

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

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
Wersja 1.1

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

Przygotowano dla:
BioMarin International Limited

Warszawa 13.05.2026 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

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

Kapitał zakładowy:
5 000.00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

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

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

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	⊕ Koncepcja analizy; ⊕ Kontrola jakości;
[REDACTED]	⊕ Kontrola jakości; ⊕ Wnioski końcowe
[REDACTED]	⊕ Zdefiniowanie populacji; ⊕ Oszacowanie wielkości populacji docelowej; ⊕ Ocena kosztów; ⊕ Analiza wrażliwości ⊕ Aspekty etyczne i społeczne ⊕ Wnioski końcowe

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy BioMarin Europe Ltd., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	6
1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia.....	10
2. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	11
2.1. Metodyka analizy	11
2.2. Horyzont czasowy.....	12
2.3. Perspektywa	12
2.4. Scenariusze porównywane	13
2.5. Populacja.....	14
2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana	14
2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku.....	20
2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana.....	21
2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.....	21
2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją	24
2.5.6. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach	24
2.6. Analiza kosztów	25
2.6.1. Dawkowanie leku BRINEURA®	26
2.6.2. Koszt jednostkowy leku BRINEURA®	27
2.6.3. Koszt leku BRINEURA®	27
2.6.4. Pozostałe kategorie kosztowe	28
2.6.5. Modelowanie kosztów	28
2.7. Podsumowanie danych wejściowych	34
2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy	39

2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe	39
2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe.....	39
3. Analiza wrażliwości	41
4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń.....	45
5. Aspekty etyczne i społeczne	46
6. Ograniczenia.....	48
7. Podsumowanie i wnioski końcowe	50
8. Załączniki	53
8.1. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.....	53
8.2. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	54
9. Spis tabel	56
10. Spis rysunków	57
11. Bibliografia.....	58

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
AW	analiza wrażliwości
b/d	brak danych
BIA	ang. <i>budget impact analysis</i> – analiza wpływu na system ochrony zdrowia
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna
CER	cerliponaza alfa
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CLN2	ang. <i>ceroid lipofuscinosis type 2</i> – ceroidolipofuscynoza neuronalna typu 2
EKG	elektrokardiogram
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

Streszczenie

CEL I ZAKRES

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie konsekwencji finansowych wprowadzenia w polskim systemie opieki zdrowotnej leku BRINEURA® (cerliponaza alfa, CER), stosowanego w leczeniu chorych z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2 (CLN2).

Dokument składa się z analizy wpływu na budżet, analizy wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz zestawienia aspektów etycznych i społecznych.

METODYKA

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

Liczebność populacji docelowej określono na podstawie *danych od Ministra Zdrowia* (dotyczących liczby chorych z CLN2 leczonych w Polsce cerliponazą alfa), danych epidemiologicznych, danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) oraz wyników *Badania ankietowego* [REDACTED].

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Wynikiem analizy wpływu na budżet jest różnica pomiędzy tymi scenariuszami wyrażona inkrementalnymi wydatkami płatnika.

Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której cerliponaza alfa nie jest refundowana z budżetu płatnika publicznego. W scenariuszu tym, w leczeniu wnioskowanej populacji stosowany jest komparator, tj. najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. *best supportive care*), którego głównymi obszarami terapeutycznymi są leczenie objawów napadów padaczkowych, dystonii, mioklonii, spastyczności, bólu, zaburzeń funkcji wydzielniczych oraz zaburzeń oddychania, snu i odżywiania. W scenariuszu prognozowanym (nowym) analizowano sytuację, w której cerliponaza alfa, stosowana w leczeniu chorych z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2, będzie finansowana ze środków publicznych. Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej.

W analizie uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszt leku BRINEURA®, koszt podania leku BRINEURA® (koszt urządzenia podającego lek do komory mózgowej, koszt hospitalizacji w ramach podania leku), koszt stanów zdrowia, koszt monitorowania w programie lekowym, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszt symptomów związanych z CLN2 (napady padaczkowe, leczenie antyepileptyczne, ból, dystonia, mioklonie, zgłębnik do żywienia, utrata wzroku). Kategorie te są tożsame z kategoriami kosztowymi analizowanymi w *Analizie ekonomicznej*, która stanowi integralną część raportu oceny technologii medycznej.

Roczny koszt cerliponazy alfa, w przeliczeniu na jednego pacjenta, wynosi [REDACTED].

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (obejmującej perspektywę płatnika publicznego i pacjenta). Przyjęto 2-letni horyzont czasowy, rozpoczynający się w październiku 2026 r. Dla kluczowych danych wejściowych przeprowadzono analizę wrażliwości.

WYNIKI

Oszacowanie populacji

Wariant populacji	Liczebność w 1. roku analizy	Liczebność w 2. roku analizy
Prognozowana łączna liczba chorych w populacji docelowej		
Minimalny		
Prawdopodobny		
Maksymalny		
Prognozowana łączna liczba chorych leczonych z wykorzystaniem leku BRINEURA® w scenariuszu nowym		
Minimalny		
Prawdopodobny		
Maksymalny		

Prognozowane wydatki budżetowe

Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych cerliponazy alfa nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego.

Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy płatnika publicznego.

[illegible]

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku BRINEURA® (cerliponaza alfa) w leczeniu chorych z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2.

Bezpośrednią konsekwencją tej decyzji będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej w leczeniu chorych we wnioskowanej populacji. Cerliponaza alfa jest pierwszą terapią dedykowaną chorym na ceroidolipofuscynozę neuronalną typu 2. Jej zastosowanie związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi, obejmującymi poprawę funkcjonowania, jakości życia i ogólnego stanu zdrowotnego chorych. Obecnie praktyką kliniczną stosowaną w Polsce u chorych z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2 jest leczenie objawowe, wspomagające oraz paliatywne, szeroko rozumiane jako najlepsze

leczenie wspomagające. Terapia ta nie prowadzi do wyleczenia, utrzymania ani spowolnienia postępu choroby, a jedynie do złagodzenia występujących tymczasowo objawów, ze szczególnym nakierowaniem na objawy padaczkowe, objawy związane z mioklonią, spastycznością, dystonią i bólem, utratę funkcji motorycznych oraz problemy z przyjmowaniem pokarmów i konieczność aspiracji (gastrostomia). Powyższe informacje wskazują na wysoką, niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu chorych z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2.

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

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

Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych cerliponazy alfa nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego, jak również nastąpi wzrost łącznych wydatków płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

W analizie wskazano, że w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji leku BRINEURA® należy oczekiwać dużej korzyści zdrowotnej dla wąskiej grupy chorych, dlatego też finansowanie technologii jest etycznie i społecznie uzasadnione.

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

1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku BRINEURA® (cerliponaza alfa, CER) stosowanego w leczeniu chorych z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2 (CLN2). Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku BRINEURA® w przedstawionym wskazaniu.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń.

2. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

2.1. Metodyka analizy

1. Analizę wykonano w oparciu o *Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań, Wytyczne AOTMiT oraz Ustawę o refundacji*.
 2. Zdefiniowano populację docelową dla technologii wnioskowanej na podstawie *danych od Ministra Zdrowia*, wyników *Badania ankietowego*, danych epidemiologicznych oraz danych GUS.
 3. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji w kolejnych latach horyzontu czasowego, począwszy od października 2026 roku.
 4. Oszacowano rozpowszechnienie technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej oraz przeprowadzono prognozę rozpowszechnienia interwencji po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tej interwencji.
 5. Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej oszacowano koszty terapii technologii wnioskowanej oraz terapii najlepszym leczeniem wspomagającym.
 6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w latach ujętych w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku braku finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
 7. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
 8. Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym a wydatkami w scenariuszu istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne przyjmują wartości wyższe od zera, oznacza to dodatkowe obciążenia finansowe związane z podjęciem pozytywnej decyzji refundacyjnej.
-

9. W niniejszym dokumencie wyniki oraz wartości parametrów podawano najczęściej z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku, natomiast obliczenia wykonano na wartościach bez zaokrągleń (w celu uzyskania bardziej dokładnych wyników).
10. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla oszacowania populacji docelowej oraz kluczowych parametrów uwzględnianych w niniejszej analizie.

2.2. Horyzont czasowy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań oraz Wytycznymi AOTMiT* horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości refundacji bądź liczby leczonych chorych) oraz co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od października 2026 roku do końca września 2028 roku. Uzasadnieniem przyjęcia takiego horyzontu czasowego jest fakt, że wnioskowana technologia byłaby finansowana w ramach programu lekowego, który w sposób precyzyjny określa standard terapeutyczny. Ponadto w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej lek BRINEURA® byłby jedynym dostępnym standardem postępowania terapeutycznego w leczeniu wnioskowanej populacji docelowej. W tej sytuacji stabilizacja rynku nastąpić powinna w okresie 2 lat od wydania pozytywnej decyzji o refundacji.

Dodatkowo, zgodnie z *Ustawą o refundacji* pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata, co potwierdza zasadność przyjętego horyzontu czasowego analizy.

2.3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*, dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy wpływu na system ochrony zdrowia, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny¹)

- ⊕ oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

2.4. Scenariusze porównywane

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana zgodnie z *Wykazem leków refundowanych* nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego.

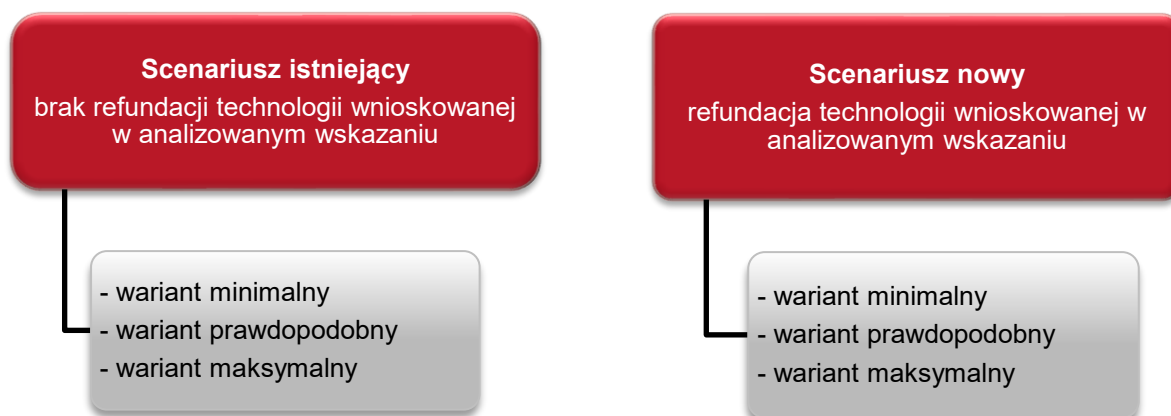
W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w leczeniu chorych z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2. W scenariuszu tym lek będzie dostępny w programie lekowym i wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w załączniku (rozdział 8.1.).

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty, zależne od szacowanej na kolejne lata wielkości populacji docelowej. Wpływ na budżet płatnika wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

Analizowane scenariusze (istniejący, nowy) oraz ich warianty (minimalny, prawdopodobny, maksymalny) przedstawiono na poniższym schemacie.

Rysunek 1.

Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na system ochrony zdrowia



2.5. Populacja

2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana

Populację badaną w analizie wpływu na budżet stanowią chorzy, u których oceniana technologia może być zastosowana. Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* BRINEURA® (*ChPL BRINEURA®*) produkt leczniczy BRINEURA® wskazany jest do stosowania u chorych z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2.

Oszacowanie w oparciu o dane epidemiologiczne

Parametry chorobowości (na 1 000 000 osób) oraz zachorowalności (na 100 000 żywych urodzeń) na ceroidolipofuscynozę neuronalną typu 2, nazywaną dawniej późnoniemowłą ceroidolipofuscynozą neuronalną (LINCL; ang. *Late Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis*), chorobą Jansky'ego-Bielschowsky'ego lub późnoniemowłą chorobą Battena, przedstawiono w literaturze. Dane epidemiologiczne, dotyczące populacji europejskiej lub światowej, zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Zestawienie parametrów epidemiologicznych CLN2

Parametr	Wartość parametru	Populacja	Źródło
Chorobowość CLN2 na 1 000 000 osób			
Średnia	0,31	Zjednoczonego Królestwa (N = 19)	Williams 2011
Średnia	0,65	Skandynawska* (N = 11) w latach 1976-1985	Uvebrant 1997
Minimalna	0,60		
Maksymalna	0,70		
Zachorowalność na CLN2 na 100 000 żywych urodzeń			
Średnia (CLN: 0,98 na 100 000 osobołat, CLN2: 29/124 urodzeń z CLN)	0,23	Włoska (N = 29) w latach 1992-2004	Santorelli 2013
Średnia (CLN: 13,6 na 100 000 osobołat, CLN2: 28/51 urodzeń z CLN)	0,125	Nowofundlandzka (N = 28) w latach 1971-2005	Moore 2008
Średnia	0,78	Zjednoczonego Królestwa	Williams 2011
Średnia	0,15	Portugalska w latach 1977-1990	Teixeira 2003

Parametr	Wartość parametru	Populacja	Źródło
Średnia	0,50	Holenderska (N = 32) w latach 1963-1990	<i>Taschner 1999</i>
Średnia	0,36	Włoska (N = 27) w latach 1974-1984	<i>Cardona 1995</i>
Średnia	0,46	Zachodnich Niemiec (N = 33) w latach 1968-1977	<i>Claussen 1992</i>

*Fińska (N = 3), szwedzka (N = 4), norweska (N = 3) i islandzka (N = 1)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Biorąc pod uwagę liczebność badanej populacji, metodologię badań oraz faworyzując nowsze dane, powyższe publikacje uznano za najbardziej wiarygodne spośród odnalezionych źródeł.

[REDACTED]

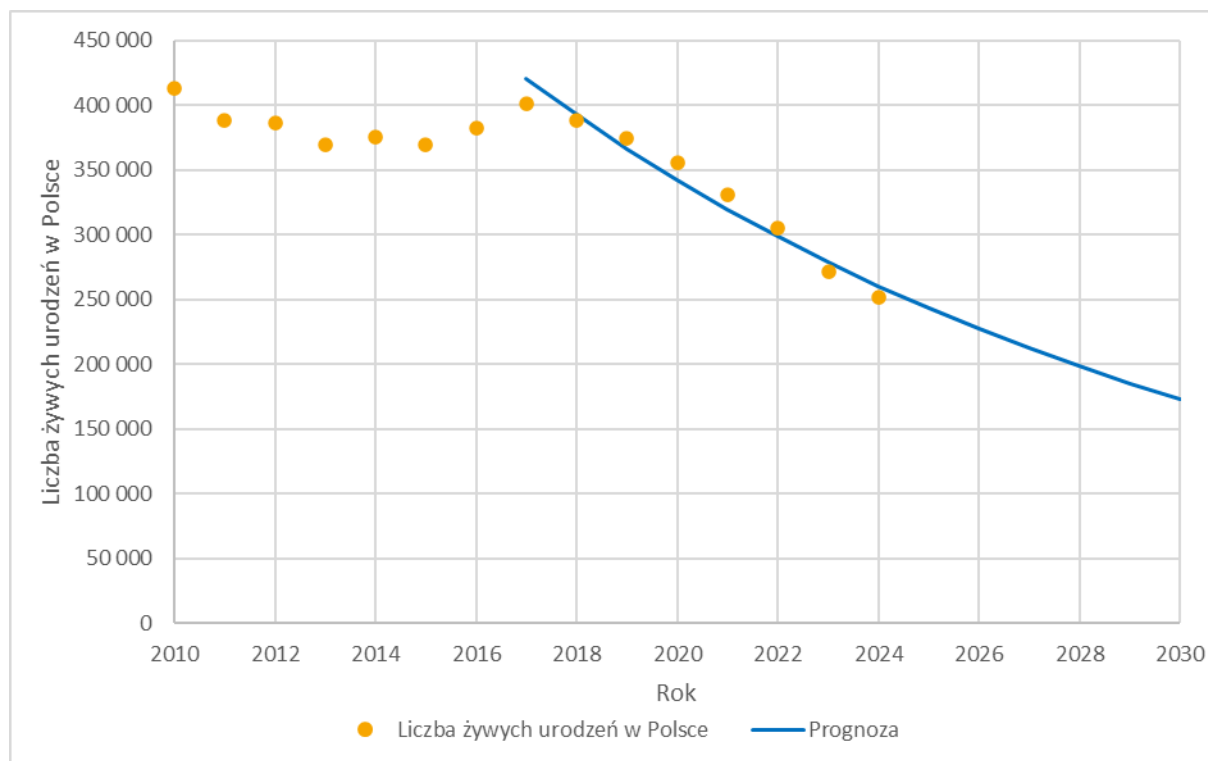
[REDACTED]

[REDACTED]

Następnie, w celu oszacowania liczby żywych urodzeń w Polsce wykorzystano dane GUS dotyczące liczby żywych urodzeń w latach 2010-2024 [GUS urodzenia 2025]. Na podstawie danych dla lat 2017-2024 przeprowadzono prognozę wykładniczą, na podstawie której przyjęto liczbę żywych urodzeń w 1. i 2. roku analizy (rok 2026 i 2027) jako równą ok. 227 tys. i ok. 212 tys.; podobne wartości uzyskano dla prognozy liniowej.

Rysunek 2.

Roczna liczba żywych urodzeń w Polsce oraz jej ekstrapolacja na lata 2023-2027



Biorąc pod uwagę liczebność populacji Polski prognozowanej przez GUS na 2025 rok, tj. 37 412 189 [GUS 2025], liczba chorych z CLN2 w Polsce wynosi, według przyjętych danych epidemiologicznych, [REDAKOWANE] w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym). Natomiast roczna liczba nowych przypadków CLN2 w Polsce w 1. oraz 2. roku analizy wynosi, według przyjętych danych epidemiologicznych, odpowiednio [REDAKOWANE] [REDAKOWANE] w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym). Podsumowanie populacji chorych z CLN2 oszacowanej w oparciu o dane epidemiologiczne przedstawiono poniżej.

Tabela 2.

Podsumowanie oszacowania, w oparciu o dane epidemiologiczne, populacji chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana

Wariant	Odsetek populacji	Obecna populacja	Źródło
minimalny	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
prawdopodobny			
maksymalny			
Wariant	Odsetek żywych urodzeń	Liczba chorych nowo zdiagnozowanych w 1. roku	Źródło
minimalny	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
prawdopodobny			
maksymalny			

Oszacowanie w oparciu o Dane od Ministra Zdrowia

Na podstawie *Danych od Ministra Zdrowia* oszacowano, że

Tabela 3.
Dane od Ministra Zdrowia – populacja CLN2

Parametr	Wartość parametru
Wskazanie ChPL	
Populacja wg dostępnych danych	
Populacja wg KK + emigracja zdrowotna	

Pomimo, że powyższe dane zostały potwierdzone w kwietniu 2024 roku przez Ministra Zdrowia, dane wykorzystane na podstawie AWA BRINEURA 2019 uznano za nieaktualne. Należy oczekiwać, że obecnie w Polsce diagnozuje się rocznie więcej przypadków oraz łączna populacja CLN2 jest większa niż ta w 2019 roku. Wynika to z faktu, że w ostatnich latach znacznie zwiększyła się świadomość na temat CLN2 w społeczeństwie, a diagnostyka chorych się poprawiła. Ponadto, dane NFZ, uwzględnione w AWA BRINEURA 2019, potwierdzają trend wzrostowy liczby pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: E75.4 w Polsce.

Założono zatem, że

[REDACTED]

Oszacowanie wykorzystane w niniejszej analizie

Pomimo tego, że liczebności polskich chorych z CLN2 określono na podstawie europejskich/międzynarodowych danych epidemiologicznych ([REDACTED]), wyniki tych badań mogą być jednak mało wiarygodne ze względu na uzależnienie wyników od badanej populacji (ma to szczególny wpływ na wiarygodność tych badań z uwagi na to, że CLN2 jest chorobą ultra-rzadką, co implikuje duży wpływ pojedynczych chorych na uzyskane wyniki), jak również metod stosowanych w tych badaniach. Ponadto dane z innych krajów mogą niedokładnie odzwierciedlać sytuację polską, między innymi ze względu na odmienny poziom diagnostyki w poszczególnych krajach, rozwój diagnostyki w czasie czy odmienny dostęp do lekarzy specjalistów, co rzutuje również na stan zdrowia chorych, średni wiek diagnozy oraz przeciętny czas życia chorych. Rzutuje to na wiarygodność oszacowanej obecnej populacji chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana. W kontekście oszacowania aktualnej liczebności populacji chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana oraz liczbę nowo zdiagnozowanych chorych, oszacowanie przeprowadzone w oparciu o dane uzyskane od Ministra Zdrowia uznano za najdokładniejsze, natomiast w analizie wrażliwości testowano wariant wykorzystujący dane epidemiologiczne oraz wariant opracowany na podstawie odpowiedzi ekspertów w *Badaniu ankietowym*.

Zatem, najbardziej prawdopodobna (minimalna, maksymalna) obecna liczebność populacji chorych z CLN2 w Polsce wynosi [REDACTED] natomiast liczba nowych przypadków najprawdopodobniej (minimalnie, maksymalnie) wynosi [REDACTED]. Na tej podstawie oszacowano wielkość populacji, w której wnioskowana technologia może być zastosowana, w 1. i 2. roku horyzontu czasowego i przedstawiono ją w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Oszacowanie wielkości populacji, w której technologia wnioskowana może być zastosowana

Wariant oszacowania	1. rok	2. rok
minimalny		
prawdopodobny		
maksymalny		

Należy podkreślić, że z uwagi na ultra-rzadkie wskazanie do stosowania leku BRINEURA®, niepewność związana z oszacowaniem populacji wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana, jest nieunikniona. Zmiany w diagnostyce CLN2, zmiany w zarządzaniu chorobą, jak również zmiany w świadomości społeczeństwa na temat tej choroby, mają duży wpływ na oszacowanie obecnej liczby chorych z CLN2. Ograniczenie wiarygodności oszacowanej liczebności populacji w niniejszej analizie jest zatem nieuniknione.

Uwzględniając całkowitą liczebność populacji chorych we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach oszacowano, że liczebność populacji, w której wnioskowana technologia może być stosowana w Polsce, wynosi [REDACTED] chorych, odpowiednio na koniec 1. i 2. roku.

2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zdefiniowano, zgodnie z przedłożonym wnioskiem refundacyjnym, jako chorych z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2. Populacja ta pokrywa się z populacją zdefiniowaną w *ChPL BRINEURA®*, a więc jest zbieżna z populacją chorych, u których technologia wnioskowana może być stosowana. Wielkość populacji w tym wskazaniu została już oszacowana w poprzednim rozdziale (Tabela 4.). Założono zatem, że wielkość populacji docelowej jest dokładnie taka sama jak populacji, w której technologia wnioskowana może być zastosowana.

Tabela 5.
Oszacowanie wielkości populacji docelowej w analizie podstawowej

Wariant oszacowania	1. rok	2. rok
minimalny		
prawdopodobny		
maksymalny		

W analizie podstawowej przyjęto także, że średni (SD) wiek wyjściowy chorych wynosi [REDACTED] lat, zgodnie z wynikami *Badania ankietowego*.

W analizie wrażliwości testowano scenariusz, w którym liczebność nowo zdiagnozowanych chorych w 1. i 2. roku analizy oszacowano na podstawie wyłącznie wyników *Badania ankietowego* oraz na podstawie danych epidemiologicznych (Tabela 2.). Populację docelową w tych scenariuszach przedstawiono poniżej.

Tabela 6.
Oszacowanie wielkości populacji docelowej w analizie wrażliwości – Badanie ankietowe

Wariant oszacowania	1. rok	2. rok
minimalny		
prawdopodobny		
maksymalny		

Tabela 7.
Oszacowanie wielkości populacji docelowej w analizie wrażliwości – dane epidemiologiczne

Wariant oszacowania	1. rok	2. rok
minimalny		
prawdopodobny		
maksymalny		

2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana

Cerliponaza alfa nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych. Od maja 2021 roku cerliponaza alfa znajduje się na liście leków niefinansowanych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) [RDTL 2021]. W związku z tym przyjęto, że wielkość populacji, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana, wynosi 0.

2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Udziały w rynku – populacja przebywająca w Polsce

W ramach *Badania ankietowego* przeprowadzonego wśród polskich ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych z CLN2 zapytano [REDACTED] o to, jaki odsetek chorych z CLN2 rozpocznie leczenie z wykorzystaniem leku BRINEURA® w przypadku jego refundacji.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W związku z powyższym przyjęto, że w scenariuszu nowym docelowe udziały leku BRINEURA[®] w populacji docelowej wyniosą, wśród chorych przebywających w Polsce:

[REDACTED]

[REDACTED]

² [REDACTED]

³ Średnia arytmetyczna z wartości

⁴ Średnia arytmetyczna z wartości

Udziały w rynku – populacja przebywająca obecnie za granicą

Udziały w rynku – podsumowanie

Uwzględniając udziały w rynku w scenariuszu nowym oraz wielkość populacji docelowej przebywającej w Polsce i za granicą (rozdział 2.5.2.) oszacowano średnie udziały rynkowe (Tabela 20.) oraz liczbę chorych leczonych technologią wnioskowaną, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.

Tabela 8.
Oszacowanie wielkości populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej

	Wielkość populacji	
	1. rok refundacji	2. rok refundacji
wariant minimalny		
wariant prawdopodobny		
wariant maksymalny		

Pozostałe udziały w populacji docelowej obejmie terapia BSC.

Tabela 9.
Oszacowanie wielkości populacji, w której będzie stosowane samo BSC w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej

	Wielkość populacji	
	1. rok refundacji	2. rok refundacji
wariant minimalny		

	Wielkość populacji	
	1. rok refundacji	2. rok refundacji
wariant prawdopodobny		
wariant maksymalny		

2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją

W przypadku braku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji leku BRINEURA®, nie będzie on finansowany przez płatnika publicznego w populacji docelowej.

2.5.6. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach

W tabeli poniżej przedstawiono wartości oszacowań populacyjnych wykonanych w niniejszej analizie wpływu na system ochrony zdrowia (opisanych w rozdziałach 2.5.1. - 2.5.5.).

Tabela 10.

Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Populacja	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	Podstawa prawna
Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana		art. 6 ust. 1 pkt 1 lit. a
Populacja docelowa, wskazana we wniosku		art. 6 ust. 1 pkt 1 lit. b
Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana	0	art. 6 ust. 1 pkt 1 lit. c
Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją		art. 6 ust. 1 pkt 2
Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją	0	art. 6 ust. 1 pkt 4

2.6. Analiza kosztów

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

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

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej*, struktury modelu otrzymanego od Wnioskodawcy oraz przestudiowaniu praktyki klinicznej leczenia (*Programu lekowego* oraz *Analizy problemu decyzyjnego*), w analizie wpływu na system ochrony zdrowia oceniano te same kategorie kosztów bezpośrednich medycznych, które zostały uwzględnione w *Analizie ekonomicznej*, tj.:

- ⊕ koszt leku BRINEURA®;
- ⊕ koszt podania leku BRINEURA® (koszt urządzenia podającego lek do komory mózgowej, koszt hospitalizacji w ramach podania leku);
- ⊕ koszt stanów zdrowia;
- ⊕ koszt monitorowania w programie lekowym (koszt kwalifikacji, koszt co 6-miesięczny, koszt co 3-miesięczny);
- ⊕ koszt leczenia zdarzeń niepożądanych;
- ⊕ koszt symptomów związanych z CLN2 (napady padaczkowe, leczenie antyepileptyczne, ból, dystonia, mioklonie, zglębnik do żywienia, utrata wzroku).

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

Ponieważ poszczególne kategorie kosztowe zostały scharakteryzowane i skalkulowane w ramach *Analizy ekonomicznej* w niniejszej analizie zaprezentowano jedynie koszt stosowania wnioskowanej technologii medycznej oraz modelowanie i podsumowanie kosztów.

2.6.1. Dawkowanie leku BRINEURA[®]

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

Tabela 11.
Dawkowanie leku BRINEURA[®] uwzględnione w analizie

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

W celu uwzględnienia dokładniejszego dawkowania leku w modelu przyjęto, że dawkowanie w danym cyklu odpowiada rozkładowi normalnemu wieku, ze średnią odpowiadającą wiekowi w modelu Markowa (początkowo [REDACTED]) oraz odchyleniu standardowym odpowiadającemu obecnej populacji chorych z CLN2 w Polsce (SD = [REDACTED]). W analizie wrażliwości przyjęto, że wiek chorych w danym cyklu jest stały, zgodnie z konstrukcją modelu Markowa [REDACTED]. Dawkowanie to było również stosowane w badaniach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej* oraz w innych analizach ekonomicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego *Analizy ekonomicznej*.

W analizie podstawowej przyjęto *compliance* dotyczący stosowania cerliponazy alfa równy [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] Zgodnie z raportem NICE 2026 wartość ta wynosi 99,74%, co odpowiada 776 na 778 planowanych dawek.

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

2.6.2. Koszt jednostkowy leku BRINEURA[®]

Obecnie lek BRINEURA[®] nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie finansowany w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1.

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

Poszczególne ceny leku zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

Tabela 12.
Ceny leku BRINEURA[®] uwzględnione w analizie (PLN)

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

2.6.3. Koszt leku BRINEURA[®]

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

Tabela 13.
Koszt leku BRINEURA[®] uwzględniony w analizie (PLN)

Substancja	Koszt CER	
	W 1. roku	W 2. roku
Cerliponaza alfa	[redacted]	

2.6.4. Pozostałe kategorie kosztowe

W obliczeniach analizy wpływu na budżet uwzględniono dokładnie te same kategorie kosztów oraz wykorzystano dokładnie takie same oszacowania kosztów jak w *Analizie ekonomicznej* – dokładny opis sposobu oszacowania kosztów znajduje się w rozdziale 6. *Analizy ekonomicznej*.

2.6.5. Modelowanie kosztów

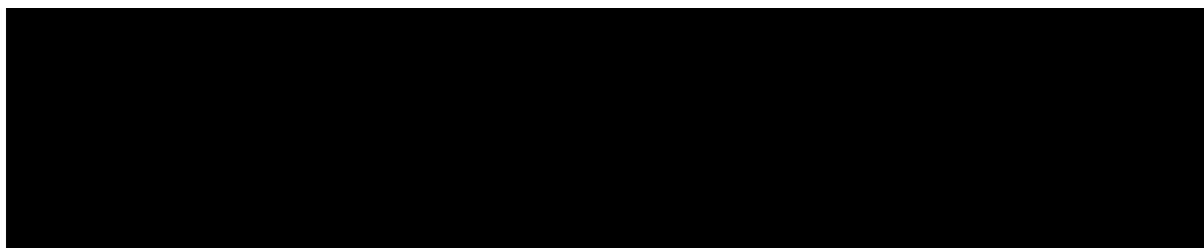
Koszty uwzględnione w niniejszym opracowaniu stanowią wynik przeprowadzonego w *Analizie ekonomicznej* modelowania z uwzględnieniem 2-letniego horyzontu czasowego. W analizie wpływu na system ochrony zdrowia założono:

- ⊕ zerową stopę dyskonta kosztów oraz
- ⊕ alternatywny wariant średniego wyjściowego rozkładu stanów zdrowia chorych oraz wyjściowego średniego wieku chorych,

w porównaniu do *Analizy ekonomicznej*, na której bazuje niniejsza analiza.

Włączanie chorych do leczenia

W analizie uwzględniono również fakt, że nie wszyscy chorzy⁵ rozpoczynają terapię jednocześnie a kwalifikacja do leczenia poszczególnymi terapiami odbywa się płynnie:



Natomiast dla populacji nowo zdiagnozowanej założono równomierne włączanie chorych do terapii docelowej w horyzoncie analizy; [redacted]

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

⁵ dotyczy początkowej populacji chorych

Przyjęto, że chorzy będą rozpoczynać terapię w 2-tygodniowych interwałach⁶. Zatem, w przypadku początkowej populacji chorych, biorąc pod uwagę, że chorzy leczeni aktualnie w Polsce / za granicą stanowią ok. [REDACTED] populacji początkowej (rozdział 2.5.1.), [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

W przypadku chorych nowo zdiagnozowanych w danym roku przyjęto, że kwalifikacja do leczenia poszczególnymi terapiami powinna odbywać się płynnie w czasie całego roku. W ten sposób około 3,83%⁷ rocznej populacji docelowej chorych rozpocznie leczenie wraz z rozpoczęciem horyzontu czasowego analizy, kolejne 3,83% populacji po upływie 2 tygodni itd. Ostatecznie, z uwagi, że rok horyzontu czasowego trwa około 52,18 tygodni, ostatnie 4,18%⁸ rocznej populacji (wśród nowo zdiagnozowanych chorych) rozpocznie leczenie po upływie 50 tygodni.

Choremu, który rozpocznie terapię wraz z rozpoczęciem pierwszego roku analizy przypisany zostanie koszt odpowiadający 2 latom leczenia w modelu ekonomicznym, przy czym w pierwszym roku analizy BIA przypisany zostanie koszt pierwszych 26 cykli terapii, w drugim roku koszt od 27 do 52 cyklu terapii w modelu. Z kolei choremu, który rozpocznie leczenie np. po 24 tygodniach (po 12 cyklach) od rozpoczęcia horyzontu czasowego, w pierwszym roku analizy BIA zostanie przyporządkowany koszt pierwszych 14 cykli terapii w modelu, w drugim roku BIA koszt od 15 do 40 cyklu modelu itd.

Modelowanie kosztów jednego chorego

W tabelach poniżej na przykładzie terapii CER, w perspektywie płatnika publicznego, przedstawiono sposób naliczania kosztów, który następnie krótko omówiono. Poniższa tabela przedstawia koszty rocznej terapii chorego w zależności od okresu rozpoczęcia leczenia.

Tabela 14.

Koszty ponoszone w terapii CER w zależności od okresu rozpoczęcia leczenia w czasie roku w perspektywie płatnika publicznego (PLN)

Rozpoczęcie leczenia po liczbie tygodni w roku	Udział	Koszt w 1. roku terapii	Koszt w 2. roku terapii
Chory z obecnie zdiagnozowanej populacji chorych			

⁶ Przyjęto okresy 2-tygodniowe zgodne z długością cyklu w modelu analizy ekonomicznej, równą częstotliwości podania CER.

⁷ $2 \cdot 7 / 365,25 = 3,83\%$

⁸ $2 \cdot 7 / 365,25 + (365,25 - 52 \cdot 7) / 365,25 = 3,83\% + 0,35\% = 4,18\%$

Rozpoczęcie leczenia po liczbie tygodni w roku	Udział	Koszt w 1. roku terapii	Koszt w 2. roku terapii
0			
2			
4			
6			
8			
10			
12			
14			
16			
18			
20			
22			
24			
26			
28			
30			
32			
34			
36			
38			
40			
42			
44			
46			
48			
50			
52			
54			
56			
58			
60			
62			
64			
66			
68			
70			
72			
74			

Rozpoczęcie leczenia po liczbie tygodni w roku	Udział	Koszt w 1. roku terapii	Koszt w 2. roku terapii
76			
78			
80			
82			
84			
86			
88			
90			
92			
94			
96			
98			
100			
102			
Nowo zdiagnozowany chory w danym roku			
0	3,83%		
2	3,83%		
4	3,83%		
6	3,83%		
8	3,83%		
10	3,83%		
12	3,83%		
14	3,83%		
16	3,83%		
18	3,83%		
20	3,83%		
22	3,83%		
24	3,83%		
26	3,83%		
28	3,83%		
30	3,83%		
32	3,83%		
34	3,83%		
36	3,83%		
38	3,83%		
40	3,83%		
42	3,83%		
44	3,83%		

Rozpoczęcie leczenia po liczbie tygodni w roku	Udział	Koszt w 1. roku terapii	Koszt w 2. roku terapii
46	3,83%		
48	3,83%		
50	4,18%		

W trzeciej i czwartej kolumnie znajduje się koszt leczenia chorego w 1. i 2. roku terapii. W przypadku, gdy chory przystąpi do leczenia w odpowiednim tygodniu 2. roku horyzontu czasowego na jego całkowity koszt leczenia składają się jedynie koszty 1. roku terapii. Średni roczny koszt leczenia chorego został obliczony jako średnia ważona odsetka zaprezentowanego w 2 kolumnie powyższej tabeli i kosztu zaprezentowanego w kolumnie dla odpowiedniego roku leczenia. Średnie koszty roczne (1. i 2. roku terapii) ponoszone w zależności od roku rozpoczęcia leczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15.

Koszty ponoszone w terapii CER w zależności od okresu rozpoczęcia leczenia roku w perspektywie płatnika publicznego (PLN)

Rok rozpoczęcia leczenia	Koszt w 1. roku BIA	Koszt w 2. roku BIA	Koszt terapii w okresie 2-letnim
Chory z obecnej populacji chorych			
n/d			
Nowo zdiagnozowany chory			
1. rok			
2. rok			

Analogiczne obliczenia (w przeliczeniu na jednego chorego) wykonano w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej w przypadku:

- ⊕ terapii CER,
- ⊕ terapii BSC oraz

kosztów technologii wnioskowanej w przypadku:

- ⊕ terapii CER

i podsumowano w poniższych tabelach.

Tabela 16.

Koszty ponoszone w terapii CER w zależności od okresu rozpoczęcia leczenia roku w perspektywie wspólnej (PLN)

Rok rozpoczęcia leczenia	Koszt w 1. roku BIA	Koszt w 2. roku BIA	Koszt terapii w okresie 2-letnim
Chory z obecnej populacji chorych			
n/d			
Nowo zdiagnozowany chory			
1. rok			
2. rok			

Tabela 17.

Koszty ponoszone w terapii BSC w zależności od okresu rozpoczęcia leczenia roku w perspektywie płatnika publicznego (PLN)

Rok rozpoczęcia leczenia	Koszt w 1. roku BIA	Koszt w 2. roku BIA	Koszt terapii w okresie 2-letnim
Chory z obecnej populacji chorych			
n/d			
Nowo zdiagnozowany chory			
1. rok			

Rok rozpoczęcia leczenia	Koszt w 1. roku BIA	Koszt w 2. roku BIA	Koszt terapii w okresie 2-letnim
2. rok			

Tabela 18.

Koszty ponoszone w terapii BSC w zależności od okresu rozpoczęcia leczenia roku w perspektywie wspólnej (PLN)

Rok rozpoczęcia leczenia	Koszt w 1. roku BIA	Koszt w 2. roku BIA	Koszt terapii w okresie 2-letnim
Chory z obecnej populacji chorych			
n/d			
Nowo zdiagnozowany chory			
1. rok			
2. rok			

Tabela 19.

Koszty ponoszone na cerliponazę alfa w terapii CER w zależności od okresu rozpoczęcia leczenia roku w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej (PLN)

Rok rozpoczęcia leczenia	Koszt w 1. roku BIA	Koszt w 2. roku BIA	Koszt terapii w okresie 2-letnim
Chory z obecnej populacji chorych			
n/d			
Nowo zdiagnozowany chory			
1. rok			
2. rok			

Podsumowanie modelowania kosztów

Na podstawie liczebności populacji docelowej (rozdział 2.5.2.), prognozowanych udziałów poszczególnych terapii w scenariuszu nowym (rozdział 2.5.4.) i istniejącym (rozdział 2.5.5.), krzywej wejścia chorych rozpoczynających leczenie cerliponazą alfa w scenariuszu nowym (rozdział 2.6.5. - *Włączanie chorych do leczenia*) oraz średnich kosztów leczenia w 1. i 2. roku leczenia (rozdział 2.6.5. - *Modelowanie kosztów jednego chorego*) oszacowano prognozowane wydatki budżetowe, które przedstawiono w rozdziale 2.8.2.

2.7. Podsumowanie danych wejściowych

Podsumowanie danych wejściowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20.
Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na system ochrony zdrowia

Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Parametry analizy wpływu na system ochrony zdrowia					
Horyzont czasowy analizy	2 lata	n/d	n/d	n/d	Wytyczne AOTMiT
Liczba dni w roku	365,25	n/d	n/d	n/d	Założenie
Źródło oszacowania liczebności obecnej populacji docelowej i liczebności nowo zdiagnozowanych chorych w populacji docelowej	Dane od Ministra Zdrowia i Badanie ankietowe	alter	Badanie ankietowe	W analizie podstawowej wykorzystano najbardziej dokładne dane, uwzględniające polskich chorych obecnie leczonych zarówno w Polsce jak i za granicą. Oszacowanie na podstawie wyłącznie Badania ankietowego wykorzystano w analizie [REDACTED]. Testowano również wariant uwzględniający europejskie i globalne dane epidemiologiczne dot. CLN2	Dane od Ministra Zdrowia, Badanie ankietowe, [REDACTED], GUS urodzenia 2025, [REDACTED], GUS 2025
		alter	Dane literaturowe (zachorowalność)		
Liczebność populacji docelowej	Rozdział 2.5.2.	n/d	n/d	Rozdział 2.5.2.	Rozdział 2.5.2.
Udział polskich chorych leczonych obecnie w Polsce					Dane od Ministra Zdrowia
Udziały w rynku technologii wnioskowanej w scenariuszu istniejącym	0%	n/d	n/d	Cerliponaza alfa nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych. Od maja 2021 roku cerliponaza alfa znajduje się na liście leków niefinansowanych w ramach RDTL	RDTL 2021
Całkowite udziały rynkowe technologii wnioskowanej w scenariuszu nowym (obecna populacja, wariant minimalny)					
Całkowite udziały rynkowe technologii wnioskowanej w scenariuszu nowym (obecna populacja, wariant maksymalny)					

Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
populacja, wariant prawdopodobny)					
Całkowite udziały rynkowe technologii wnioskowanej w scenariuszu nowym (obecna populacja, wariant maksymalny)					
Udziały w rynku technologii wnioskowanej wśród nowo zdiagnozowanych chorych w scenariuszu nowym					
Czas do osiągnięcia stabilizacji rynkowej leku BRINEURA® (miesiące), chorzy przebywający obecnie w Polsce					
Czas do osiągnięcia stabilizacji rynkowej leku BRINEURA® (miesiące), chorzy przebywający obecnie za granicą					
Wiek początkowy oraz początkowy rozkład stanów zdrowia przyjęty na podstawie	Badanie ankietowe (obecna populacja)	alter	Badanie ankietowe (nowo zdiagnozowani chorzy)	W analizie podstawowej wykorzystano dane najbardziej odpowiednie dla obecnej populacji chorych z CLN2 w Polsce. W analizie wrażliwości testowano dane najbardziej odpowiednie dla polskiej populacji nowo diagnozowanej (w horyzoncie 2-letnim jest to populacja znacznie mniejsza niż obecna populacja chorych); charakterystykę chorych z badań klinicznych (190-203) oraz dane odpowiednie dla brytyjskiej populacji CLN2 w 2025 roku, w celu sprawdzenia	Badanie ankietowe, Badanie 190-203, ██████████ ██████████
		alter	Badanie 190-203 (<3 lata)		
		alter	Badanie 190-203		

Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
		alter		jak istotny wpływ na wydatki budżetowe ma charakterystyka chorych	
Wiek początkowy (lata)					
Odchylenie standardowe wieku (lata)					
Odsetek płci żeńskiej	50%	n/d	n/d	n/d	Analiza ekonomiczna
Zakończenie leczenia (dyskontynuacja ze względu na brak skuteczności) następuje w przypadku osiągnięcia wyniku ML≤	0	alter	1	Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna
		alter	brak dyskontynuacji		
Parametry kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo)					
Prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia HS1-9	Analiza ekonomiczna	n/d	n/d	Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna
Śmiertelność	Analiza ekonomiczna	n/d	n/d	Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna
Częstości objawów choroby (epilepsja, ból, dystonia, mioklonia, potrzeba żywienia z wykorzystaniem zgłębnika oraz utrata wzroku)	Analiza ekonomiczna	n/d	n/d	Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	Analiza ekonomiczna	n/d	n/d	Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna
Parametry kosztowe					

Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
CZN BRINEURA® 150 mg roztwór do infuzji, 2 fiol. (PLN)		n/d	n/d	n/d	<i>Dane od Wnioskodawcy</i>
Compliance CER				<i>Analiza ekonomiczna</i>	<i>Analiza ekonomiczna</i>
Kalkulacja liczby fiolek dotyczy	Rozkładu wieku	alter	Chorego w danym wieku	Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna
Wastage leku	Nieuwzględnione w ramach kosztów płatnika publicznego	alter	Uwzględnione w ramach kosztów płatnika publicznego	Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna
Koszt hospitalizacji, CER, dzieci (PLN/dobę)	1 031,20	min	202,08	<i>Analiza ekonomiczna</i>	<i>Analiza ekonomiczna</i>
Pozostałe koszty	<i>Analiza ekonomiczna</i>	n/d	n/d	<i>Analiza ekonomiczna</i>	<i>Analiza ekonomiczna</i>

2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy

Na podstawie oszacowania wielkości populacji chorych, wykorzystując szacunkowe udziały w rynku leków oraz całkowite koszty różniące leczenia jednego chorego w ciągu roku, wyznaczono roczne wydatki budżetowe w perspektywie płatnika publicznego (wynikające z kosztów różniących oceniane technologie medyczne).

2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe

Uwzględniono udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych oraz koszty ich stosowania analogicznie jak dla scenariusza istniejącego. Oszacowane w ten sposób aktualne wydatki budżetowe wynoszą około [REDACTED] w 2025 roku.

Obecnie lek BRINEURA® nie jest stosowany w analizowanej populacji chorych. Koszt leku jest zatem zerowy.

2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe

Wyniki analizy przedstawiono w uwzględnianym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej. Dodatkowo wyniki przedstawiono w wariantach (minimalny, prawdopodobny, maksymalny).

Tabela 21.
Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia z perspektywy płatnika publicznego

Wariant	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
	I rok refundacji	II rok refundacji	I rok refundacji	II rok refundacji	I rok refundacji	II rok refundacji
Całkowite koszty różniące (PLN)						
minimalny					62 540 837,17	128 995 835,61
prawdopodobny					69 368 332,57	142 528 816,92
maksymalny					73 055 424,92	149 686 581,55
Koszt różniący związany z ceną leku BRINEURA® (PLN)						
minimalny						
prawdopodobny						
maksymalny						

Tabela 22.
Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia z perspektywy wspólnej

Wariant	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
	I rok refundacji	II rok refundacji	I rok refundacji	II rok refundacji	I rok refundacji	II rok refundacji
Całkowite koszty różniące (PLN)						
minimalny					62 535 737,66	128 988 715,04
prawdopodobny					69 362 676,66	142 520 963,84
maksymalny					73 049 467,83	149 678 345,90
Koszty leku BRINEURA® (PLN)						
minimalny						
prawdopodobny						
maksymalny						

3. Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

W ramach analizy wrażliwości wykonano również analizę scenariuszy, w przypadku której testowano alternatywne założenia dla modelowania kosztów lub też testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie.

Parametry użyte w analizie wrażliwości oraz warianty testowane w analizie scenariuszy, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności, wskazano w rozdziale 2.7.

Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy przedstawiono w poniższych tabelach.

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna - min, maksymalna - max, alternatywna - alter)	Wynik inkrementalny (mln PLN) w wariancie minimalnym		Wynik inkrementalny (mln PLN) w wariancie prawdopodobnym		Wynik inkrementalny (mln PLN) w wariancie maksymalnym		
			1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d	n/d	62,54	129,00	69,37	142,53	73,06	149,69
Źródło oszacowania liczebności obecnej populacji docelowej i liczebności nowo zdiagnozowanych chorych w populacji docelowej	Dane od Ministra Zdrowia i Badanie ankietowe	alter	Badanie ankietowe						
		alter	Dane literaturowe (chorobowość i zachorowalność)						
Czas do osiągnięcia stabilizacji rynkowej leku BRINEURA® (miesiące), chorzy obecnie leczeni w Polsce									
Wiek początkowy oraz początkowy rozkład stanów zdrowia przyjęty na podstawie	Badanie ankietowe (obecna populacja)	alter	Badanie ankietowe (diagnozowani chorzy)						
		alter	Badanie 190-203 (<3 lata)						
		alter	Badanie 190-203						
		alter							
Zakończenie leczenia (dyskontynuacja ze względu na brak skuteczności) następuje w przypadku osiągnięcia wyniku ML≤	0	alter	1						
		alter	brak dyskontynuacji						
Compliance CER									

Tabela 24.
Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy wspólnej

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna - min, maksymalna - max, alternatywna - alter)		Wynik inkrementalny (mln PLN) w wariancie minimalnym		Wynik inkrementalny (mln PLN) w wariancie prawdopodobnym		Wynik inkrementalny (mln PLN) w wariancie maksymalnym	
				1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d	n/d	62,54	128,99	69,36	142,52	73,05	149,68
Źródło oszacowania liczebności obecnej populacji docelowej i liczebności nowo zdiagnozowanych chorych w populacji docelowej	Dane od Ministra Zdrowia i Badanie ankietowe	alter	Badanie ankietowe						
		alter	Dane literaturowe (chorobowość i zachorowalność)						
Czas do osiągnięcia stabilizacji rynkowej leku BRINEURA® (miesiące), chorzy obecnie leczeni w Polsce									

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna - min, maksymalna - max, alternatywna - alter)		Wynik inkrementalny (mln PLN) w wariancie minimalnym		Wynik inkrementalny (mln PLN) w wariancie prawdopodobnym		Wynik inkrementalny (mln PLN) w wariancie maksymalnym	
				1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
Wiek początkowy oraz początkowy rozkład stanów zdrowia przyjęty na podstawie	Badanie ankietowe (obecna populacja)	alter	Badanie ankietowe (diagnozowani chorzy)						
		alter	Badanie 190-203 (<3 lata)						
		alter	Badanie 190-203						
		alter							
Zakończenie leczenia (dyskontynuacja ze względu na brak skuteczności) następuje w przypadku osiągnięcia wyniku MLŚ	0	alter	1						
		alter	brak dyskontynuacji						
Compliance CER									
		max	100,0%						
Kalkulacja liczby fiolek dotyczy	Rozkładu wieku	alter	Chorego w danym wieku						
Wastage leku	Nieuwzględnione w ramach kosztów płatnika publicznego	alter	Uwzględnione w ramach kosztów płatnika publicznego						
Koszt hospitalizacji, CER, dzieci (PLN/dobę)	1 031,20	min	202,08						

4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń

Decyzja dotycząca refundacji produktu BRINEURA® (cerliponaza alfa) w leczeniu chorych z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2 spowoduje konieczność modernizacji lub powstawania ośrodków infuzyjnych, w których cerliponaza alfa byłaby podawana do komory mózgowej za pomocą przeznaczonego do tego urządzenia. Obecnie w Polsce nie ma ośrodków skoncentrowanych na podawanie CER, [REDACTED]

[REDACTED]

W wyniku rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii medycznej nie wystąpi konieczność dodatkowych szkoleń personelu medycznego.

5. Aspekty etyczne i społeczne

Decyzja dotycząca objęcia refundacją produktu BRINEURA® w leczeniu wnioskowanej populacji dotyczy wyłącznie chorych kwalifikujących się do programu lekowego, a zatem pacjentów spełniających wszystkie kryteria włączenia, co zapewnia, że technologia będzie stosowana w populacji chorych, u których spodziewane są największe korzyści kliniczne.

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania technologii wnioskowanej nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie nakłada na chorego dodatkowych wymogów związanych z rozpoczęciem leczenia.

Cerliponaza alfa jest pierwszą terapią dedykowaną chorym na ceroidolipofuscynozę neuronalną typu 2. Jej zastosowanie związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi, obejmującymi poprawę funkcjonowania, jakości życia i ogólnego stanu zdrowotnego chorych. Obecnie praktyką kliniczną stosowaną w Polsce u chorych z CLN2 jest leczenie objawowe, wspomagające oraz paliatywne, szeroko rozumiane jako BSC. Terapia ta nie prowadzi do wyleczenia, utrzymania ani spowolnienia postępu choroby, a jedynie do złagodzenia występujących tymczasowo objawów, ze szczególnym nakierowaniem na objawy padaczkowe, objawy związane z mioklonią, spastycznością, dystonią i bólem, utratę funkcji motorycznych oraz problemy z przyjmowaniem pokarmów i konieczność aspiracji (gastrostomia). W przypadku leczenia BSC choroba postępuje w szybkim tempie, a chorzy są unieruchomieni w łóżku zazwyczaj już w wieku 6 lat. Niepełnosprawność spowodowana chorobą jest znaczna, a przeciętna długość życia mieści się w przedziale od 8 do 12 lat [Analiza problemu decyzyjnego]. W krańcowym stadium choroby stosuje się leczenie paliatywne. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują jednoznacznie na klinicznie istotny wpływ terapii cerliponazą alfa na spowolnienie progresji choroby. Korzyść obserwuje się przede wszystkim w odniesieniu do oceny poprawy funkcji motorycznych oraz językowych, które są najlepszymi wskaźnikami progresji choroby (w porównaniu z pozostałymi dwoma obszarami) [Analiza kliniczna]. **Powyższe informacje wskazują na wysoką, niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu chorych z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2. Lek BRINEURA® stanowi przełom w aktualnej praktyce klinicznej u chorych na całym świecie.**

Poniższa tabela (Tabela 25.) przedstawia ocenę aspektów społecznych i etycznych dotyczącej stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu.

Tabela 25.
Aspekty społeczne i etyczne

Warunek	Wartość
Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej;	Żadne
Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach;	Tak
Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna;	Duża korzyść dla wąskiej grupy chorych
Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o istotnych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia.	Tak
Czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne, w tym:	
wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej;	Nie
grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych;	Nie
powodować lub zmieniać stygmatyzację;	Nie
wywoływać ponadprzeciętny lęk;	Nie
powodować dylematy moralne;	Nie
stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne.	Nie
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii:	
stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka.	Nie
Czy stosowanie technologii nakłada szczególne wymogi, takie jak:	
konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
potrzeba zapewnienia pacjentowi prawa do poszanowania godności i intymności oraz tajemnicy informacji z nim związanych;	Nie
potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania.	Nie

6. Ograniczenia

Liczebność populacji docelowej określono na podstawie publikacji [REDACTED], danych GUS (*GUS urodzenia 2025; GUS 2025*), *Analizy ekonomicznej*, *Danych od Ministra Zdrowia* oraz wyników *Badania ankietowego*. Pomimo tego, że liczebności polskich chorych z CLN2 określono na podstawie europejskich/międzynarodowych danych epidemiologicznych ([REDACTED]). wyniki tych badań mogą być jednak mało wiarygodne w kontekście niniejszej analizy ze względu na uzależnienie wyników od badanej populacji (ma to szczególny wpływ na wiarygodność tych badań z uwagi na to, że CLN2 jest chorobą ultra-rzadką, co implikuje duży wpływ pojedynczych chorych na uzyskane wyniki), jak również metod stosowanych w tych badaniach. Ponadto dane z innych krajów mogą niedokładnie odzwierciedlać sytuację polską, między innymi ze względu na odmienny poziom diagnostyki w poszczególnych krajach, rozwój diagnostyki w czasie czy odmienny dostęp do lekarzy specjalistów, co rzutuje również na stan zdrowia chorych, średni wiek diagnozy oraz przeciętny czas życia chorych. Rzutuje to na wiarygodność oszacowanej obecnej populacji chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana. [REDACTED]

[REDACTED] w kontekście oszacowania liczebności populacji docelowej, dane uzyskane od Ministra Zdrowia uznano za najdokładniejsze. [REDACTED]

Ograniczeniem niniejszej analizy jest także założenie, że wielkość populacji, w której technologia wnioskowana jest obecnie finansowana z budżetu płatnika publicznego, jest

zerowa. Założenie to wynika z faktu, że od maja 2021 roku cerliponaza alfa znajduje się na liście leków niefinansowanych w ramach RDTL.

[REDACTED]

Dodatkowo, niepewność dotyczy także czasu od wejścia w życie decyzji refundacyjnej do osiągnięcia stabilizacji rynkowej leku BRINEURA®, przyjętego w analizie podstawowej jako

[REDACTED]

[REDACTED] Niepewność ta wynika między innymi z ograniczenia co do organizacji udzielania świadczeń zdrowotnych w kontekście podania leku do komory mózgowej w ramach jednego lub kilku ośrodków w Polsce.

W niniejszej analizie występują również ograniczenia związane z modelowaniem skuteczności, bezpieczeństwa oraz kosztów porównywanych terapii, które to modelowanie bazuje na modelu wykorzystanym w *Analizie ekonomicznej*. Zatem należy podkreślić, że większość ograniczeń wyodrębnionych w 14. rozdziale *Analizy ekonomicznej*, dotyczą również niniejszej analizy.

Ze względu na różnicę co do analizowanej populacji (nowo zdiagnozowani chorzy z CLN2 w ramach *Analizy ekonomicznej* oraz aktualna populacja chorych z CLN2 w ramach Analizy wpływu na system ochrony zdrowia), w niniejszej analizie przyjęto inny wyjściowy rozkład stanów zdrowia oraz średni wyjściowy wiek chorych, niż w *Analizie ekonomicznej*.

W analizie uwzględniono, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach oddzielnej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1. Założono, że podstawę limitu w nowoutworzonej grupie limitowej stanowić będzie opakowanie leku **BRINEURA® 150 mg roztwór do infuzji**, zawierającego 2 fiołki cerliponazy alfa (150 mg/fiol.). Podejście takie jest zgodne z zapisami *Ustawy o refundacji*.

Dodatkowo przyjęto, że przeciętny rok trwa dokładnie 365,25 dni.

7. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku BRINEURA® (cerliponaza alfa) w leczeniu chorych z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2.

Bezpośrednią konsekwencją tej decyzji będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej w leczeniu chorych we wnioskowanej populacji. Cerliponaza alfa jest pierwszą terapią dedykowaną chorym na ceroidolipofuscynozę neuronalną typu 2.

Wpływ na system ochrony zdrowia określono w odniesieniu do następujących obszarów:

- ⊕ populacyjnych (oszacowanie potencjału rynkowego leku oraz prognoza liczebności populacji, która prawdopodobnie skorzysta z leku w sytuacji jego sfinansowania);
- ⊕ finansowych (analiza wpływu na budżet);
- ⊕ organizacji udzielania świadczeń;
- ⊕ etycznych i społecznych.

Konstrukcja niniejszej analizy objęła zestawienie ze sobą dwóch scenariuszy (istniejący oraz nowy), w którym pierwszy zakłada brak refundacji, a drugi wprowadzenie do refundacji technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu. Wynikiem niniejszej analizy jest różnica pomiędzy tymi scenariuszami wyrażona inkrementalnymi wydatkami płatnika publicznego.

Analizę wykonano dla okresu od kwietnia 2026 roku do końca marca 2028 roku, który stanowi horyzont czasowy analizy. Elementy analizy wpływu na budżet objęły: estymację populacji docelowej i udziałów rynkowych technologii wnioskowanej oraz analizę kosztową.

W analizie uwzględniono jako koszty różniące rozpatrywane terapie: koszt leku BRINEURA®, koszt podania leku BRINEURA®, koszt stanów zdrowia, koszt monitorowania w programie lekowym, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszt symptomów związanych z CLN2. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w odrębnej grupie limitowej. Cenę zbytu netto cerliponazy alfa otrzymano od Wnioskodawcy.

Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne zostały określone zgodnie z metodyką zaproponowaną w *Wytycznych AOTMiT*.

Oszacowanie populacji

Wariant populacji	Liczebność w 1. roku analizy	Liczebność w 2. roku analizy
Prognozowana łączna liczba chorych w populacji docelowej		
Minimalny		
Prawdopodobny		
Maksymalny		
Prognozowana łączna liczba chorych leczonych z wykorzystaniem leku BRINEURA® w scenariuszu nowym		
Minimalny		
Prawdopodobny		
Maksymalny		

Bezpośrednią konsekwencją pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej w leczeniu chorych we wnioskowanej populacji. Cerliponaza alfa jest pierwszą terapią dedykowaną chorym na ceroidolipofuscynozę neuronalną typu 2. Jej zastosowanie związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi, obejmującymi poprawę funkcjonowania, jakości życia i ogólnego stanu zdrowotnego chorych. Obecnie praktyką kliniczną stosowaną w Polsce u chorych z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2 jest leczenie objawowe, wspomagające oraz paliatywne, szeroko rozumiane jako najlepsze leczenie wspomagające. Terapia ta nie prowadzi do wyleczenia, utrzymania ani spowolnienia postępu choroby, a jedynie do złagodzenia występujących tymczasowo objawów, ze szczególnym nakierowaniem na objawy padaczkowe, objawy związane z mioklonią, spastycznością, dystonią i bólem, utratę funkcji motorycznych oraz problemy z przyjmowaniem pokarmów i konieczność aspiracji (gastrostomia). Powyższe informacje wskazują na wysoką, niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu chorych z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2. Lek BRINEURA® stanowi przełom w praktyce klinicznej u chorych z CLN2 na całym świecie. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują jednoznacznie na klinicznie istotny wpływ terapii cerliponazą alfa na spowolnienie progresji choroby. Korzyść obserwuje się przede wszystkim w odniesieniu do oceny poprawy funkcji motorycznych oraz językowych, które są najlepszymi wskaźnikami progresji choroby (w porównaniu z pozostałymi dwoma obszarami). Ograniczenie progresji CLN2 poprzez stosowanie technologii wnioskowanej ma pozytywny wpływ na obciążenie rodziców, opiekunów i rodzeństwa chorych (Analiza problemu decyzyjnego). Obecnie rodzice chorych muszą często rezygnować z pracy, aby opiekować się chorym dzieckiem, a choroba ma wpływ emocjonalny, psychiczny i fizyczny na wszystkich wokół nich.

Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych cerliponazy alfa nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego, jak również nastąpi wzrost łącznych wydatków płatnika publicznego i świadczeniobiorcy. [REDACTED]

[REDACTED]

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

8. Załączniki

8.1. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

W przypadku leku BRINEURA® nie są spełnione wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 *Ustawy o refundacji*. Nie ma to jednak żadnego wpływu na decyzję w zakresie kwalifikacji do wspólnej albo odrębnej grupy limitowej. Zapis punktu 1 („... w przypadku, gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny”) dotyczy tylko sytuacji, w której lek zawierający daną substancję czynną jest już refundowany (ale jest to lek o innej drodze podania lub innej postaci farmaceutycznej niż lek wnioskowany). Zapisy punktu 3 dotyczą wyłącznie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia. Lek BRINEURA® nie jest środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia.

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że leku BRINEURA® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego produktu leczniczego.

Objęcie refundacją cerliponazy alfa może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku BRINEURA® do jednej z już istniejących grup limitowych, gdyż nie ma grupy limitowej dla produktów leczniczych, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*.

Ponadto w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej zasadnym byłoby umieszczenie leku BRINEURA® na *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego. Założono, że podstawę limitu w nowoutworzonej grupie limitowej stanowić będzie opakowanie leku *BRINEURA® 150 mg roztwór do infuzji* (2 fiol.).

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

Tabela 26.

Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	n/d
1.1.	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	TAK, rozdział 2.5.1.
1.2.	docelowej, wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 2.5.2.
1.3.	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	TAK, rozdział 2.5.3.
1.4.	w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.5.4.
2.	Oszacowanie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.
2.1.	aktualnych	TAK, rozdział 2.8.1.
2.2.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje	TAK, rozdział 2.8.1.
3.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.2.
3.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.2.
4.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.2.
4.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii,	TAK, rozdział 2.8.2.
5.	Oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.2.
5.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.2.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
6.	Minimalny i maksymalny wariant oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK, rozdział 2.8.2.
8.	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 2.7.
9.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 6.
9.1.	wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu	TAK, rozdział 6.
10.	Do analizy dołączono dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji oraz prognoz	TAK
11.	Oszacowań analizy oraz prognoz dokonano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na system ochrony zdrowia	TAK
12.	Oszacowań oraz prognoz w analizie dokonano w szczególności na podstawie rocznej liczebności populacji	TAK
12.1.	w analizie wpływu na system ochrony zdrowia przedstawiono dodatkowy wariant, w którym oszacowania i prognozy uzyskano w oparciu o inne dane (w przypadku braku wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji)	n/d, obliczenia w analizie przeprowadzono na podstawie oszacowania liczebności populacji
13.	Oszacowania analizy oraz prognozy przedstawiono w następujących wariantach - z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), - bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	NIE
13.1.	Wskazano dowody spełnienia wymagań, o których mowa: - w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej) - w art. 15 ust. 2. 15 ust. 3 pkt 2 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej)	TAK, rozdział 8.1.

9. Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie parametrów epidemiologicznych CLN2	14
Tabela 2. Podsumowanie oszacowania, w oparciu o dane epidemiologiczne, populacji chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana.....	16
Tabela 3. Dane od Ministra Zdrowia – populacja CLN2	18
Tabela 4. Oszacowanie wielkości populacji, w której technologia wnioskowana może być zastosowana	20
Tabela 5. Oszacowanie wielkości populacji docelowej w analizie podstawowej	20
Tabela 6. Oszacowanie wielkości populacji docelowej w analizie wrażliwości – Badanie ankietowe	21
Tabela 7. Oszacowanie wielkości populacji docelowej w analizie wrażliwości – dane epidemiologiczne	21
Tabela 8. Oszacowanie wielkości populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej.....	23
Tabela 9. Oszacowanie wielkości populacji, w której będzie stosowane samo BSC w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej	23
Tabela 10. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań	24
Tabela 11. Dawkowanie leku BRINEURA® uwzględnione w analizie.....	26
Tabela 12. Ceny leku BRINEURA® uwzględnione w analizie (PLN).....	27
Tabela 13. Koszt leku BRINEURA® uwzględniony w analizie (PLN).....	27
Tabela 14. Koszty ponoszone w terapii CER w zależności od okresu rozpoczęcia leczenia w czasie roku w perspektywie płatnika publicznego (PLN).....	29
Tabela 15. Koszty ponoszone w terapii CER w zależności od okresu rozpoczęcia leczenia roku w perspektywie płatnika publicznego (PLN).....	33
Tabela 16. Koszty ponoszone w terapii CER w zależności od okresu rozpoczęcia leczenia roku w perspektywie wspólnej (PLN).....	33
Tabela 17. Koszty ponoszone w terapii BSC w zależności od okresu rozpoczęcia leczenia roku w perspektywie płatnika publicznego (PLN).....	33
Tabela 18. Koszty ponoszone w terapii BSC w zależności od okresu rozpoczęcia leczenia roku w perspektywie wspólnej (PLN).....	34
Tabela 19. Koszty ponoszone na cerliponazę alfa w terapii CER w zależności od okresu rozpoczęcia leczenia roku w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej (PLN)	34

Tabela 20. Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na system ochrony zdrowia ..	35
Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia z perspektywy płatnika publicznego.....	40
Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia z perspektywy wspólnej.....	40
Tabela 23. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego.....	42
Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy wspólnej.....	43
Tabela 25. Aspekty społeczne i etyczne.....	47
Tabela 26. Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	54

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na system ochrony zdrowia	13
Rysunek 2. Roczna liczba żywych urodzeń w Polsce oraz jej ekstrapolacja na lata 2023-2027	16

11. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza ekonomiczna	BRINEURA® (cerliponaza alfa) w leczeniu chorych z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2. <i>Analiza ekonomiczna</i> , MAHTA 2025
Analiza kliniczna	BRINEURA® (cerliponaza alfa) w leczeniu chorych z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2. <i>Analiza kliniczna</i> , MAHTA 2025
Analiza problemu decyzyjnego	BRINEURA® (cerliponaza alfa) w leczeniu chorych z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2. <i>Analiza problemu decyzyjnego</i> , MAHTA 2025
AWA BRINEURA 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wniosek o objęcie refundacją leku Brineura (cerliponaza alfa) w ramach programu lekowego: Leczenie lipofuscynozy neuronalnej typu 2 (ICD-10: E75.4), Analiza weryfikacyjna</i> , Nr: OT.4331.6.2019, 26 kwietnia 2019
Badanie ankietowe	
Cardona 1995	Cardona F., Rosati E., <i>Neuronal ceroid-lipofuscinoses in Italy: an epidemiological study</i> . Am J Med Genet. 1995 Jun 5;57(2):142-3
ChPL BRINEURA®	Charakterystyka Produktu Leczniczego BRINEURA®
Claussen 1992	Claussen M., Heim P., Knispel J. i in., <i>Incidence of neuronal ceroid-lipofuscinoses in West Germany: variation of a method for studying autosomal recessive disorders</i> . Am J Med Genet. 1992 Feb 15;42(4):536-8
Dane od Ministra Zdrowia	Dane uzyskane od Ministra Zdrowia w zakresie liczby polskich chorych z CLN2 leczonych w Polsce i za granicą (29 kwietnia 2024 r.)
Dane od Wnioskodawcy	Dane otrzymane od Wnioskodawcy w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej,
GUS 2025	Główny Urząd Statystyczny, <i>Struktura ludności według wieku od 1970 r.</i> https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-piramida/ (data dostępu: 29.04.2026 r.)
GUS urodzenia 2025	Główny Urząd Statystyczny, <i>Biuletyn Statystyczny</i> https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/inne-opracowania/informacje-o-sytuacji-spolesczno-gospodarczej/biuletyn-statystyczny-nr-12025,4,158.html (data dostępu: 29.04.2026 r.)
Moore 2008	Moore S., Buckley D., MacMillan A. i in., <i>The clinical and genetic epidemiology of neuronal ceroid lipofuscinosis in Newfoundland</i> . Clin Genet. 2008 Sep;74(3):213-22
NICE 2026	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <i>Cerliponase alfa for treating neuronal ceroid lipofuscinosis type 2</i> Highly specialised technologies guidance, HST34, 2026

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Program lekowy	Wnioskowany program lekowy „LECZENIE PACJENTÓW Z CEROIDOLIPOFUSCYNOSĄ NEURONALNĄ TYPU 2” (ICD-10: E75.4) ustalony przez Ministra Zdrowia
RDTL 2021	Komunikat Ministra Zdrowia w sprawie produktów leczniczych niepodlegających finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Warszawa, 10 maja 2021
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Santorelli 2013	Santorelli F., Garavaglia B., Cardona F. i in., <i>Molecular epidemiology of childhood neuronal ceroid-lipofuscinosis in Italy</i> . Orphanet J Rare Dis. 2013 Feb 2;8:19
Taschner 1999	Taschner P., Franken P., van Berkel L. i in. <i>Genetic heterogeneity of neuronal ceroid lipofuscinosis in the Netherlands</i> . Mol Genet and Metab 1999; 66: 339–343
Texeira 2003	Teixeira C., Guimarães A., Bessa C. i in., <i>Clinicopathological and molecular characterization of neuronal ceroid lipofuscinosis in the Portuguese population</i> . J Neurol. 2003 Jun;250(6):661-7
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Uvebrant 1997	Uvebrant P., Hagberg B., <i>Neuronal ceroid lipofuscinoses in Scandinavia. Epidemiology and clinical pictures</i> . Neuropediatrics. 1997 Feb;28(1):6-8
Williams 2011	Williams R. <i>NCL Incidence and Prevalence Data</i> . In: Mole SE, Williams RE, Goebel HH, eds. The Neuronal Ceroid Lipofuscinoses (Batten Disease). Oxford: Oxford University Press; 2011:361-365
Williams 2017	Williams R., Adams H., Blohm M. i in., <i>Management Strategies for CLN2 Disease</i> , Pediatr Neurol 2017;69:102–12
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2026 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016