomendacji]; • dieta ketogenna – wykazano, że jest skuteczna w leczeniu wielu rodzajów napadów, również tych lekoopornych. Jednakże należy ściśle monitorować efekty uboczne tj. zaparcia, kamice nerkową oraz zahamowanie wzrostu [brak rekomendacji]; • midazolam, diazepam lub lorazepam – leczenie przeznaczone do stosowania w nagłych przypadkach powinno być dostępne w miejscu przebywania chorego [brak rekomendacji]. Zaburzenia odżywiania: • karmienie zgodnie ze stopniem integralności ośrodkowego układu nerwowego – brak dowodów wskazujących na korzyści ze stosowania żywienia innego niż u chorych na inne choroby neurodegeneracyjne [konsensus; poziom dowodu: D]; • żywienie dojelitowe – zalecane u chorych na CLN2 w wieku >16 r.ż. ze znaczną dysfagią [konsensus; poziom dowodu: n/d]; • żywienie przez sondę – należy rozważyć przy zwiększonym ryzyku zakrztuszenia, niemożności zaspokojenia zapotrzebowania na składniki odżywcze, bezobjawowej aspiracji potwierdzonej w badaniu wideofluoroskopowym, powtarzających się epizodach zachłystowego zapalenia płuc potwierdzonych w badaniu obrazowym [konsensus; poziom dowodu: n/d]; • leczenie antycholinergiczne – konieczne do zastosowania w celu zmniejszenia ślinotoku, związane jest jednak ze skutkami ubocznymi [brak rekomendacji]; • toksyna botulinowa – regularne, przerywane wstrzykiwanie małych dawek toksyny botulinowej do gruczołów ślinowych może wspomóc kontrolę objawów ślinotoku [brak rekomendacji]. Zaburzenia oddychania: • środki wspomagające – mogą wspomóc zachowanie zdrowia układu oddechowego [konsensus; poziom dowodu: n/d], np. stosowanie leków mukolitycznych, oscylacji klatki piersiowej o wysokiej częstotliwości, urządzeń insuflatorowo-eksuflacyjnych, leków rozszerzających oskrzela, zmian pozycji, fizjoterapii [brak rekomendacji]; • szczepienia zgodnie z kalendarzem szczepień – zalecane dla wszystkich chorych z wyłączeniem chorych, u których udokumentowano przeciwwskazania [konsensus; poziom dowodu: D]; • szczepienia opiekunów, członków rodziny – zalecane w celu obniżenia ryzyka zakażenia chorego [konsensus; poziom dowodu: D]. Zaburzenia snu i odpoczynku:

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom dowodów, siła zalecenia]
	- leczenie zaburzeń zgodnie z lokalną praktyką oraz stosowanie poduszek umożliwiających pozycjonowanie – zalecane również w celu zmniejszenia ryzyka i strachu przez zakrztuszeniem [konsensus; poziom dowodu: C]; - zapewnienie odpowiedniego snu jest niezwykle ważne dla chorego oraz opiekunów [konsensus; poziom dowodu: C]; - wsparcie chorego w czynnym uczestniczeniu w życiu szkolnym oraz innych aktywnościach na ile jest to możliwe [konsensus; poziom dowodu: D]; - odpowiednie wsparcie dla opiekunów, rodzeństwa oraz członków rodziny [konsensus; poziom dowodów: D]; - melatonina – bezpiecznie i często stosowana w zaburzeniach rozwoju neurologicznego [brak rekomendacji]. Opieka u schyłku życia: - zalecane jest wsparcie dla chorych, w tym zmniejszanie bólu oraz lęku, kontynuowanie aktywności i interakcji społecznych chorego, wsparcie dla rodziny i opiekunów [konsensus; poziom dowodu: C]; - opieka paliatywna – należy wdrożyć plan opieki u schyłku życia chorego [konsensus; poziom dowodu: D]; - opieka u schyłku życia – łagodzenie bólu i cierpienia, utrzymanie komfortu oddechowego (częste zmiany pozycji), opieka hospicyjna i paliatywna domowa, zapobieganie powikłaniom wtórnym, tj. odleżynom, zanikowi mięśni, zachłystowemu zapaleniu płuc [brak rekomendacji].
Sampaio 2023	Cerliponaza alfa – enzymatyczna terapia zastępcza: <u>zalecane ukierunkowane leczenie choroby CLN2</u> [konsensus; poziom dowodu: 1b] w postaci rekombinowanego ludzkiego TTP1 [konsensus; poziom dowodu 5]; - leczenie jest przeznaczone dla chorych na CLN2 w wieku ≥ 3 lat¹, z wynikiem ≥ 3 punktów w skali ML CLN2 [konsensus; poziom dowodu: 1b]. Nie udowodniono skuteczności wśród chorych z wynikiem < 3 punktów, a korzyści z leczenia w bardziej zaawansowanych stadiach choroby są niejasne [konsensus; poziom dowodu: 5]. Leczenie powinno być zastosowane także u chorych bezobjawowych z potwierdzonym rozpoznaniem CLN2. Nie istnieją jednak wystarczające dowody, by określić najlepszy czas na rozpoczęcie leczenia u tych chorych [konsensus; poziom dowodu: 5]. <u>działanie:</u> umożliwia kontrolę napadów padaczkowych [konsensus; poziom dowodu: 1b]. Prawdopodobnie spowalnia postęp choroby, jednak konieczne są dalsze dowody z badań klinicznych [konsensus; poziom dowodu: 5]; <u>dawkowanie:</u> zalecana dawka wynosi 300 mg co 2 tygodnie, podawana w infuzji dokomorowej, wykonywanej przy rozcieńczeniu 300 mg w 10 ml i wlewie w czasie 4 godzin [konsensus; poziom dowodu: 1b]; <u>podanie:</u> - podanie przez cewnik infuzyjny dokomorowy (typ Ommaya) z użyciem pompy infuzyjnej strzykawkowej [konsensus; poziom dowodu: 5] z udziałem neurologa dziecięcego, neurochirurga, pediatry i pielęgniarki [konsensus; poziom dowodu: 5]; - minimalne warunki konieczne do zastosowania enzymatycznej terapii zastępczej (ERT) w celu zmniejszenia ryzyka infekcji lub innych powikłań to: pomieszczenie z izolacją i ścisłą aseptyką, ograniczenie liczby osób w pomieszczeniu podczas infuzji, unikanie

¹ Zgodnie ChPL BRINEURA® lek może być podawany niezależnie od wieku chorego.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom dowodów, siła zalecenia]
	gości i innych specjalistów niebędących niezbędnymi do przeprowadzenia zabiegu, regularne monitorowanie parametrów życiowych oraz monitorowanie przez cały okres infuzji [konsensus; poziom dowodu: 4]; - o po założeniu cewnika infuzyjnego należy zapobiegać zanieczyszczeniu opatrunku i urazom w miejscu zabiegu [konsensus; poziom dowodu: 4]; - o w przypadku wystąpienia zakażenia należy tymczasowo wstrzymać podawanie ERT, rozpocząć antybiotykoterapię i wymienić urządzenie [konsensus; poziom dowodu: 1b]; - o przy wielokrotnym stosowaniu może wystąpić niedrożność lub nieszczelność układu [konsensus; poziom dowodu: 1b], należy wtedy wymienić urządzenie [konsensus; poziom dowodu: 5]; - o minimalny okres między umieszczeniem przez neurochirurga urządzenia dokomorowego a pierwszym wlewem ERT wynosi od 5 do 7 dni lub dłużej, w zależności od miejscowego obrzęku [konsensus; poziom dowodu: 5]; - o cewnik należy wymieniać co 4 lata, aby zmniejszyć ryzyko infekcji lub wycieku płynu mózgowo-rdzeniowego [konsensus; poziom dowodu: 5]; - o na 30 minut przed rozpoczęciem wlewu należy podać w lek przeciwhistaminowy w infuzji [konsensus; poziom dowodu: 1b]; - o nie ma potrzeby pobierania płynu mózgowo-rdzeniowego przy każdej infuzji [konsensus; poziom dowodu: 5]. • skutki uboczne: najczęściej występuje gorączka [konsensus; poziom dowodu: 1b], należy stosować leki przeciwgorączkowe oraz monitorowanie temperatury [konsensus; poziom dowodu: 5]. Może wystąpić ból głowy, drażliwość, wymioty, wysypka skórna, napady padaczkowe [konsensus; poziom dowodu: 1b], należy wtedy stosować leczenie objawowe [konsensus; poziom dowodu: 5]. Obecność pleocytozy i podwyższonego poziomu białka w płynie mózgowo-rdzeniowym należy analizować w kontekście klinicznym chorego, ponieważ nie zawsze wskazuje to na zakażenie ośrodkowego układu nerwowego [konsensus; poziom dowodu: 1b]. Nie należy rutynowo badać obecności przeciwciał przeciwlękowych w płynie mózgowo-rdzeniowym, a ich obecność nie ma związku z ciężkością choroby [konsensus; poziom dowodu: 1b]. • przerwanie leczenia: brakuje wystarczających dowodów, aby ustalić kryteria zaprzestania leczenia [konsensus; poziom dowodu: 5]. Opieka paliatywna – stosowana w zaawansowanych stadiach (tj. kontrola bólu, wsparcie oddechowe i hemodynamiczne oraz pomoc rodzinom), ukierunkowana na jakość życia chorych oraz łagodzenie powikłań [konsensus; poziom dowodu: 5]. Napady padaczkowe: • leki przeciwpadaczkowe: kwas walproinowy, benzodiazepiny (klobazam, klonazepam), lewetyracetam – w pierwszej kolejności monoterapia, następnie powolne, stopniowe zwiększanie dawki w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych [konsensus; poziom dowodu: 5]; • karbamazepina, fenytoina – niezalecane, mogą nasilać napady miokloniczne [konsensus; poziom dowodu: 4]; • fenobarbital, midazolam – opcjonalnie w stanie padaczkowym (łac. <i>status epilepticus</i>) [konsensus; poziom dowodu: 5]. Zaburzenia motoryczne (spastyczność, mioklonie, dystonia, parkinsonizm): • spastyczność: baklofen, toksyna botulinowa – leczenie pierwszej linii [konsensus; poziom dowodu: 5]; • mioklonie: lewetyracetam [konsensus; poziom dowodu: 5]; • dystonia: triheksyfenidyl i biperiden [konsensus; poziom dowodu: 5];

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom dowodów, siła zalecenia]
	• parkinsonizm: lewodopa²[konsensus; poziom dowodu: 5]. Zaburzenia snu: • melatonina [konsensus; poziom dowodu: 5]; • utrzymanie higieny snu [konsensus; poziom dowodu: 5]. Zaburzenia behawioralne: • identyfikacja i leczenie czynników wyzwalających, podejście behawioralne, szkolenie rodzicielskie, leczenie objawowe [konsensus; poziom dowodu: 5]; • rysperydon – zaburzenia zachowania związane z CLN2 [konsensus; poziom dowodu: 5]. Lęk i depresja: • fluoksetyna, fluwoksamina lub sertralina [konsensus; poziom dowodu: 5]. Zaburzenia odżywiania: • żywienie – zbilansowana dieta z odpowiednią podażą kalorii, podzielona na mniejsze objętości [konsensus; poziom dowodu: 5]; • gastrostomia – przy dysfagii z epizodami nawracających infekcji dróg oddechowych lub utracie 10% masy ciała w czasie trzech miesięcy [konsensus; poziom dowodu: 4].
Williams 2017	Zalecenia ogólne: • leczenie chorych na CLN2 powinno być zgodne z zasadami pediatrycznej opieki paliatywnej oraz holistycznego podejścia do chorego. Napady padaczkowe: • leki przeciwpadaczkowe: kwas walproinowy, benzodiazepiny (klobazam, klonazepam), etosuksymid, lewetyracetam, lamotryginę, fenobarbital oraz zonisamid. Walproinian stanowi najczęściej stosowany lek w politerapii; • niektóre z leków wymagają zachowania szczególnej ostrożności z uwagi na profil bezpieczeństwa, np. karbamazepina oraz fenytoina. Rozpoczęte leczenie powinno być okresowo poddawane ocenie i dostosowaniu z uwagi na ryzyko ewentualnego wpływu na zaostrzenie innych objawów u chorych; • z uwagi na pogłębianie objawów w czasie trwania choroby, często wymagane jest stosowanie politerapii; • dieta ketogeniczna – może stanowić istotną rolę w redukcji nasilenia napadów padaczkowych opornych na leczenie; Zaburzenia motoryczne (mioklonie, spastyczność, dystonia): • <u>mioklonie</u>: benzodiazepiny (klobazam, klonazepam), lamotrygina, lewetyracetam, fenobarbital, walproinian oraz zonisamid;

² Autorzy jako zalecaną terapię wskazali dopaminę, jednak zgodnie ze zidentyfikowanymi źródłami w leczeniu choroby Parkinsona stosowana jest lewodopa [Höglinger 2024, NICE 2017].

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom dowodów, siła zalecenia]
	• <u>spastyczność</u>: baklofen, benzodiazepiny (diazepam), toksyna botulinowa podawana domięśniowo (doogniskowo), fenobarbital oraz tizanidyna; • <u>dystonia</u>: baklofen, benzodiazepiny, klonidyna, tizanidyna oraz triheksyfenidyl; • rozpoczęte leczenie powinno być okresowo poddawane ocenie i dostosowaniu z uwagi na ryzyko ewentualnego wpływu na zaostrzenie innych objawów u chorych; • fizjoterapia oraz zastosowanie sprzętów medycznych, m.in. orteza, chodzik, krzesło terapeutyczne, kołnierz ortopedyczny rekomendowane jest jako dodatkowa pomoc medyczna już we wczesnych etapach choroby. Sesje fizjoterapeutyczne zalecane są 2-3 razy w tygodniu. We wczesnym etapie choroby zaleca się rozpoczęcie terapii mowy oraz mięśni twarzy. Zaburzenia funkcji wydzielniczych: • atropina podawana dojelitowo oraz leczenie antycholinergiczne, obejmujące: bromek ipratropiowy (w postaci inhalacji), skopolaminę (hioscynę) podawaną w postaci plastrów transdermalnych lub glikopirołan podawany dojelitowo; • w przypadku konieczności uzyskania kontroli objawów oraz minimalizacji układowych reakcji niepożądanych stosuje się okresowe iniekcje toksyny botulinowej do gruczołów ślinowych. Zaburzenia odżywiania, niedożywienie, zaparcia: • odpowiednie dostosowanie diety oraz uwzględnienie suplementów diety oraz żywności fortifikowanej; • w przypadku wysokiego ryzyka aspiracji oraz znaczących problemów z przełykaniem (dysfagia), znaczącej utraty masy ciała, niedożywienia, problemów z karmieniem chorego dziecka, rekomenduje się żywienie przez sondę nosowo-żołądkową lub dożołądkową. Konieczne może być dodatkowe stosowanie inhibitorów pompy protonowej w celu zmniejszenia objawów refluksu przełykowo-żołądkowego; • u chorych, u których występują zaparcia, ważna jest ich eliminacja, ponieważ powodują dolegliwości bólowe i mogą pogłębiać inne objawy, tj. napady padaczkowe i zaburzenia motoryczne; • zaleca się odpowiednią podaż płynów, modyfikację diety, podawanie środków zmiękczających stolec lub środków przeczyszczających. Zaburzenia oddychania: • leki rozszerzające oskrzela: salbutamol oraz leki mukolityczne (dornaza alfa); • tlen nie jest rutynowo podawany chorym, jednakże w niektórych przypadkach jest stosowany; • szczepienia przeciwko chorobom układu oddechowego (np. szczepienia przeciwko grypie, przeciwko pneumokokom) oraz utrzymywanie regularnej higieny płuc (zabieg oscylacji ścian klatki piersiowej z dużą częstotliwością, urządzenie ułatwiające usuwanie wydzieliny). Zaburzenia snu: • leki poprawiające jakość snu: melatonina, wodzian chloralu, klonidyna oraz pregabalina; • zaleca się również terapię behawioralną (zachowanie higieny snu) oraz dostosowanie otoczenia chorego. Ból: • leki przeciwbólowe: proste analgetyki (paracetamol, acetaminofen, niesteroidowe leki przeciwzapalne), silne analgetyki (metadon, morfina, hydromorfina), amitryptylina, klonidyna, gabapentyna, pregabalina; • rodzaj dobrej terapii przeciwbólowej powinien zależeć od przyczyny bólu;

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom dowodów, siła zalecenia]
	• zapobieganie oraz zmniejszanie odczuwania dolegliwości bólowych jest głównym celem leczenia w zaawansowanych stadiach choroby; • dodatkowo stosuje się terapie wspomagające, tj. fizjoterapia, sprzęty pomagające w utrzymaniu pozycji, ważne koce, ogrzewanie.

Publikacja Mole 2021:

Stopień rekomendacji oraz sugestii:

1a – przegląd systematyczny randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych (RCT) z homogenicznością

1b – pojedyncze RCT z wąskim przedziałem ufności,

1c – „wszystko lub nic”, tj. przed wprowadzeniem terapii, zgon występował u wszystkich chorych, natomiast po jego wprowadzeniu część chorych przeżywa bądź przed wprowadzeniem terapii zgon występował u wszystkich chorych, natomiast po jego wprowadzeniu zgon nie występuje u żadnego chorego

2a – przegląd systematyczny badań kohortowych z homogenicznością

2b – pojedyncze badanie kohortowe lub RCT niskiej jakości

2c – badanie „punktów końcowych” (ang. „*outcomes*” research) lub badania ekologiczne

3a – przegląd systematyczny badań kliniczno-kontrolnych z homogenicznością

3b – pojedyncze badanie kliniczno-kontrolne,

4 – badania serii przypadków, badania kohortowe oraz kliniczno-kontrolne niskiej jakości,

5 – opinia ekspertów bez wyraźnej oceny krytycznej lub oparta na mechanizmach fizjologicznych, badaniach laboratoryjnych lub „pierwszych zasadach” [Oxford EBM 2009]

Poziom rekomendacji:

A – spójne badania o poziomie dowodów 1;

B – spójne badania o poziomie dowodów 2/3 lub ekstrapolacje z badań o poziomie dowodów 1;

C – badania o poziomie dowodów 4 lub ekstrapolacje z badań o poziomie dowodów 2 lub 3;

D – dowody na poziomie 5 lub niepokojąco niespójne lub niejednoznaczne badania na dowolnym poziomie dowodów;

Ekstrapolacje mają miejsce, gdy dane są wykorzystywane w sytuacji, która ma potencjalnie istotne klinicznie różnice w stosunku do pierwotnej sytuacji badania [Oxford EBM 2009]

Publikacja Sampaio 2023:

Poziom dowodów:

1a – przegląd systematyczny homogenicznych badań RCT;

1b – pojedyncze RCT z wąskim przedziałem ufności;

1c – badanie leku, w którym wszyscy chorzy umierali, zanim lek stał się dostępny, natomiast aktualnie niektórzy chorzy przeżywają po jego zastosowaniu; lub gdy niektórzy chorzy umierali, zanim lek stał się dostępny, ale aktualnie wszyscy przeżywają po jego zastosowaniu;

2a – przegląd systematyczny homogenicznych badań kohortowych;

2b – badanie kohortowe oraz RCT niskiej jakości (np. wyniki dostępne dla <80% chorych włączonych do obserwacji);

2c – analizy wyników, badania środowiskowe;

3a – przegląd systematyczny homogenicznych badań kliniczno-kontrolnych;

3b – badanie kliniczno-kontrolne;

4 – serie przypadków oraz niskiej jakości³ badania kohortowe i kliniczno-kontrolne;

5 – opinia ekspertów bez wyraźnej krytycznej oceny lub oparta na fizjologii, badaniach laboratoryjnych lub podstawowych zasadach (ang, *first principles*) [Oxford EBM 2009]

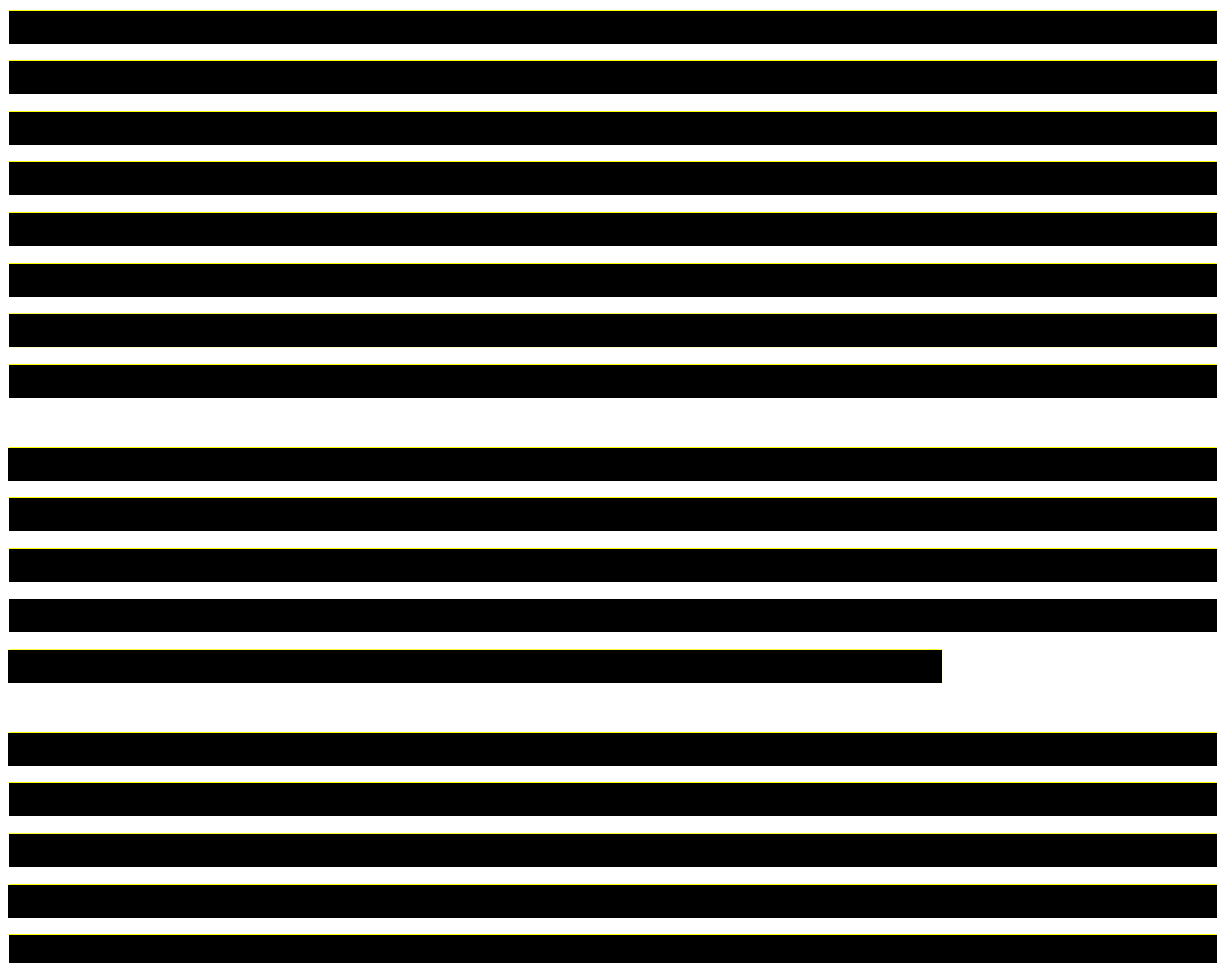
Publikacja Williams 2017 – brak rekomendacji

³ Przez niskiej jakości badanie kohortowe rozumiemy takie, w którym nie udało się jasno zdefiniować grup porównawczych i/lub nie udało się zmierzyć ekspozycji i punktów końcowych w ten sam (najlepiej zaślepiiony), obiektywny sposób zarówno u chorych narażonych, jak i nienarażonych i/lub nie udało się zidentyfikować lub odpowiednio kontrolować znanych czynników zakłócających i/lub nie udało się przeprowadzić wystarczająco długiej i pełnej obserwacji chorych. Przez niskiej jakości badanie kliniczno-kontrolne rozumiemy takie, w którym nie udało się jasno zdefiniować grup porównawczych i/lub nie udało się zmierzyć ekspozycji i wyników w ten sam (najlepiej zaślepiiony), obiektywny sposób zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej i/lub nie udało się zidentyfikować lub odpowiednio kontrolować znanych czynników zakłócających

3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Ceroidolipofuscynozę neuronalną typu 2 (CLN2) jest rzadką, dziedziczną autosomalnie recesywnie chorobą neurodegeneracyjną o ciężkim i postępującym przebiegu. Jej przyczyną jest niedobór enzymu tripeptydylopeptydazy 1 (TPP1), prowadzący do odkładania się lipofuscyny w komórkach nerwowych i ich stopniowej degeneracji. Objawy choroby pojawiają się zwykle między 2. a 4. rokiem życia i obejmują padaczkę, zaburzenia mowy, regres rozwoju, zaburzenia chodu i funkcji motorycznych, a w dalszym przebiegu – utratę wzroku i wymaganie całodobowej opieki. W klasycznej postaci CLN2 długość życia wynosi około 10 lat [Sampaio 2023].

Cerliponaza alfa (BRINEURA®) jest rekombinowaną formą enzymu TPP1 i jedynym obecnie zarejestrowanym lekiem stosowanym przyczynowo w leczeniu CLN2. Terapia ta ma na celu spowolnienie progresji choroby, a jej skuteczność wykazano w badaniach klinicznych z udziałem osób z rozpoznaniem CLN2.



[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]

W Polsce niezaspokojoną potrzebą pozostaje brak dostępu do terapii enzymatycznej dla chorych z CLN2, co skutkuje koniecznością leczenia wszystkich dzieci za granicą, głównie w Niemczech i we Włoszech, oraz istotnym obciążeniem klinicznym, ekonomicznym i organizacyjnym dla rodzin [MedExpress 2020]. Zgromadzone dane kliniczne [REDACTED] wskazują, że wprowadzenie terapii cerliponazą alfa do praktyki klinicznej w Polsce mogłoby istotnie poprawić rokowanie dzieci z CLN2 oraz przyczynić się do lepszego planowania i koordynacji opieki, zwłaszcza w odniesieniu do długoterminowych potrzeb zdrowotnych i opiekuńczych.

3.7.3. Sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

Analiza odnalezionych dokumentów opisujących rodzaje terapii stosowanych u chorych [REDACTED] wykazała, że obecnie nie istnieje terapia o zarejestrowanym wskazaniu w CLN2, o udowodnionej skuteczności w leczeniu tej choroby, która mogłaby stanowić alternatywę dla CER.

Zgodnie z informacjami zawartymi w literaturze podmiotu oraz z obecną praktyką kliniczną w Polsce (wyniki ankiety eksperckiej), należy przyjąć, iż wszystkie obecnie stosowane leki w Polsce w analizowanym wskazaniu stanowią jedynie najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Na podstawie analizy rozdziałów 3.7.1 i 3.7.2, zidentyfikowano leki, które są lub też mogłyby być potencjalnie stosowane u chorych z populacji docelowej jako BSC.

Powyższe informacje świadczą o tym, iż leczenie CLN2 jest ustalane indywidualnie, a przede wszystkim jest bardzo zróżnicowane. Warto podkreślić, iż z uwagi na krótką prognozowaną długość życia, wnioskowaną populację stanowią dzieci, u których część leków objawowych nie jest finansowana.

Jak wynika z analizy obecnej sytuacji refundacyjnej w Polsce, substancjami finansowanymi we wskazaniach, które mogą dotyczyć chorych z CLN2 (ze szczególnym uwzględnieniem młodego wieku chorych) są:

- diazepam – padaczka, drgawki inne niż określone w ChPL (lek u dzieci należy stosować ze szczególną ostrożnością; niezalecane jest stosowanie u noworodków i wcześniaków);
- etosuksymid – padaczka (od 3. roku życia);
- fenobarbital⁴ – padaczka (od 2. roku życia);
- fenytoina – padaczka (dozwolona u dzieci);
- gabapentyna – padaczka oporna na leczenie (od 6. roku życia), ból inny niż określony w ChPL;
- klonazepam – padaczka (lek u dzieci należy stosować ze szczególną ostrożnością);
- kwas walproinowy i/lub walproinian sodu – padaczka, choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe, neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy (lek może być stosowany u dzieci);
- lamotrygina – padaczka oporna na leczenie, neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy (od 2. roku życia);
- lewetyracetam – padaczka (od 12. roku życia);
- metadon – umiarkowany lub silny ból, który nie może być skutecznie leczony nieopiodowymi lekami przeciwbólowymi (nie zaleca się stosowania u dzieci);
- midazolam – przedłużone, ostre napady drgawkowe u niemowląt, dzieci i młodzieży (od 6. miesiąca życia);



- niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) – we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji – bóle różnego pochodzenia o nasileniu słabym do umiarkowanego (od 6. roku życia);
- topiramát – padaczka oporna na leczenie (od 2. roku życia).

Pozostałe leki są finansowane w Polsce we wskazaniach nieobejmujących populacji docelowej. Dornaza alfa, glikopirolan, bromek ipratropiowy i salbutamol są refundowane we wskazaniach obejmujących choroby układu oddechowego, tj. mukowiscydoza, pierwotna dyskineza rzęsek, POChP oraz astma. Klonidyna jest refundowana w leczeniu nadciśnienia tętniczego pierwotnego i wtórnego, tizanidyna w leczeniu stwardnienia rozsianego, a inhibitory pompy protonowej w leczeniu objawów refluksowego zapalenia przełyku. Natomiast pregabalina refundowana jest w terapii neuropatii u dzieci. Ponadto w ramach programów lekowych finansowana jest toksyna botulinowa, w tym u chorych pediatrycznych ze spastycznością kończyn będącą następstwem urazów, mózgowego porażenia dziecięcego lub stwardnienia rozsianego. Biperyden i lewodopa refundowane są we wskazaniu zespół i choroba Parkinsona.

Amitryptylina, baklofen, klobazam, lorazepam, paracetamol, triheksyfenidyl i zonisamid nie są refundowane w Polsce ze środków publicznych w żadnym ze wskazań, pomimo że zostały wskazane jako stosowane w leczeniu chorych z CLN2.

Zgodnie z odnalezionymi informacjami hydromorfina i triheksyfenidyl nie znajdują się na liście leków dopuszczonych do obrotu w Polsce.

Ze względu na ciężki przebieg CLN2 wśród chorych współwystępować mogą zaburzenia psychiczne, takie jak depresja czy zaburzenia zachowania. W leczeniu depresji zastosowanie znajdują fluoksetyna, fluwoksamina lub sertralina. Natomiast w terapii zaburzeń zachowania możliwe jest zastosowanie rysperydonu.

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółową analizę sposobu i poziomu finansowania (jeśli terapia jest finansowana) oraz przedstawiono zarejestrowane wskazania zalecanych opcji terapeutycznych (wytyczne oraz badanie ankietowe – szczegółowy opis w powyższych rozdziałach 3.7.1 i 3.7.2).

Tabela 4.
Sposób finansowania w Polsce opcji terapeutycznych wymienionych w wytycznych klinicznych w leczeniu chorych na CLN2

Terapia (przykłady produktów leczniczych)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Zarejestrowane wskazanie
Leczenie celowane		
Cerliponaza alfa (BRINEURA®)	Niefinansowana ze środków publicznych w Polsce.	Leczenie ceroidolipofuscynozy neuronalnej typu 2, znanej również jako niedobór tripeptydylo-peptydazy 1
Leczenie objawowe, paliatywne		
Amitriptylina (Amitriptylinum VP®)	Niefinansowana ze środków publicznych w Polsce.	Leczenie dużych zaburzeń depresyjnych, bólu neuropatycznego, profilaktyka migreny i przewlekłych napięciowych bólów głowy u dorosłych oraz <u>leczenie moczenia nocnego u dzieci w wieku od 6 lat</u> w przypadku wykluczenia patologii organicznej i wobec braku odpowiedzi na inne terapie niefarmakologiczne i farmakologiczne. <u>Amitriptylina w pozostałych wskazaniach nie powinna być stosowana u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat</u> , ponieważ nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tego produktu w tej grupie wiekowej.
Baklofen (np. Baclofen Polpharma®)	Niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.	Leczenie stanów spastycznych występujących w przebiegu: stwardnienia rozsianego, innych uszkodzeń rdzenia kręgowego, udarów naczyniowych mózgu, porażenia mózgowego, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, urazów głowy. <u>Dzieci i młodzież:</u> leczenie objawowe stanów spastycznych pochodzenia mózgowego, szczególnie powstałych w wyniku mózgowego porażenia dziecięcego, a także incydentów naczyniowo-mózgowych lub na skutek obecności zmian nowotworowych, lub choroby zwyrodnieniowej mózgu. Baklofen jest również wskazany w leczeniu objawowym stanów spastycznych mięśni powstałych na skutek infekcji i chorób rdzenia kręgowego, zmian zwyrodnieniowych, urazów, zmian nowotworowych oraz nieznanego pochodzenia jak stwardnienie rozsiane, spastyczne porażenie rdzenia kręgowego, stwardnienie zanikowe boczne, jamistość rdzenia, poprzeczne zapalenie rdzenia, urazowe porażenie lub niedowład kończyn dolnych i kompresja rdzenia kręgowego. <u>Baklofenu w postaci tabletek nie należy stosować u dzieci o masie ciała poniżej 33 kilogramów.</u>

Terapia (przykłady produktów lecniczych)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Zarejestrowane wskazanie
Biperyden (np. Akineton®)	<u>Wykaz leków refundowanych:</u> choroba i zespół Parkinsona Poziom odpłatności: 30%; bezpłatnie dla chorych <18 r.ż. i >65 r.ż.	Leczenie sztywności mięśniowej, drżenia i spowolnienia ruchowego w przebiegu choroby Parkinsona, zaburzeń motorycznych w zespołach pozapiramidowych (parkinsonowskich i dystonicznych, wywołanych przez neuroleptyki i podobnie działające produkty lecznicze), innych pozapiramidowych zaburzeń ruchowych (w tym dystonii uogólnionej i odcinkowej, zespołu Meige'a, kurczu powiek lub spastycznego kręczu karku). Doświadczenia w stosowaniu biperydenu u dzieci są niewielkie, dotyczą przede wszystkim krótkotrwałego zastosowania w przypadku zaburzeń ruchowych spowodowanych innymi produktami leczniczymi np. neuroleptykami, metoklopramidem lub lekami o podobnym działaniu.
Bromek ipratropiowy (np. Atrodil®)	<u>Wykaz leków refundowanych:</u> - astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli; - wskazania pozarejestacyjne: mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo-płucna, dyskineza rzęsek. Poziom odpłatności: ryczałt; bezpłatnie dla chorych <18 r.ż. i >65 r.ż.	Leczenie podtrzymujące stanów skurczowych oskrzeli w POChP (obejmującej przewlekłe zapalenie oskrzeli i rozedmę płuc) oraz w astmie oskrzelowej u dzieci i dorosłych. <u>Ze względu na niewystarczającą ilość informacji na temat stosowania produktu u dzieci, lek ten należy stosować tylko po przepisaniu produktu przez lekarza i pod kontrolą osoby dorosłej.</u>
Diazepam (np. Relsed®)	<u>Wykaz leków refundowanych:</u> - padaczka; - wskazanie pozarejestacyjne: drgawki inne niż określone w ChPL. Poziom odpłatności: ryczałt; bezpłatnie dla chorych <18 r.ż.	Leczenie drgawek gorączkowych, stanu padaczkowego, rzucawki ciężarnych, napadów lęku, stanów ze zwiększonym napięciem mięśniowym, tężca, w ramach premedykacji przed zabiegami diagnostycznymi i chirurgicznymi oraz sedacji w okresie pooperacyjnym u dzieci i dorosłych. <u>Produktu nie należy stosować u noworodków, szczególnie z oznakami wcześniactwa. Podawanie niemowlętom do 6. miesiąca życia jest dopuszczalne tylko w wyjątkowych przypadkach – w stanach zagrażających życiu.</u>
Dornaza alfa (Pulmozyme®)	<u>Wykaz leków refundowanych:</u> - mukowiscydoza; - wskazanie pozarejestacyjne: pierwotna dyskineza rzęsek. Poziom odpłatności: ryczałt; bezpłatnie dla chorych <18 r.ż.	Leczenie mukowiscydozy u chorych z wartościami natężonej pojemności życiowej powyżej 40% normy w celu poprawy czynności płuc. <u>Decyzja o leczeniu u dzieci poniżej 5. roku życia powinna być podjęta przez ośrodek wyspecjalizowany w leczeniu mukowiscydozy, a terapia prowadzona pod ścisłym nadzorem.</u>

Terapia (przykłady produktów leczniczych)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Zarejestrowane wskazanie
Etosuksymid (Petinimid®)	<u>Wykaz leków refundowanych:</u> padaczka. Poziom odpłatności: ryczałt; bezpłatnie dla chorych <18 r.ż. i >65 r.ż.	Leczenie pierwotnie uogólnionej padaczki z typowymi i nietypowymi napadami nieświadomości u chorych <u>od 3. roku życia.</u>
Fenobarbital (np. Luminalum®)	<u>Wykaz leków refundowanych:</u> padaczka. Poziom odpłatności: ryczałt; bezpłatnie dla chorych <18 r.ż. i >65 r.ż.	Leczenie uogólnionych napadów padaczkowych toniczno-klonicznych i napadów częściowych prostych, w szczególności padaczki lekoopornej. <u>Produkt leczniczy Luminalum® nie jest wskazany do stosowania u dzieci.</u>
Fenytoina (np. Phenytoinum WZF®)	<u>Wykaz leków refundowanych:</u> padaczka; Poziom odpłatności: ryczałt; bezpłatnie dla chorych <18 r.ż. i >65 r.ż.	Leczenie m.in. padaczki (napady uogólnione, napady częściowe złożone). Zapobieganie napadom padaczkowym po operacjach neurochirurgicznych i urazach głowy.
Fluoksetyna (np. Fluoxetin Polpharma®)	<u>Wykaz leków refundowanych:</u> choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe. Poziom odpłatności: 30%; bezpłatnie dla chorych <18 r.ż. i >65 r.ż.	Leczenie m.in. epizodu dużej depresji o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, jeśli po 4-6 sesjach chory nie odpowiada na psychoterapię u <u>dzieci w wieku ≥8 lat</u> . Leki przeciwdepresyjne powinny być zalecane dzieciom i młodzieży z depresją umiarkowaną lub ciężką jedynie łącznie z psychoterapią.
Fluwoksamina / maleinian fluwoksaminy (Fevarin®)	<u>Wykaz leków refundowanych:</u> choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe. Poziom odpłatności: 30%; bezpłatnie dla chorych <18 r.ż. i >65 r.ż.	Leczenie dużych zaburzeń depresyjnych i zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych. <u>Nie należy stosować produktu leczniczego Fevarin® w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Fevarin® w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych w populacji pediatrycznej.</u>
Gabapentyna (Gabapentin Teva®)	<u>Wykaz leków refundowanych:</u> - padaczka oporna na leczenie; - wskazanie pozarejestrowane: ból inny niż określony w ChPL – leczenie wspomagające u chorych na nowotwory. Poziom odpłatności: ryczałt; bezpłatnie dla chorych <18 r.ż. i >65 r.ż.	Leczenie padaczki i obwodowego bólu neuropatycznego. <u>Leczenie napadów częściowych i wtórnie uogólnionych u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych.</u>

Terapia (przykłady produktów leczniczych)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Zarejestrowane wskazanie
Glikopirołan (Seebri Breezhaler®)	<u>Wykaz leków refundowanych:</u> POChP – leczenie podtrzymujące u chorych powyżej 18. roku życia. Poziom odpłatności: 30%; bezpłatnie dla chorych >65 r.ż.	Leczenie podtrzymujące rozszerzające oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych chorych z POChP. <u>Leku nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.</u>
Hydromorfina	<u>Brak rejestracji w Polsce.</u> Zgodnie z listą produktów dopuszczonych do obrotu EMA [EMA 2022] oraz Wykazem Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej [URPLW MiPB 2023] hydromorfina nie jest obecnie dopuszczona do obrotu w Polsce.	
Inhibitory pompy protonowej, np. omeprazol (np. Agastin®)	<u>Wykaz leków refundowanych:</u> - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; - wskazanie pozarejestracyjne – zapalenie błony śluzowej żołądka u dzieci poniżej 2. roku życia. Poziom odpłatności: 50%; bezpłatnie dla chorych <18 r.ż. i >65 r.ż.	Leczenie m.in. refluksowego zapalenia przełyku, zgagi i zarzucania kwaśnej treści żołądkowej w chorobie refluksowej przełyku. Leczenie objawów choroby refluksowej przełyku (np. zgaga, zarzucanie treści żołądkowej) u dzieci powyżej 1. roku oraz o masie ≥10 kg.
Klobazam (Frisium 10®)	Niefinansowana ze środków publicznych w Polsce.	Ostre i przewlekłe stany lękowe po wykluczeniu przyczyny pochodzenia organicznego. Wspomagająco w padaczce, gdy dotychczasowe leczenie przeciwdrgawkowe nie dało zadowalających wyników. <u>Benzodiazepin nie wolno podawać dzieciom bez starannej oceny konieczności stosowania tych leków. Nie wolno stosować leku Frisium 10® u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 6 lat, z wyjątkiem szczególnych przypadków leczenia drgawek z bezwzględными wskazaniami.</u>
Klonazepam (Clonazepamum TZF®)	<u>Wykaz leków refundowanych:</u> padaczka. Poziom odpłatności: ryczałt; bezpłatnie dla chorych <18 r.ż. i >65 r.ż.	Leczenie (przerywanie) wszystkich postaci klinicznych stanu padaczkowego. <u>Lek można stosować u dzieci, jednak u niemowlaków i małych dzieci może powodować nadmierne wydzielanie śliny i wydzielin w drogach oddechowych. Podczas leczenia należy kontrolować drożność dróg oddechowych. W produkcie znajduje się alkohol benzylový; podawanie noworodkom wiąże się z ryzykiem ciężkich działań niepożądanych i śmierci. Ryzyko u małych dzieci jest zwiększone z powodu kumulacji.</u>

Terapia (przykłady produktów leczniczych)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Zarejestrowane wskazanie
Klonidyna (Iporel®)	<u>Wykaz leków refundowanych:</u> nadciśnienie tętnicze. Poziom odpłatności: 30%.	Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego i wtórnego wszystkich stopni ciężkości. <u>Nie zaleca się stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Przeciwwskazany u chorych poniżej 12. roku życia.</u>
Kwas walproinowy (np. Convulex®)	<u>Wykaz leków refundowanych:</u> - padaczka; - wskazanie pozarejestacyjne: neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy. Poziom odpłatności: ryczałt; bezpłatnie dla chorych <18 r.ż. i >65 r.ż. - choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe. Poziom odpłatności: bezpłatny do limitu; bezpłatnie dla chorych <18 r.ż. i >65 r.ż.	W leczeniu m.in. napadów uogólnionych w postaci: napadów mioklonicznych, napadów toniczno-klonicznych, napadów atonicznych, napadów nieświadomości oraz w leczeniu napadów częściowych: napadów z prostych lub złożonych, napadów wtórnie uogólnionych, zespołu Lennox-Gastauta. <u>Jeśli istnieją wskazania, lek może być stosowany u dzieci o masie ciała powyżej 17 kg, pod warunkiem możliwości połknięcia kapsułki. Ta postać produktu nie jest odpowiednia dla dzieci w wieku poniżej 6 lat ze względu na ryzyko zadławienia.</u>
Kwas walproinowy + walproinian sodu (np. Depakine Chrono®)	<u>Wykaz leków refundowanych:</u> - padaczka; - wskazanie pozarejestacyjne: neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy. Poziom odpłatności: ryczałt; bezpłatnie dla chorych <18 r.ż. i >65 r.ż. - choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe. Poziom odpłatności: bezpłatny do limitu; bezpłatnie dla chorych <18 r.ż. i >65 r.ż.	m.in. w leczeniu napadów padaczkowych uogólnionych w postaci: napadów mioklonicznych, napadów toniczno-klonicznych, napadów atonicznych, napadów nieświadomości oraz w leczeniu napadów częściowych: napadów z prostych lub złożonych, napadów wtórnie uogólnionych, zespołu Lennox-Gastauta. <u>Jeśli istnieją wskazania, produkt Depakine Chrono® tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu może być stosowany u dzieci o masie ciała powyżej 17 kg, pod warunkiem możliwości połknięcia tabletki.</u> <u>Ta postać produktu nie jest odpowiednia dla dzieci poniżej 6 lat (ryzyko zadławienia).</u>

Terapia (przykłady produktów lecniczych)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Zarejestrowane wskazanie
Lamotrygina (np. Eptigrine®)	<u>Wykaz leków refundowanych:</u> - padaczka oporna na leczenie; - choroba afektywna dwubiegunowa; - wskazania pozarejestracyjne: stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego – postępowanie wspomagające; neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy. Poziom odpłatności: ryczałt; bezpłatnie dla chorych <18 r.ż. i >65 r.ż.	W leczeniu padaczki: - u dorosłych i młodzieży w wieku ≥ 13 lat: leczenie skojarzone lub monoterapia napadów częściowych i uogólnionych, w tym napadów toniczno-klonicznych, napady związane z zespołem Lennox-Gastaut. - u dorosłych i młodzieży od 2 do 12 lat: leczenie skojarzone napadów częściowych i uogólnionych, w tym napadów toniczno-klonicznych i napadów związanych z zespołem Lennox-Gastaut, monoterapia w typowych napadach nieświadomości. <u>Istnieją ograniczone dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lamotryginy w leczeniu skojarzonym napadów częściowych u dzieci w wieku od 1 miesiąca do 2 lat. Brak danych dotyczących dzieci w wieku poniżej 1 miesiąca. Dlatego też lamotrygina nie jest zalecana u dzieci w wieku poniżej 2 lat.</u>
Lewetyracetam (np. Cezarius®)	<u>Wykaz leków refundowanych:</u> padaczka. Poziom odpłatności: ryczałt; bezpłatnie dla chorych <18 r.ż. i >65 r.ż.	Leczenie napadów padaczki częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką. Terapia wspomagająca w leczeniu: napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych, <u>dzieci i niemowląt w wieku od 1 miesiąca</u> z padaczką, napadów mioklonicznych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z młodzieńczą padaczką miokloniczną oraz napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z idiopatyczną padaczką uogólnioną.
Lewodopa + benserazyd (np. Madopar®)	<u>Wykaz leków refundowanych:</u> - choroba i zespół Parkinsona; - wskazania pozarejestracyjne: dystonia wrażliwa na lewodopę inna niż w przebiegu choroby i zespołu Parkinsona, niedobór hydroksylazy tyrozyny. Poziom odpłatności: ryczałt; bezpłatnie dla chorych >65 r.ż.	Leczenie m.in. choroby Parkinsona.

Terapia (przykłady produktów leczniczych)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Zarejestrowane wskazanie
Lorazepam (np. Lorabex®)	Niefinansowana ze środków publicznych w Polsce.	Kontrola stanu padaczkowego u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt od 1 miesiąca życia. Premedykacja przed zabiegiem stomatologicznym lub przedoperacyjna oraz leczenie ostrych stanów lękowych, ostrego pobudzenia lub ostrej manii u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych.
Melatonina (np. Melatonina Biofarm®)	Niefinansowana ze środków publicznych w Polsce.	Melatonina jest wskazana jako środek pomocniczy w leczeniu zaburzeń rytmu snu i czuwania np. związanych ze zmianą stref czasowych lub w związku z pracą zmianową. Lek ułatwia także regulację zaburzeń dobowego rytmu snu i czuwania u chorych niewidomych. <u>Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Melatonina Biofarm® u dzieci w wieku od 0 do 18 lat.</u>
Metadon (Methadone hydrochloride Molteni®)	<u>Wykaz leków refundowanych:</u> - umiarkowany lub silny ból, który nie może być skutecznie leczony nieopiodowymi lekami przeciwbólowymi; - nowotwory złośliwe. Poziom odpłatności: ryczałt; bezpłatnie dla chorych >65 r.ż	Lek drugiego rzutu w zwalczaniu silnych bólów, zwłaszcza w chorobach nowotworowych i po operacjach chirurgicznych oraz leczenie opiodowego zespołu abstynencyjnego i leczenie substytucyjne uzależnień od heroiny i morfiny. <u>Nie zaleca się stosowania leku jako środka przeciwbólowego u dzieci, ponieważ dotychczasowe badania kliniczne nie są wystarczające do ustalenia właściwego sposobu dawkowania.</u>
Midazolam (np. Buccolam®)	<u>Wykaz leków refundowanych:</u> - przedłużone, ostre napady drgawkowe u niemowląt, dzieci i młodzieży (od 6 miesięcy do 18 lat); - przedłużone, ostre napady drgawkowe u dorosłych. Poziom odpłatności: ryczałt; bezpłatnie dla chorych <18 r.ż.	<u>Wskazania u dzieci:</u> Leczenie przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt od 3 miesiąca życia, małych dzieci, dzieci i młodzieży oraz dorosłych. U niemowląt w wieku 3-6 miesięcy leczenie powinno być prowadzone w szpitalu, gdzie możliwe jest monitorowanie stanu chorego oraz dostępny jest sprzęt do resuscytacji. <u>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności midazolamu u dzieci w wieku od 0 do 3 miesięcy. Brak dostępnych danych.</u>

Terapia (przykłady produktów leczniczych)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Zarejestrowane wskazanie
Morfina (np. Morphini sulfas WZF®)	<u>Wykaz leków refundowanych:</u> - nowotwory złośliwe. Poziom odpłatności: bezpłatny do limitu; bezpłatnie dla chorych <18 r.ż. i >65 r.ż. - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Poziom odpłatności: ryczałt; bezpłatnie dla chorych <18 r.ż. i >65 r.ż.	W bólu ostrym i przewlekłym o nasileniu od umiarkowanego do silnego, który nie ustępuje po zastosowaniu leków przeciwbólowych innych niż opioidowe (we wszystkich rodzajach bólu, w tym pooperacyjnych i przewlekłych, najczęściej pochodzenia nowotworowego, z wyjątkiem bólu spowodowanego skurczem mięśni gładkich, np. dróg żółciowych). <u>Nie zaleca się podawania morfiny doustnie u dzieci i młodzieży. W przypadku stosowania produktu u noworodków lub niemowląt zaleca się stałą obserwację.</u>
NLPZ (np. Ibuprofen Hasco®)	<u>Wykaz leków refundowanych:</u> we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Poziom odpłatności: ryczałt; bezpłatnie dla chorych <18 r.ż. i >65 r.ż.	Bóle różnego pochodzenia o nasileniu słabym do umiarkowanego: bóle głowy (w tym także migreny), bóle zębów, bóle mięśniowe, stawowe i kostne, bóle po urazach, nerwobóle, bóle towarzyszące przeziębieniu i grypie. Bolesne miesiączkowanie. Stany gorączkowe różnego pochodzenia (m.in. w przebiegu grypy i przeziębienia). Objawowe leczenie choroby zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów (w tym młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów). <u>Przeciwwskazania: wiek <6 lat przy masie ciała <20 kg.</u>
Paracetamol (np. Paracetamol Aflofarm®)	Niefinansowana ze środków publicznych w Polsce.	Gorączka, np. w przebiegu przeziębienia i grypy. Bóle różnego pochodzenia o małym i umiarkowanym nasileniu: ból głowy, ból zębów, ból związany z ząbkowaniem, ból po zabiegach stomatologicznych i chirurgicznych, ból mięśniowy, ból kostno-stawowy. <u>Produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania u dzieci w wieku od 3 miesiąca życia do 12 lat.</u>
Pregabalina (np. Lyrica®)	<u>Wykaz leków refundowanych:</u> - leczenie dorosłych chorych z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym; - wskazanie pozarejestracyjne: neuropatia u dzieci do 18 r.ż. Poziom odpłatności: ryczałt; bezpłatnie dla chorych <18 r.ż. i >65 r.ż.	Leczenie bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego, leczenie wspomagające napadów częściowych i leczenie uogólnionych zaburzeń lękowych u dorosłych. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Lyrica® u dzieci w wieku poniżej 12 lat i młodzieży (12-17 lat).

Terapia (przykłady produktów lecniczych)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Zarejestrowane wskazanie
Rysperydon (np. Orizon®)	<u>Wykaz leków refundowanych:</u> • schizofrenia; • wskazania pozarejestracyjne: zespół Tourette'a, zaburzenie typu schizofrenii, uporczywe zaburzenia urojeniowe, ostre i przemijające zaburzenia psychotyczne, indukowane zaburzenie urojeniowe, zaburzenie schizoafektywne, nieorganiczne zaburzenia psychotyczne, nieokreślona psychoza nieorganiczna (F21; F22; F23; F24; F25; F28; F29 wg ICD-10), depresja lub zaburzenia depresyjne (F32; F33; F34; F38; F39 wg ICD-10); tiki (F95.0; F95.1; F95.8; F95.9 wg ICD-10) – do ukończenia 18 r.ż. Poziom odpłatności: ryczałt; bezpłatnie dla chorych <18 r.ż. i >65 r.ż.	W leczeniu m.in. schizofrenii i w krótkotrwałym objawowym (do 6 tygodni) leczeniu uporczywej agresji w przebiegu zaburzeń zachowania u dzieci w wieku od 5 lat i młodzieży ze sprawnością intelektualną poniżej przeciętnej bądź upośledzonych umysłowo, u których nasilenie agresji i innych zachowań destrukcyjnych wymaga leczenia farmakologicznego.
Salbutamol (np. Aspulmo®)	<u>Wykaz leków refundowanych:</u> • we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Poziom odpłatności: ryczałt; bezpłatnie dla chorych <18 r.ż. i >65 r.ż.	Leczenie m.in. skurczu oskrzeli lub odwracalnej obturacji dróg oddechowych.
Sertalina (np. Zoloft®)	<u>Wykaz leków refundowanych:</u> • choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe. Poziom odpłatności: 30%; bezpłatnie dla chorych <18 r.ż. i >65 r.ż.	W leczeniu epizodów dużej depresji, zapobieganiu nawrotowi epizodów dużej depresji. Lęku napadowego z towarzyszącą (lub nie) agorafobią, Zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych (u chorych dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 6-17 lat), zespołu lęku społecznego, zespołu lęku pourazowego. <u>Nie wykazano skuteczności stosowania produktu leczniczego w przypadkach dużej depresji u dzieci. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania leku u dzieci w wieku poniżej 6 lat.</u>
Skopolamina, tj. hioscyna (np. Scopolan®)	Niefinansowana ze środków publicznych w Polsce.	Dolegliwości bólowe w stanach skurczowych przewodu pokarmowego (np. skurcze żołądka, kolka jelitowa, zespół jelita drażliwego), dróg żółciowych (np. kolka żółciowa), układu moczowo – płciowego (np. kolka nerkowa, stany skurczowe związane z kamicą moczowodową, bolesne miesiączkowanie). <u>Nie należy stosować u dzieci poniżej 6. roku życia.</u>

Terapia (przykłady produktów lecniczych)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Zarejestrowane wskazanie
Tetrahydrokannabinol (np. Sativex®)	Niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.	W łagodzeniu objawów spastyczności o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych ze stwardnieniem rozsianym, u których brak jest odpowiedzi na inne produkty lecznicze łagodzące spastyczność, a którzy wykazują klinicznie znamienne poprawę objawów związanych ze spastycznością we wstępnym etapie terapii.
Tizanidyna (Tizanor®)	<u>Wykaz leków refundowanych:</u> • stwardnienie rozsiane. Poziom odpłatności: 30%; bezpłatnie dla chorych <18 r.ż. i >65 r.ż.	W leczeniu: bolesnych skurczy mięśni (związanych ze statycznymi i czynnościowymi schorzeniami kręgosłupa i w następstwie zabiegu chirurgicznego) oraz zwiększonego napięcia mięśni w chorobach neurologicznych (np. w stwardnieniu rozsianym). <u>Doświadczenie ze stosowaniem tizanidyny u chorych w wieku <18 lat jest ograniczone, dlatego nie zaleca się podawania tego produktu leczniczego tej grupie chorych.</u>
Topiramet (np. Etopro®)	<u>Wykaz leków refundowanych:</u> • padaczka oporna na leczenie; • wskazanie pozarejestacyjne: zespół Tourette'a. Poziom odpłatności: ryczałt; bezpłatnie dla chorych <18 r.ż. i >65 r.ż.	Monoterapia częściowych napadów padaczkowych, z wtórnym uogólnieniem lub bez oraz pierwotnie uogólnionych napadów kloniczno-tonicznych u osób dorosłych, młodzieży i u <u>dzieci w wieku powyżej 6 lat</u> . Terapia uzupełniająca u <u>dzieci (w wieku 2 lat i powyżej)</u> , młodzieży i osób dorosłych z częściowymi napadami padaczkowymi z wtórnym uogólnieniem lub bez albo z pierwotnie uogólnionymi napadami padaczkowymi toniczno-klonicznymi oraz w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta. W zapobieganiu migrenie u dorosłych po dokładnym rozważeniu innych alternatywnych metod leczenia.

Terapia (przykłady produktów leczniczych)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Zarejestrowane wskazanie
Toksyna botulinowa (np. Botox®)	Finansowane w ramach programów lekowych: • B.28. „Leczenie dystonii ogniskowych i połowiczego kurczu twarzy (ICD-10 G 24.3, G 24.4, G 24.5, G 24.8, G 51.3)”; • B.30. „Leczenie pacjentów pediatrycznych ze spastycznością kończyn z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61, I63, I69, G35, G80, G82, G83, T90, T91)” • B.57. „Leczenie pacjentów ze spastycznością kończyn z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61, I63, I69, G35, G80, G82, G83, T90, T91)”; • B.73. „Leczenie neurogennej nadreaktywności wypieracza (ICD-10 N31)”; • B.133: „Profilaktyczne leczenie chorych na migrenę przewlekłą (ICD-10: G43)”. Poziom odpłatności: bezpłatny.	Objawowe leczenie m.in.: • ogniskowej spastyczności stawu skokowego i stopy u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym, w wieku ≥ 2 lat jako uzupełnienie terapii rehabilitacyjnej; • ogniskowej spastyczności nadgarstka i dłoni u chorych dorosłych; • ogniskowej spastyczności stawu skokowego i stopy u chorych dorosłych; • kurczu powiek, połowiczego kurczu twarzy i związanych z nim ogniskowych dystonii; • idiopatycznego kręczy karku (dystonia szyjna). <u>Zaleca się stosowanie leku u małych dzieci w przypadku ogniskowych przykurczy w przebiegu mózgowego porażenia dziecięcego (powyżej 2. roku życia).</u>
Triheksyfenidyl	<u>Brak rejestracji w Polsce.</u> Zgodnie Wykazem Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej [URPLW MiPB 2023] triheksyfenidyl nie jest obecnie dopuszczony do obrotu w Polsce.	
Walproinian sodu (np. Absenor®)	<u>Wykaz leków refundowanych:</u> • padaczka; • wskazanie pozarejestacyjne: neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy. Poziom odpłatności: ryczałt; bezpłatnie dla chorych <18 r.ż. i >65 r.ż. • choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe. Poziom odpłatności: bezpłatny do limitu; bezpłatnie dla chorych <18 r.ż. i >65 r.ż.	Leczenie m.in.: • uogólnionych napadów padaczkowych w postaci napadów nieświadomości, napadów mioklonicznych i napadów toniczno-klonicznych • napadów ogniskowych i napadów wtórnie uogólnionych • leczenie skojarzone innych rodzajów napadów padaczkowych, takich jak napady ogniskowe z objawami prostymi i złożonymi, a także napady ogniskowe z wtórnym uogólnieniem, gdy te rodzaje napadów nie reagują na zwykle stosowane leczenie przeciwpadaczkowe. <u>U małych dzieci leczenie produktami zawierającymi walproinian może być terapią pierwszego wyboru jedynie w wyjątkowych przypadkach.</u>

Terapia (przykłady produktów leczniczych)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Zarejestrowane wskazanie
Wodzian chloralu	Surowiec farmaceutyczny wykorzystywany w praktyce receptury aptecznej.	Dawniej stosowany był w leczeniu bezsenności czy w celu sedacji. <u>Chloralu hydratu nie należy stosować u dzieci powyżej 4 roku życia ani u dzieci w każdym wieku z zaburzeniami rozwojowymi układu nerwowego ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych i niepowodzenia leczenia [Nordt 2014].</u> Co więcej, wykazuje potencjał uzależniający, a jego stosowanie może skutkować kumulacją w narządach mięszkowych [Magazyn Recepta 2023]. W Polsce jest dostępny i stosowany w praktyce recepturowej do sporządzania wlewk doodbytniczych, mieszanek i maści. Może być stosowany w monoterapii bądź w leczeniu skojarzonym [Magazyn Recepta 2023].
Zonisamid (Zonegran®)	Niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.	W leczeniu wspomagającym m.in. napadów częściowych, z uogólnionymi napadami wtórnymi lub bez uogólnionych napadów wtórnych, u dorosłych, młodzieży oraz dzieci w wieku 6 lat i starszych.

Źródło: opracowanie własne na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia [Obwieszczenie MZ] i odpowiednich ChPL dla poszczególnych produktów leczniczych

3.7.4. Wnioskowany Program lekowy „Leczenie lipofuscynozy neuronalnej typu 2” (ICD-10: E75.4)

Obecnie w Polsce nie funkcjonuje program lekowy obejmujący leczenie osób z rozpoznaniem lipofuscynozy neuronalnej typu 2. W ramach niniejszego rozdziału przedstawiono najważniejsze informacje dotyczące kwalifikacji chorych, kryteriów wyłączenia oraz monitorowania leczenia zgodnie z wnioskowanym Programem lekowym. Kwalifikacji świadczeniobiorców dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.

Kwalifikacja do programu lekowego oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się co 6 miesięcy, w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii.

Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do leczenia cerliponazą alfa w ramach Programu lekowego „Leczenie lipofuscynozy neuronalnej typu 2” (ICD-10: E75.4), do terapii mogą zostać włączeni chorzy:

- 1) w wieku <18. r.ż.;
- 2) u których rozpoznano ceroidolipofuscynozę neuronalną typu 2 na podstawie obniżonego poziomu aktywności enzymu tripeptydylo-peptydazy 1 (w leukocytach krwi obwodowej, fibroblastach skóry lub w suchej kropli krwi) potwierdzone badaniem genetycznym (wymagane wykrycie mutacji w genie TPP1/CLN2);
- 3) z adekwatną wydolnością narządową określoną na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiających w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.

Do programu mogą być również kwalifikowani chorzy uprzednio leczeni cerliponazą alfa w ramach innego dostępu do terapii, z wyjątkiem trwających badań klinicznych, pod warunkiem, że na dzień rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria rozpoznania choroby oraz nie występowały u nich przeciwwskazania określone w kryteriach wykluczenia.

W przypadku wystąpienia ciężkich zakażeń rozpoczęcie leczenia powinno zostać czasowo odroczone do momentu ich ustąpienia.

Z udziału w programie wykluczone są osoby, u których stwierdzono obecność zastawki komorowo-otrzewnowej lub innego systemu odprowadzającego płyn mózgowo-rdzeniowy, a także chorzy, u których występują przeciwwskazania do wykonania zabiegu operacyjnego w obrębie układu nerwowego lub występują przeciwwskazania do stosowania leku zgodnie z ChPL.

Leczenie trwa do momentu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrarzadkich lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu. Udział w programie zostaje zakończony w przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej zagrażającej życiu na substancję czynną lub którykolwiek ze składników leku, jeśli ponowna próba leczenia okaże się nieskuteczna. Chorzy pełnoletni, którzy rozpoczęli leczenie w programie mogą kontynuować terapię pod warunkiem ustalenia przewagi korzyści nad ryzykiem w ocenie lekarza prowadzącego oraz Zespołu Koordynującego ds. Chorób Ultrarzadkich.

Dawkowanie leku, sposób jego podania, czasowe wstrzymanie leczenia oraz ewentualne modyfikacje dawki są prowadzone zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

W momencie przystąpienia do Programu lekowego chorzy będą musieli być poddani następującym badaniom:

- 1) badanie podmiotowe (w tym wywiad rodzinny) oraz badanie przedmiotowe (w tym ocena rozwoju ruchowego i obwodu głowy);
- 2) badanie aktywności enzymu TPP1 w leukocytach krwi obwodowej, fibroblastach skóry lub suchej kropli krwi (w przypadku braku wyniku w dokumentacji medycznej);
- 3) wykrycie mutacji w genie TPP1/CLN2 (w przypadku braku wyniku w dokumentacji medycznej);
- 4) rezonans magnetyczny (MRI) wykonany bezpośrednio przed podaniem pierwszej dawki leku;
- 5) badania biochemiczne funkcji wątroby (ALAT, AspAT, stężenie bilirubiny);
- 6) badania biochemiczne funkcji nerek (stężenie kreatyniny, kwasu moczowego i mocznika w surowicy, stężenia elektrolitów w surowicy: Na, K, P, Ca);
- 7) morfologia krwi z rozmazem;
- 8) badanie ogólne moczu;
- 9) elektroencefalografia (EEG);
- 10) ocena stanu klinicznego w skali ML CLN2 (funkcje mowy i ruchu);
- 11) 12-odprowadzeniowe EKG;

- 12) konsultacja neurologiczna;
- 13) konsultacja psychologiczna z oceną ilorazu inteligencji;
- 14) konsultacja okulistyczna – badanie dna oka oraz ostrości wzroku.

Leczenie chorego będzie wymagało regularnego monitorowania parametrów klinicznych i laboratoryjnych. Zgodnie z zapisami programu lekowego, co 6 miesięcy należy wykonywać:

- 1) badanie podmiotowe oraz badanie przedmiotowe (w tym ocena rozwoju ruchowego i obwodu głowy);
- 2) badania biochemiczne funkcji wątroby (ALAT, AspAT, stężenie bilirubiny);
- 3) badania biochemiczne funkcji nerek, w tym oznaczenie stężenia kreatyniny, mocznika, kwasu moczowego oraz elektrolitów (Na, K, Cl, P, Ca) w surowicy;
- 4) morfologię krwi z rozmazem;
- 5) badanie ogólne moczu;
- 6) EEG;
- 7) ocenę stanu klinicznego według skali ML CLN2 (obejmującej funkcje mowy i ruchowe);
- 8) 12-odprowadzeniowe EKG
- 9) konsultację neurologiczną.

Dodatkowo, co 12 miesięcy, należy przeprowadzać konsultację okulistyczną, obejmującą badanie dna oka i ocenę ostrości wzroku, a także konsultację psychologiczną z oceną ilorazu inteligencji oraz badanie MRI w zależności od decyzji badacza.

W ramach programu obowiązuje także monitorowanie administracyjne. Obejmuje ono gromadzenie w dokumentacji medycznej chorego danych dotyczących leczenia i ich udostępnianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia. Ponadto świadczeniodawca jest zobowiązany do uzupełniania danych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych oraz do przekazywania informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ w formie papierowej lub elektronicznej, zgodnie z wymaganiami Funduszu.

3.7.5. Społeczno-ekonomiczne obciążenie chorobą i niezaspokojona potrzeba lecznicza

Do czasu uzyskania pozytywnej rekomendacji dla cerliponazy alfa, leczenie choroby CLN2 miało charakter wyłącznie objawowy i opierało się na opiece wspomagającej. W terapii stosowano szeroką gamę leków łagodzących objawy choroby. Co istotne, żaden z tych leków

Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia dzieci chorych na CLN2 porównano z jakością życia ogólnej populacji USA przy użyciu kwestionariusza jakości życia niemowląt i małych dzieci (ITQoL) [Raaij 2007].

[REDACTED]

Wpływ CLN2 na opiekunów i rodziny

Proces rozpoznania, oceny klinicznej, leczenia oraz opieki nad chorymi na CLN2 ma ogromny wpływ na życie rodzinne. Rozpoznanie często jest stawiane po długim i emocjonalnie trudnym czasie trwającym często dłużej niż 2 lata, co stanowi znaczne obciążenie dla rodzin [Mole 2021].

Opiekunowie dzieci chorych na CLN2 zgłaszają negatywny wpływ choroby na ich samopoczucie. Wielu uczestników badania ankietowego przeprowadzonego wśród 19 rodzin w Wielkiej Brytanii i Niemczech zgłosiło znaczący wpływ opieki na ich zdrowie fizyczne w związku ze stresem (90% opiekunów), brakiem snu (93% opiekunów) i bólem pleców (66% opiekunów). Większość opiekunów stawia potrzeby dziecka nad własnymi (83% opiekunów), czuła się obciążona (66% opiekunów) oraz odczuwała niepokój (52% opiekunów). Mimo trudnej sytuacji, smutku oraz zdenerwowania, opiekunowie akceptują sytuację oraz uczą się sobie z nią radzić. Podsumowując, badanie to wykazało liczne wyzwania związane z opieką i życiem z dzieckiem chorym na CLN2, a także znaczący negatywny wpływ CLN2 na opiekunów, rodzeństwo i całą rodzinę [Schulz 2020].

[REDACTED]

Wpływ fizyczny, emocjonalny oraz psychologiczny na opiekunów i rodziny

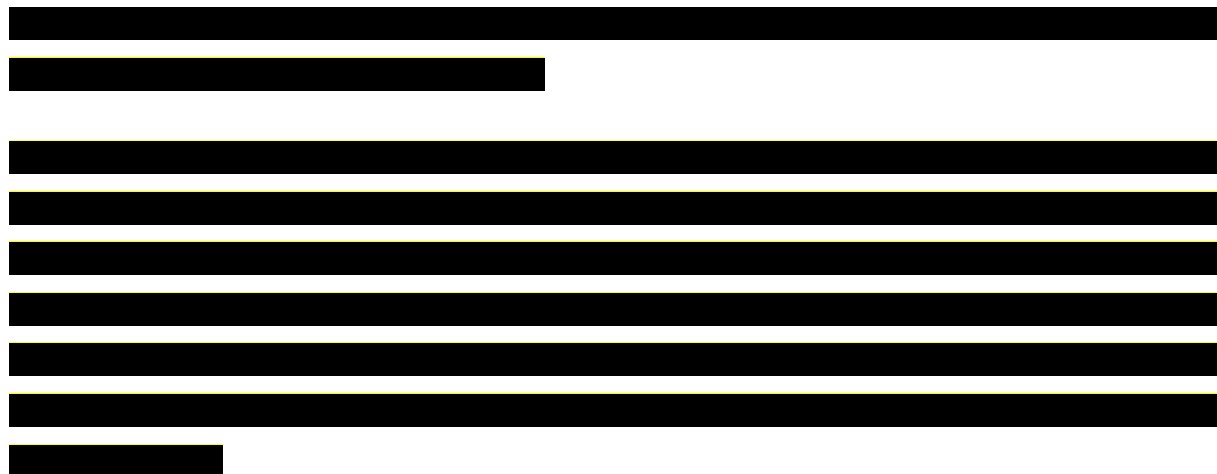
Opieka nad dzieckiem chorym na CLN2 ma znaczący wpływ na życie rodzinne, w tym konieczność dzielenia się obowiązkami między opiekunami i zakłócenie rutyny. Opiekunowie zgłaszali, że opieka nad dzieckiem z CLN2 była przytłaczająca. Zgłaszano zaburzenia snu, bóle pleców spowodowane noszeniem chorego dziecka, lęk/depresję i wyczerpanie, a także trudności w dbaniu o własne zdrowie podczas opieki [Schulz 2020].

Opiekunowie zgłaszali, że poświęcali na opiekę około 96 godzin tygodniowo i zwykle spali zaledwie pięć godzin na dobę [Schulz 2020].

W ocenie jakości życia rodzin opiekujących się dziećmi z CLN2, stopień zaawansowania choroby znacząco wpływa na obciążenie opiekunów. Opiekunowie dzieci w późnym stadium choroby poświęcają na opiekę więcej godzin i śpią krócej niż ci, których dzieci są we wczesnym stadium. Ponadto, wraz z postępem choroby, obniża się ich ogólne poczucie szczęścia [Schulz 2020].

Wpływ na relacje rodzinne

Choroba wpływa również na relacje rodzinne, prowadząc m.in. do emocjonalnego oddalenia się członków rodziny. Zdrowe rodzeństwo często ma trudności ze zrozumieniem sytuacji, a opiekunowie wskazują, że konieczność dzielenia czasu i uwagi pomiędzy dziećmi stanowi istotne wyzwanie. [Schulz 2020].



Kształcenie

Edukacja dzieci chorych na CLN2 pozostaje istotnym elementem opieki — umożliwia im nie tylko proces socjalizacji, ale również stymuluje rozwój poznawczy. Jak wynika z badania *Schulz 2020* niemal wszystkie dzieci uczestniczyły w edukacji, z czego większość uczęszczała do szkół specjalnych oferujących całodienne wsparcie. Opiekunowie zgłaszali jednak trudności w uzyskaniu dostępu do tych placówek oraz w zapewnieniu odpowiedniego wsparcia w szkołach ogólnodostępnych, zwłaszcza przed postawieniem diagnozy [Schulz 2020].

Opiekunowie z Wielkiej Brytanii i Niemiec łącznie zgłaszali średnio o 73,4 godzin więcej opieki tygodniowo w porównaniu z ogólną populacją [Schulz 2020].

Obciążenie ekonomiczne

Rodziny dzieci chorych na CLN2 zgłaszały istotne obciążenie finansowe związane z koniecznością sprawowania opieki. Wskazywano m.in. na konieczność rezygnacji z pracy zawodowej, brak możliwości powrotu do pracy po przerwie lub potrzebę korzystania z urlopu w celu zapewnienia codziennej opieki nad dzieckiem. Obciążenie finansowe wynikające z choroby CLN2 może być znaczące, głównie z powodu utraty lub ograniczenia dochodów. W badaniu przeprowadzonym przez Amerykańskie Stowarzyszenie Wsparcia i Badań nad Chorobą Battena (BDSRA), które objęło 93 rodziców i opiekunów dzieci chorych na NCL, aż 68% z nich musiało przerwać pracę po postawieniu diagnozy u dziecka, natomiast 86% zgłaszało pogorszenie sytuacji finansowej rodziny po rozpoznaniu choroby [Frazier 2014].

Co więcej, wskazywana jest także konieczność samodzielnego pokrywania kosztów związanych z opieką zdrowotną. Obejmuje to m.in. zakup sprzętu opiekuńczego oraz

dostosowanie przestrzeni domowej i pojazdów (np. instalacja wind, ramp, adaptacja łazienek), a nawet przeprowadzkę do nieruchomości przystosowanych do potrzeb chorych [Schulz 2020].

Schulz 2020].

Rodziny dzieci chorych na CLN2 mierzą się z wieloma trudnymi wyzwaniami o charakterze emocjonalnym, fizycznym, zawodowym, finansowym oraz logistycznym. Skala niezaspokojonej potrzeby medycznej w tej grupie chorych jest ogromna. Należy podkreślić, że w Polsce dostępne i finansowane opcje leczenia ograniczają się wyłącznie do leków stosowanych w ramach BSC [Obwieszczenie MZ], które nie zapewniają stabilizacji ani poprawy stanu zdrowia dzieci.

Na podstawie przedstawionych danych można stwierdzić, że CLN2 charakteryzuje się szybką progresją, prowadzącą do przedwczesnego zgonu. Stopniowo pogarszają się funkcje motoryczne i językowe, a konieczność stosowania kosztownych urządzeń, takich jak wózki inwalidzkie oraz adaptacji miejsc zamieszkania staje się nieunikniona. Ponadto wzrasta częstość napadów padaczkowych, które z czasem stają się odporne na leczenie i często wymagają hospitalizacji. W związku z powyższym, niezbędne jest zapewnienie dostępu do skutecznej terapii ukierunkowanej na etiologię choroby, czyli na akumulację ceroidu lipofuscyny spowodowaną funkcjonalnym niedoborem enzymu TPP1. Terapia ta powinna umożliwić stabilizację przebiegu choroby oraz zmniejszyć uciążliwość objawów.

Podsumowując, wśród dzieci chorych na CLN2 istnieje ogromna, niezaspokojona potrzeba dostępu do skutecznej terapii. Odpowiedzią na tę potrzebę jest enzymatyczna terapia zastępcza z zastosowaniem BRINEURA® (cerliponazy alfa), która umożliwia spowolnienie progresji choroby, utrzymanie funkcji motoryczno-językowych, ograniczenie narastającej częstości napadów padaczkowych, a także wydłużenie czasu przeżycia [Schulz 2024].

3.7.6. Jakość życia opiekunów i rodzeństwa uwzględniona w ramach analizy ekonomicznej

Jakość życia opiekunów

W najcięższych stanach zdrowia chory z CLN2 jest prawie całkowicie zależny od swoich opiekunów. W wielu przypadkach wymaga więcej niż 1 opiekuna całkowicie poświęcającego się opiece nad nim. Ze względu na charakter objawów CLN2 ich negatywny wpływ na jakość życia rodziny chorych jest niepodważalny. Na jakość życia rodziców i najbliższych członków rodziny, w aspekcie fizycznym, emocjonalnym i psychologicznym, wpływa szczególnie:

- przytłaczająca i wymagająca siły praca opiekuna;
 - utrudniona edukacja dziecka (w tym dostęp do szkół specjalnych);
 - ograniczony czas dla siebie i swoich partnerów;
 - poczucie izolacji;
 - charakterystyczny dla CLN2 pogarszający się stan chorego (utrata nadziei na odzyskanie zdrowia, smutek, żaloba po śmierci chorego);
 - 
- Schulz 2020].

Pokreślić należy wielokrotne spotęgowanie tych czynników (szczególnie dotyczących izolacji i wycofania z życia) w przypadku samotnych rodziców. Rodzice zgłaszali również, że droga do ustalenia prawidłowego rozpoznania może trwać nawet dwa lata, co powodowało uczucie złości i frustracji [Schulz 2020]. Wraz z postępującą progresją CLN2 wzrasta zaangażowanie w opiekę nad chorym. Opieka ta jest zwykle zapewniana zarówno przez członków rodziny, jak i dodatkowo zatrudnianych opiekunów formalnych.

W celu właściwego modelowania rzeczywistości klinicznej w obrębie progresji CLN2 zdefiniowano 10 stanów zdrowotnych. Każdy kolejny stan oznacza zwiększone nasilenie objawów choroby. 7 stanów zostało wyróżnionych w obrębie potencjalnych wyników, jakie można osiągnąć w uproszczonej skali oceny aktywności CLN2. Stan 8 został zdefiniowany jako wynik 0 w uproszczonej skali oceny aktywności CLN2 wraz z całkowitą utratą wzroku. Stan 9 obejmuje te same kryteria co stan 8, a ponadto wymóg opieki paliatywnej nad chorym. Stan 10 oznacza śmierć chorego. Podsumowanie uwzględnionych stanów zdrowotnych przedstawiono na poniższym schemacie oraz w poniższej tabeli.

Rysunek 2.
Określenie stanów zdrowotnych w przebiegu CLN2

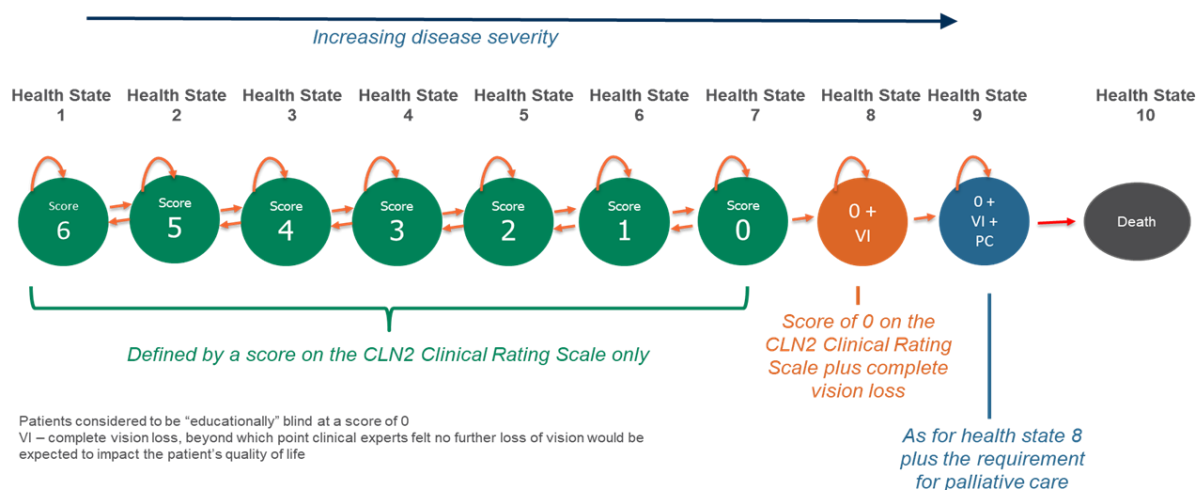


Tabela 5.
Stany zdrowotne odpowiadające ocenie w skali ML CLN2

Stan zdrowotny (HealthState)	Ocena w skali ML CLN2	Dodatkowe charakterystyki
1	6	n/d
2	5	n/d
3	4	n/d
4	3	n/d
5	2	n/d
6	1	n/d
7	0	n/d
8	0	Całkowita utrata wzroku
9	0	Całkowita utrata wzroku oraz opieka paliatywna nad chorym
10	n/d	Śmierć

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W stanach HS1 i HS2 przyjęto zmniejszenie jakości życia opiekunów równe 0,020 i 0,025 zgodnie z założeniem przyjętym w analizach *NICE 2018* i *NICE 2025*.

Jakość życia rodzeństwa

Wpływ choroby CLN2 na rodzeństwo jest niepodważalny i głęboki. W szczególności rodzeństwo doświadcza skutków psychologicznych i poważnych lęków, z powodu m.in.

- poczucia niesprawiedliwości i niezrozumienia losu chorego członka rodziny. Często lęki dotyczą tego, czy w przyszłości u nich samych może rozwinąć się CLN2, tj. czy mogą być nosicielami mutacji genetycznych odpowiedzialnych za chorobę,
- stresu pourazowego (w publikacji *Schulz 2020* opisano przypadek zdiagnozowanego zespołu stresu pourazowego ze względu na doświadczenie reanimacji chorego rodzeństwa po napadzie padaczkowym) oraz

- mniejszego zainteresowania rodziców z uwagi na ich opiekę nad chorym [Schulz 2020].

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

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

Tabela 8.
Oszacowanie średniej liczby rodzeństwa chorych na CLN2

Kolejność urodzenia dziecka w 2023 roku	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10+
Liczba żywych urodzeń dziecka danej kolejności	122 022	91 128	40 756	13 054	4 285	1 172	488	224	120	66
Liczba dzieci w rodzinie n-dzietnej	122 022	182 256	122 268	52 216	21 425	7 032	3 416	1 792	1 080	792*
Udział liczby dzieci w rodzinie n-dzietnej	24%	35%	24%	10%	4,2%	1,4%	0,7%	0,3%	0,2%	0,2%
Liczba rodzeństwa dziecka w rodzinie n-dzietnej	0	1	2	3	4	5	6	7	8	11*
Średnia liczba rodzeństwa dziecka	1,47									

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



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4. Interwencja – cerliponaza alfa

Produkt leczniczy BRINEURA® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 30 maja 2017 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma BioMarin International Limited.

Produkt leczniczy BRINEURA® dostępny jest w postaci klarownego do lekko opalizującego roztworu do infuzji. Roztwór jest bezbarwny do barwy bladożółtej i może czasami zawierać cienkie, półprzezroczyste włókna lub nieprzezroczyste cząstki. Każda fiolka produktu leczniczego BRINEURA® zawiera 150 mg cerliponazy alfa⁵ w 5 ml roztworu. Każdy 1 ml roztworu do infuzji zawiera 30 mg cerliponazy alfa. Każda fiolka zawiera 17,4 mg sodu (substancji pomocniczej) w 5 ml roztworu.

Zgodnie z oceną EMA produkt leczniczy BRINEURA® stosowany w leczeniu CLN2 uzyskał status leku sierociego [EMA 2017].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 10.
Charakterystyka produktu leczniczego BRINEURA®

Kod ATC⁶	Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki działające na przewod pokarmowy i metabolizm, enzymy, kod ATC: A16AB17.
Działanie leku	BRINEURA® (cerliponaza alfa) jest rekombinowaną formą ludzkiej tripeptydylopeptydazy 1 (rhTPP1). Cerliponaza alfa to proteolityczny, nieaktywny proenzym (zymogen), który jest aktywowany w lizosomie. Cerliponaza alfa jest pobierana przez komórki docelowe i przenoszona do lizosomów przez niezależny od kationu receptor mannozo-6-fosforanu. Profil glikozylacji cerliponazy alfa powoduje spójny wychwyt komórkowy i skierowanie do lizosomu w celu aktywacji. Aktywowany enzym proteolityczny (rhTPP1) rozszczepia tripeptydy z N-końca docelowego białka bez określonej swoistości substratowej. Nieodpowiednie stężenie TPP1 powoduje chorobę CLN2, która prowadzi do neurodegeneracji, utraty funkcji neurologicznych i zgonu w dzieciństwie.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy BRINEURA jest wskazany do leczenia ceroidolipofuscynozy neuronalnej typu 2 (CLN2), znanej również jako niedobór tripeptydylopeptydazy 1 (TPP1).
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<u>Dawkowanie:</u> Zalecana dawka to 300 mg (10 ml roztworu) cerliponazy alfa, podawanej w infuzji do komory mózgowej raz na dwa tygodnie. W przypadku chorych w wieku poniżej 2 lat, zaleca się mniejsze dawki, tj. 100 mg (3,3 ml roztworu) raz na dwa tygodnie od urodzenia do <6 miesięcy;

⁵ wytwarzanej w komórkach jajnika ssaka, chomika chińskiego.

⁶ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	• 150 mg (5 ml roztworu) raz na dwa tygodnie od 6 miesięcy do <1 roku; • 200 mg (6,7 ml roztworu), raz na dwa tygodnie (pierwsze 4 dawki) → 300 mg (10 ml roztworu) raz na dwa tygodnie (kolejne dawki). Zaleca się podanie leków przeciwhistaminowych, wraz z lekami przeciwgorączkowymi lub bez, na 30–60 minut przed rozpoczęciem infuzji. <u>Sposób podawania:</u> Podanie do komory mózgowej. Produkt leczniczy BRINEURA® i roztwór przepłukujący należy podawać tylko do komory mózgowej. Wszystkie fiolki produktu leczniczego BRINEURA® i roztworu przepłukującego są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku. Produkt leczniczy BRINEURA® podaje się do płynu mózgowo-rdzeniowego przez infuzję za pomocą wszczepionego chirurgicznie zbiornika i cewnika (urządzenie podające do komory mózgowej). Urządzenie podające do komory mózgowej należy wszczepić przed pierwszą infuzją. Wszczepione urządzenie podające do komory mózgowej powinno zapewniać dostęp do komór mózgowych w celu podania produktu leczniczego. Po podaniu infuzji produktu leczniczego BRINEURA®, należy użyć obliczonej ilości roztworu przepłukującego do przepłukania zestawu infuzyjnego oraz urządzenia podającego do komory mózgowej, aby podać pełną dawkę produktu leczniczego i zapewnić drożność urządzenia podającego do komory mózgowej. Fiolki z produktem leczniczym i roztworem przepłukującym należy rozmrozić przed podaniem. Szybkość infuzji produktu leczniczego i roztworu przepłukującego to 2,5 ml na godzinę. Całkowity czas infuzji produktu leczniczego BRINEURA® i roztworu przepłukującego wynosi około od 2 do 4,5 godzin, w zależności od dawki i objętości. Przed wykonaniem infuzji należy kontrolować skórę głowy pod kątem oznak nieszczelności lub usterek urządzenia podającego do komory mózgowej i potencjalnych zakażeń. Nie podawać produktu leczniczego BRINEURA® jeżeli występują oznaki lub objawy ostrej postaci nieszczelności urządzenia podającego do komory mózgowej, awarii urządzenia lub zakażenia związanego z wyrobem. Przed wykonaniem infuzji należy przygotować skórę głowy przy użyciu techniki aseptycznej zgodnie ze standardowymi praktykami instytucji.
Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana	Wnioskowany Program Lekowy: LECZENIE LIPOFUSCYNOZY NEURONALNEJ TYPU 2 (ICD-10 E 75.4)
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Należy ściśle przestrzegać zasad aseptyki w trakcie przygotowywania i podawania. Produkt leczniczy BRINEURA® musi być podawany przy użyciu techniki aseptycznej w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia. 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 trakcie i po infuzji. W przypadku wystąpienia anafilaksji należy zachować ostrożność przy ponownym podaniu. Nie stosować produktu leczniczego BRINEURA®, jeśli chory ma objawy wskazujące na nieszczelność lub awarię urządzenia podającego do komory mózgowej lub zakażenie związane z wyrobem. W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.
Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi	Leczenie powinno opierać się na ocenie korzyści i ryzyka u konkretnego chorego, dokonanej przez lekarza. Ważne jest, aby jak najwcześniej rozpocząć leczenie. U chorych leczonych produktem leczniczym BRINEURA® zaobserwowano zakażenia, w tym zakażenia podkliniczne i zapalenie opon mózgowych, związane z wyrobem podającym do komory mózgowej.

	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 życia. 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. Najczęstsze (> 20%) działania niepożądane zaobserwowane podczas badań klinicznych produktu leczniczego BRINEURA® to gorączka (kod ICD: R50, R50.2), drgawki (R56), małe stężenie białka w płynie mózgowo-rdzeniowym (R83), zmiany w zapisie EKG (R94.3), wymioty (R11), problemy z igłą (T80), zakażenia związane z wyrobem (T80.2) i nadwrażliwość (T88.7). Żaden z chorych nie musiał przerwać leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.
Niezbędne monitorowanie stosowania technologii	<u>Produkt leczniczy BRINEURA® oznaczony jest symbolem czarnego odwróconego trójkąta. Oznacza to, że będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie.</u> 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. 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 wybrzuszenie 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 wznowiali 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. 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 na 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.
Najczęstsze działania niepożądane	Najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi z częstością występowania „bardzo często” (1/10) są: zakażenie związane z wyrobem (ICD-10 T85.7), nadwrażliwość (ICD-10 R20.3), drażliwość (ICD-10 R45.4), napady drgawek (ICD-10 G.40), ból głowy (ICD-10 R51), pleocytoza płynu mózgowo-rdzeniowego (ICD-10 R94.8), wymioty (ICD-10 R11), gorączka (ICD-10 R50), zwiększone stężenie białka w PMR (ICD-10 R94.8), zmniejszone stężenie białka w PMR (ICD-10 R94.8), nieprawidłowości zapisu EKG (ICD-10 R94.31), nieszczelne urządzenie (ICD-10 T82.4), problem z igłą (ICD-10 T80.8), wadliwe działanie urządzenia (ICD-10 T82.8).
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Produkt leczniczy BRINEURA® nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.

* kod ICD-10; wymieniono zdarzenia występujące bardzo często i często

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL BRINEURA® i Obwieszczenia MZ

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania BRINEURA® (cerliponazy alfa)

4.1.1. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacje⁷ wydane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania leku w analizowanym wskazaniu. Łącznie odnaleziono 2 dokumenty [AOTMiT 2019, AOTMiT 2019a].

Dodatkowo w związku z prośbą Analityków Agencji wyrażoną w piśmie OTOW.4131.2.2026.6.AM z dnia 23 kwietnia 2026 r. przeanalizowano 2 dodatkowe dokumenty [AOTMiT 2019b, AOTMiT 2019c].

⁷ W tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

Wykaz rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT

Produkt leczniczy (substancja czynna)	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
BRINEURA® (cerliponaza alfa)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2019 [AOTMiT 2019]
	Opinia Prezesa AOTMiT	2019 [AOTMiT 2019a]
	Stanowisko Rady Przejrzystości AOTMiT	2019 [AOTMiT 2019b]
	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT	2019 [AOTMiT 2019c]

W 2019 roku wydano pozytywną warunkową rekomendację dla finansowania produktu leczniczego BRINEURA® stosowanego w leczeniu CLN2 w ramach programu lekowego: Leczenie lipofuscynozy neuronalnej typu 2 (ICD-10: E75.4), pod warunkiem obniżenia ceny zbytu netto i zastosowania korzystniejszego dla płatnika publicznego mechanizmu instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) [AOTMiT 2019].

Prezes AOTMiT wydał także pozytywną opinię dot. finansowania leku BRINEURA® w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) [AOTMiT 2019a].

Decyzje podejmowano w oparciu o korzystne wyniki pochodzące z porównania badania jednoramiennego do populacji CLN2 otrzymujących BSC (dane historyczne). W czasie 96 tyg. stosowania leczenia CER obserwowano stabilizację stanu klinicznego chorych. W przypadku braku leczenia stan zdrowia chorych ulega szybkiemu pogorszeniu. Nie osiągnięto mediany czasu do trwałego obniżenia funkcji motorycznych i językowych o co najmniej 2 punkty ocenianych w skali ML CLN2. Wynik wskazuje na istotną statystycznie korzyść ze stosowania CER w porównaniu do populacji chorych z naturalnym przebiegiem CLN2, dopasowanych względem początkowych wyników w skali ML CLN2, wieku oraz genotypu, stosujących jedynie BSC. Znamienne większą korzyść wśród chorych przyjmujących CER obserwowano także w analizie wyników ocenianych na skali obejmującej pełną ocenę MLVS CLN2 w 48 oraz 96 tyg. badania. Działania i zdarzenia niepożądane wystąpiły u co najmniej 95% chorych. W rekomendacji Prezesa z 2019 r. wskazano na ograniczenia analizy, w tym m.in. brak badań obserwacyjnych, jednak w związku z ultrazadkowym charakterem choroby oraz brakiem alternatywnych opcji aktywnego leczenia, uznano za zasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii [AOTMiT 2019].

Należy także podkreślić, że pełne wyniki z badań badania 190-201 i 190-202 zostały opublikowane po wydaniu rekomendacji, a dane dostępne w czasie wydawania rekomendacji były niepełne. Ponadto po rejestracji leku przeprowadzono dalsze badania kliniczne (190-203), obejmujące również młodszych chorych.

Również Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego BRINEURA®, w związku z tym, że na dzień wydania decyzji była ona jedynym lekiem wykazującym skuteczność w leczeniu CLN2 [AOTMiT 2019b]. Jednocześnie w momencie wydania opinii brak było dostępnego komparatora oraz alternatywnej technologii medycznej dla CER [AOTMiT 2019c].

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę rekomendacji, stanowisk oraz opinii finansowych wydanych przez AOTMiT dla CER w leczeniu CLN2.

Tabela 11.

Charakterystyka rekomendacji, stanowisk i opinii finansowych wydanych przez AOTMiT dla cerliponazy alfa w leczeniu lipofuscynozy neuronalnej typu 2

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
BRINEURA® (cerliponaza alfa)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2019	Pozytywna warunkowa	Chorzy na lipofuscynozę neuronalną typu 2 (ICD-10: E75.4)	Rekomendacja: zarekomendowano objęcie refundacją produktu leczniczego BRINEURA® w ramach programu lekowego: Leczenie lipofuscynozy neuronalnej typu 2 (ICD-10: E75.4) pod warunkiem obniżenia ceny zbytu netto oraz zastosowania korzystniejszego dla płatnika publicznego mechanizmu RSS. Uzasadnienie: decyzję podjęto biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, opinie ekspertów klinicznych oraz rekomendacje refundacyjne. Dostępne na czas wydania rekomendacji dowody naukowe w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa leku pochodzą z jednego, prospektywnego, jednoramiennego badania eksperymentalnego 190-201/202 (Schulz 2018) w populacji chorych na CLN2. Wyniki analizowano w porównaniu z danymi historycznymi dla chorych na CLN2, u których stosowano BSC. Różnice między CER a BSC wskazywały na istotną statystycznie korzyść ze stosowania CER w ocenie w skali CLN2 (zarówno w ML CLN2, jak i w pełnej wersji skali CLN2) w 48. i 96. tyg. obserwacji. Analiza bezpieczeństwa na podstawie badania 190-201/202 wykazała, że działania i zdarzenia niepożądane zgłaszano u co najmniej 95% chorych.
	Opinia Prezesa AOTMiT 2019	Pozytywna	Chorzy na lipofuscynozę neuronalną typu 2 (ICD-10: E75.4)	Opinia: wydano pozytywną opinię dot. zasadności finansowania ze środków publicznych leku BRINEURA® (cerliponaza alfa) we wskazaniu: ceroidolipofuscynozą typu 2 (ICD-10: E75.4) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Uzasadnienie: analizę kliniczną oparto na przeglądzie systematycznym CADTH 2019, oceniającym skuteczność stosowania CER w porównaniu z placebo lub BSC w populacji pediatrycznej chorych na CLN2, a także publikacjach Schulz 2018 i Cherukuri 2018. Przegląd CADTH 2019 wskazał na niejednoznaczne wyniki dot. oceny jakości życia – wykazano pogorszenie jakości życia zarówno chorych, jak i opiekunów przy zastosowaniu kwestionariuszy PedsQL PRT (ocena

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				wykonana przez rodzica) oraz PedsQL, zaś w skali CLN2 QoL na poprawę jakości życia. W publikacji <i>Schulz 2018</i> wykazano istotną statystycznie korzyść ze stosowania CER w porównaniu do BSC w ocenie w skali CLN2 (zarówno w ML CLN2, jak i pełnej wersji skali CLN2) w 48. i 96. tyg. obserwacji. Analiza bezpieczeństwa na podstawie publikacji <i>Schulz 2018</i> wykazała, że zdarzenia niepożądane zgłaszano u 100% chorych, a ciężkie zdarzenia niepożądane u 83% chorych otrzymujących CER.
	Stanowisko Rady Przejrzystości AOTMiT 2019	Pozytywna	Chorzy na lipofuscyozę neuronalną typu 2 (ICD-10: E75.4)	Opinia: uznano za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego BRINEURA® (cerliponaza alfa) w ramach programu lekowego „Leczenie lipofuscyozy neuronalnej typu 2 (ICD-10: E75.4), w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku oraz wprowadzenia mechanizmu dzielenia ryzyka. Uzasadnienie: produkt leczniczy BRINEURA® jest jedynym lekiem, który w chwili wydania stanowiska wykazywał skuteczność w leczeniu CLN2. Dostępne dane wskazują na zadowalającą skuteczność kliniczną oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa (w horyzoncie 96 tygodni). Jest to pierwsza skuteczna technologia stosowana w tym schorzeniu. Biorąc pod uwagę fakt, że produkt BRINEURA® jest jedynym lekiem wykazującym skuteczność w leczeniu CLN2, Rada rekomenduje finansowanie wnioskowanej technologii pod warunkiem znacznego obniżenia kosztów leczenia.
	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT 2019	Pozytywna	Chorzy na lipofuscyozę neuronalną typu 2 (ICD-10: E75.4)	Opinia: uznano za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku BRINEURA® (cerliponaza alfa) we wskazaniu lipofuscyozy neuronalnej typu 2 (ICD-10: E75.4). Uzasadnienie: lek BRINEURA® wykazuje skuteczność kliniczną w leczeniu choroby o bardzo niepomyślnym rokowaniu. Profil bezpieczeństwa terapii oceniono jako korzystny, a relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka uznana została za wysoką. Jednocześnie w momencie wydania opinii brak było dostępnego komparatora oraz alternatywnej technologii medycznej dla CER.

Źródło: opracowanie własne

4.1.2. Rekomendacje zagranicznych organizacji

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego BRINEURA® (cerliponaza alfa) w leczeniu ceroidolipofuscynozy neuronalnej typu 2, wydanych przez zagraniczne organizacje, przeprowadzono wyszukiwanie⁸ na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych)⁹ – <https://awttc.nhs.wales/>;
- CDA-AMC (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych, uprzednio CADTH)¹⁰ – <https://www.cda-amc.ca/>;
- G-BA (niemiecka komisja federalna) – <https://www.g-ba.de/>;
- HAS¹¹ (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- NCPE (irludzka agencja oceny technologii medycznych) – <http://www.ncpe.ie/>;
- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>;

⁸ Przeprowadzono aktualizację wyszukiwania zagranicznych rekomendacji finansowych w dniu 27.04.2026 r.

⁹ Funkcjonowanie AWMSG jest wspierane poprzez działalność walijskiego centrum ds. leków i toksykologii (AWTTC) w zakresie tworzenia rekomendacji oraz strategii dot. przepisywania leków i rozwoju opieki zdrowotnej [AWTTC 2024]

¹⁰ W maju 2024 r. kanadyjska agencja leków zmieniła nazwę z CADTH (ang. *Canada's Drug and Health Technology Agency*) na CDA-AMC (ang. *Canada's Drug Agency*-fr. *L'Agence des médicaments du Canada*) [CDA-AMC 2024]

¹¹ W ramach oceny technologii medycznych agencja HAS przedstawia opinię na temat rzeczywistej korzyści (AB, ang. *Actual Benefit*) produktu leczniczego oraz poprawy rzeczywistej korzyści (IAB ang. *Improvement in Actual Benefit*). Poprawa rzeczywistych korzyści to ocena postępu klinicznego zapewnianego przez nowy produkt leczniczy pod względem skuteczności lub bezpieczeństwa w porównaniu z istniejącymi terapiami; mierzy kliniczną wartość dodaną nowego produktu leczniczego i postęp, jaki stanowi w stosunku do obecnej praktyki terapeutycznej. Ocena poziomu poprawy rzeczywistych korzyści (*grading of levels of Improvement in Actual Benefit*) zgodnie z dekretem nr 2012-1116 z dnia 2 października 2012 r. dotyczącym misji ekonomiki zdrowia HAS, stwierdza, że poprawa rzeczywistych korzyści zapewnianych przez produkt leczniczy może być: istotnie znacząca (ang. *major*) – kategoria I wg IAB; znaczna (ang. *substantial*) – kategoria II wg IAB; umiarkowana (ang. *moderate*) – kategoria III wg IAB; niewielka (ang. *minor*) – kategoria IV wg IAB; nieistniejąca (ang. *non-existent*) – kategoria V wg IAB.

- ZIN (holenderska agencja oceny technologii medycznych – <https://www.zorginstituutnederland.nl/>).

W efekcie przeszukiwania ww. stron odnaleziono 8 rekomendacji [NICE 2026, CADTH 2019, G-BA 2022, HAS 2024, NCPE 2019, NICE 2019, SMC 2020, PBAC 2023].

Większość rekomendacji wydanych przez agencje HTA było pozytywnych [HAS 2024, CADTH 2019, SMC 2020, G-BA 2022, PBAC 2023], natomiast zgodnie z decyzją CDA-AMC (wcześniej CADTH) rekomendacja została przyznana warunkowo [CADTH 2019]. W 2026 r. agencja NICE wydała negatywną rekomendację dla cerliponazy alfa, uzasadniając ją brakiem opłacalności kosztowej technologii, pomimo jednoznacznego wskazania na bardzo wysoką niezaspokojoną potrzebę zdrowotną w populacji chorych z CLN2 oraz brak jakiegokolwiek alternatywnej terapii modyfikującej przebieg choroby. Należy jednocześnie podkreślić, że w 2019 r. agencja NICE wydała rekomendację pozytywną warunkową [NICE 2019]. Odnaleziono także skrócony przegląd wykonany przez CDA-AMC [CDA-AMC 2025], którego celem była aktualizacja dostępnych dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo cerliponazy alfa w leczeniu ceroidolipofuscynozy neuronalnej typu 2, szczególnie u dzieci. Celem opracowania było także ustalenie, czy dostępne są nowe dane dotyczące momentu zaprzestania terapii. Wyniki przeglądu nie wpłynęły na pozytywną decyzję refundacyjną z 2019 roku. Rekomendacja NCPE z 2019 r. była negatywna [NCPE 2019], jednak po negocjacjach cenowych w 2020 r. zdecydowano o refundacji cerliponazy alfa w leczeniu CLN2 [NCPE 2020].

Agencje podejmowały decyzje w oparciu o dane pochodzące z badania jednoramiennego oraz jego przedłużenia (badania 190-201 i 190-202)¹², a także porównanie do standardowego leczenia w oparciu o dane historyczne, pochodzące z badania 190-901. Korzyść kliniczna ze stosowania cerliponazy alfa związana jest z istotnym statystycznie spowolnieniem progresji objawów motorycznych oraz językowych względem naturalnego przebiegu choroby, a także stabilizacją jakości życia (eksploracyjny punkt końcowy). Kluczowym aspektem jest także wysoka niezaspokojona potrzeba chorych na CLN2, związana z brakiem dostępu do alternatywnych skutecznych terapii oraz dotychczasowym stosowaniem BSC. Eksperti wskazują na cerliponazę alfa jako odpowiedź na niezaspokojoną potrzebą medyczną oraz

¹² Rekomendacje opublikowane przed 2020 r. opierały się na ograniczonych dowodach z wcześniejszej daty odcięcia danych, ponieważ badania 190-201 i 190-202 zostały zakończone w grudniu 2020 r.

skuteczną opcję terapeutyczną, umożliwiającą ograniczenie postępu choroby [NICE 2026, HAS 2024, CADTH 2019, NICE 2019, SMC 2020, G-BA 2022, PBAC 2023].

W przypadku rekomendacji NICE oraz CADTH jako warunek pozytywnej rekomendacji wskazano wprowadzenie cerliponazy alfa w ramach zarządzanego dostępu [NICE 2019] oraz obniżenie ceny [CADTH 2019].

Na stronie internetowej walijskiej agencji HTA – AWMSG odnaleziono informacje o odstąpieniu od oceny cerliponazy alfa w związku z przeprowadzeniem procesu przez NICE [AWMSG 2017].

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę rekomendacji finansowych dla BRINEURA® (cerliponazy alfa) we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 12.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
NICE 2026	Negatywna	Ceroidolipofuscynozę neuronalną typu 2, niedobór TPP1	Na podstawie dostępnych danych nie rekomenduje się stosowania cerliponazy alfa zgodnie z jej wskazaniami rejestracyjnymi w rutynowej praktyce NHS. Jednocześnie niniejsza rekomendacja nie ma wpływu na leczenie CER, które było finansowane w ramach wcześniejszego programu dostępu zarządzanego. Osoby, które już otrzymują CER w leczeniu CLN2, lub które rozpoczną leczenie CER przed zakończeniem tego programu, mogą kontynuować terapię do momentu, gdy wspólnie z lekarzem prowadzącym uznają za zasadne jej zakończenie. Decyzja ta powinna być podejmowana wspólnie przez zespół medyczny, chorego oraz jego rodziców lub opiekunów. Choroba CLN2 jest rzadkim, uwarunkowanym genetycznie schorzeniem neurodegeneracyjnym o bardzo ciężkim i szybko postępującym przebiegu. Prowadzi do występowania napadów padaczkowych, ośpienia oraz stopniowej utraty zdolności mowy, poruszania się i widzenia. W konsekwencji znacząco obniża jakość życia i skraca jego długość. Obciążenie chorobą dotyczy nie tylko dzieci, ale również ich rodzin – wpływa na codzienne funkcjonowanie, zdrowie psychiczne i sytuację społeczną opiekunów, którzy często pełnią całodobową rolę opiekunczą. Zgodnie z oceną NICE potrzeby terapeutyczne w tej grupie chorych pozostają w dużej mierze niezaspokojone. Cerliponaza alfa jest jedyną terapią ukierunkowaną na przyczynę choroby. Dotychczas była dostępna w Anglii w ramach programu MAA, natomiast standardowe postępowanie bez jej zastosowania ogranicza się do leczenia wspomagającego, mającego na celu łagodzenie objawów choroby. Obejmuje ono m.in. farmakoterapię napadów padaczkowych, dystonii i mioklonii, a także interwencje rehabilitacyjne, takie jak fizjoterapia czy terapia mowy. Nowe dowody uwzględnione w ocenie obejmują zarówno wyniki badań klinicznych, jak i dane z praktyki klinicznej w NHS w Anglii. Wskazują one, że cerliponaza alfa spowalnia progresję choroby, a według opinii ekspertów klinicznych może mieć charakter terapii przełomowej, istotnie zmieniającej przebieg CLN2 oraz rokowanie chorych. Zwrócono jednak uwagę na ograniczoną ilość danych dotyczących długoterminowej skuteczności leczenia. Pomimo uwzględnienia rzadkości i ciężkości choroby oraz wpływu terapii na długość i jakość życia chorych, komitet uznał, że przy proponowanej cenie leku najbardziej prawdopodobna ocena efektywności kosztowej nie mieści się w granicach uznawanych

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			przez NICE za akceptowalne dla technologii wysokospecjalistycznych. W związku z tym cerliponaza alfa nie została rekomendowana do finansowania ze środków NHS.
HAS 2024	Pozytywna	Ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2, niedobór TPP1	Korzyść kliniczna związana z leczeniem produktem leczniczym BRINEURA® została oceniona jako wysoka. Stosowanie produktu leczniczego BRINEURA® zapewnia osiągnięcie umiarkowanej klinicznej wartości dodanej. Leczenie cerliponazą alfa jest przeznaczone do stosowania w warunkach szpitalnych. BRINEURA® (cerliponaza alfa) wykazuje istotną skuteczność kliniczną, polegającą na spowolnieniu progresji choroby CLN2 ocenianej na podstawie funkcji motorycznych i językowych. Są to kluczowe obszary, które ulegają szybkiemu pogorszeniu w naturalnym przebiegu choroby. Według oceny HAS dane dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa nie ujawniły nowych, niespodziewanych działań niepożądanych. Profil bezpieczeństwa leku, zarówno pod względem samej substancji czynnej, jak i drogi jej podawania (do komory mózgu), pozostaje zgodny z wcześniejszymi obserwacjami klinicznymi. CLN2 stanowi poważne obciążenie zdrowotne ze względu na ciężki, progresywny charakter oraz dynamiczny przebieg prowadzący nieuchronnie do zgonu chorego. HAS podkreśla, że w tym wskazaniu istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna, ponieważ aktualnie brak jest dostępnych alternatywnych opcji terapeutycznych ukierunkowanych na przyczynę choroby. Agencja wskazała, że cerliponaza alfa częściowo zaspokaja tę potrzebę. HAS wydała pozytywną rekomendację dotyczącą przedłużenia refundacji BRINEURA® w leczeniu CLN2, przy założeniu stosowania leku zgodnie z zatwierdzonym zakresem wskazań i obowiązującym schematem dawkowania.
PBAC 2023	Pozytywna	Choroba Battena o późnym początku w wieku dziecięcym (CLN2)	Cerliponaza alfa jest finansowana w ramach programu leków ratujących życie, zapewniającego dostęp do drogich leków niezbędnych w leczeniu chorych na ultraradkie, zagrażające życiu choroby. Cerliponaza alfa znajduje się na tej liście od 1 maja 2019 r. Zgodnie z ponowną oceną wykonaną w 2023 r., czas do pogorszenia wyniku w skali ML CLN2 był dłuższy wśród chorych stosujących cerliponazę alfa w porównaniu z chorymi

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			nie otrzymującymi leczenia. Zaobserwowano też mniejszą zmianę w skali ML CLN2 u chorych leczonych CER w porównaniu z chorymi nieleczonymi¹³. Na podstawie literatury zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane były powszechne i występowały u prawie wszystkich chorych. Najczęstsze zdarzenia niepożądane obejmowały drgawki, gorączkę, wymioty, nadwrażliwość, zapalenie nosogardła i nieżyt nosa. Jednak chorzy stosujący lek w ramach LSDP nie zgłaszali żadnych zdarzeń niepożądanych. Do tej pory nie zgłoszono żadnych zgonów podczas leczenia cerliponazą alfa. Podczas pierwotnej oceny cerliponazy alfa w celu umieszczenia jej na liście LSDP, Panel Ekspertów uznał, że istniała niepewność co do zakresu korzyści dotyczących przeżycia wynikających z leczenia cerliponazą alfa, i że ekstrapolowana korzyść w zakresie przeżycia przedstawiona we wniosku prawdopodobnie została przeszacowana. Przegląd skuteczności wykazał, że jeśli wynik w skali ML CLN2 jest zastępczym punktem końcowym dla zgonu, to stosowanie cerliponazy alfa prawdopodobnie wydłuża przeżycie. Panel Ekspertów ostatecznie stwierdził, że cerliponaza alfa powinna wciąż być finansowana w ramach LSDP, bez zmian kryteriów kwalifikowalności. Ekspersi zalecili przeprowadzenie ponownej oceny cen cerliponazy alfa w celu uzyskania lepszego stosunku jakości do ceny po wygaśnięciu obecnej umowy ze sponsorem.
G-BA 2022	Pozytywna	Ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2, niedobór TPP1	Decyzję podjęto w oparciu o wyniki badań jednoramiennych 190-201/202, 190-203 (ocena skuteczności po wydaniu pozwolenia), 190-504 (ocena bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia), 190-901 (historyczna grupa kontrolna) oraz badania rejestrowego DEM CHILD RX. Na podstawie dostępnych danych stwierdza się klinicznie istotną dodatkową korzyść ze stosowania cerliponazy alfa w zakresie śmiertelności oraz funkcji motorycznych i językowych w porównaniu ze standardowym leczeniem (dane historyczne).
SMC 2020	Pozytywna	Ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2, niedobór TPP1	Terapia cerliponazą alfa spełnia kryteria leku ultrasierocego w związku z niską chorobowością (≤ 1 na 50 000 lub mniej niż ok. 100 osób w Szkocji), decyzją EMA oraz koniecznością stosowania wysoce specjalistycznego leczenia. Aktualnie obowiązująca

¹³ Założono, że autorzy dokonali porównania z chorymi niestosującymi cerliponazy alfa. Nie zostało to jednak jednoznacznie określone.

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			decyzja SMC została wydana 2 listopada 2023 r. Ponowna ocena jest planowana na 3 lata od wydania aktualnie obowiązującej decyzji [SMC 2023]. Badanie fazy I/II wykazało klinicznie istotny efekt leczenia cerliponazą alfa, mierzony w skali MLCLN2 po 48 tygodniach. Ten efekt leczenia utrzymywał się w przedłużeniu badania do 96. tygodnia. Stosowanie cerliponazy alfa było również związane ze istotnie większymi korzyściami w porównaniu z BSC (dane historyczne). Dane dotyczące jakości życia są potencjalnie trudne do zinterpretowania, ale można je uznać za korzystne. Obserwowana stabilizacja dotycząca jakości życia może być korzystna, biorąc pod uwagę spadek jakości życia zwykle obserwowany w przebiegu CLN2. Ocena ekonomiczna oparta na modelu sugeruje, że stosowanie cerliponazy alfa jest związane ze znacznym zyskiem QALY w porównaniu ze standardowym leczeniem. Czynniki zwiększającymi niepewność wyników oceny są: • założenia dotyczące długoterminowej stabilizacji choroby; • rozkład chorych w różnych początkowych stanach zdrowia; • szacunki wartości użytkowej i długoterminowy horyzont czasowy. Pomimo programu dostępu chorego (PAS), który poprawia opłacalność cerliponazy alfa, koszt leczenia w stosunku do korzyści zdrowotnych pozostaje wysoki. Co istotne, dotychczas stosowane leczenie we wnioskowanym wskazaniu jest paliatywne i opiera się na kontroli objawów. Wśród chorych na CLN2 występuje znaczna niezaspokojona potrzeba. Eksperci kliniczni zwracają uwagę na to, że cerliponaza alfa spełnia niezaspokojoną potrzebę kliniczną oraz ogranicza postęp choroby.
CADTH 2019	Pozytywna warunkowa	Ceroidolipofusycynozę neuronalną typu 2, niedobór TPP1	Rekomendacja CADTH jest pozytywna pod warunkiem obniżenia ceny produktu leczniczego BRINEURA®. W celu rozpoczęcia leczenia należy potwierdzić rozpoznanie CLN2 w oparciu o aktywność enzymu TPP1 oraz analizę genotypu CLN2. Chory musi osiągnąć wynik ≥ 1 punktu w domenie motorycznej i językowej oraz łączny wyniki ≥ 3 punktów w skali ML CLN2. W otwartych badaniach jednoramiennych, 190-201 i 190-202, wykazano średnie zmniejszenie wyniku w skali ML CLN2 o 0,27 punktu w czasie 48 tyg. leczenia cerliponazą alfa. Wśród chorych nieleczonych (dane historyczne) redukcja wyniku w czasie 48 tyg. wyniosła 2,12 punktu. Współczynnik ryzyka (HR) dotyczący czasu do trwałego pogorszenia wyniku w skali ML CLN2o ≥ 2 punkty wskazuje na korzyść terapii cerliponazą alfa w porównaniu z brakiem leczenia (HR = 0,08;95% CI: 0,02; 0,23).

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			Nie odnotowano zgonów w badaniach 190-201 i 190-202. Działania niepożądane uznane za związane z cerliponazą alfa i/lub jej podawaniem obejmowały nadwrażliwość, gorączkę, pleocytozę, nieprawidłowe działanie urządzenia i zakażenie związane z urządzeniem. W badaniach 190-201 i 190-202 zdarzenia nadwrażliwości zgłoszono 37 razy u 15 chorych (63%), natomiast działania niepożądane związane z urządzeniem zgłoszono 34 razy u 12 chorych (50%). Dwa urządzenia zostały usunięte u dwóch chorych w badaniu 190-202 z powodu zakażenia po ponad czterech latach ich użytkowania. Inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności (ICUR) nie jest uważany za opłacalny przy konwencjonalnych progach gotowości do zapłaty (ang. <i>willingness to pay</i>). Oszacowania są wysoce niepewne w związku z brakiem bezpośrednich wyników dot. porównania skuteczności klinicznych oraz modelowania postępu choroby. Aby osiągnąć progi gotowości do zapłaty wynoszące 500 000 i 100 000 na liczbę lat skorygowaną o jakość życia (QALY) wynoszącą 1, konieczne są obniżki cen odpowiednio o co najmniej 75% i 99%.
NCPE 2019	Negatywna Finansowanie przyznano po negocjacjach cenowych w 2020 r.	Ceroidolipofuscynozę neuronalną typu 2, niedobór TPP1	Agencja wydała negatywną rekomendację dla finansowania cerliponazy alfa w leczeniu CLN2 ze względu na brak wykazanej skuteczności w dłuższym okresie (po 96 tygodniach). Jednocześnie NCPE odnotowało istotną korzyść kliniczną dotyczącą wpływu na progresję choroby do 96 tygodni. Po poufnych negocjacjach cenowych w listopadzie 2020 r. HSE zdecydowała o finansowaniu cerliponazy alfa w leczeniu CLN2 [NCPE 2020]
NICE 2019	Pozytywna warunkowa	Ceroidolipofuscynozę neuronalną typu 2, niedobór TPP1	Ceroidolipofuscynozę neuronalną typu 2 szybko postępuje i prowadzi do utraty mowy, mobilności oraz wzroku, postępującej demencji i przedwczesnego zgonu. Dostępne opcje leczenia ograniczają się do łagodzenia objawów oraz opieki paliatywnej. Dowody kliniczne wskazują, że CER poprawia jakość życia i spowalnia pogarszanie się funkcji motorycznych i językowych w krótkim okresie obserwacji. Założenia dotyczące długoterminowej stabilizacji choroby i zgonów są niepewne. Szacunki opłacalności spełniają kryteria QALY wynoszącego 3,0 (tj. pokazują, że CER zapewnia znaczne dodatkowe korzyści zdrowotne i jakościowe), jednak są bardzo niepewne. Prawdopodobnie mogą zawiera się w zakresie, który NICE uważa za efektywne wykorzystanie zasobów narodowej służby zdrowia NHS na wysoce wyspecjalizowane technologie. Biorąc pod uwagę, że CLN2 jest chorobą rzadką i wyniszczającą, istnieje znacząca niezaspokojona potrzeba medyczna dot. dostępu do skutecznego leczenia. Co więcej,

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			istnieją dodatkowe korzyści, wykraczające poza bezpośrednie korzyści zdrowotne, których nie uwzględniono w analizie ekonomicznej. Biorąc pod uwagę te czynniki, cerliponaza alfa może zapewnić korzystny stosunek jakości do ceny jako wysoce specjalistyczna technologia. Istnieje jednak znaczna niepewność kliniczna i wysokie ryzyko finansowe dla NHS. W związku z tym konieczne jest zawarcie umowy o zarządzanym dostępie, która zapewni ochronę przed ryzykiem finansowym, a jednocześnie umożliwi dostęp do cerliponazy alfa osobom, które mogą odnieść największe korzyści z leczenia, w czasie, kiedy gromadzone są dalsze dane. W ramach zarządzanego dostępu określono kryteria: rozpoczęcia terapii (m.in. rozpoznanie CLN2 czy wynik ML CLN ≥ 2) oraz przerwania leczenia (m.in. niestosowanie się od zaleceń czy nietolerancja infuzji) [NICE 2023].

5. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Cerliponaza alfa stanowi pierwszą i jedyną zarejestrowaną technologię o udowodnionej skuteczności modyfikującym przebieg choroby w leczeniu chorych na CLN2.

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) [AOTMiT 2016] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ 2023] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) [Ustawa 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Zgodnie z informacjami odnalezionymi w literaturze oraz zamieszczonymi przez organizację zajmującą się chorobami rzadkimi, [REDACTED]

[REDACTED] wiadomym jest, iż obecnie nie istnieje żadna zarejestrowana ani skuteczna terapia leczenia chorych z CLN2, która mogłaby stanowić alternatywę dla leku BRINEURA®. Cerliponaza alfa jest jedynym lekiem zarejestrowanym we wskazaniu o udowodnionej skuteczności, zaliczanym do enzymatycznej terapii zastępczej (status leku sierociego), natomiast wszystkie pozostałe stosowane terapie należy uznać za terapię wspomagającą (BSC).

Standardowym postępowaniem u chorych jest łagodzenie objawów oraz poprawa jakości życia poprzez stosowanie szeregu leków o różnorodnym mechanizmie działania, w tym: leki przeciwpadaczkowe, przeciwbólowe, leki obniżające napięcie mięśniowe tj. mioklonie, spastyczność czy dystonię. Ponadto, w zależności od występujących powikłań chorzy mogą wymagać stosowania terapii zaburzeń funkcji wydzielniczych oraz układu oddechowego, zaburzeń odżywiania i snu, a z uwagi na ciężki charakter choroby, często stosuje się u nich również leki wpływające na poprawę stanu psychicznego. Wymienione terapie nie prowadzą

do zahamowania postępu choroby, a postępująca niepełnosprawność prowadzi do pogorszenia objawów, wymagając z czasem stosowania coraz silniejszych leków.

Z uwagi na mnogość i różnorodność możliwych do stosowania leków w populacji docelowej, a także brak ścisłych standardów postępowania zarówno w Polsce jak i na świecie, terapie podawane w ramach BSC należy uznać za leki przykładowe. Terapia wspomagająca w przypadku chorych z CLN2 powinna być dobierana indywidualnie, w zależności od ujawniających się objawów oraz stopnia zaawansowania choroby.

Natomiast na podstawie dostępnych informacji oraz analizy finansowej przykładowych terapii leczenia objawowego wymienianych [REDAKTOWANE] w odnalezionej literaturze, jako finansowane w populacji docelowej BSC przyjęto m.in. takie leki jak:

- diazepam;
- etosuksymid;
- fenobarbital;
- fenytoina;
- gabapentyna;
- klonazepam;
- kwas walproinowy i/lub walproinian sodu;
- lamotrygina;
- lewetyracetam;
- metadon;
- midazolam;
- morfina;
- niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ);
- topiramet.

Należy, jednakże pamiętać, iż ww. leki stanowią jedynie przykłady terapii, a w przypadku chorych z CLN2, których obraz kliniczny choroby jest wysoko zindywidualizowany, można się spodziewać stosowania również innych leków. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] dodatkowo także leki niefinansowe, jak również niewskazane do leczenia dzieci z CLN2:

- leki finansowane w innych wskazaniach, nieobejmujących dzieci z CLN2: klonidyna, pregabalina, tizanidyna;

- leki niefinansowane w Polsce: amitryptylina, baklofen, klobazam, lorazepam, paracetamol (acetaminofen) i zonisamid.

Na podstawie wszystkich powyższych informacji stwierdzono, że komparatorem dla cerliponazy alfa w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną w Polsce jest **podawanie BSC, dla którego głównymi obszarami terapeutycznymi jest leczenie objawów padaczki, dystonii, mioklonii, spastyczności, a także dolegliwości bólowych.**

5.1. Opis komparatorów

Na podstawie analizy finansowej terapii leczenia objawowego CLN2 wybrano przykłady leków stosowanych w ramach BSC. Należą do nich m.in. NLPZ (ibuprofen) finansowane ze środków publicznych w łagodzeniu bólu o nasileniu słabym do umiarkowanego czy metadon w łagodzeniu umiarkowanego lub silnego bólu, który nie może być skutecznie leczony nieopiodowymi lekami przeciwbólowymi. Natomiast morfina w leczeniu bólu o nasileniu umiarkowanym do silnego. Gabapentyna refundowana jest w leczeniu padaczki odpornej na leczenie i bólu innego niż określony w ChPL. Etosuksymid, fenobarbital, fenytoina, klonazepam, lewetyracetam są finansowane w leczeniu padaczki, a lamotrygina i topiramát – padaczki odpornej na leczenie. Refundowane wskazanie diazepamu obejmuje padaczkę i drgawki, a kwasu walproinowego (i/lub walproinianu sodu) padaczkę i choroby psychiczne oraz neuralgie i neuropatie w obrębie twarzy. Midazolam refundowany jest w leczeniu przedłużonych ostrych napadów drgawkowych u niemowląt, dzieci i młodzieży.

Jako komparatory niefinansowane w Polsce w populacji docelowej wskazane zostały również: amitryptylina, baklofen, klobazam, klonidyna, lorazepam, paracetamol (acetaminofen), pregabalina, tizanidyna i zonisamid.

Powyższe leki stanowią jedynie przykłady terapii. Należy zwrócić uwagę, iż leczenie objawowe, wspomagające należy dostosować indywidualnie do obrazu klinicznego choroby i jest zróżnicowane w zależności od praktyki klinicznej w danym kraju.

W poniższych tabelach przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianych komparatorów

Tabela 13.

Charakterystyka komparatorów – przykładowe leki wchodzące w skład BSC (część 1)

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Najczęstsze działania niepożądane
Diazepam (np. Relsed®) Kod ATC: N05 BA 01 Grupa farmakoterapeutyczna: leki psycholeptyczne, pochodne benzodiazepiny	Data rejestracji: 04.02.1998 r. Podmiot odpowiedzialny: Zakłady farmaceutyczne POLPHARMA S.A.	Diazepam jest lekiem z grupy 1,4-benzodiazepin. Działa poprzez kompleks receptorowy GABA-A, w którym znajduje się receptor wiążący benzodiazepiny, co powoduje nasilenie wiązania kwasu gamma-aminomastłowego z tym receptorem. Prowadzi to do nasilenia wnikania jonów chlorkowych do neuronu, jego hiperpolaryzacji i zahamowania aktywności bioelektrycznej. Wynikiem jest nasilenie hamującego działania GABA w ośrodkowym układzie nerwowym. Przypuszcza się, że poprzez kompleks receptorowy GABA-A benzodiazepiny wywierają działanie przeciwlękowe, nasenne, przeciwdrgawkowe oraz zwiotczające mięśnie szkieletowe. Ze względu na takie właściwości diazepam jest wykorzystywany w leczeniu przeciwlękowym, przeciwdrgawkowym i rozluźniającym napięcie mięśni.	Diazepam wskazany jest w drgawkach gorączkowych, stanie padaczkowym, rzucawce ciężarnych, napadach lęku, stanach ze zwiększonym napięciem mięśniowym, tężcu, premedykacji przed różnymi zabiegami diagnostycznymi i chirurgicznymi oraz sedacji w okresie pooperacyjnym.	U dzieci diazepam stosuje się w przypadku drgawek gorączkowych, stanu padaczkowego, napadów lęku, stanów ze zwiększonym napięciem mięśniowym, tężca, w ramach premedykacji przed różnymi zabiegami diagnostycznymi i chirurgicznymi oraz w celu sedacji w okresie pooperacyjnym. Zalecane dawkowanie wynosi: dla niemowląt od 7. miesiąca życia - do 0,5 mg/kg masy ciała; dla dzieci o masie ciała 10-15 kg - 1 mikrowlewka (5 mg diazepamu); dla dzieci o masie ciała powyżej 15 kg - 2 mikrowlewki po 5 mg (łącznie 10 mg diazepamu). Podanie doodbytnicze. U dorosłych diazepam stosuje się w przypadku stanu padaczkowego, rzucawki ciężarnych, napadów lęku, stanów ze zwiększonym napięciem mięśniowym oraz tężca - początkowo podając 1 do 2 mikrowlewek (5-10 mg), a w	Po zastosowaniu produktu działania niepożądane są zazwyczaj łagodne i występują rzadko. Brak zdarzeń występujących bardzo często lub często.

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Najczęstsze działania niepożądane
				razie braku skuteczności dawkę można powtórzyć, nie przekraczając łącznej dawki 30 mg. W ramach premedykacji przed zabiegami diagnostycznymi i chirurgicznymi oraz w celu sedacji pooperacyjnej zaleca się: w dniu poprzedzającym zabieg 2 do 4 mikrowlewek (10-20 mg), 30–60 minut przed znieczuleniem ogólnym 1 do 2 mikrowlewek (5-10 mg), a po zabiegu również 1 do 2 mikrowlewek (5-10 mg).	
Etosuksymid (Petinimid®) Kod ATC: N03 AD 01 Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdrgawkowe	Data rejestracji: 14.06.1999 r. Podmiot odpowiedzialny: G.L. Pharma GmbH	Etosuksymid zawiera pochodne sukcyinimidu hamujące neurony wzgórzowe i przypuszczalnie działające na pobudzenie obwodów wzgórzowo-korowych. Etosuksymid hamuje powstawanie napadów nieświadomości, nie wpływa zaś na inne rodzaje napadów (np. napadów toniczno-klonicznych).	Pierwotnie uogólniona padaczka z typowymi i nietypowymi napadami nieświadomości.	Dawkowanie doustne, indywidualnie dobrane do chorego, zazwyczaj podzielone na 2 dawki. Maksymalna dawka u dzieci w wieku powyżej 3 r.ż. wynosi 750-1000 mg/dobę (u dzieci w wieku szkolnym – 1500 mg/dobę), natomiast dawka podtrzymująca zazwyczaj wynosi 20 mg/kg/dobę u dzieci.	Brak danych dotyczących częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych. Jedynymi zdarzeniami o znanej częstości występowania były zaburzenia układu nerwowego (niezbyt często). Podczas leczenia etosuksymidem odnotowano występowanie ciężkich skórnych działań niepożądanych (SCAR), w tym zespołu Stevensa-Johnsona oraz reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi.

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Najczęstsze działania niepożądane
Fenobarbital (np. Luminalum®) Kod ATC: N03 AA 02 Grupa farmakoterapeutyczna: środki przeciwpadaczkowe, barbiturany, fenobarbital	Data rejestracji: 31.01.1990 r. Podmiot odpowiedzialny: „Przedsiębiorstwo Produkcji Farmaceutycznej HASCO-LEK” S.A.	Fenobarbital powoduje aktywację kanału chlorkowego kompleksu receptora GABA. Hamuje wytwarzanie hormonu tyreotropowego. Aktywacja kanału chlorkowego kompleksu receptora GABA prowadzi do hiperpolaryzacji i stłumienia czynności neuronu. Fenobarbital wykazuje działanie uspokajające a w większych dawkach nasenne i przeciwdrgawkowe.	Leczenie uogólnionych napadów padaczkowych toniczno-klonicznych i napadów częściowych prostych, w szczególności padaczki lekoopornej. Produkt leczniczy Luminalum nie jest wskazany do stosowania u dzieci.	U dorosłych podanie doustne 50-250 mg na dobę, w dawce pojedynczej lub w dawkach podzielonych. Dawkowanie powinno być dostosowane indywidualnie dla każdego chorego.	Najczęstszymi (często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$) działaniami niepożądanymi były: senność (ICD-10 R40.0), pobudzenie (ICD-10 R45.1), dezorientacja (ICD-10 R41.0), hiperkineza (ICD-10 R25.8), depresja (ICD-10 F32.9), ataksja (ICD-10 R27.0), koszmary nocne (ICD-10 F51.5), nerwowość (ICD-10 R45.0), omamy (ICD-10 R44.3), bezsenność (ICD-10 G47.0), niepokój (ICD-10 F41.9), bóle głowy (ICD-10 R51), zawroty głowy (ICD-10 R42), nieprawidłowości w myśleniu (ICD-10 R41.3).
Fenytoina (np. Phenytoinum WZF®) Kod ATC: N 03 AB 02 Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, pochodne hydantoiny	Data rejestracji: 16.03.1971 r. Podmiot odpowiedzialny: Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.	Fenytoina jest związkiem o właściwościach przeciwdrgawkowych. Działa głównie poprzez hamowanie rozprzestrzeniania się pobudzeń nerwowych. Fenytoina zmniejsza przepływ jonów sodowych przez kanały sodowe zależne od różnicy potencjałów w błonie komórkowej neuronów, co w efekcie hamuje rozprzestrzenianie się potencjałów iglicowych wzdłuż aksonów. Powoduje też hiperpolaryzację neuronów poprzez zwiększenie wpływu jonów sodowych z komórki	Padaczka (napady uogólnione, napady częściowe złożone). Zapobieganie napadom padaczkowym po operacjach neurochirurgicznych i urazach głowy. Nerwoból nerwu trójdzielnego – tylko w przypadku, gdy karbamazepina okazała się nieskuteczna lub	Dzieci: od 3 do 8 mg/kg masy ciała w dawkach podzielonych, dawka całkowita nie powinna być większa niż 300 mg na dobę; jeśli nie da się rozdzielić dawek na równe części, większą dawkę należy podać przed snem. Dorośli: przez pierwsze 7 dni 300 mg na dobę w trzech dawkach podzielonych; co 7-10 dni dawkę można zwiększać lub zmniejszać, dochodząc	Częstość występowania przedstawionych w dokumencie działań niepożądanych jest nieznana. Wymieniano szereg zaburzeń (bez określenia częstości), w tym m.in.: agranulocytoza (ICD-10 D70), anemia aplastyczna (ICD-10 D61.9), trombocytopenia (ICD-10 D69.6), zespół Stevensa-Johnsona (ICD-10 L51.1), toksyczna nekroliza naskórka (ICD-

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Najczęstsze działania niepożądane
		do przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Swoje działanie przeciwdrgawkowe fenytoina wywiera najprawdopodobniej przez wpływ głównie na korę ruchową w mózgu. Redukuje aktywność ośrodków pnia mózgu odpowiedzialnych za fazę toniczną napadów uogólnionych toniczno-klonicznych. Fenytoina zmniejsza częstość występowania napadów częściowych i zapobiega ich uogólnieniu. Fenytoina zapobiega ponadto rozprzestrzenianiu się impulsów bólowych w neuralgii nerwu trójdzielnego.	w przypadku nadwrażliwości (nietolerancji) na karbamazepinę.	do dawki podtrzymującej od 300 mg do 400 mg na dobę. Niektórzy chorzy mogą wymagać nawet 600 mg na dobę. W nerwobólu nerwu trójdzielnego – zazwyczaj od 400 mg do 500 mg na dobę. Leczenie fenytoiną należy rozpocząć od małej dawki. Dawkowanie powinno być ustalane przez lekarza, indywidualnie dla każdego chorego.	10 L51.2), toksyczne uszkodzenie wątroby (ICD-10 K71.1), limfadenopatia (ICD-10 R59.9), nieodwracalne uszkodzenie mózdzku (ICD-10 G93.89), polineuropatia obwodowa (ICD-10 G62.9), przerost dziąseł (ICD-10 K06.1).
Gabapentyna (Gabapentin Teva®) Kod ATC: N02 BF 01 Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbólowe, inne leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe	Data rejestracji: 05.09.2005 r. Podmiot odpowiedzialny: Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.	Gabapentyna wykazuje wysokie powinowactwo do podjednostki $\alpha 2\delta$ zależnych od potencjału kanałów wapniowych w ośrodkowym układzie nerwowym. Dokładny mechanizm działania nie został w pełni poznany. Uważa się, że poprzez wiązanie z podjednostką $\alpha 2\delta$ dochodzi do zmniejszenia uwalniania pobudzających neuroprzekazników, co może odpowiadać za działanie przeciwdrgawkowe i przeciwbólowe. Gabapentyna nie wykazuje powinowactwa do receptorów GABAA ani GABAB, nie wpływa na metabolizm GABA i nie oddziałuje z kanałami sodowymi.	Leczenie napadów padaczki częściowych i wtórnie uogólnionych u dorosłych i dzieci w wieku od 6 lat (leczenie wspomagające) lub od 12 lat (monoterapia). Leczenie obwodowego bólu neuropatycznego u dorosłych.	Dawkowaniu u dzieci od 6 r.ż.: Dawka początkowa: 10-15 mg/kg/dobę. Dawka skuteczna: 25-35 mg/kg/dobę osiągnięta jest przez stopniowe zwiększanie dawki przez okres około 3 dni. Dawki do 50 mg/kg/dobę były dobrze tolerowane w długoterminowym badaniu klinicznym. Całkowita dawka dobową powinna być podzielona na trzy dawki pojedyncze. Lek podawany doustnie w postaci kapsułek.	Ze względu na mnogość zdarzeń niepożądanych występujących często i bardzo często, poniżej przedstawiono jedynie zdarzenia raportowane bardzo często ($\geq 1/10$): zakażenia wirusowe (ICD B34), senność (ICD-10 R40.0), zawroty głowy (ICD-10 R42), ataksja (ICD-10 R27.0), uczucie zmęczenia (ICD-10 R53), gorączka (ICD-10 R50).
Klonazepam (Clonazepamum TZF®)	Data rejestracji: 18.01.1993 r.	Klonazepam, należący do grupy pochodnych benzodiazepiny, działa na wiele struktur ośrodkowego	Lek jest wskazany do przerywania wszystkich postaci klinicznych	Dawkowanie u niemowląt i dzieci należy ustalać indywidualnie, w zależności	Częstość występowania przedstawionych w dokumencie działań

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Najczęstsze działania niepożądane
Kod ATC: N 03 AE 01 Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdrgawkowe, pochodne benzodiazepiny	Podmiot odpowiedzialny: Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna	układu nerwowego – przede wszystkim na układ limbiczny i podwzgórze, czyli struktury związane z regulacją czynności emocjonalnych. Nasila on hamujące działanie neuronów GABA-ergicznych w obrębie kory mózgowej, hipokampu, mózdzku, rdzenia i innych struktur ośrodkowego układu nerwowego. Klinicznie klonazepam wykazuje działanie przeciwdrgawkowe, przeciwłękowe, uspokajające, działa również umiarkowanie nasennie i zmniejsza napięcie mięśni szkieletowych.	stanu padaczkowego, od wieku niemowlęcego.	od wieku i stanu klinicznego chorego. Zazwyczaj stosuje się dawkę 0,5 mg, czyli zawartość połowy ampułki rozcieńczoną taką samą objętością rozpuszczalnika, podawaną w powolnym wstrzyknięciu dożylnym. Roztwór należy podawać powoli, najlepiej do dużych żył podłokciowych, lub w postaci wlewu dożylnego po uprzednim rozcieńczeniu glukozą lub płynem fizjologicznym. W sytuacjach nagłych, gdy dostęp do żyły jest niemożliwy, lek można podać domięśniowo, wstrzykując roztwór powoli w duże grupy mięśni. Produktu nie należy odstawiać nagle – konieczne jest stopniowe zmniejszanie dawki, dostosowane indywidualnie do chorego.	niepożądanych jest nieznana. Wymieniano szereg zaburzeń (bez określenia częstości), w tym m.in.: reakcje anafilaktyczne (ICD-10 T78.2), brak apetytu (ICD-10 R63.0), reakcje paradoksalne (ICD-10 F13), senność (ICD-10 R40.0), zaburzenia widzenia (ICD-10 H53.3), bradykardia (ICD-10 R00.1), nieznaczne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi (ICD-10 I95.2), nudności (ICD-10 R11), pokrzywka (ICD-10 L50.9), osłabienie mięśni (ICD-10 M62), ogólne osłabienie (ICD-10 R53).
Kwas walproinowy (np. Convulex®) Kod ATC: N03 AG 01 Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdrgawkowe, pochodne kwasów tłuszczowych	Data rejestracji: 08.03.1999 r. Podmiot odpowiedzialny: G.L. Pharma GmbH	Działanie kwasu walproinowego polega na aktywacji dekarboksylazy kwasu glutaminowego i hamowaniu GABA-transaminazy, co prowadzi do znacznego zwiększenia stężenia GABA w pęcherzykach synaptycznych i szczelinie międzysynaptycznej. Jako neuroprzebieg hamujący, GABA	Lek jest wskazany w leczeniu napadów uogólnionych w postaci: napadów mioklonicznych, napadów toniczno-klonicznych, napadów atonicznych, napadów nieświadomości oraz w	Dawka początkowa u dzieci wynosi 10-20 mg/kg, a dawka podtrzymująca 20-30 mg/kg. W przypadku dzieci o masie ciała wyższej niż 20 kg zalecana dawka początkowa wynosi 300 mg/dobę i powinna być zwiększana o 5 mg/kg w	Najczęściej (bardzo często: $\geq 1/10$ lub często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$) występujące działania niepożądane to: niedokrwistość (ICD-10 D64.9), trombocytopenia (ICD-10 D69.6), drżenie (ICD-10 G25.1),

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Najczęstsze działania niepożądane
		hamuje wyładowania pre- i postsynaptyczne i zapobiega w ten sposób rozszerezeniu się czynności drgawkowej. Działanie psychotropowe walproinianu przejawia się poprawą koordynacji wzrokowo-ruchowej i zdolności koncentracji.	leczeniu napadów ogniskowych: napadów z prostymi i złożonymi objawami, napadów ogniskowych wtórnie uogólnionych, w zespole Lennox-Gastaut. W chorobie afektywnej dwubiegunowej: jako profilaktyka zaburzeń afektywnych dwubiegunowych w przypadku nieskuteczności produktów litu, karbamazepiny.	odstępach 3-7 dniowych, aż do osiągnięcia kontroli napadów, zwykle wynosi od 20 do 30 mg/kg/dobę. Lek podaje się doustnie. <u>Jeśli istnieją wskazania, lek może być stosowany u dzieci o masie ciała powyżej 17 kg, pod warunkiem możliwości połknięcia kapsułki. Ta postać produktu nie jest odpowiednia dla dzieci w wieku poniżej 6 lat ze względu na ryzyko zadławienia.</u>	zaburzenia pozapiramidowe (ICD-10 G25), osłupienie (stupor) (ICD-10 R40.1), senność (ICD-10 R40.0), drgawki (ICD-10 G40.5), zaburzenia pamięci (ICD-10 F06.8), ból głowy (ICD-10 R51), zawroty głowy (ICD-10 R42), oczopląs (ICD-10 H55), osłabienie słuchu (ICD-10 H93.9), nudności (ICD-10 R11), wymioty (ICD-10 R11), nieprawidłowości dotyczące dziąseł (ICD-10 K06) (głównie hiperplazja dziąseł (ICD-10 K06.1)), zapalenie jamy ustnej (ICD-10 K12), ból żołądka (ICD-10 R10), biegunka (ICD-10 R19.7), nadwrażliwość (ICD-10 R20.3), utrata włosów (ICD-10 L65.9), zaburzenia paznokci i łóżyska paznokcia (ICD-10 L60), hiponatremia (ICD-10 E87.1), zwiększenie masy ciała (ICD-10: R63.5), krwotok (ICD-10 R58), uszkodzenie wątroby (ICD-10 K76), nieregularne cykle miesiączkowe (ICD-10 N92), splątanie (ICD-10: R41.0), halucynacje (ICD-10: R44.3), agresja

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Najczęstsze działania niepożądane
					(ICD-10 R45.5), pobudzenie (ICD-10 R45.1), zaburzenia uwagi (ICD-10 F90). W ChPL zamieszczono informację opatrzoną czarnym trójkątem: <i>Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.</i>
Walproinian sodu (np. Absenor®) Kod ATC: N03 AG 01 / N05 AX Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, pochodne kwasów tłuszczowych / leki przeciwpyschotyczne	Data rejestracji: 02.04.2007 r. Podmiot odpowiedzialny: Orion Corporation	Walproinian sodu wywiera działanie na ośrodkowy układ nerwowy. Wykazuje działanie przeciwdrgawkowe w różnych typach padaczki u ludzi. Doświadczalne i kliniczne badania z walproinianem wskazują na dwa typy działania przeciwdrgawkowego leku. Pierwszy jest bezpośrednim efektem farmakologicznym, związanym ze stężeniem walproinianu w surowicy i w płynie mózgowo-rdzeniowym. Drugi polega na bezpośrednim działaniu, prawdopodobnie związanym z metabolitami walproinianu, które utrzymują się w ośrodkowym układzie nerwowym lub ze zmianami stężenia	W leczeniu stanów padaczkowych, w których benzodiazepiny podawane dożylnie są nieskuteczne. W leczeniu napadów gromadnych oraz napadów drgawkowych (uogólnionych i częściowych), przy braku możliwości podawania leku doustnie. Profilaktyka napadów padaczkowych w związku z zabiegami	Produkt można podać początkowo w powolnym wstrzyknięciu dożylnym (ponad 3 minuty), zwykle 15 mg/kg, a następnie kontynuować jako wlew dożylny z szybkością zazwyczaj 1-2 mg/kg/godzinę. Optymalną dawkę określa się na podstawie klinicznej odpowiedzi na leczenie, w zależności od wieku i masy ciała. Leczenie powinien rozpoczynać i nadzorować	Działania niepożądane identyczne jak dla komparatora kwas walproinowy + walproinian sodu. W ChPL zamieszczono informację opatrzoną czarnym trójkątem: <i>Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie</i>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Najczęstsze działania niepożądane
		neuroprzekazników albo bezpośrednim działaniem na błonę neuronu. Najbardziej uznana hipoteza dotyczy GABA, którego stężenie zwiększa się po podaniu walproinianu.	neurochirurgicznymi głowy.	lekarz specjalizujący się w leczeniu padaczki.	<i>podjęzowane działania niepożądane.</i>
Kwas walproinowy + walproinian sodu (np. Depakine Chrono®) Kod ATC: N03 AG 01 Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdrgawkowe	Data rejestracji : 13.01.1997. Podmiot odpowiedzialny: Sanofi Sp. z o.o.	Walproinian działa na ośrodkowy układ nerwowy. U ludzi produkt wykazuje działanie przeciwdrgawkowe w różnych typach padaczek i profilaktyczne (zapobiegające nawrotom) w chorobie afektywnej dwubiegunowej. Podstawowy mechanizm działania leku polega na zwiększeniu aktywności układu kwasu gammaaminomastłowego..	Lek jest wskazany w leczeniu napadów padaczkowych uogólnionych w postaci: napadów mioklonicznych, napadów toniczno-klonicznych, napadów atonicznych, napadów mieszanych oraz w leczeniu napadów częściowych: prostych lub złożonych oraz wtórnie uogólnionych, a także w zespole Lennox - Gastauta. W leczeniu epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej, w przypadku gdy lit jest przeciwwskazany lub źle tolerowany.	Początkowa dawka dobową w leczeniu padaczki wynosi zwykle 5-15 mg/kg, następnie należy ją stopniowo zwiększać aż do osiągnięcia dawki optymalnej. Przeciętna dawka podtrzymująca u dzieci (powyżej 17 kg) wynosi 30 mg/kg masy ciała na dobę, w jednej lub w dwóch dawkach podzielonych. U chorych nieprzyjmujących innych leków przeciwpadaczkowych, dawkę leku należy zwiększać co 2-3 dni w celu uzyskania optymalnej dawki w ciągu tygodnia. Nie stosuje się leku u chorych w wieku poniżej 18 lat w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej, ze względu na brak danych o bezpieczeństwie stosowania i skuteczności. Postać farmaceutyczna leku, tabletki o	Najczęściej (bardzo często: $\geq 1/10$ lub często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$) występujące działania niepożądane to: niedokrwistość (ICD-10 D64.9), trombocytopenia (ICD-10 D69.6), drżenie (ICD-10 G25.1), zaburzenia pozapiramidowe (ICD-10 G25), osłupienie (stupor) (ICD-10 R40.1), senność (ICD-10 R40.0), drgawki (ICD-10 G40.5), zaburzenia pamięci (ICD-10 F06.8), ból głowy (ICD-10 R51), zawroty głowy (ICD-10 R42), oczopląs (ICD-10 H55), osłabienie słuchu (ICD-10 H93.9), nudności (ICD-10 R11), wymioty (ICD-10 R11), nieprawidłowości dotyczące dziąseł (ICD-10 K06) (głównie hiperplazja dziąseł (ICD-10 K06.1)), zapalenie jamy ustnej (ICD-10 K12), ból żołądka (ICD-10 R10), biegunka

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Najczęstsze działania niepożądane
				przedłużonym uwalnianiu, może być stosowana u chorych, w tym u dzieci o masie ciała powyżej 17 kg, pod warunkiem możliwości połknięcia tabletki.	(ICD-10 R19.7), nadwrażliwość (ICD-10 R20.3), utrata włosów (ICD 10 L65.9), zaburzenia paznokci i łóżyska paznokcia (ICD-10 L60), hiponatremia (ICD-10 E87.1), zwiększenie masy ciała (ICD-10: R63.5), krwotok (ICD-10 R58), uszkodzenie wątroby (ICD-10 K76), nieregularne cykle miesiączkowe (ICD-10 N92), splątanie (ICD-10: R41.0), halucynacje (ICD-10: R44.3), agresja (ICD-10 R45.5), pobudzenie (ICD-10 R45.1), zaburzenia uwagi (ICD-10 F90). W ChPL zamieszczono informację opatrzoną czarnym trójkątem: <i>Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.</i>

*opisano dawkowanie dla analizowanego wskazania

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Relsec®*, *ChPL Petinimid®*, *ChPL Luminalum®*, *ChPL Gabapentin Teva®*, *ChPL Clonazepamum TZF®*, *ChPL Convulex®*, *ChPL Absenor®*, *ChPL Depakine Chrono®*, strony internetowej rejestrów produktów leczniczych <http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/>

Tabela 14.
Charakterystyka komparatorów – przykładowe leki wchodzące w skład BSC (część 2)

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Najczęstsze działania niepożądane
Lamotrygina (np. Epitrigine®) Kod ATC: N03 AX 09 Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwpadaczkowe	Data rejestracji: 14.07.2005 r. Podmiot odpowiedzialny: +pharma arzneimittel GmbH	Lamotrygina hamuje powtarzające się z dużą częstością wyładowania neuronów i uwalnianie glutaminianu (neuroprzekaźnika, który odgrywa kluczową rolę w powstawaniu napadów padaczkowych). Działania te mają prawdopodobnie wpływ na jej właściwości przeciwpadaczkowe.	Lamotrygina jest wskazana u dzieci w wieku od 2 do 12 lat w leczeniu skojarzonych napadów częściowych i uogólnionych, w tym napadów toniczno-klonicznych i napadów związanych z zespołem Lennox-Gastaut, oraz w monoterapii typowych napadów nieświadomości. U dzieci powyżej 13 lat i dorosłych, w leczeniu napadów częściowych i uogólnionych, w tym napadów toniczno-klonicznych oraz napadów związanych z zespołem Lennox-Gastaut.	U dzieci i młodzieży w wieku 2 do 12 lat dawka początkowa w monoterapii w typowych napadach nieświadomości w dwóch pierwszych tygodniach leczenia wynosi 0,3 mg/kg/dobę, natomiast w dwóch kolejnych 0,6 mg/kg/dobę. Zwykle stosowana dawka podtrzymująca wynosi 1-15 mg/kg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych). W celu uzyskania dawki podtrzymującej, dawkę dobową należy zwiększać maksymalnie o 0,6 mg/kg co 1-2 tygodnie aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi, z maksymalną dawką podtrzymującą 200 mg na dobę. W leczeniu skojarzonym dawki są zależne od rodzaju drugiego stosowanego leku. U dzieci powyżej 13 lat i dorosłych w leczeniu	Najczęściej (bardzo często: $\geq 1/10$ lub często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$) występujące działania niepożądane to: ból głowy (ICD-10 R51), zawroty głowy (ICD-10 R42), senność (ICD-10 R40.0), ataksja (ICD-10 R27.0), podwójne widzenie (ICD-10 H53.2), niewyraźne widzenie (ICD-10 H53.8), nudności (ICD-10 R11), wymioty (ICD-10 R11), wysypka skórna (ICD-10 L27.0), agresja (ICD-10 R45.5), drażliwość (ICD-10 R45.4), drżenie (ICD-10 G25.1), bezsenność (ICD-10 G47.0), oczopląs (ICD-10 H55), biegunka (ICD-10 R19.7), zmęczenie (ICD-10 R53), pobudzenie (ICD-10 R45.1), suchość w ustach (ICD-10 R68.2), bóle stawów (ICD-10 M25.5), ból (ICD-10 R52), ból pleców ICD-10 M54).

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Najczęstsze działania niepożądane
				napadów częściowych i uogólnionych dawka początkowa w monoterapii w dwóch pierwszych tygodniach leczenia wynosi 25 mg/dobę, natomiast w dwóch kolejnych 50 mg/dobę. Zwykle stosowana dawka podtrzymująca wynosi 100-200 mg/dobę. W celu uzyskania dawki podtrzymującej, dawkę dobową należy zwiększać o 50-100 mg co 1-2 tygodnie aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi. Lek podaje się doustnie. Tabletki należy połykać w całości i nie należy ich żuć ani rozkruszać.	
Lewetyracetam (np. Cezarius®) Kod ATC: N03 AX 14 Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe	Data rejestracji: 30.11.2011 r. Podmiot odpowiedzialny: „Przedsiębiorstwo Produkcji Farmaceutycznej HASCO-LEK” S.A.	Mechanizm działania lewetyracetamu nadal nie jest w pełni poznany. Wyniki badań <i>in vitro</i> i <i>in vivo</i> wskazują, że lewetyracetam nie zmienia podstawowych właściwości komórki ani prawidłowych procesów neurotransmisji. Badania <i>in vitro</i> wykazały, że lewetyracetam wpływa na stężenie Ca²⁺ w neuronach. Dodatkowo częściowo znosi indukowane przez cynk i beta-karboliny hamowanie prądów	Lewetyracetam jest wskazany jako terapia wspomagająca w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych, dzieci i niemowląt w wieku od 1 miesiąca z padaczką, w leczeniu napadów mioklonicznych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z młodzieńczą padaczką	Dawka początkowa w terapii wspomagającej u dzieci i młodzieży o masie ciała 25 kg powinna wynosić 250 mg dwa razy na dobę, zaś dawka maksymalna 750 mg dwa razy na dobę. Dawka początkowa w terapii wspomagającej u dorosłych i młodzieży w wieku 12-17 lat o masie ciała powyżej 50 kg powinna wynosić 500 mg dwa razy na dobę, zaś	Do najczęściej (bardzo często: ≥1/10 lub często: ≥1/100 do <1/10) zgłaszanych działań niepożądanych należały: zapalenie błony śluzowej nosa (ICD-10 J00), zapalenie gardła (ICD-10 J02.9), ból głowy (ICD-10 R51), zawroty głowy (ICD-10 R42), senność (ICD-10 R40.0), zmęczenie (ICD-10 R53), jadłowstręt (ICD-10 R63.0), depresja (ICD-10 F32.9), agresywność (ICD-

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Najczęstsze działania niepożądane
		bramkowanych przez GABA i glicynę.	miokloniczną oraz w leczeniu napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z idiopatyczną padaczką uogólnioną. Lewetyracetam jest również wskazany jako monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką.	dawka maksymalna 1500 mg dwa razy na dobę. Tabletki powlekane należy przyjmować doustnie, połykać popijając wystarczającą ilością płynu, z posiłkiem lub bez posiłku. Dawka dobową jest podawana w dwóch równo podzielonych dawkach. Postacią odpowiednią do stosowania u niemowląt jest roztwór doustny.	10 R45.5), lęk (ICD-10 F41.9), bezsenność (ICD-10 G47.0), nerwowość (ICD-10 R45.0), drgawki (ICD-10 G40.5), drżenie (ICD-10 G25.1), zaburzenia równowagi (ICD-10 R42), kaszel (ICD-10 R05), ból brzucha (ICD-10 R10.4), nudności (ICD-10 R11), wymioty (ICD-10 R11), biegunka (ICD-10 R19.7), dyspepsja (ICD-10 K30), wysypka (ICD-10 L27.0).
Metadon (Methadone hydrochloride Molteni®) Kod ATC: N 02 AC 52, N 07 BC 02 Grupa farmakoterapeutyczna: środek przeciwbólowy z grupy opioidów, lek stosowany w uzależnieniu od opioidów	Data rejestracji: 19.06.1997 r. Podmiot odpowiedzialny: L. Molteni & C. dei F.lli Alitti Società di Esercizio S.p.A.	Metadon jest opioidowym środkiem przeciwbólowym, agonistą receptora opioidowego, działającym na ośrodkowy układ nerwowy i na mięśnie gładkie jelit w sposób podobny do morfiny. Metadon powoduje zespół abstynencyjny podobny jak w przypadku morfiny, różniący się bardziej stopniowanym stadium wstępnym, umiarkowanie dłuższym przebiegiem i mniej uporczywymi objawami. Podawanie doustne związane jest ze stopniowo narastającym działaniem w okresie wstępnym, niższymi stężeniami maksymalnymi i dłuższym	W leczeniu opioidowego zespołu abstynencyjnego; substytucyjnego uzależnienia od heroiny i morfiny (w ramach specjalnych programów leczenia substytucyjnego); jako lek drugiego rzutu w zwalczaniu silnych bólów, zwłaszcza w chorobach nowotworowych i po operacjach chirurgicznych.	W leczeniu bólu u dorosłych zazwyczaj stosuje się dawki od 2,5 mg do 10 mg metadonu, które można powtarzać w razie potrzeby co 3 do 8 godzin. Dawkowanie należy dostosować do nasilenia bólu oraz reakcji organizmu chorego. Podanie doustne. Nie zaleca się stosowania metadonu jako środka przeciwbólowego u dzieci, ponieważ dotychczasowe badania kliniczne nie są wystarczające do ustalenia	Najczęściej (bardzo często: $\geq 1/10$ lub często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$) występujące działania niepożądane metadonu to: uczucie pustki w głowie (ICD-10 R41.0), zawroty głowy (ICD-10 R42), senność (ICD-10 R40.0), nudności (ICD-10 R11), wymioty (ICD-10 R11), pocenie się (ICD-10 R61), niedociśnienie ortostatyczne (ICD-10 I95.1), zaparcia (ICD-10 K59.0), osłabienie (ICD-10 R53), euforia (ICD-10 R45.1), dysforia (ICD-10 R45.2), bezsenność (ICD-

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Najczęstsze działania niepożądane
		działaniem analgetycznym w porównaniu z morfiną.		właściwego sposobu dawkowania.	10 G47.0), pobudzenie (ICD-10 R45.1), dezorientacja (ICD-10 R41.0), zwężenie źrenic (ICD-10 H57.0), zaburzenia widzenia (ICD-10 H53.9).
Midazolam (np. Buccolam®) Kod ATC: N 05 CD 08 Grupa farmakoterapeutyczna: psycholeptyki, pochodne benzodiazepiny	Data rejestracji: 05.09.2011 r. Podmiot odpowiedzialny: Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.	Midazolam jest pochodną leków z grupy imidazobenzodiazepiny. Substancja podstawowa w stanie wolnym jest lipofilna, słabo rozpuszczalna w wodzie. Zasadowy azot znajdujący się w pozycji 2 układu pierścienia imidazobenzodiazepinowego umożliwia reakcję midazolamu z kwasami i tworzenie soli w postaci chlorowodoru. Dzięki temu otrzymywany jest stabilny roztwór odpowiedni do podania na służówkę jamy ustnej. Działanie farmakologiczne midazolamu jest krótkotrwałe z uwagi na szybką przemianę metaboliczną. Midazolam ma działanie przeciwdrgawkowe. Wykazuje również działanie uspokajające i nasenne o znacznym natężeniu, przeciwlękowe i zwiotczające mięśnie.	Leczenie przedłużonych, ostrych napadów drgawkowych u niemowląt od 3 miesiąca życia, małych dzieci, dzieci i młodzieży oraz dorosłych. U niemowląt w wieku 3-6 miesięcy leczenie powinno być prowadzone w szpitalu, gdzie możliwe jest monitorowanie stanu chorego oraz dostępny jest sprzęt do resuscytacji.	Dawkowanie zależy od wieku chorego: Dzieci w wieku 3–6 miesięcy (szpitalnie): dawka wynosi 2,5 mg. Dzieci powyżej 6 miesięcy do ukończenia 1. roku życia: dawka wynosi 2,5 mg. Dzieci od 1. do <5. roku życia: dawka wynosi 5 mg. Dzieci od 5. do <10. roku życia: dawka wynosi 7,5 mg. Dzieci od 10. roku życia oraz dorośli: dawka wynosi 10 mg. Opiekunowie mogą podać wyłącznie jedną dawkę midazolamu. Jeśli napad drgawkowy nie ustąpi w ciągu 10 minut, należy natychmiast wezwać pogotowie i przekazać personelowi medycznemu pustą strzykawkę, aby poinformować o podanej dawce.	Najczęściej (często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$) występujące działania niepożądane to: uspokojenie (ICD-10 R40.0), senność (ICD-10 R40.0), zmniejszony poziom świadomości (ICD-10 R40.2), depresja oddechowa (ICD-10 R06.8), nudności (ICD-10 R11), wymioty (ICD-10 R11).

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Najczęstsze działania niepożądane
				W przypadku ponownego wystąpienia drgawek po początkowej odpowiedzi nie należy podawać kolejnej dawki, chyba że lekarz wydał wyraźne zalecenie. U chorych z podwyższonym ryzykiem depresji oddechowej spowodowanej benzodiazepinami (np. wcześniactwo, choroby układu oddechowego), leczenie Buccolamem powinno być prowadzone pod nadzorem fachowego personelu medycznego – najlepiej jeszcze przed wystąpieniem napadu.	
Morfina (np. Morphini sulfas WZF®)	Data rejestracji dawki 10 mg/ml: 08.03.1998 r. Data rejestracji dawki 20 mg/ml: 08.03.1998 r. Podmiot odpowiedzialny: Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.	Morfina jest alkaloidem opium. Jest silnym opioidowym lekiem przeciwbólowym, skutecznym w leczeniu bólu pochodzenia nocyceptywnego. Działa poprzez receptory opioidowe rozmieszczone w ośrodkowym układzie nerwowym. Szczegółne powinowactwo wykazuje do receptorów μ. Morfina działa przeciwbólowo poprzez ośrodkowy układ nerwowy. Wywołuje także senność, zmiany nastroju, obniżenie temperatury ciała, zależne od dawki zahamowanie czynności oddechowej. Działanie	Morfina jest wskazana w bólu ostrym i przewlekłym o nasileniu od umiarkowanego do silnego, który nie ustępuje po zastosowaniu leków przeciwbólowych innych niż opioidowe. Morfina jest stosowana we wszystkich rodzajach bólu, w tym pooperacyjnych i przewlekłych, najczęściej pochodzenia nowotworowego, z wyjątkiem bólu	Dawkowanie należy ustalać indywidualnie dla każdego chorego. Dawkowanie zwykle stosowane: Podanie podskórne, domięśniowe: - zwykle podanie podskórne lub domięśniowo 0,1 do 0,2 mg/kg mc. (100 do 200 mikrogramów/kg mc.), w razie potrzeby co 4 godz.; nie należy przekraczać 15 mg na dawkę;	Działanie niepożądane występują rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) lub nieznaną częstością (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Do działań niepożądanych występujących rzadko zalicza się reakcje anafilaktyczne po podaniu dożylnym (ICD-10: T88.6)

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Najczęstsze działania niepożądane
		przeciwbólowe powodowane jest również przez modyfikację uwalniania substancji neuroprzekaźnikowych z włókien nerwowych aferentnych. Do migracji i zwiększonej koncentracji receptorów opioidowych dochodzi w tkankach zmienionych zapalnie, co wpływa na obwodowe działanie przeciwbólowe morfiny. Morfina wywiera również działania obwodowe: rozszerza naczynia krwionośne, początkowo zwiększa, a następnie obniża napięcie mięśniówki gładkiej przewodu pokarmowego i dróg moczowych, przy zachowanym skurczu zwieraczy. Działanie to może powodować opóźnienie opróżniania żołądka i przedłużenie przebywania w nim treści pokarmowej, zahamowanie perystaltyki jelit, zaparcia, zwiększenie ciśnienia w drogach żółciowych, zaburzenia oddawania moczu. Morfina hamuje czynność wydzielniczą kory nadnerczy pod wpływem czynników stresowych. Morfina zmniejsza duszność w niewydolności lewej komory serca i obrzęku płuc. Morfina nie wpływa na odruchy ścięgniste (np. rzepkowy oraz ze ścięgna Achillesa) oraz autonomiczne. Opioidowe leki przeciwbólowe mogą powodować uwalnianie	spowodowanego skurczem mięśni gładkich, np. dróg żółciowych	- noworodki: 0,1 mg/kg mc. (100 mikrogramów/kg mc.) podskórnie, w razie potrzeby co 4 do 6 godz. Podanie dożylne: - noworodki przedwcześnie urodzone: 0,025 mg/kg mc. (25 mikrogramów/kg mc.) dożylnie w powolnej 30-minutowej infuzji. Kolejne dawki mogą być podawane w odstępach 8-godzinnych. U dzieci ze skrajnym wcześniactwem dawkę można powtarzać co 12 godz., proponowana infuzja ciągła 0,01-0,02 mg/kg mc./godzinę (10-20 mikrogramów/kg mc./godz.). - noworodki donoszone: 0,025-0,05 mg/kg mc. (25-50 mikrogramów/kg mc.) dożylnie co 6 godz. lub infuzja ciągła 0,01-0,03 mg/kg mc./godz. (10-30 mikrogramów/kg mc./godz.). - niemowlęta do 6 miesiąca życia: 0,05 mg/kg mc. (50 mikrogramów/kg mc.) dożylnie co 4-6 godz. lub infuzja ciągła 0,01-0,03 mg/kg mc./godz. (10-30 mikrogramów/kg mc./godz.).	

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Najczęstsze działania niepożądane
		histaminy, co u chorych z astmą może wywołać skurcz oskrzeli.		- niemowlęta powyżej 6 miesiąca życia do 12 miesiąca życia: 0,05-0,1 mg/kg mc. (50-100 mikrogramów/kg mc.) co 4 godziny lub infuzja ciągła 0,01-0,04 mg/kg mc./godz. (10-40 mikrogramów/kg mc./godz.). - dzieci powyżej 1 r.ż. oraz młodzież do 18 r.ż.: 0,05-0,1 mg/kg mc. (50-100 mikrogramów/kg mc.) dożylnie co 2-4 godz. lub infuzja ciągła 0,01-0,04 mg/kg mc./godz. (10-40 mikrogramów/kg mc./godz.).	
NLPZ (ibuprofen) (np. Ibuprofen Hasco®) Kod ATC: M01 AE 01 Grupa farmakoterapeutyczna: niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwrumatyczne, pochodne kwasu propionowego	Data rejestracji: 22.02.2011 r. Podmiot odpowiedzialny: „Przedsiębiorstwo Produkcji Farmaceutycznej HASCO-LEK” S.A.	Mechanizm działania ibuprofenu, podobnie jak innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, polega na hamowaniu syntezy prostaglandyn i w mniejszym stopniu – tromboksanu i prostacyklin - poprzez hamowanie aktywności enzymu cyklooksygenazy. Ibuprofen wykazuje także zdolność odwracalnego zahamowania agregacji płytek krwi.	Jest wskazany w leczeniu bólu o nasileniu słabym do umiarkowanego, w tym: bólu głowy (również migrenowego), bólu zębów, bólu mięśni, stawów i kości, bólów pourazowych, nerwobólów oraz bólów towarzyszących przeziębieniu i grypie. Stosowany jest także w bolesnym miesiączkowaniu, stanach gorączkowych różnego pochodzenia (w tym związanych z gripą, przeziębieniem lub	U dzieci poniżej 12. roku życia dawka dobową wynosi zwykle 20 mg/kg w dawkach podzielonych. W młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniu stawów podaje się do 40 mg/kg na dobę w dawkach podzielonych. Nie zaleca się stosowania u dzieci o masie ciała poniżej 7 kg. U dorosłych oraz dzieci powyżej 12 roku życia zalecana dawka dobową wynosi 1200-1800 mg w dawkach podzielonych. Ibuprofen można również stosować w dawce	Najczęściej (często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$) występujące działania niepożądane to: zgaga (ICD-10 R12), ból brzucha (ICD-10 R10.4), nudności (ICD-10 R11), wymioty (ICD-10 R11), wzdęcia (ICD-10 R14), biegunka (ICD-10 R19.7), zaparcia (ICD-10 K59.0), niewielkie krwawienia z przewodu pokarmowego (ICD-10 K92.1).

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Najczęstsze działania niepożądane
			innymi chorobami zakaźnymi), a ponadto w objawowym leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów i reumatoidalnego zapalenia stawów, w tym młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów.	podtrzymującej 600-1200 mg/dobę. W stanach ciężkich lub ostrych można zwiększyć dawkę leku, nie należy jednak przekraczać 2400 mg/dobę. Lek podaje się doustnie w trakcie lub po posiłku. Tabletek nie należy dzielić. Przyjmowanie produktu leczniczego w najmniejszej dawce skutecznej przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych.	
Topiramát (np. Etopro®) Kod ATC: N03 AX 11 Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, leki przeciwmigrenowe	Data rejestracji: 13.12.2007 r. Podmiot odpowiedzialny: Bausch Health Ireland Limited	Topiramát jest klasyfikowany jako monosacharyd z podstawnikiem sulfaminianowym. Dokładny mechanizm działania przeciwpadaczkowego topiramatu ani zapobiegania migrenie nie jest znany. Topiramát zwiększa częstość z jaką GABA aktywuje receptory GABA _A i zwiększa zdolność GABA do indukowania przepływu jonów chlorkowych do neuronów, co może wskazywać, że topiramát nasila hamujące działanie tego neuroprzekaźnika. Profil działania przeciwpadaczkowego topiramatu różni się znacznie od działania benzodiazepin, możliwe jest więc, że moduluje on czynność	Monoterapia częściowych napadów padaczkowych, z wtórnym uogólnieniem lub bez oraz pierwotnie uogólnionych napadów kloniczno-tonicznych u osób dorosłych, młodzieży i u dzieci w wieku powyżej 6 lat. Terapia uzupełniająca u dzieci (w wieku 2 lat i powyżej), młodzieży i osób dorosłych z częściowymi napadami padaczkowymi z wtórnym uogólnieniem lub bez albo z pierwotnie uogólnionymi napadami padaczkowymi toniczno-	<u>Monoterapię padaczki</u> u dzieci w wieku powyżej 6 lat należy rozpocząć od 0,5-1 mg/kg na dobę w odstępach jedno- lub dwutygodniowych. Zalecana dawka docelowa wynosi 100 mg na dobę (około 2,0 mg/kg). Zalecana całkowita dawka <u>dobowa w terapii uzupełniającej</u> wynosi około 5 do 9 mg/kg na dobę. Stopniowe zwiększanie dawki należy rozpocząć od 25 mg (lub mniej – w zakresie od 1-3 mg/kg na dobę) podawanych na noc przez pierwszy tydzień.	Ze względu na mnogość zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często i często, poniżej przedstawiono jedynie zdarzenia raportowane bardzo często (≥1/10): zapalenie nosogardzieli (ICD-10 J00), depresja (ICD-10 F32.9), parestezje (ICD-10 R20.2), senność (ICD-10 R40.0), zawroty głowy (ICD-10 R42), nudności (ICD-10 R11), biegunka (ICD-10 R19.7), zmęczenie (ICD-10 R53), zmniejszenie masy ciała (ICD-10 R63.4).

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Najczęstsze działania niepożądane
		niewrażliwego na benzodiazepiny podtypu receptora GABA _A .	klonicznymi oraz w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut.	Następnie dawkę należy stopniowo zwiększać w odstępach jedno- lub dwutygodniowych o 1-3 mg/kg. Dawka oraz stopniowe jej zwiększanie powinno być dostosowane do odpowiedzi klinicznej na leczenie. Preparat jest przeznaczony do stosowania doustnego. Produkt podaje się w dwóch dawkach podzielonych.	

*opisano dawkowanie dla analizowanego wskazania

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Epitrigine®*, *ChPL Cezarius®*, *ChPL Methadone hydrochloride Molteni®*, *ChPL Buccolam®*, *ChPL Ibuprofen Hasco®*, *ChPL Lyrica®*, *ChPL Etopro®*, strony internetowej *rejestrów produktów leczniczych* <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/>

Tabela 15.

Charakterystyka komparatorów – przykładowe leki wchodzące w skład BSC (część 3)

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Najczęstsze działania niepożądane
Amitriptylina (np. Amitriptylinum VP®) Kod ATC: N 06 AA 09 Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdepresyjne, nieselektywne inhibitory wychwyty	Data rejestracji: 27.04.2004 r. Podmiot odpowiedzialny: Bausch Health Ireland Limited	Amitriptylina wykazuje wyraźne właściwości przeciwocholinergiczne i uspokajające. Zapobiega wychwyty zwrotnemu i tym samym inaktywacji noradrenaliny i serotoniny w zakończeniach nerwowych. Zapobieganie wychwyty zwrotnemu tych neuroprzekaźników monoaminowych nasila ich działanie	Wskazana do stosowania w leczeniu moczenia nocnego u dzieci w wieku 6 lat i starszych w przypadku wykluczenia patologii organicznej i przy braku odpowiedzi na inne metody terapeutyczne.	W leczeniu moczenia nocnego: Dzieci w wieku 6-10 lat: 10-20 mg, od 11 lat 25-50 mg. Dawkę należy zwiększać stopniowo. W pozostałych wskazaniach amitriptylina nie powinna być stosowana	Ze względu na mnogość zdarzeń niepożądanych występujących często i bardzo często, poniżej przedstawiono jedynie zdarzenia raportowane bardzo często (≥1/10): agresja (ICD-10 R45.5), senność (ICD-10 R40.0), drżenie (ICD-10 G25.1),

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Najczęstsze działania niepożądane
zwrotnego monoamin (trójpierścieniowy lek przeciwdepresyjny)		w mózgu. Wydaje się to powiązane z działaniem przeciwdepresyjnym. Mechanizm działania obejmuje również działanie blokujące kanały jonowe: kanał sodowy, potasowy i NMDA (kwas N-metylo-D-asparaginowy) na poziomie ośrodkowym i rdzenia kręgowego. Wpływ na noradrenalinę, sól i NMDA to znane mechanizmy uczestniczące w zmniejszaniu bólu neuropatycznego, leczeniu profilaktycznym przewlekłych napięciowych bólów głowy i leczeniu profilaktycznym migreny. Działanie amitryptyliny zmniejszające ból nie jest związane z jej właściwościami przeciwdepresyjnymi. Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne wykazują w różnym stopniu powinowactwo do receptorów muskarynowych i histaminowych H1.	Wskazana również u dorosłych w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych, bólu neuropatycznego, w profilaktyce przewlekłych napięciowych bólów głowy, w profilaktycznym leczeniu migren.	u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dorośli: W dużych zaburzeniach depresyjnych początkowo 25 mg 2 razy na dobę. W razie potrzeby dawkę można zwiększać o 25 mg co drugi dzień, maksymalnie do 150 mg na dobę, podzielone na dwie dawki. W bólu neuropatycznym początkowo 10-25 mg na dobę, wieczorem, zalecana dawka to 25-75 mg. Dawkę podtrzymującą stanowi najmniejsza skuteczna dawka. Należy zachować ostrożność podczas stosowania dawek powyżej 100 mg.	zawroty głowy (ICD-10 R42), ból głowy (ICD-10 R51), ospałość (ICD-10 R53), zaburzenia mowy (ICD-10 R.47), zaburzenia akomodacji (ICD-10 H52.5), kołatanie serca (ICD-10 R00.2), tachykardia (ICD-10 R00.0), niedociśnienie ortostatyczne (ICD-10 I95.1), zatkały nos (ICD-10 J34), suchość jamy ustnej (ICD-10 R68.2), zaparcia (ICD-10 K59.0), nudności (ICD-10 R11), nadmierna potliwość (ICD-10 R61.9), zwiększenie masy ciała (ICD-10: R63.5).
Baklofen (np. Baclofen Polpharma®) Kod ATC: M 03 BX 01 Grupa farmakoterapeutyczna: leki zwiotczające mięśnie działające ośrodkowo (lek nieobjęty finansowaniem w Polsce w żadnym wskazaniu)	Data rejestracji: 12.04.1977 r. Podmiot odpowiedzialny: Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.	Mechanizm działania zmniejszania napięcia mięśniowego polega prawdopodobnie na hiperpolaryzacji wstępujących nerwów i hamowaniu odruchów zarówno mono- jak i polisynaptycznych na poziomie rdzenia kręgowego. W badaniach na zwierzętach baklofen przyspieszał metabolizm dopaminy, ale u ludzi stężenie octanu 5-hydroksyindolu lub metabolitów dopaminy w płynie	U dzieci i młodzieży jest wskazany w leczeniu objawowych stanów spastycznych pochodzenia mózgowego oraz incydentów naczyniowo-mózgowych lub w wyniku zmian nowotworowych (lub choroby	Leczenie należy rozpocząć od bardzo niskiej dawki (co odpowiada około 0,3 mg/kg/dobę), w 2-4 dawkach podzielonych. Dawkę należy zwiększać ostrożnie w odstępach około jednego tygodnia, aż do osiągnięcia oczekiwanego rezultatu. Zazwyczaj stosowana dawka dobową	Ze względu na mnogość zdarzeń niepożądanych występujących często i bardzo często, poniżej przedstawiono jedynie zdarzenia raportowane bardzo często (≥1/10): splątanie (ICD-10 R41.0), uspokojenie (ICD-10 R41.8), senność (ICD-10 R40.0), nudności (ICD-10 R11).

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Najczęstsze działania niepożądane
		mózgowo-rdzeniowym nie zmieniało się pod wpływem baklofenu. Baklofen stosowany w dużych dawkach może powodować zahamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego, sugeruje się zatem, że lek może również działać na ośrodki leżące powyżej rdzenia kręgowego.	zwyrodnieniowej mózgu). Ponadto jest wskazany w stanach spastycznych w przebiegu: stwardnienia rozsianego, innych uszkodzeń rdzenia kręgowego, udarów naczyniowych mózgu, porażenia mózgowego, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych oraz urazów głowy.	podtrzymująca terapię wynosi od 0,75 do 2 mg/kg. Maksymalna dawka dobową nie powinna przekraczać 40 mg u dzieci poniżej 8. roku życia. oraz 60 mg u starszych dzieci. <u>Baklofenu w postaci tabletek nie należy stosować u dzieci o masie ciała <33 kilogramów.</u>	
Klobazam (Frisium 10®) Kod ATC: N 05 BA 09 Grupa farmakoterapeutyczna: anksjolityki, pochodne benzodiazepiny (lek nieobjęty finansowaniem w Polsce w żadnym wskazaniu)	Data rejestracji: 10.01.1989 Podmiot odpowiedzialny: Atnahs Pharma Netherlands B. V.	Klobazam jest lekiem przeciwlękowym i przeciwdrgawkowym należącym do grupy benzodiazepin.	W leczeniu ostrych i przewlekłych stanów lękowych. Jako lek wspomagający w padaczkę, w przypadku, gdy dotychczasowe leczenie przeciwdrgawkowe nie dało zadowalających wyników.	Dzieci w wieku ≥6 lat: rozpoczęcie leczenia od dawki początkowej 5 mg/dobę. Dawka podtrzymująca: 0,3-1 mg/kg (zwykle jest wystarczająca). U dzieci może występować zwiększona podatność na działania niepożądane, co wymaga stopniowego zwiększania dawki prowadzonego pod ścisłą kontrolą. Nie wolno podawać dzieciom bez wnikliwej oceny konieczności stosowania tych leków. <u>Nie ma zaleceń dotyczących dawkowania klobazamu u dzieci poniżej 6. roku życia w związku</u>	Najczęściej (bardzo często: ≥1/10 lub często: ≥1/100 do <1/10) występujące działania niepożądane to: zmniejszenie apetytu (ICD-10 R63.0), drażliwość (ICD-10 R45.4), agresja (ICD-10 R45.5), niepokój (ICD-10 F41.9), depresja (ICD-10 F32.9), tolerancja na lek (ICD-10 R69), pobudzenie (ICD-10 R45.1), senność (ICD-10 R40.0), działanie uspokajające (ICD-10 R41.8), zawroty głowy (ICD-10 R42), zaburzenia koncentracji (ICD-10 R41.8), spowolniona lub niewyraźna mowa / zaburzenia mowy (ICD-10

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Najczęstsze działania niepożądane
				<u>z brakiem odpowiedniej postaci zapewniającej bezpieczeństwo stosowania i właściwe dawkowanie (lek w postaci tabletek).</u>	R.47), ból głowy (ICD-10 R51), drżenie (ICD-10 G25.1), ataksja (ICD-10 R27.0), suchość w jamie ustnej (ICD-10 R68.2), nudności (ICD-10 R11), zaparcia (ICD-10 K59.0), zmęczenie (ICD-10 R53).
Klonidyna (Iporel®)	Data rejestracji: 23.11.1987 r. Podmiot odpowiedzialny: Bausch Health Ireland Limited	Klonidyna jest agonistą presynaptycznego receptora α ₂ -adrenergicznego. Hamuje uwalnianie noradrenaliny z zakończeń nerwowych, zarówno obwodowych jak i ośrodkowych, co prowadzi do rozkurczu naczyń i obniżenia ciśnienia tętniczego. W większych stężeniach może pobudzać receptory α ₁ -adrenergiczne, powodując przejściowy wzrost ciśnienia. Klonidyna nie zmienia lub zmienia w niewielkim stopniu wysiłkowe i posturalne reakcje hemodynamiczne. Nie zmniejsza praktycznie przepływu nerkowego. Podczas długotrwałego stosowania obserwowano stopniowe zmniejszanie się oporu obwodowego. Dzieci i młodzież Skuteczność klonidyny w leczeniu nadciśnienia oceniano w 5 badaniach klinicznych, z udziałem dzieci i młodzieży. Dane dotyczące skuteczności potwierdzają właściwości klonidyny, zmniejszające skurczowe i rozkurczowe ciśnienie	Nadciśnienie tętnicze pierwotne i wtórne wszystkich stopni ciężkości	Początkowo 75 µg 2 razy na dobę. W razie potrzeby dawkę można stopniowo zwiększać, co 2 lub co 3 dzień, do dawki optymalnej dla chorego. Wynosi ona zazwyczaj od 300 µg do 1200 µg na dobę. U niektórych chorych konieczne okazać się może stosowanie dawek większych, np. 1800 µg lub jeszcze większych. Leczenie może zostać wprowadzone do stosowanego już wcześniej leczenia innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi. W takim przypadku konieczne okazać się może stopniowe zmniejszanie dawki leków stosowanych wcześniej. Klonidynę można stosować w okresie okołoznieczuleniowym i w trakcie znieczulenia ogólnego u chorych	Najczęściej występujące działania niepożądane (często: ≥1/100 do <1/10) to: pobudzenie (ICD-10 R45.1), nerwowość (ICD-10 R45.0), bezsenność (ICD-10 G47.0), złe samopoczucie (R53), niedociśnienie ortostatyczne (ICD-10 I95.1), kołatanie serca (ICD-10 R00.2), tachykardia (ICD-10 R00.0) lub bradykardia (ICD-10 R00.1), nudności (ICD-10 R11) i wymioty, zaparcia (ICD-10 K59.0), zmniejszenie aktywności seksualnej (F52.0), impotencja (F52.2), osłabienie (ICD-10 R53), uczucie zmęczenia (ICD-10 R53). Dzieci i młodzież: W badaniach klinicznych, przeprowadzonych u dzieci i młodzieży najczęstszymi działaniami niepożądanymi

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Najczęstsze działania niepożądane
		tętnicze krwi. Jednakże ze względu na ograniczoną ilość danych i braki metodologiczne w badaniach, nie można wyciągnąć ostatecznych wniosków dotyczących stosowania klonidyny u dzieci z nadciśnieniem tętniczym. Skuteczność klonidyny oceniano również w kilku badaniach klinicznych przeprowadzonych u dzieci i młodzieży z ADHD, zespołem Tourette'a i jękiem. Nie udowodniono skuteczności klonidyny w leczeniu tych stanów. Przeprowadzono również dwa małe badania u dzieci i młodzieży z migreną, w żadnym z nich nie wykazano skuteczności klonidyny.		poddawanych zabiegowi chirurgicznemu. Brak wystarczających danych, dotyczących stosowania klonidyny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Z tego względu nie zaleca się stosowania klonidyny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.	były: senność (ICD-10 G47.1), suchota w jamie ustnej (ICD-10 R68.2), ból głowy (ICD-10 R51), zawroty głowy (ICD-10 R42) i bezsenność (ICD-10 G47.0). Te działania niepożądane mogą mieć poważny wpływ na codzienne funkcjonowanie dzieci. Generalnie nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności działania klonidyny u dzieci i młodzieży.
Lorazepam (np. Lorabex®) Kod ATC: N 05 BA 06 Grupa farmakoterapeutyczna: leki psycholeptyczne, anksjolityki, pochodne benzodiazepiny	Data rejestracji: 21.02.2025 r. Podmiot odpowiedzialny: Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.	Lorazepam jest benzodiazepiną. Wykazuje działanie przeciwlękowe, uspokajające, nasenne, przeciwdrgawkowe i zwiotczające mięśnie. Dokładny mechanizm działania benzodiazepin nie został jeszcze w pełni poznany. Wykazuje działanie poprzez różne mechanizmy. Benzodiazepiny mogą działać poprzez wiązanie się ze specyficznymi receptorami w różnych strukturach ośrodkowego układu nerwowego. Działając w ten sposób, wzmacniają hamowanie synaptyczne lub presynaptyczne osiągane przez kwas gamma-aminomasłowy lub bezpośrednio wpływają na mechanizmy odpowiedzialne za	Kontrola stanu padaczkowego u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt od 1 miesiąca życia. Premedykacja przed zabiegiem stomatologicznym lub przedoperacyjną, lub przed mniejszymi inwazyjnymi badaniami diagnostycznymi, np. bronchoskopia, arteriografia, endoskopia u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych.	Dawkowanie i czas trwania leczenia należy określić dla każdego chorego indywidualnie. Należy stosować najniższą skuteczną dawkę w możliwie najkrótszym czasie. Ryzyko zespołu odstawienia i zjawiska „z odbicia” jest większe po nagłym odstawieniu produktu; dlatego u wszystkich chorych produkt należy odstawiać stopniowo. Lek można podawać dożylnie lub domięśniowo, preferowana jest jednak droga dożylna. Należy zachować	Najczęściej występujące działania niepożądane (często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$) to: uspokojenie (ICD-10 R40.0), senność (ICD-10 R40.0), ataksja (ICD-10 R27.0), zawroty głowy (ICD-10 R42), dezorientacja (ICD-10 R41.0), depresja (ICD-10 F32.9), osłabienie mięśni (ICD-10 M62.8), zmęczenie (ICD-10 R53), osłabienie (ICD-10 R53), ujawnienie depresji (ICD-10 F32.9).

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Najczęstsze działania niepożądane
		wyzwalanie potencjałów czynnościowych.	Leczenie ostrych stanów lękowych, ostrego pobudzenia lub ostrej manii u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych.	ostrożność podając produkt, aby uniknąć wstrzyknięcia dotętniczego lub do małych żył. Wchłanianie z miejsca wstrzyknięcia jest znacznie wolniejsze w przypadku podania domięśniowego, a podobną szybkość działania można uzyskać po doustnym podaniu tabletek z lorazepamem.	
Paracetamol, acetaminofen (np. Paracetamol Aflofarm®) Kod ATC: N 02 BE 01 Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, anilidy (lek nieobjęty finansowaniem w Polsce w żadnym wskazaniu)	Data rejestracji: 30 kwietnia 2004 r. Podmiot odpowiedzialny: Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o.	Paracetamol wykazuje działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe oraz niewielką aktywność przeciwzapalną. Jest aktywnym metabolitem fenacetyny o znacznie mniejszej toksyczności. Paracetamol poprzez hamowanie cyklooksygenazy kwasu arachidonowego, hamuje syntezę prostaglandyn w ośrodkowym układzie nerwowym. Skutkiem tego działania jest zmniejszenie wrażliwości na działanie takich mediatorów jak kininy i serotonina, co powoduje podwyższenie progu bólowego. Zmniejszenie stężenia prostaglandyn w podwzgórzu odpowiedzialne jest za działanie przeciwgorączkowe paracetamolu. Paracetamol nie wpływa na agregację płytek krwi.	Gorączka, np. w przebiegu przeziębienia i grypy. Bóle różnego pochodzenia o małym i umiarkowanym nasileniu: ból głowy, ból zębów, ból związany z ząbkowaniem, ból po zabiegach stomatologicznych i chirurgicznych, ból mięśniowy, ból kostno-stawowy. Produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania u dzieci w wieku od 3 miesiąca życia do 12 lat.	Dawkowanie paracetamolu u dzieci należy dostosować do masy ciała – zazwyczaj stosuje się jednorazowo od 10 do 15 mg/kg masy ciała. W praktyce, u dzieci w wieku od 3 do 12 miesięcy zazwyczaj stosuje się od 2,5 do 5 ml leku (co odpowiada 60 do 120 mg paracetamolu), u dzieci od 1 do 6 lat – od 5 do 10 ml (120 do 240 mg), a u dzieci w wieku od 6 do 12 lat – od 10 do 20 ml (240 do 480 mg paracetamolu). Preparat można podawać nie częściej niż co 4 godziny, przy czym maksymalna liczba dawek wynosi 4 na dobę. Nie należy przekraczać całkowitej dawki 60 mg/kg	Nie odnotowano działań niepożądanych raportowanych bardzo często: $\geq 1/10$, często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$ lub niezbyt często: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$. W ChPL wymieniano jedynie nieliczne działania niepożądane występujące rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) lub bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Najczęstsze działania niepożądane
				masy ciała w ciągu 24 godzin. W przypadku dzieci poniżej 2. roku życia decyzję o zastosowaniu paracetamolu powinien podjąć lekarz. Jeśli konieczne jest podawanie leku przez okres dłuższy niż 3 dni (lub dłużej niż 2 dni w przypadku objawów przeziębienia), wskazana jest konsultacja lekarska. Podanie doustne.	
Pregabalina (np. Lyrica®) Kod ATC: N 02 BF 02 Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbólowe, inne leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe	Data rejestracji: 06.07.2004 r. Podmiot odpowiedzialny: Upjohn EESV	Aktywna substancja pregabalina to pochodna kwasu gamma-aminomasłowego (GABA). Pregabalina wiąże się z pomocniczą podjednostką otwieranego poprzez zmianę napięcia błonowego kanału wapniowego w ośrodkowym układzie nerwowym.	U dorosłych chorych w leczeniu bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego, padaczki (leczenie skojarzone napadów częściowych), uogólnionych zaburzeń lękowych.	Dawka u dorosłych wynosi od 150 mg do 600 mg na dobę, podawana w dwóch lub trzech dawkach podzielonych. Lek w postaci kapsułek doustnych. <u>Nie podano dawkowania w populacji pediatrycznej z uwagi na brak zalecenia co do stosowania tego leku w tej grupie chorych.</u>	Najczęściej (bardzo często: $\geq 1/10$ lub często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$) występujące działania niepożądane to: zawroty głowy (ICD-10 R42), senność (ICD-10 R40.0), bóle głowy (ICD-10 R51), nieostre widzenie (ICD-10 H53.8), podwójne widzenie (ICD-10 H53.2), nudności (ICD-10 R11), wymioty (ICD-10 R11), zaparcia (ICD-10 K59.0), biegunka (ICD-10 R19.7), wzdęcia (ICD-10 R14), suchość błony śluzowej jamy ustnej (ICD-10 R68.2), zwiększenie apetytu (ICD-10 R63.5), zaburzenia erekcji (ICD-10 N48.4), zmęczenie (ICD-10 R53), obrzęki obwodowe

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Najczęstsze działania niepożądane
					(ICD-10 R60.0), zaburzenia chodu (ICD-10 R26.9), upadki (ICD-10 W19), uczucie upojenia alkoholowego (ICD-10 R44.8), nietypowe samopoczucie (ICD-10 R53.8), zwiększenie masy ciała (ICD-10 E66.9).
Tizanidyna (Tizanor®) Kod ATC: M 03 BX 02 Grupa farmakoterapeutyczna: leki ośrodkowo zwiotczające mięśnie, inne leki działające ośrodkowo	Data rejestracji: 12.05.2010 r. Podmiot odpowiedzialny: Orion Corporation	Tyzanidyna jest działającym ośrodkowo lekiem zwiotczającym mięśnie szkieletowe. Głównym miejscem jej działania jest rdzeń kręgowy, gdzie hamuje uwalnianie aminokwasów pobudzających receptory N-metylo-D-asparagianu poprzez stymulację presynaptycznych receptorów alfa-2. Zahamowanie odpowiedzialnego za nadmierne napięcie mięśni przewodnictwa sygnałów polisynaptycznych na poziomie rdzeniowych neuronów wstawkowych prowadzi do zmniejszenia wzmożonego napięcia mięśni. Poza właściwościami zwiotczającymi mięśnie, tyzanidyna wywiera również umiarkowane, ośrodkowe działanie przeciwbólowe. Tyzanidyna jest skuteczna zarówno w ostrych bolesnych skurczach mięśni, jak i w przewlekłej spastyczności pochodzenia rdzeniowego lub mózgowego. Tyzanidyna zmniejsza opór mięśni towarzyszący ruchom biernym,	Zwiększone napięcie mięśni w chorobach neurologicznych np. stwardnieniu rozsianym, przewlekłych chorobach rdzenia kręgowego, chorobach zwyrodnieniowych rdzenia kręgowego, w następstwie udaru mózgu oraz w mózgowym porażeniu dziecięcym. Bolesne skurcze mięśni - związane ze statycznymi i czynnościowymi schorzeniami kręgosłupa (zespoły szyjne i lędźwiowe) – w następstwie zabiegu chirurgicznego, np. przepukliny jądra miażdżystego lub zapalenia stawu biodrowego.	Z uwagi na wąski indeks terapeutyczny oraz dużą zmiennością międzyosobniczą pod względem stężenia tyzanidyny w osoczu, ważne jest dostosowywanie dawki do potrzeb chorego. Mała dawka początkowa wynosząca 2 mg trzy razy na dobę może zminimalizować ryzyko działań niepożądanych. Dawkę należy ostrożnie zwiększać dostosowując ją do indywidualnych potrzeb.	Najczęściej (bardzo często: $\geq 1/10$ lub często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$) występujące działania niepożądane to: bezsenność (ICD-10 G47.0), zaburzenia snu (ICD-10 G47), senność (ICD-10 R40.0), zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego (ICD-10 H81.4), niedociśnienie tętnicze (ICD-10 I95.2), zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi (ICD-10 I95.9), nudności (ICD-10 R11), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (ICD-10 K92.9), suchość błony śluzowej jamy ustnej (ICD-10 R68.2), osłabienie mięśni (ICD-10 M62), zmęczenie (ICD-10 R53), zwiększenie aktywności aminotransferaz (ICD-10 R74).

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Najczęstsze działania niepożądane
		zmniejsza wzmożone napięcie mięśni i klonus, a także może zwiększyć siłę mięśni zależną od woli.	<u>Produkt nie jest zalecany do podawania u osób poniżej 18. roku życia z uwagi na ograniczone dane.</u>		
Zonisamid (Zonegran®) Kod ATC: N 03 AX 15 Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe	Data rejestracji: 10.03.2005 r. Podmiot odpowiedzialny: Amdipharm Limited	Zonisamid jest pochodną benzizoksazolu. Jest to lek o działaniu przeciwpadaczkowym wykazujący słabą aktywność anhidrazy węglanowej w warunkach in vitro. Struktura chemiczna leku nie wykazuje podobieństwa do struktury innych leków przeciwpadaczkowych. Mechanizm działania nie został w pełni wyjaśniony, niemniej jednak uważa się, że zonisamid działa na zależne od potencjału elektrycznego kanały sodowe oraz wapniowe, powodując przerwanie wyładowań neuronalnych i ograniczając rozprzestrzenianie wyładowań napadowych oraz przerywając następczą aktywność padaczkową. Zonisamid wykazuje również działanie modulacyjne na proces hamowania neuronalnego w układzie GABA-ergicznym.	Jest wskazany: w leczeniu wspomagającym napadów częściowych, z uogólnionymi napadami wtórnymi lub bez uogólnionych napadów wtórnych, u dorosłych, młodzieży oraz dzieci w wieku 6 lat i starszych; w monoterapii, jako leczenie napadów częściowych, z uogólnionymi napadami wtórnymi lub bez uogólnionych napadów wtórnych, u dorosłych z nowo rozpoznaną padaczką.	U dzieci w wieku 6 lat i starszych należy dołączyć do aktualnie stosowanego leczenia. U dorosłych Zonegran można przyjmować w monoterapii lub jako uzupełnienie aktualnie stosowanego leczenia. Dawkę należy dostosować w oparciu o uzyskany efekt kliniczny. U niektórych chorych, szczególnie jeżeli nie stosowano u nich wcześniej leków indukujących CYP3A4, odpowiedź kliniczną można uzyskać stosując mniejsze dawki. Jeśli konieczne jest przerwanie leczenia, lek należy odstawiać stopniowo.	Ze względu na mnogość zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często i często, poniżej przedstawiono jedynie zdarzenia raportowane bardzo często (≥1/10): jadłowstręt (ICD-10 R63.0), pobudzenie (ICD-10 R45.1), drażliwość (ICD-10 R45.4), stany splątania (ICD-10 R41.0), depresja (ICD-10 F32.9), ataksja (ICD-10 R27.0), zawroty głowy (ICD-10 R42), zaburzenia pamięci (ICD-10 R41.3), senność (ICD-10 R40.0), podwójne widzenie (ICD-10 H53.2), zmniejszenie stężenia wodorowęglanów (ICD-10 R79.89).

*opisano dawkowanie dla analizowanego wskazania

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Amitriptylinum VP®, ChPL Baclofen Polpharma®, ChPL Frisium 10®, ChPL Lorabex®, ChPL Midanium®, ChPL Paracetamol Aflofarm®, ChPL Tizanor®, ChPL Zonegran®, strony internetowej rejestrów produktów leczniczych <http://pub.rejestrwymedyczne.csioz.gov.pl/>

6. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

Ze względu na dynamiczny i wieloobjawowy przebieg CLN2 konieczne jest stosowanie wystandaryzowanych narzędzi umożliwiających obiektywną ocenę stanu klinicznego chorych oraz efektów terapii. Jednym z takich narzędzi jest skala MLVS CLN2, będąca łączną oceną czterech kluczowych domen funkcjonalnych: poruszania się, zdolności językowych, funkcji wzrokowych oraz częstości napadów padaczkowych. Skala MLVS została opracowana na podstawie skali hamburskiej i stosowana była w badaniach obserwacyjnych dotyczących naturalnego przebiegu choroby [Steinfeld 2002, Worgall 2007, Nickel 2018].

W badaniach klinicznych oceniających skuteczność cerliponazy alfa zastosowano zmodyfikowaną wersję powyższego narzędzia, tj. skalę ML CLN2, ograniczoną do dwóch najistotniejszych domen – funkcji motorycznych i językowych – które ulegają najszybszemu pogorszeniu w przebiegu choroby. Skala ta została opracowana w celu zapewnienia spójności ocen w międzynarodowych badaniach klinicznych oraz zwiększenia powtarzalności pomiarów między ośrodkami. ML CLN2 została uznana przez instytucje oceniające technologię medyczną za adekwatne narzędzie do oceny skuteczności leczenia w populacji chorych na CLN2 [EMA 2017, NICE 2024].



W celu bardziej szczegółowej oceny wybranych objawów choroby, takich jak zaburzenia ruchowe czy napady padaczkowe, możliwe jest zastosowanie dodatkowych narzędzi pomiarowych. Do najczęściej wykorzystywanych należą Ujednoliconą Skala Oceny Choroby Battena (UBDRS), umożliwiającą kompleksową ocenę stanu neurologicznego, poznawczego i behawioralnego, oraz Skala Nieprawidłowych Ruchów Mimowolnych (AIMS), wykorzystywana w ocenie zaburzeń ruchu o charakterze mimowolnym. Mimo dostępności alternatywnych metod oceny, skala ML CLN2 pozostaje wystarczająca do uchwycenia efektów terapeutycznych leczenia cerliponazą alfa w badaniach klinicznych i praktyce oceny technologii medycznych [EMA 2017, NICE 2024].

W ramach analizy klinicznej dla cerliponazy alfa w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

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

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic z porównywaną technologią (np. w zakresie wpływu na jakość życia) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniem AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest

wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale również oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dichotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

7. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia 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* [Rozporządzenie MZ 2023].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

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

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

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, jak również z uwagi na szybko postępujący charakter choroby i wczesną śmiertelność, przeprowadzanie badań klinicznych z grupą kontrolną placebo, jest utrudnione oraz wysoce nieetyczne. Również ze strony rodziców/opiekunów chorego dziecka, znacznie bardziej pożądanym jest jak najszybsze wdrożenie,

nawet potencjalnie skutecznej terapii, tak aby zapewnić choremu szansę na uzyskanie poprawy klinicznej. 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 odnośnie nasilenia objawów, stopnia zaawansowania choroby czy wieku. 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 grupy chorych, jako wystarczające do wnioskowania na temat skuteczności oraz bezpieczeństwa leku w danej populacji [Augustine 2013]. Ponadto dostępność danych dotyczących naturalnego przebiegu choroby oraz przewidywalny charakter jej postępu umożliwiły zastosowanie dopasowanej grupy historycznej jako kontrolnej w celu zastąpienia randomizowanego badania kontrolowanego, którego przeprowadzenie nie było możliwe. W związku z powyższym, należy przyjąć, iż do oceny wnioskowanej interwencji w populacji docelowej właściwym będzie włączanie wszystkich dostępnych danych, a brak badań randomizowanych z grupą kontrolną placebo nie powinien stanowić istotnego ograniczenia dla ostatecznej oceny leku.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

7.1. Kierunki analiz – PICOS

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy *ChPL BRINEURA®*, wytycznych klinicznych i aktualną praktykę kliniczną w Polsce, zdefiniowano schemat PICOS (opisany w tabeli poniżej) określających ramy dalszych analiz i wskazujący ich zakres.

Tabela 16.
Schemat PICOS

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Chorzy z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2. Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami <i>ChPL</i>¹⁴ <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 BRINEURA®</i>.	Inna niż wymieniona.
Komparatory	BSC ¹⁵ rozumiane jako brak leczenia przyczynowego skierowanego na mechanizm CLN2.	Niezgodny z założeniem
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 MRI¹⁶); - ocena przeżycia chorych; - jakość życia (wyniki kwestionariuszy PedsQL, CLN2 QoL, EQ-5D-5L); - ocena etapu rozwojowego (wynik zrewidowanego testu Denver); - profil bezpieczeństwa.	Niezgodne z założeniami

¹⁴ Charakterystyka Produktu Leczniczego

¹⁵ najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna

¹⁶ rezonans magnetyczny

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków ¹⁷ , 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 ¹⁸).	
	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.
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.

¹⁷ nie włączano opisów serii przypadków (publikacji, w których przedstawiono wyniki dla poszczególnych chorych)

¹⁸ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 17.

Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego 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.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3.
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6.
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 3.7 i 5.

8. Spis tabel

Tabela 1. Porównanie skali Hamburskiej oraz skali Weill Cornell	17
Tabela 2. Porównanie oryginalnej skali Hamburskiej oraz skali ML CLN2 (modyfikacja skali Hamburskiej)	19
Tabela 3. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia CLN2.....	27
Tabela 4. Sposób finansowania w Polsce opcji terapeutycznych wymienionych w wytycznych klinicznych w leczeniu chorych na CLN2	41
Tabela 5. Stany zdrowotne odpowiadające ocenie w skali ML CLN2.....	62
	63
	64
Tabela 8. Oszacowanie średniej liczby rodzeństwa chorych na CLN2.....	65
	66
Tabela 10. Charakterystyka produktu leczniczego BRINEURA®	67
Tabela 11. Charakterystyka rekomendacji, stanowisk i opinii finansowych wydanych przez AOTMiT dla cerliponazy alfa w leczeniu lipofuscynozy neuronalnej typu 2	73
Tabela 12. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje.....	78
Tabela 13. Charakterystyka komparatorów – przykładowe leki wchodzące w skład BSC (część 1).....	87
Tabela 14. Charakterystyka komparatorów – przykładowe leki wchodzące w skład BSC (część 2).....	96

Tabela 15. Charakterystyka komparatorów – przykładowe leki wchodzące w skład BSC (część 3).....	104
Tabela 16. Schemat PICOS	118
Tabela 17. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem</i> <i>MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	120

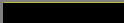
9. Spis rysunków

Rysunek 1. Naturalny przebieg CLN2.....	14
Rysunek 2. Określenie stanów zdrowotnych w przebiegu CLN2	62

10. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016
Augustine 2013	Augustine E.F., Adams, H.R. Mink J.W., Clinical trials in rare disease: Challenges and opportunities, Journal of Child Neurology 2013, 28(9), 1142–1150
AWTTC 2024	All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. Our Committees https://awttc.nhs.wales/about-us1/our-committees/#AWMSG (data dostępu: 07.05.2026 r.)
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
Chang 2011	Chang M., Cooper J., Davidson Bea. CLN2. In: Mole S, Williams R, Goebel H, editors. The Neuronal Ceroid Lipofuscinoses (Batten Disease): Oxford University Press 2011, p. 80-109.
ChPL Absenor®	Charakterystyka produktu leczniczego Absenor®
ChPL Agastin®	Charakterystyka produktu leczniczego Agastin®
ChPL Akineton®	Charakterystyka produktu leczniczego Akineton®
ChPL Amitriptylinum VP®	Charakterystyka produktu leczniczego Amitriptylinum VP®
ChPL Aspulmo®	Charakterystyka produktu leczniczego Aspulmo®
ChPL Atrodil®	Charakterystyka produktu leczniczego Atrodil®
ChPL Baclofen Polpharma®	Charakterystyka produktu leczniczego Baclofen Polpharma®
ChPL Botox®	Charakterystyka produktu leczniczego Botox®
ChPL BRINEURA®	Charakterystyka produktu leczniczego Brineura®
ChPL Buccolam®	Charakterystyka produktu leczniczego Buccolam®
ChPL Cezarius®	Charakterystyka produktu leczniczego Cezarius®
ChPL Clonazepamum TZF®	Charakterystyka produktu leczniczego Clonazepamum TZF®
ChPL Convulex®	Charakterystyka produktu leczniczego Convulex®
ChPL Depakine Chrono®	Charakterystyka produktu leczniczego Depakine Chrono®
ChPL Eptirigine®	Charakterystyka produktu leczniczego Eptirigine®
ChPL Etopro®	Charakterystyka produktu leczniczego Etopro®
ChPL Fevarin®	Charakterystyka produktu leczniczego Fevarin®

Referencja	Opis bibliograficzny
<i>ChPL Fluoxetin Polpharma®</i>	Charakterystyka produktu leczniczego Fluoxetin Polpharma®
<i>ChPL Frisium 10®</i>	Charakterystyka produktu leczniczego Frisium®
<i>ChPL Gabapentin Teva®</i>	Charakterystyka produktu leczniczego Gabapentin Teva®
<i>ChPL Ibuprofen Hasco®</i>	Charakterystyka produktu leczniczego Ibuprofen Hasco®
<i>ChPL Iporel®</i>	Charakterystyka produktu leczniczego Iporel®
<i>ChPL Lorabex®</i>	Charakterystyka produktu leczniczego Lorabex®
<i>ChPL Luminalum®</i>	Charakterystyka produktu leczniczego Luminalum®
<i>ChPL Lyrica®</i>	Charakterystyka produktu leczniczego Lyrica®
<i>ChPL Madopar®</i>	Charakterystyka produktu leczniczego Madopar®
<i>ChPL Melatonina Biofarm®</i>	Charakterystyka produktu leczniczego Melatonina Biofarm®
<i>ChPL Methadone hydrochloride Molteni®</i>	Charakterystyka produktu leczniczego Methadone hydrochloride Molteni®
<i>ChPL Morphini sulfas WZF®</i>	Charakterystyka Produktu leczniczego Morphini sulfas WZF®
<i>ChPL Orizon®</i>	Charakterystyka produktu leczniczego Orizon®
<i>ChPL Paracetamol Aflofarm®</i>	Charakterystyka produktu leczniczego Paracetamol Aflofarm®
<i>ChPL Petinimid®</i>	Charakterystyka produktu leczniczego Petinimid®
<i>ChPL Phenytoinum WZF®</i>	Charakterystyka produktu leczniczego Phenytoinum WZF®
<i>ChPL Pulmozyme®</i>	Charakterystyka produktu leczniczego Pulmozyme®
<i>ChPL Relsed®</i>	Charakterystyka produktu leczniczego Relsed®
<i>ChPL Sativex®</i>	Charakterystyka produktu leczniczego Sativex®
<i>ChPL Scopolan®</i>	Charakterystyka produktu leczniczego Scopolan®
<i>ChPL Seebri Breezhaler®</i>	Charakterystyka produktu leczniczego Seebri Breezhaler®
<i>ChPL Tizanor®</i>	Charakterystyka produktu leczniczego Tizanor®
<i>ChPL Zoloft®</i>	Charakterystyka produktu leczniczego Zoloft®
<i>ChPL Zonegran®</i>	Charakterystyka produktu leczniczego Zonegran®
<i>Dyke 2013</i>	Dyke J.P., Sondhi D., Voss H.U. i in., Assessment of disease severity in late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis using multiparametric mr imaging, American Journal of Neuroradiology 2013, 34(4), 884–889.
<i>EMA 2017</i>	European Medicines Agency, Assessment report Brineura®, International non-proprietary name: cerliponase alfa, Procedure No. EMEA/H/C/004065/0000, 21 April 2017
<i>EMA 2022</i>	European Medicines Agency, List of nationally authorised medicinal products, Active substance: hydromorphone, Procedure No.: PSUSA/00001686/202111, 21 July 2022
<i>FDA 2017</i>	Food and Drug Administration, Statistical Review and Evaluation Brineura (cerliponase alfa) Injection, 2017

Referencja	Opis bibliograficzny
<i>Fietz 2016</i>	Fietz M., AISayed M., Burke D. i in., Diagnosis of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2 disease): Expert recommendations for early detection and laboratory diagnosis, <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> 2016, 119(1–2), 160–167
<i>Frazier 2014</i>	Frazier, M, Batten Disease Support and Research Association. Batten Family Voices:2014 BDSRA Needs Assessment. 2014.
<i>Gardner 2019</i>	Gardner E., Bailey M., Schulz A. i in., Mutation update: Review of <i>TPP1</i> gene variants associated with neuronal ceroid lipofuscinosis CLN2 disease, <i>Human Mutation</i> 2019, 40(11), 1924–1938
<i>Glascoe 1992</i>	Glascoe F.P., Byrne K.E., Ashford L.G. i in., Accuracy of the Denver-II in developmental screening, <i>Pediatrics</i> 1992, 89(6 Pt 2), 1221–1225
<i>Higgins 2024</i>	Higgins J.P.T., Thomas J., Chandler J., i in., <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5</i> . Cochrane, 2024 https://training.cochrane.org/handbook/current (data dostępu: 07.05.2026 r.)
<i>Höglinger 2024</i>	Höglinger, G., Bähr, M., Becktepe, J., i in. Diagnosis and treatment of Parkinson's disease (Guideline of the german society for neurology). <i>Neurological Research and Practice</i> 2024, 6(1), 30.
	
<i>Klasyfikacja ICD</i>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, https://rsk3.ezdrowie.gov.pl/resource/structure/icd10/00CD10/012?url%3DaHR0cHM6Ly9yc2szLmV6ZHJvd2llmdvdi5wbC9yZXNvdXJjZS9zdHJ1Y3R1cmUvaWNkMTAvMDBDRDEw (data dostępu: 07.05.2026 r.)
<i>Kohlschütter 2019</i>	Kohlschütter A., Schulz A., Bartsch U., Storch S., Current and emerging treatment strategies for neuronal ceroid lipofuscinoses, <i>CNS Drugs</i> 2019, 33(4), 315–325
<i>Lehwald 2016</i>	Lehwald L.M., Pappa R., Steward S., De Los Reyes E., Neuronal ceroid lipofuscinosis and associated sleep abnormalities, <i>Pediatric Neurology</i> 2016, 59, 30–35
<i>Löbel 2016</i>	Löbel 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>American Journal of Neuroradiology</i> , 2016, 37(10), 1938–1943
<i>Magazyn Recepta 2023</i>	Magazyn Recepta. O wykorzystaniu wodzianu chloralu w recepturze aptecznej. 2023. https://magazyn-recepta.pl/wodzian-chloralu/ (data dostępu: 07.05.2026 r.)
<i>MedExpress 2020</i>	MedExpress. <i>Medyczna Racja Stanu – choroby rzadkie</i> . MedExpress.pl, 26 marca 2020., https://www.medexpress.pl/pacjent/medyczna-racja-stanu-choroby-rzadkie-2-77819/
<i>Mole 2015</i>	Mole, S.E., Cotman, S.L., Genetics of the neuronal ceroid lipofuscinoses (Batten disease). <i>Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease</i> 2015, 1852(10), 2237–2241
<i>Moore 2008</i>	Moore S.J., Buckley D.J., MacMillan A. i in., The clinical and genetic epidemiology of neuronal ceroid lipofuscinosis in Newfoundland, <i>Clin Genet</i> 2008, 74, 213–222
<i>NICE 2017</i>	National Institute for Health and Care Excellence Parkinson's disease in adults. NICE guideline NG71. Published: 19 July 2017.
<i>NICE 2024</i>	NICE, Highly specialised technology evaluation, Cerliponase alfa for the treatment of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2) [ID6145] 2024
<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>The Lancet Child & Adolescent Health</i> 2018, 2(8), 582–590
<i>Nordt 2014</i>	Nordt, S. P., Rangan, C., Hardmaslani, M., i in. Pediatric chloral hydrate poisonings and death following outpatient procedural sedation. <i>Journal of Medical Toxicology</i> 2014, 10(2), 219–222.

Referencja	Opis bibliograficzny
<i>Obwieszczenie MZ</i>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2026 r.
<i>Raat 2007</i>	Raat, H., Landgraf, J. M., Oostenbrink, R., i in. Reliability and validity of the Infant and Toddler Quality of Life Questionnaire (Itqol) in a general population and respiratory disease sample. <i>Quality of Life Research</i> 2007, 16(3), 445–460.
<i>Rozporządzenie MZ 2023</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>Rozporządzenie MZ 2013</i>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, Dz.U.2016.357 t.j.
<i>Schulz 2013</i>	Schulz A., Kohlschütter A., Mink J. i in., NCL diseases – Clinical perspectives, <i>Biochimica Et Biophysica Acta</i> 2013, 1832(11), 1801–1806
<i>Schulz 2020</i>	Schulz A., Jain M., Butt T. i in., The Challenges of Living with and Caring for a Child or Children Affected by Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Type 2 Disease: In-Depth Family Surveys in the United Kingdom and Germany, <i>J. inborn errors metab. screen.</i> 2020, 8(e20190013)
<i>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>The Lancet Neurology</i> 2024, 23(1), 60–70.
<i>Sleat 1999</i>	Sleat, D. E., Gin, R. M., Sohar, I., i in. Mutational analysis of the defective protease in classic late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis, a neurodegenerative lysosomal storage disorder. <i>The American Journal of Human Genetics</i> , 1999, 64(6), 1511–1523.
<i>Steinfeld 2002</i>	Steinfeld R., Heim P., Von Gregory i in., Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: Quantitative description of the clinical course in patients with CLN2 mutations, <i>American Journal of Medical Genetics</i> 2002, 112(4), 347–354
<i>Ustawa 2011</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. 826, z późn. zm.).
<i>URPLW MiPB 2023</i>	Urzędowy Wykaz Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej według stanu na dzień 1 stycznia 2023 r. opublikowany w Dzienniku Urzędowym Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2023 r. (poz. 115).
<i>Varni 2003</i>	Varni J.W., Burwinkle T. M., Seid M., Skarr D., The pedsq ^l ™ 4. 0 as a pediatric population health measure: Feasibility, reliability, and validity, <i>Ambulatory Pediatrics</i> 2003, 3(6), 329–341
<i>Varni 2004</i>	Varni J.W., Sherman S.A., Burwinkle T.M. i in. The pedsq ^l ™ family impact module: Preliminary reliability and validity, <i>Health and Quality of Life Outcomes</i> 2004, 2(1), 55
<i>Williams 2006</i>	Williams R.E., Aberg L., Autti T. i in., Diagnosis of the neuronal ceroid lipofuscinoses: An update, <i>Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease</i> 2006, 1762(10), 865–872.
<i>Williams 2011</i>	Williams R.E, Appendix 1: NCL Incidence and Prevalence Data' in Mole S., Williams R., Goebel H. (editors), <i>The Neuronal Ceroid Lipofuscinoses (Batten Disease)</i> , Oxford 2011
<i>Worgall 2007</i>	Worgall S., Kekatpure M.V., Heier L. i in., Neurological deterioration in late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis, <i>Neurology</i> 2007, 69(6), 521–535

Referencja	Opis bibliograficzny
<i>Wyrwich 2018</i>	Wyrwich K.W., Schulz A., Nickel M. i in., An adapted clinical measurement tool for the key symptoms of cln2 disease, Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening 2018, 6, 232640981878838
<i>Zarządzenie 2025</i>	Zarządzenie Nr 10/2025/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 3 lutego 2025 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie, https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43480/Zarzadzenie-10_2025_DSOZ (data dostępu: 07.05.2026 r.)
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
<i>AOTMiT 2019</i>	Rekomendacja nr 32/2019 z dnia 14 maja 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Brineura (cerliponaza alfa) w ramach programu lekowego: Leczenie lipofuscynozy neuronalnej typu 2 (ICD-10: E75.4)
<i>AOTMiT 2019a</i>	Opinia nr 70/2019 z dnia 4 sierpnia 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Brineura (cerliponaza alfa) we wskazaniu: ceroidolipofuscynozę typu 2 (ICD-10: E75.4) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych
<i>AOTMiT 2019b</i>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 34/2019 z dnia 6 maja 2019 roku w sprawie oceny leku Brineura (cerliponaza alfa) w ramach programu lekowego Leczenie lipofuscynozy neuronalnej typu 2 (ICD-10: E75.4)"
<i>AOTMiT 2019c</i>	Opinia Rady Przejrzystości nr 274/2019 z dnia 2 września 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Brineura (cerliponaza alfa) we wskazaniu: ceroidolipofuscynozę typu 2 (ICD-10: E75.4)
<i>AWMSG 2017</i>	All Wales Medicines Strategy Group. Cerliponase alfa (Brineura®). Date of issue: 13/07/2017
<i>CDA-AMC 2025</i>	Canada's Drug Agency-fr. L'Agence des médicaments du Canada, Health Technology Review Cerliponase Alfa for Pediatric Patients With Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Type 2 Disease, Canadian Journal of Health Technologies, 2025, 5 (6), 1-50
<i>CADTH 2019</i>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Canadian Drug Expert Committee Recommendation. Cerliponase alfa (Brineura® — Bimarin Pharmaceutical [Canada] Inc.)
<i>G-BA 2022</i>	Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Cerliponase alfa - Neubewertung nach Fristablauf (Neuronale Ceroid-Lipofuszinose Typ 2) Vom 15. Dezember 2022
<i>HAS 2024</i>	Summary of Transparency Committee Opinion. Brineura (cerliponase alfa), Reassessment at the request of the TC 2024
<i>Mole 2021</i>	Mole S.E., Schulz A., Badoe E. i in., Guidelines on the diagnosis, clinical assessments, treatment and management for CLN2 disease patients, Orphanet J Rare Dis 2021, 16(185)
<i>NCPE 2019</i>	National Centre for Pharmacoeconomics, Cost-effectiveness of cerliponase alfa (Brineura®) for the treatment of patients with CLN2 disease, 2019, 1-7
<i>NCPE 2020</i>	National Centre for Pharmacoeconomics, Cerliponase alfa (Brineura®), https://www.ncpe.ie/cerliponase-alfa-brineura/ (data dostępu 07.05.2026 r.)
<i>NICE 2019</i>	National Institute for Health and Care Excellence, Cerliponase alfa for treating neuronal ceroid lipofuscinosis type 2. Highly specialised technologies guidance. Published: 27 November 2019.
<i>NICE 2023</i>	National Institute for Health and Care Excellence, Data collection agreement. Cerliponase alfa for treating neuronal ceroid lipofuscinosis type 2. Version 2.0 published March 2023.

Referencja	Opis bibliograficzny
<i>NICE 2025</i>	National Institute for Health and Care Excellence, Cerliponase alfa for treating neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (MA review of HST12) [ID6145]. In development. https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-hst10061 (data dostępu: 07.05.2026 r.)
<i>NICE 2026</i>	National Institute for Health and Care Excellence, Cerliponase alfa for treating neuronal ceroid lipofuscinosis type 2. Highly specialised technologies guidance. Published: 18 February 2026.
<i>Oxford EBM 2009</i>	University of Oxford. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009). https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009 (data dostępu: 07.05.2026 r.)
<i>PBAC 2023</i>	Life Saving Drugs Program (LSDP) 24-month Review Summary: Cerliponase alfa (Brineura®). Date last updated: 9 January 2023
<i>Sampaio 2023</i>	Sampaio L.P.B., Manreza M.L.G., Pessoa A. i in., Clinical management and diagnosis of CLN2 disease: consensus of the Brazilian experts group, Neuropsiquiatr. 2023, 81, 284-295
<i>SMC 2020</i>	Scottish Medicines Consortium. Cerliponase alfa 150mg solution for infusion (Brineura®). SMC2286. 04 September 2020.
<i>SMC 2023</i>	Scottish Medicines Consortium. Cerliponase alfa 150mg solution for infusion (Brineura®). https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cerliponase-alfa-brineura-ultra-orphan-pathway-smc2286/ (data dostępu: 07.05.2026 r.)
<i>Williams 2017</i>	Williams R.E., Adams H.R., Blohm M. i in., Management Strategies for CLN2 Disease, Pediatr Neurol 2017, 69, 102-112