

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

Uzupełnienie analiz HTA

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
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**

Uwagi do analiz

I. W odpowiedzi na uwagi dotyczące aktualności przedstawionej dokumentacji:

1. *Proszę o uwzględnienie publikacji: Gianna 2025, Oliveira 2025, Priglinger 2025, a także publikacji wykluczonych na etapie przeglądu w AKL: Ammendolia 2025, Spaul 2024.*

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Po przeprowadzeniu aktualizacji przeglądu systematycznego, zgodnie z przyjętymi kryteriami włączenia, w ramach analizy uwzględniono publikacje *Fote 2025 (Gianna 2025)* oraz *Oliveira 2025*.

Publikacja *Priglinger 2025* nie spełnia kryteriów włączenia, ponieważ nie dotyczy ocenianej interwencji – opisuje podanie leku bezpośrednio do ciała szklistego oka. Jest to sposób podania leku będący dopiero na etapie badań eksperymentalnych.

W odniesieniu do publikacji *Ammendolia 2025* podtrzymano stanowisko o jej nieuwzględnianiu w analizach, z uwagi na niespełnienie kryteriów włączenia. Publikacja ta oparta na analizie rzeczywistych danych ze spontanicznych zgłoszeń działań niepożądanych (ADRreports, lata 2017–2023), nie została uwzględniona, ponieważ w analizie klinicznej wykorzystano nowsze i bardziej adekwatne dane pochodzące z tej bazy i obejmujące okres do 2026 roku.

Z kolei publikację *Spaul 2024* w pierwotnej analizie wykluczono ze względu na niezgodność ocenianych punktów końcowych z kryteriami włączenia. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w APD, 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 zmodyfikowana Ujednolicona Skala Oceny Choroby Battena (mUBDRS), obejmująca ocenę zaburzeń ruchowych o charakterze mimowolnym oraz ocenę częstości i nasilenia napadów padaczkowych, a także Skala Nieprawidłowych Ruchów Mimowolnych (AIMS). Mimo dostępności alternatywnych metod oceny, skala ML CLN2 pozostaje wystarczająca do

uchwycenia efektów terapeutycznych leczenia cerliponazą alfa w badaniach klinicznych oraz w ocenie technologii medycznych [EMA 2017, NICE 2024].

Jednocześnie, odpowiadając na prośbę AOTMiT oraz w celu rozszerzenia zakresu przedstawianych informacji, w analizie klinicznej uwzględniono publikację *Spaull 2024* i zamieszczono dodatkowe dane dotyczące przebiegu zaburzeń ruchowych u chorych z CLN2 stosujących enzymatyczną terapię zastępczą.

2. *Proszę również o uwzględnienie w ramach analizy problemu decyzyjnego opisu stanowisk Rady Przejrzystości dotyczących oceny przedmiotowego leku zarówno w ramach wniosku refundacyjnego, jak i w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.*

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

W związku z otrzymaną prośbą, przeanalizowano i przedstawiono w APD dwa dodatkowe dokumenty: Stanowisko oraz Opinię Rady Przejrzystości AOTMiT z 2019 r. Zawarte w nich informacje są spójne z Rekomendacją i Opinią Prezesa AOTMiT oraz nie wpływają na końcowe wnioskowanie.

3. *Zwracam się z prośbą o aktualizację przeprowadzonych przeglądów oraz uwzględnienie nowych dowodów a także wytycznych klinicznych/refundacyjnych opublikowanych po dacie złożenia wniosku (np. aktualnych wytycznych refundacyjnych NICE 2026, publikacji Whiteley 2026)*

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Przeprowadzono aktualizację przeglądów systematycznych:

- przeprowadzonych w ramach analizy klinicznej
- badań do oceny jakości życia chorych oraz
- innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą.

Uwzględniono również nowe dowody, w tym rekomendację refundacyjną *NICE 2026* w analizie problemu zdrowotnego. Natomiast badanie *Whiteley 2026* przedstawiono w ramach analizy klinicznej, ponieważ nie są to wytyczne, a badanie pierwotne.

Wyniki analizy NICE 2026 zostały uwzględnione w ramach analizy konwergencji analizy ekonomicznej.

4. *zwracam się z prośbą o aktualizację przedstawionych w AKL danych dot. skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji pochodzących z zasobów Wnioskodawcy (w tym nieopublikowanych).*

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

W AKL przedstawiono obszerny i aktualny materiał dowodowy pochodzący zarówno z badań eksperymentalnych, jak i rzeczywistej praktyki klinicznej, potwierdzający skuteczność i bezpieczeństwo cerliponazy alfa.

Brak jest nowszych danych, które mogłyby wpłynąć na wnioskowanie.

II. W odpowiedzi na uwagi dotyczące analizy klinicznej (AKL):

1. *Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia).*

W analizie klinicznej w ramach opisu zastosowanych kwestionariuszy/skal nie wskazano, jaki wynik stanowi istotną klinicznie zmianę (z wyjątkiem kwestionariusza CLN2 QoL).

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Przeprowadzono szerokie wyszukiwanie danych na temat minimalnych klinicznie istotnych wielkości zmian dla poszczególnych punktów końcowych. Przedstawiono wszystkie dostępne aktualnie dane dotyczące klinicznie istotnych zmian, obejmujące skalę CLN2 oraz kwestionariusz CLN2 QoL. W odniesieniu do pozostałych punktów końcowych nie odnaleziono takich danych, co dla zachowania pełnej przejrzystości procesu zostało również odnotowane w tabeli z opisem punktów końcowych.

2. *Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej. (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).*

2.1. *Wyjaśnienie: Niektóre z wyników przedstawiono jedynie w formie wykresów, proszę o podanie ich uzupełnienie również w formie tabelarycznej (rozdz. 4.1.1.4; 4.2.3, zał. 19).*

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

W rozdziale 4.1.1.4 oraz w załączniku 19 przedstawiono wykresy ilustrujące długoterminowe trendy wraz z ich szczegółowym opisem. Nie zawierają one jednak wartości liczbowych umożliwiających zestawienie danych w formie tabelarycznej. W rozdziale 4.2.3 wyniki zaprezentowano głównie w sposób opisowy, przy czym jedynie jeden wynik ujęto dodatkowo w formie tabelarycznej.

2.2. Proszę o doprecyzowanie, czy w badaniach włączonych do AKL występowało nakładanie się populacji chorych, tj. czy ci sami pacjenci mogli brać udział w więcej niż jednym badaniu. Proszę także o dyskusję, jakie ograniczenia są z tym związane.

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Badania przedstawione w AKL zostały szczegółowo opisane w rozdziałach 3.6.2 oraz 19.8. W analizie uwzględniono badanie rejestracyjne 190-201 wraz z jego długoterminowym przedłużeniem (190-202).

Badanie 190-201 było pierwszym w programie klinicznym dla cerliponazy alfa (CER), eksperymentalnym badaniem oceniającym zastosowanie terapii u dzieci z potwierdzoną chorobą CLN2, a więc uczestniczyli w nim chorzy, którzy nie byli wcześniej leczeni CER. Po jego zakończeniu w listopadzie 2015 r. chorzy zostali włączeni do badania 190-202, stanowiącego jego kontynuację, którego celem była ocena długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa leczenia oraz zapewnienie dalszego dostępu do terapii.

Podobnie w badaniu 190-203 kryterium wykluczenia stanowiło wcześniejsze zastosowanie enzymatycznej terapii zastępczej w leczeniu CLN2. Badanie to, realizowane jako zobowiązanie porejestracyjne, obejmowało głównie dzieci poniżej 3. roku życia, przy czym zgodnie z protokołem wymagano włączenia co najmniej pięciu chorych poniżej 2. roku życia. Populacje badań 190-201/202 oraz 190-203 nie nakładają się.

W odniesieniu do kohorty MAA jednoznacznie określono strukturę populacji: do analizy włączono łącznie 35 chorych, w tym 11 chorych po zakończeniu udziału w badaniach klinicznych lub programie rozszerzonego dostępu oraz 24 chorych rozpoczynających leczenie CER poza badaniami klinicznymi. Do kohorty MAA włączono zarówno chorych, którzy zakończyli udział w badaniach klinicznych cerliponazy alfa (190-201/202, 190-203 oraz 190-502), jak i osoby rozpoczynające leczenie w ramach programu rozszerzonego dostępu.

Do niniejszej analizy włączono również międzynarodowe badanie obserwacyjne *Schulz 2025*, obejmujące chorych leczonych poza badaniami klinicznymi. W pozostałych analizowanych badaniach, w tym *Gaur 2024* oraz *Guelbert 2024*, nie przedstawiono jednoznacznych informacji dotyczących wcześniejszego udziału chorych w badaniach klinicznych CER lub innych terapiach eksperymentalnych. Badania te stanowią jednak uzupełnienie dostępnych danych i nie ograniczają interpretacji wyników.

Dodatkowo długoterminową ocenę bezpieczeństwa analizowano na podstawie badań 190-501, 190-502 oraz 190-504. Badania 190-501 i 190-504 miały charakter porejestacyjny i zostały zaprojektowane w celu oceny długoterminowego bezpieczeństwa CER u chorych z potwierdzoną diagnozą CLN2. Należy jednak zauważyć, że w badaniu 190-502 wykluczono chorych, którzy kiedykolwiek uczestniczyli w badaniach klinicznych dotyczących CER. Pomimo tego w badaniach 190-501 i 190-504 populację stanowili głównie chorzy uprzednio leczeni w ramach badań klinicznych, nie stanowi to ograniczenia w kontekście celu, jakim była ocena bezpieczeństwa CER w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

2.3. Badania jednoramienne zostały ocenione w AKL przy użyciu skali IHE, podczas gdy Wytyczne Oceny Technologii Medycznych do oceny badań jednoramiennych rekomendują zastosowanie skali NICE. Proszę o przeprowadzenie oceny badań z zastosowaniem skali NICE.

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Pomimo prób odnalezienia odpowiedniego źródła zalecanej przez AOTMiT skali NICE, nie udało się odnaleźć referencji umożliwiającej cytowanie jej jako właściwe źródło. Zatem aby przeprowadzić odpowiednią analizę jakości włączonych badań, przeprowadzono szerokie wyszukiwanie na stronie NICE, na podstawie którego odnaleziono dokument wytycznych z 2024 roku na stronie <https://www.nice.org.uk/process/pmg20> (załącznik H).

W dokumencie tym skala IHE została wymieniona jako skala dedykowana do badań bez grupy kontrolnej. W związku z powyższym ocenę jakości na podstawie skali IHE należy uznać za odpowiednią, jednak w odpowiedzi na prośbę Analityków AOTMiT przedstawiono dodatkowo ocenę jakości badań w skali NICE.

III. W odpowiedzi na uwagi dotyczące analizy ekonomicznej (AE):

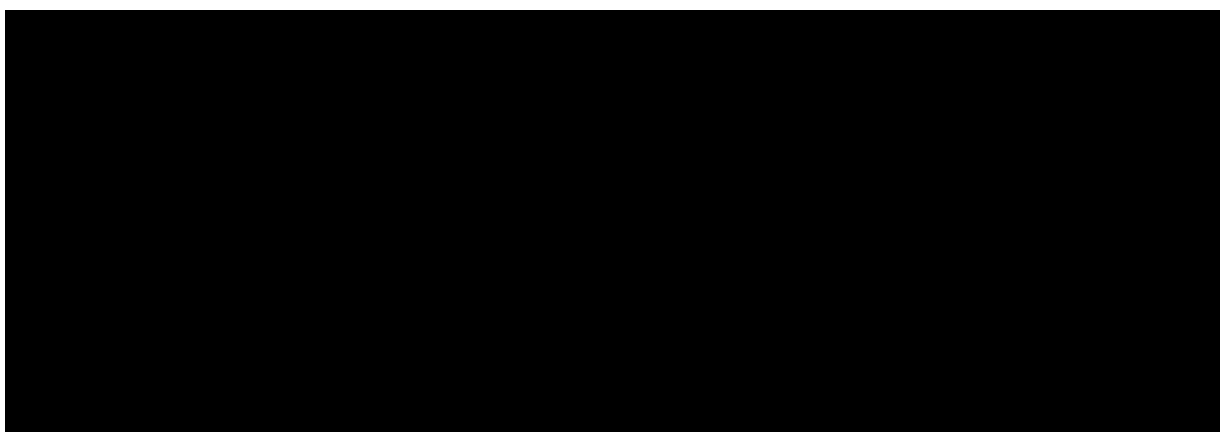
1. *Populacja modelowanych chorych w analizie podstawowej odzwierciedla populację polskich nowo zdiagnozowanych chorych z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2,*

ze względu na to, że decyzja o rozpoczęciu odpowiedniej terapii (CER lub BSC) będzie podejmowana bezpośrednio po zdiagnozowaniu choroby. Należy zauważyć, że proponowane zapisy programu lekowego, w tym kryteria włączenia/wykluczenia, nie zawężają możliwości rozpoczęcia leczenia tylko do osób nowo zdiagnozowanych. Proszę o uwzględnienie tego faktu w modelu oraz dyskusję, jakie ograniczenia związane są z przyjętym zawężeniem populacji wejściowej.

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

W kontekście niniejszej analizy wykorzystano dane najbardziej odpowiednie dla populacji nowo diagnozowanych chorych, z uwagi na to, że w przyszłości chorzy rozpoczynający leczenie cerliponazą alfa w Polsce będą chorymi z nowo zdiagnozowaną CLN2. To podejście jest kluczowe do zachowania uniwersalności analizy kosztów-użyteczności, gdyż chorzy z opóźnioną decyzją o rozpoczęciu leczenia, względem momentu diagnozy, będą w przyszłości stanowili coraz mniejszy odsetek wszystkich chorych z CLN2 w Polsce; [REDACTED]

Natomiast ze względu na to, że chorzy z opóźnioną decyzją o rozpoczęciu leczenia występują obecnie w ramach populacji polskich chorych z CLN2, w analizie wrażliwości testowano późniejszy wiek rozpoczęcia leczenia i mniej optymistyczny wariant początkowego rozkładu stanów zdrowia.



Wyniki analizy wrażliwości (w perspektywie płatnika publicznego) są następujące.

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna - min, maksymalna - max, alternatywna - alter)		ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN leku (PLN)
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d	n/d	2 117 084	
Wiek początkowy oraz początkowy rozkład stanów zdrowia przyjęty na podstawie					

Z analizy wrażliwości wynika, że wyższy wiek rozpoczęcia leczenia oraz wyższy początkowy stan zdrowia (niższy wynik w skali ML) związany jest z

2. *Przyjęcie charakterystyki modelowanych chorych na podstawie kohorty najmłodszych chorych (<3 lat) w badaniu klinicznym 190-203 również nie odpowiada warunkom proponowanym w kryteriach włączenia do PL.*

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Wybranie źródła danych, które dotyczy wyłącznie chorych w wieku <3 lat nie oznacza, że w Analizie ekonomicznej uznano chorych w wieku ≥3 lat jako chorych, którzy nie mogą być leczeni CER.

W analizie podstawowej przyjęto charakterystykę początkową modelowanych chorych na podstawie tej kohorty ze względu na to, że

Przyjęcie charakterystyki modelowanych chorych na podstawie kohorty najmłodszych chorych (<3 lat) w badaniu klinicznym 190-203 jest również spójne z wariantem przyjętym w raporcie NICE 2026.



3. *Proszę o uwzględnienie w analizach farmakoekonomicznych wszystkich zapisów pochodzących z uzgodnionej wersji projektu programu lekowego.*

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Zmiany uwzględnione w analizie

Ze względu na zmianę treści programu lekowego dokonano następujących zmian w analizie ekonomicznej oraz analizie wpływu na system ochrony zdrowia:

1. Zmodyfikowano zestaw wizyt i badań wykonywanych podczas kwalifikacji do programu lekowego (szczegóły w rozdziale 6.4.1. Analizy ekonomicznej) oraz monitorowania chorego leczonego w programie lekowym (szczegóły w rozdziale 6.4.2. Analizy ekonomicznej);
2. Zmodyfikowano częstość wizyt i badań wykonywanych podczas monitorowania chorego leczonego w programie lekowym (co 6 lub 12 miesięcy, zamiast co 3 lub 6).

Zmiany te mają nieznaczny wpływ na wyniki podstawowe analizy kosztów-użyteczności i analizy wpływu na system ochrony zdrowia (zmiana ICUR o ok. 0,01%, zmiana wydatków inkrementalnych BIA o <0,01%).

Zmiany nieuwzględnione w analizie

Komentarza wymaga również zmiana w zapisach programu lekowego dotycząca kryterium wykluczenia z powodu braku skuteczności leczenia, tj. *1) stwierdzenie braku skuteczności leczenia, rozumiane jako: a) utrata ≥ 3 punktów w skali oceny CLN2 ML w stosunku do wartości wyjściowej w ciągu pierwszych osiemnastu miesięcy leczenia lub b) spadek wyniku w skali CLN2 ML utrzymujący się przez 3 lub więcej 6-miesięcznych okresów monitorowania - gdy lekarz prowadzący oraz Zespół Koordynujący ds. Chorób Ultrazadkowych potwierdzą zasadność zakończenia terapii pacjenta (w przypadku przejściowej choroby pacjenci powinni*

zostać ponownie przebadani dwukrotnie w ciągu 12 tygodni, celem upewnienia się, że spadek nie jest wynikiem przejściowej choroby) (Program lekowy).

Dokładne uwzględnienie tego kryterium w modelu ekonomicznym jest niemożliwe, bez jego istotnej przebudowy, co nadal wiązałoby się z istotnym ograniczeniem wiarygodności nowoprzyjętych parametrów m.in. utrzymywania się spadku wyniku ML przez dany okres (np. 18-miesięcy), z uwagi na ograniczenia wynikające z danych pozyskanych z badań klinicznych.

Pomimo tych ograniczeń, w celu zachowania zgodności niniejszej analizy z programem lekowym, skupiono się na próbie określenia zakresu (minimalnego¹ – maksymalnego²) wpływu uwzględnienia tego kryterium na wyniki analizy kosztów-użyteczności, bez zmiany funkcjonalności modelu.

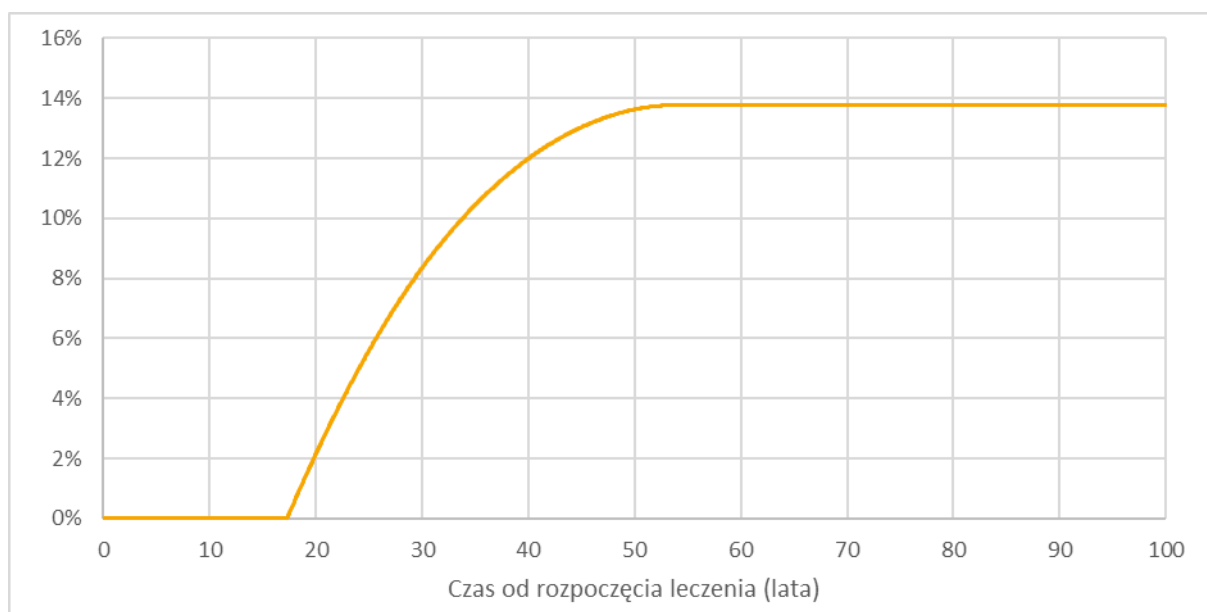
Po pierwsze, założono, że każda dyskontynuacja CER u chorego w wieku <18 r.ż., wynikająca wyłącznie ze spełnienia cytowanego kryterium, mogłaby się wiązać z ponowną kwalifikacją do programu lekowego, gdyż taki chory spełniałby wszystkie kryteria kwalifikacji.

Po drugie, począwszy od osiągnięcia przez modelowaną kohortę wieku 18 lat, w każdym kolejnym cyklu modelu naliczano jaki odsetek chorych przeszedł do cięższego stanu zdrowia 37 cykli temu (ok. 18 miesięcy temu), np. dla cyklu 650. sprawdzane są przejścia między cyklem 613 a 614.

[REDACTED]

¹ Minimalny wpływ określono trywialnie jako brak wpływu na wyniki analizy kosztów-użyteczności.

² Metodykę opisano w dalszej części tej odpowiedzi



W celu określenia maksymalnego wpływu zmian wynikających z wprowadzenia cytowanego kryterium założono, że chorzy po dyskontynuacji z tego powodu wygenerują w kolejnych cyklach modelowania zero QALY i zerowe koszty.

Policzono zatem zdyskontowaną liczbę QALY oraz zdyskontowane koszty³ i porównano je z wynikami analizy podstawowej, tj. nie uwzględniającej kryterium wykluczenia z powodu braku skuteczności leczenia, w perspektywie płatnika publicznego.

Kategoria	CER	BSC	Wynik inkrementalny
Analiza podstawowa (minimalny wpływ kryterium wykluczenia z powodu braku skuteczności leczenia)			
Całkowity koszt leczenia (PLN)			
QALY			
ICUR (PLN/QALY)	2 117 084,31		
Maksymalny wpływ kryterium wykluczenia z powodu braku skuteczności leczenia			
Całkowity koszt leczenia (PLN)			
QALY			
ICUR (PLN/QALY)	2 097 640,11		
Różnica między minimalnym a maksymalnym wpływem			
Całkowity koszt leczenia (PLN)	-2,99%	0,00%	-3,07%
QALY	-2,02%	0,00%	-2,17%
ICUR (PLN/QALY)	-0,92%		

³ Wszelkie obliczenia zawarto w komórkach =Engine_CER!GI:GM w modelu.

Konkludując, brak uwzględnienia kryterium wykluczenia z powodu braku skuteczności leczenia ma co najwyżej niewielki wpływ na wyniki analizy kosztów-użyteczności.

4. *Przyjęty w ramach analizy ekonomicznej dożywotni horyzont czasowy budzi wątpliwości, głównie z uwagi na charakter choroby oraz brak długoterminowych wyników dla badań włączonych do AKL. Należy też zauważyć, że przewidywane przeżycie w modelu jest wyższe niż dane GUS dla populacji Polski, np. dla dane z modelu ekonomicznego wskazują, że w wieku 85 lat i więcej żyje ok. [REDACTED] chorych, z kolei wg danych GUS 2025 jest to ok 2,25% ludności Polski.*

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Wnioskodawca nie jest w posiadaniu żadnych wytycznych (polskich lub zagranicznych), które zalecałyby wykonanie analizy dla innego horyzontu czasowego niż dożywotni. Zgodnie w Wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w czasie całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu chorego, w związku z czym zalecane jest wykonywanie analiz w horyzoncie dożywotnim, aby należycie uwzględnić wyżej opisany efekt rezydualny w wynikach analizy.

Przewidywane przeżycie w modelu będące wyższe niż struktura wiekowa populacji Polski w 2025 roku wynika głównie z wydłużającej się w Polsce oczekiwanej długości życia osób urodzonych w różnych latach.

Na podstawie tablic długości życia 2025 (tj. na podstawie przeżycia między 2024 a 2025 rokiem populacji ogólnej Polski dla wszystkich grup wiekowych) osoba w wieku 2,0 lat w 2026 roku (tj. charakterystyka wyjściowa w modelu AE) ma prawdopodobieństwo 37,9% dożycia do wieku 85 lat. Ponieważ CLN2 cechuje się zwiększoną śmiertelnością [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Natomiast osoba z populacji ogólnej urodzona np. w 1940 roku miałaby znacznie mniejsze szanse dożycia do wieku 85 lat niż 37,9% – w celu szczegółowego modelowania przeżycia takich osób należałoby wykorzystać tablice przeżycia niemowląt w roku 1940, 1-latków w roku 1941, 2-latków w roku 1942 itd. dla kolejnych 83 lat; w związku z czym po 85 latach po urodzeniu grupa ≥ 85 lat stanowi tylko 2,25% populacji ogólnej, tak jak wynika to z cytowanych danych GUS 2025.

Podsumowując, w treści uwagi starano się porównać dwa zupełnie inne parametry statystyczne. Wynikające z Tablic długości życia oczekiwane prawdopodobieństwo dożycia chorych do wieku 85 lat nie będzie pokrywać się z proporcją osób w wieku ≥ 85 lat w 2025 roku w Polsce, gdyż przeżycie w danym wieku (przeżycie między wiekiem n-lat do n+1-lat) zmienia się na przestrzeni lat. Owszem, wysokie przeżycie do wieku 85 lat jest zjawiskiem stosunkowo nowym, natomiast w wartościach [REDACTED] vs. 2,25% nie ma żadnej sprzeczności, gdyż nie są to porównywalne wielkości, lecz zjawiska które mogą współwystępować.

Należy również podkreślić, że najbardziej aktualne Tablice długości życia danego kraju są najbardziej wiarygodnym narzędziem do określenia przewidywania śmiertelności populacji ogólnej w tym kraju, co potwierdza powszechne wykorzystywanie ich w analizach HTA na całym świecie.

5. *W ramach analizy podstawowej nie uwzględniono niepełnego zużycia fiolki. Biorąc pod uwagę zapisy ChPL Brineura dot. dawkowania tj. W przypadku pacjentów w wieku poniżej 2 lat, zaleca się mniejsze dawki (...) dodatkowo w przypadku nietolerancji. Może być konieczne rozważenie dostosowania dawki u pacjentów, którzy nie tolerują infuzji. Można zmniejszyć dawkę o 50% (...). Biorąc pod uwagę powyższe w ramach analizy podstawowej należy uwzględnić niepełne zużycie fiolek leku.*

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Zmiana dawki wynikająca z wieku

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ze względu na to, że *Otwarte fiolki lub produkt w strzykawkach należy zużyć natychmiast (ChPL BRINEURA®)*, wymaganie niepełnej liczby fiolek na podanie (w przypadku chorych w wieku <6 miesięcy oraz pierwsze 4 podania u chorych w wieku 1 r.ż.) będzie powodowało niepełne zużycie fiolek, zgodnie z przedstawioną uwagą.

W celu uwzględnienia dokładniejszego dawkowania leku w modelu, zgodnie z przedstawioną uwagą, przyjęto, że dawkowanie w danym cyklu odpowiada rozkładowi normalnemu wieku, ze średnią odpowiadającą wiekowi w modelu Markowa (początkowo [REDACTED]) oraz odchyleniu standardowym odpowiadającemu kohorcie chorych w wieku <3 lat w badaniu 190-203 (SD = [REDACTED]). W analizie wrażliwości przyjęto natomiast dotychczas stosowaną metodykę, tj. wiek chorych w danym cyklu jest stały, zgodnie z konstrukcją modelu Markowa.

Zmiana ta ma nieznaczny wpływ na wyniki podstawowe analizy kosztów-użyteczności i analizy wpływu na system ochrony zdrowia (zmiana ICUR o ok. 0,1%, zmiana wydatków inkrementalnych BIA o ok. 1%).

Zmiana dawki wynikająca z nietolerancji CER

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

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED], nie powinno mieć wpływu na ograniczenie przyjętego założenia o braku chorych wymagających zmniejszenia dawki.

Koszt ponoszony na nieużytych częściach fiolek

W analizie podstawowej przyjęto, że płatnik publiczny ponosi koszt na wyłącznie na lek podany choremu. Dodatkowo w analizie wrażliwości testowano alternatywny wariant, w którym płatnik publiczny ponosi koszt na całość zużytego leku (lek podany choremu + wastage).

W tym wariancie wyniki analizy kosztów-użyteczności i analizy wpływu na system ochrony zdrowia ulegają nieznacznej zmianie względem analizy podstawowej (zmiana ICUR o <0,1%, zmiana wydatków inkrementalnych BIA o ok. 0,1-0,3%).

6. *Wśród kosztów wizyt nieambulatoryjnych przyjęto koszt wsparcia edukacyjnego tj. korepetycji po stronie NFZ. Koszt wsparcia edukacyjnego powinien być przyjęty jedynie w perspektywie społecznej.*

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Koszt wsparcia edukacyjnego przyjęto, zgodnie z sugestią, jako zerowy w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej. Zmiana ta ma nieznaczny wpływ na wyniki podstawowe analizy kosztów-użyteczności i analizy wpływu na system ochrony zdrowia (zmiana ICUR o ok. 0,1%, zmiana wydatków inkrementalnych BIA o ok. 0,02%).

7. *Pominięto koszty leków przeciwgorączkowych (nie przedstawiono również wyjaśnienia powodu ich pominięcia).*

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Koszty leków przeciwgorączkowych były przyjęte prawidłowo.

Perspektywa płatnika publicznego: zerowy koszt wynika z braku refundacji leków przeciwgorączkowych (paracetamol) z budżetu płatnika publicznego.

Perspektywa wspólna i społeczna: koszty leków przeciwgorączkowych (paracetamol) są naliczane w ramach kosztów leczenia bólu (= 'Cost data'!E168).

8. *Uwzględniono możliwość oszacowania jakości życia opiekunów chorych na CLN2 w ramach kalkulacji całkowitej jakości życia w cyklu – należy zauważyć, że jest to podejście prawidłowe jedynie w perspektywie społecznej.*

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Komponent dotyczący jakości życia opiekunów w naliczaniu QALY w danym cyklu jest uwzględniany wyłącznie w perspektywie społecznej - odpowiada za to funkcja JEŻELI('Cell links'!\$E\$14=3;1;0) zawarta wewnątrz komórek w sekcji "Undiscounted QALYs" w modelu CER i BSC (np. w komórce Engine_CER!CN14)

Walidacja, polegająca na zmianie parametrów użyteczności opiekunów (np. w komórkach 'Utility data'!C73:H81), wykazałaby brak wpływu na liczbę wygenerowanych QALY w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej.

9. *Nie jest również jasne, czy w modelu uwzględniono wartości obniżenia jakości życia pacjentów ze względu na działania niepożądane leku Brineura.*

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

W modelu uwzględniono wartości obniżenia jakości życia pacjentów ze względu na działania niepożądane leku BRINEURA®.

Walidacja, polegająca na zmianie parametrów obniżenia QoL ze względu na działania niepożądane leku BRINEURA® (np. w komórkach 'Utility data'!G49:G57), wykazałaby wpływ na liczbę wygenerowanych QALY w kohorcie CER.

Ponadto, w ramach przeprowadzonej AW wykazano wpływ częstości występowania zdarzeń niepożądanych na wynik zdrowotny w ramieniu CER, uzyskując zmianę ICUR wynoszącą 0,01-0,2%, w zależności od przyjętego scenariusza (szczegóły znajdują się w rozdziałach 7. oraz 9.1. Analizy ekonomicznej).

10. *Nie przedstawiono wyjaśnienia dotyczącego sposobu modelowania krzywych przeżycia oraz modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy niż uwzględniony w badaniach horyzont czasowy.*

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

W analizie założono [REDACTED]. Śmiertelność populacji ogólnej przyjęto na podstawie polskich *Tablic trwania życia 2024*.

Szczegółowe uzasadnienie przyjęcia [REDACTED] opisano w rozdziale 5.3.5. Śmiertelność oraz rozdziale 12. Ograniczenia *Analizy ekonomicznej*. Alternatywny wariant śmiertelności testowano również w ramach analizy wrażliwości.

Należy podkreślić, że w analizach *CADTH 2019*, *NICE 2018* i *NICE 2026*, a więc wszystkich odnalezionych analizach ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

przeprowadzonych w horyzoncie dożywotnim, modelowano śmiertelność w taki sam sposób. Podejście to nie było kwestionowane przez zagraniczne agencje HTA.

Wnioskodawca nie jest w posiadaniu żadnych wytycznych (polskich lub zagranicznych), które zalecałyby wykonanie analizy dla innego horyzontu czasowego niż dożywotni. Zgodnie w *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w czasie całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu chorego, w związku z czym zalecane jest wykonywanie analiz w horyzoncie dożywotnim, aby należycie uwzględnić wyżej opisany efekt rezydualny w wynikach analizy.

11. Nie przedstawiono wyjaśnienia dot. braku uwzględnienia epilepsji, napadów padaczkowych, w ramach zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem CER;

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Leczenie antyepileptyczne i leczenie napadów padaczkowych zostały uwzględnione w ramach symptomów związanych z CLN2 (kolejno rozdziały 6.6.5. i 6.6.6. *Analizy ekonomicznej*). Uwzględnienie epilepsji i napadów padaczkowych w ramach zdarzeń niepożądanych powodowałoby duplikowanie kosztów związanych z ich leczeniem.

Ponadto, dla każdego stanu zdrowia zdefiniowana została częstość występowania napadów padaczkowych (osobno w przypadku chorych leczonych i nieleczonych CER - Tabela 37. w rozdziale 6.6.), zatem wpływ tych zdarzeń na jakość życia chorych została uwzględniona w ramach zdefiniowanych stanów zdrowia. Naliczanie obniżenia jakości życia za każdym razem, gdy występują napady padaczkowe byłoby niespójne z definicją tych stanów zdrowia.

12. Wartości użyteczności uwzględnione w obliczeniach określono na podstawie norm polskich opisanych w publikacji Golicki 2019 (tabela 47 AE wnioskodawcy). Natomiast w tabeli nr 11 zaznaczono, że w ramach dostosowania modelu oryginalnego do warunków polskich, dane modelowano z wykorzystaniem danych z publikacji Golicki 2021. Proszę o doprecyzowanie jakich danych użyto w ramach modelowania.

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Użyto obu źródeł danych.

Dane zawarte w publikacji *Golicki 2019* wykorzystano do mapowania wyników kwestionariuszy EQ-5D-5L (zestaw 5 wartości od 1 do 5) do wartości jakości życia (pojedyncza wartość z zakresu od -0,590 do 1,000). Następnie, oszacowano wartości jakości życia w stanach zdrowia HS1-9, uzyskując wartości bazowe, dotyczące chorego w wieku zgodnym z badaniem, w ramach którego zbierano kwestionariusze EQ-5D-5L, tj. grupy <18 rż.

Następnie, z uwagi na wpływ wieku na jakość życia wykorzystano następnie badanie *Golicki 2021*, w celu oszacowania zależnego od wieku mnożnika jakości życia.

Nie było możliwe wykorzystanie 1 źródła danych dla obu tych funkcjonalności z uwagi na odmienny zakres tych publikacji - *Golicki 2019* nie dotyczy wpływu wieku na jakość życia, a *Golicki 2021* nie zawiera parametrów mapujących dowolny stan EQ-5D-5L na wartość jakości życia

13. Analiza ekonomiczna nie zawiera wyjaśnienia, czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (§ 5 ust. 6 Rozporządzenia). Proszę o przedstawienie wyjaśnień w zakresie interpretacji okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy i ewentualne przeprowadzenie stosownych obliczeń.

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Z uwagi na zachodzące okoliczności, o których mowa w art. 13 ustawy, przeprowadzono stosowne obliczenia i przedstawiono je w rozdziale 8.2. Analizy ekonomicznej.

[REDACTED]

14. W analizie przyjęto arbitralnie wartości parametrów stabilizacji progresji choroby. Proszę o szersze uzasadnienie dla testowania w ramach analizy wrażliwości ww. wartości.

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Wczesną stabilizację określono następującymi parametrami:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] Nie są to zatem
wartości przyjęte arbitralnie.

Jednakże ze względu na to, że parametry te są kluczowe w modelowaniu efektywności klinicznej w ramieniu CER, postanowiono uwzględnić je w ramach parametrów testowanych w analizie wrażliwości. W analizie tej przyjęto alternatywne wartości parametrów stabilizacji w sposób arbitralny, z uwagi na brak innych źródeł danych niż przedstawione powyżej, tj. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

15. Proszę również o przetestowanie w ramach analizy wrażliwości alternatywnych wartości dla spowolnienia progresji u leczonych lekiem Brineura.

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

W analizie wrażliwości przetestowano, zgodnie z sugestią, dodatkowo alternatywne wartości parametru „Zmniejszenie ryzyka progresji podczas okresu spowolnionej progresji”. Testowano wartość minimalną ([REDACTED]) i maksymalną ([REDACTED]).

[REDACTED]
[REDACTED]

Ograniczenie [REDACTED]),
wynika z tego, że CLN2 jest chorobą ultra-rzadką, a długoterminowe wyniki leczenia CER są wciąż ograniczone. Specyfika tej choroby i stosowanego leczenia uniemożliwia również porównanie jej z innymi schorzeniami lub metodami leczenia, w przypadku których dostępne są dane z dłuższego okresu obserwacji, które mogłyby posłużyć jako źródło do modelowania

[REDACTED]
[REDACTED]

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Zgodnie z sugestią zmieniono horyzont czasowy BIA na okres październik 2026 - wrzesień 2028. [REDACTED]

V. W odpowiedzi na uwagi dotyczące wskazania źródeł danych:

1. W przedłożonych analizach występują odwołania do źródeł, których nie można zweryfikować, stanowiących materiały dostarczone przez Wnioskodawcę, m.in.: [REDACTED]

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Wszystkie dane poufne wykorzystane w przedłożonym wraz z wnioskiem raporcie HTA zostały, ze względu na duże rozmiary plików, skompresowane i w takiej formie przekazane do SOLR. Znajdują się w folderze "Publikacje w częściach", w podfolderze "publikacje poufne do AOTMiT". W celu uzyskania dostępu do poszczególnych plików konieczne jest pobranie całego folderu a następnie jego rozpakowanie.

2. Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, a także aktualnych cen przyjętych w analizach leków wchodzących w skład BSC.

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Dane⁶ zawarte we wszystkich analizach zostały zaktualizowane.

⁶ Wykaz leków refundowanych, Zarządzenia Prezesa NFZ, średni koszt punktu dla wszystkich świadczeń, Dane refundacyjne leków, Statystyki NFZ, ceny leków publikowane na stronie Medycyny Praktycznej oraz odwołania do cen tych leków w modelu
