



Wniosek o objęcie refundacją leku

Brineura (cerliponaza alfa)

w ramach nowego programu lekowego:

„Leczenie pacjentów z lipofuscynozą neuronalną typu 2
(ICD-10: E75.4)”

Analiza weryfikacyjna

OTOW.4131.2.2026

Data ukończenia: 19 czerwca 2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907 z późn zm.)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: BioMarin International Limited

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907 z późn zm.)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

1) podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.)

2) podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 907z późn. zm.)

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIMS	Skala Nieprawidłowych Ruchów Mimowolnych, ang. Abnormal Involuntary Movement Scale
AKL	analiza kliniczna
APD	analiza problemu decyzyjnego
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BSC	najlepsza terapia wspomagająca, ang. best supportive care
CDA-AMC	Canada's Drug Agency / L'Agence des médicaments du Canada
CER	cerliponaza alfa
CFB	średnia zmiana względem wartości początkowej, ang. change from baseline
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CLN2	lipofuscynoza neuronalna typu 2, ang. ceroid lipofuscinosis type
CLN2 QoL	kwestionariusz oceny jakości życia w CLN2, ang. CLN2 Quality of Life Questionnaire
CTCAE	powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych, ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EQ-5D-5L	kwestionariusz oceny jakości życia EuroQoL-5D wersja 5L, ang. Euro-Quality Visual Analogue Scale
EQ VAS	wizualna skala analogowa kwestionariusza EQ-5D, ang. Euro-Quality Visual Analogue Scale
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	ryzyko względne, ang. hazard ratio
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQR	rozstęp ćwiartkowy, ang. interquartile range
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem, ang. intention-to-treat
KK	Konsultant Krajowy
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2026, poz. 612)
MD	różnica średnich, ang. mean difference
ML CLN2	skala CLN2 oceniająca funkcje motoryczne i językowe, ang. motor-language CLN2 scale
MLV CLN2	skala CLN2 oceniająca funkcje motoryczne, językowe i wzrokowe, ang. motor-language-vision CLN2 scale
MLVS CLN2	skala CLN2 oceniająca funkcje motoryczne, językowe, wzrokowe i drgawki, ang. motor-language-vision-seizures CLN2 scale
MRI	rezonans magnetyczny, ang. magnetic resonance imaging
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NH	naturalny przebieg choroby (grupa historyczna), ang. natural history
NNH	liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego, ang. number needed-to-harm
NNT	liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego, ang. number needed-to-treat

NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OBS	okres obserwacji
OR	iloraz szans, ang. Odds Rati)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PedsQL	model jakości życia dla dzieci, ang. The Pediatric Quality of Life Model
PedsQL FIM	kwestionariusz oceny wpływu choroby na rodzinę, ang. PedsQL™ Family Impact Module Version 2.0
PedsQL GCS	model jakości życia dla dzieci wersja 4.0, ang. PedsQL™ Generic Core Scales Version 4.0
PKB	produkt krajowy brutto
PL	Program lekowy
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
QoL	jakość życia, ang. quality of life
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RWE	badanie rzeczywistej praktyki klinicznej, ang. real world evidence
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (<i>risk sharing scheme</i>)
r.ż.	rok życia
SD	Odchylenie standardowe, ang. standard deviation
SMC	Scottish Medicines Consortium
TEAE	zdarzenia niepożądane niepożądane raportowane w trakcie leczenia, ang. treatment-emergent adverse event
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TPP1	enzym tripeptydylo peptydaza 1, ang. tripeptidyl peptidase 1
UBDRS	ujednolicona skala oceny choroby Battena, ang. Unified Batten Disease Rating Scale
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2026 poz. 253)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2025 poz. 1461 z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Kluczowe informacje i wnioski	8
3. Problem decyzyjny	21
3.1. Technologia wnioskowana	21
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	22
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	26
4. Ocena analizy klinicznej	27
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	27
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.1.2. Ocena badań	39
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	41
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	41
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	41
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	56
5. Ocena analizy ekonomicznej	71
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	71
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	71
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	73
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	76
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	76
5.2.2. Wyniki analizy progowej	77
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	77
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	78
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	79
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	85
6. Ocena analizy wpływu na budżet	86
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	86
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	86
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	86
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	88
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	88
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	89
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	92
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	93
6.3.2. Obliczenia własne Agencji	94

7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	96
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	98
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	101
10.	Źródła	102
11.	Załączniki.....	104

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 03.03.2026
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2738.2025.12.DGO

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
Brineura (cerliponaza alfa), roztwór do infuzji, 150 mg/5 ml, 2 fiol., GTIN: 05391524461541
- Wnioskowane wskazanie:
w ramach nowego programu lekowego „Leczenie pacjentów z lipofuscynozą neuronalną typu 2 (ICD 10: E75.4)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Grupa limitowa:

- Nowa grupa limitowa

Proponowana cena zbytu netto:

–

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK x NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlandia

Wnioskodawca

BioMarin International Limited
2 Grand Canal Square
Dublin
Irlandia

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Brineura (cerliponaza alfa) w ramach nowego programu lekowego „Leczenie pacjentów z lipofuscynozą neuronalną typu 2 (ICD 10: E75.4)”.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym, zawężone kryteriami włączenia i wykluczenia z programu lekowego, aczkolwiek zawęży populację włączaną do PL do pacjentów pediatrycznych. Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego do leczenia lekiem Brineura kwalifikować się będą pacjenci z rozpoznaną lipofuscynozą neuronalną typu 2 <18 r.ż. Zapisy ChPL Brineura z kolei nie ograniczają wieku pacjentów. Jednak należy zauważyć, że zgodnie z ChPL Brineura *Dostępne są ograniczone dane dotyczące chorych z zaawansowaną progresją choroby w momencie rozpoczęcia leczenia i nie są dostępne żadne dane kliniczne dotyczące dzieci w wieku poniżej 1 roku.*

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej lek Brineura refundowany będzie w ramach programu lekowego i wydawany bezpłatnie. Wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej. Założono, że podstawę limitu w nowoutworzonej grupie limitowej stanowić będzie opakowanie leku Brineura 150 mg roztwór do infuzji (2 fiol.).

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń.

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Brineura (cerliponaza alfa)

Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Brineura (cerliponaza alfa) roztwór do infuzji, 150 mg/5 ml, 2 fiol., GTIN: 05391524461541				bezpłatne	

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Nie zaproponowano mechanizmu dzielenia ryzyka (RSS).

Aktualnie produkt Brineura nie jest finansowany ze środków publicznych.

Produkt leczniczy Brineura był już przedmiotem oceny AOTMiT w 2019 r. w ramach wniosku refundacyjnego (refundacja w ramach programu lekowego „Leczenie lipofuscynozy neuronalnej typu 2 (ICD-10: E 75.4), wskazanie tożsame z aktualnie wnioskowanym). Proponowana wówczas cena zbytu netto wynosiła

Stanowisko Rady Przejrzystości (SRP 34/2019 z dnia 6 maja 2019 r. do zlecenia 46/2019¹) było pozytywne, pod warunkiem *znacznego obniżenia ceny leku oraz wprowadzenia mechanizmu dzielenia ryzyka, polegającego na zwrocie przez wnioskodawcę dotychczas poniesionych kosztów leczenia w przypadku pogorszenia stanu klinicznego pacjenta o 2 i więcej w skali ML CLN2. Kryteria włączenia do programu lekowego powinny być takie same jak w badaniu klinicznym, będącym podstawą wniosku refundacyjnego (Schulz i wsp. NEJM 2018).* Dodatkowo, Rada Przejrzystości zasugerowała, aby „W projekcie programu lekowego Rada proponuje zmienić zapis, dotyczący wykonywania zabiegu implantacji zbiornika Rickhama z neurochirurga dziecięcego na neurochirurga oraz wprowadzić wymóg wideo-rejestracji stanu klinicznego chorego.” Dodatkowo, zauważono, że „Należy, jednakże zauważyć, że dane dotyczące skuteczności leku pochodzą z pojedynczego badania klinicznego z historyczną grupą kontrolną². Brak jest także danych wskazujących, że wywołane leczeniem, zahamowanie postępu choroby ma charakter trwały.”

Rekomendacja Prezesa (REK 32/2019 z dnia 14 maja 2019 r. do zlecenia 46/2019¹) również była pozytywna pod warunkiem *obniżenia ceny zbytu netto oraz zastosowania korzystniejszego dla płatnika publicznego mechanizmu instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) polegającego na zapewnieniu zwrotu dotychczas poniesionych kosztów leczenia w przypadku pogorszenia stanu klinicznego pacjenta o 2 i więcej w skali ML CLN2.* W rekomendacji zawarto szczegółowe uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka: *Pomimo zastosowania RSS*

¹ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5945-46-2019-zlc>

² W AWA z 2019 r. do AKL włączono badanie 190-201/202 (Schultz 2018) i publikację Cherukuri 2018, w której dokonano oceny immunogenności terapii CER u pacjentów z badania Schulz 2018 (dane z najdłuższego okresu terapii dotyczyły 96 tyg. dla skuteczności i 117 tyg. dla bezpieczeństwa)

technologia nie jest efektywna kosztowo i wiąże się z wysokim poziomem wydatków płatnika publicznego. Jednocześnie z uwagi na rodzaj dostępnych dowodów naukowych w analizie klinicznej utrudniający pewne wnioskowanie o efektywności terapii, jak i warunkowe dopuszczenie leku do obrotu przez EMA, konieczne wydaje się szczególne monitorowanie wyników terapii w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej. Wobec powyższego w ocenie Prezesa Agencji zasadne jest znaczące pogłębienie propozycji RSS, poprzez działanie zarówno w zakresie kosztów związanych z ocenianą terapią, jak również wprowadzenie mechanizmu polegającego na zwrocie przez wnioskodawcę dotychczas poniesionych kosztów leczenia w przypadku pogorszenia stanu klinicznego pacjenta o 2 i więcej w skali ML CLN2.

Dodatkowo, w rekomendacji przedstawiono uwagi do programu lekowego: Kryteria włączenia do programu lekowego powinny być takie same jak w badaniu klinicznym, będącym podstawą wniosku refundacyjnego (wynik 3-6 pkt w skali ML CLN2, z przynajmniej 1 pkt w każdej z dwóch domen – mowa i funkcje ruchowe, wiek od 3 do 16 lat). Ponadto, zasadne wydaje się dodanie oceny jakości życia pacjentów (opcjonalnie również rodziny pacjenta) przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie, z uwagi na konieczność uzyskania rzeczywistych danych z polskiej praktyki klinicznej. W ChPL Brineura oraz dokumencie FDA (2017) wskazuje się m.in. na ryzyko nieprawidłowości w zapisie EKG i ryzyko rozwoju zaburzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów stosujących CER. W związku z powyższym konieczne jest uwzględnienie badania EKG podczas infuzji, jak również w ramach monitorowania leczenia, a także wprowadzenie wymogu wideo-rejestracji stanu klinicznego chorego. Dodatkowo zasadna jest zmiana zapisu, dotyczącego wykonywania zabiegu implantacji zbiornika Rickhama z neurochirurga dziecięcego na neurochirurga.

Problem zdrowotny

Definicja

Lipofuscynozą neuronalną typu 2 (ang. late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis type 2, CLN2), zwana również chorobą Jansky'ego-Bielschowsky'ego, jest rzadką lizosomalną chorobą spichrzeniową z grupy ceroidolipofuscynoz neuronalnych. Jest to grupa uwarunkowanych genetycznie chorób ośrodkowego układu nerwowego, w których patogeniezie odgrywa rolę nadmierne spichrzanie ceroidu i lipofuscyny w lizosomach. Stanowią jedną z najczęstszych uwarunkowanych genetycznie chorób metabolicznych układu nerwowego w wieku dziecięcym.

Epidemiologia

Nie ma opublikowanych polskich danych epidemiologicznych dotyczących występowania CLN2. Odnalezione w literaturze wartości wskaźnika zapadalności wynoszą 0,15-0,9/100 000 żywych urodzeń, natomiast wartości wskaźnika chorobowości wynoszą 0,6-0,7/1 000 000 żywych urodzeń dla różnych krajów europejskich (Portugalia, Wielka Brytania, Niemcy, Szwecja).

Obraz kliniczny i rokowanie

Wczesnymi objawami CLN2 są napady padaczkowe o różnej etiologii. Najczęściej pierwszy ma charakter napadu uogólnionego toniczno-klonicznego, rzadziej połowicznego lub miokloniczno- atonicznego, w wieku 3 lat. Powyżej 4 r.ż. u dzieci występują głównie napady o typie miokloniczno-atonicznym i często rozpoznaje się zespół padaczkowy Lennox-Gastauta oporny na leki. Morfologia napadów padaczkowych ulega zmianie w czasie rozwoju choroby. W okresie kolejnych kilkunastu miesięcy obserwuje się stałe klinicznie napady miokloniczne, które stają się jedynym typem napadów u dzieci powyżej 7 r.ż.

Następnym, jednoczasowym, głównym objawem klinicznym jest zahamowanie rozwoju psychoruchowego, poprzedzone zawsze mieszanymi zaburzeniami emocjonalnymi o różnym stopniu nasilenia w wieku 2-3 lat. Zaburzenia procesów emocjonalnych w 1 i 2 r.ż. to nadpobudliwość psychoruchowa, osłabienie kontroli emocji, łatwa drażliwość i wybuchy złości. Opisane objawy nadpobudliwości psychoruchowej wiążą się wyraźnie z obserwowanym przez najbliższe otoczenie i rodziców zahamowaniem rozwoju psychoruchowego i umysłowego o tak szybkim przebiegu, że można je określić ostrą psychodegradacją. Stopniowo dochodzi do zupełnego zaniku prawidłowo wcześniej rozwiniętej mowy u wszystkich dzieci w wieku 4-5 lat.

Kolejnym objawem choroby, pojawiającym się w wieku 3-4 lat, jest ataksja, polegająca na niezdolności ruchowej i zaburzeniach równowagi. Ten dość widoczny objaw kliniczny maskowany jest często miokloniami i zespołem piramidowym. W wieku 4-5 lat najczęściej dzieci już nie potrafią samodzielnie chodzić.

Bardzo ważnym i szybko rozwijającym się objawem klinicznym są zaburzenia widzenia, w miarę upływu czasu prowadzące do ślepoty, która w ewidentny sposób jeszcze bardziej upośledza psychoruchowo dziecko. Pierwsze zaburzenia wzroku pojawiają się w wieku 3,5-5 lat, natomiast pełna ślepota jest rozpoznawana w wieku 5-6 lat. Z uwagi na narastające zaburzenia wzrokowe, u dzieci występują trudności w nawiązywaniu kontaktów społecznych, negatywizm i wycofywanie się z kontaktów z rówieśnikami, co łącznie z postępującym zanikiem mowy przypomina cechy zachowań autystycznych.

Źródło: AWA Brineura OT.4331.6.2019

Objawy nasilają się wraz z wiekiem i dochodzi do gwałtownej utraty wcześniej nabytych umiejętności. Dochodzi do całkowitej utraty mowy i zdolności chodzenia, po czym pacjenci stają się w pełni zależni od opiekunów.

CLN2 charakteryzuje się przedwczesną śmiercią, a większość dzieci rzadko dożywa wczesnego okresu dojrzewania (8-12 lat).

Źródło: cln2connection

Diagnostyka

Prawidłowa diagnostyka choroby następuje zwykle po 2-3 latach od wystąpienia jej pierwszych objawów. W celu potwierdzenia rozpoznania CLN2 zaleca się wykonanie badań laboratoryjnych wykazujących deficyt aktywności enzymu TPP1, a następnie badań molekularnych, które umożliwią wykrycie mutacji patogenicznej w każdym allelu genu TPP1/CLN2. Jeżeli wykonanie powyższych badań jest niemożliwe, w celu potwierdzenia diagnozy CLN2 zaleca się wykonanie badania wykazującego deficyt aktywności enzymu TPP1 w leukocytach lub fibroblastach albo wykrycie dwóch mutacji patogenicznych trans w genie TPP1/CLN2.

W diagnozowaniu CLN2 znajdują również zastosowanie: czułe badania neurofizjologiczne (elektroencefalogram (EEG) oraz elektroretinogram (ERG)), badania neuroobrazowe (osiowa tomografia komputerowa mózgu (TK) oraz rezonans magnetyczny (RM)), badanie oftalmoskopowe dna oka, badanie ultrastrukturalne wycinka spojówki lub skóry w celu znalezienia nagromadzonego nieprawidłowo materiału spichrzeniowego ceroidolipofuscyny pod postacią ciałek skrętlinowych.

Źródło: AWA Brineura OT.4331.6.2019

Ocena postępu choroby

W poniższej tabeli przedstawiono opis skali ML CLN2, służącej do monitorowania postępu choroby. Ocenia ona dwa kluczowe obszary – funkcje motoryczne (ruch) oraz językowe (mowa).

Tabela 2. Skala ML CLN2

Funkcja	Wynik	Opis
Funkcje motoryczne	3	Całkowicie prawidłowy chód (nie występuje widoczna ataksja, nie występują upadki patologiczne).
	2	Nieprawidłowy chód. Chory jest w stanie przejść samodzielnie 10 kroków. Częste upadki. Widoczna niezdarność w poruszaniu.
	1	Utrata umiejętności samodzielnego chodzenia lub możliwość jedynie czołgania. Chory nie jest w stanie przejść samodzielnie 10 kroków.
	0	Całkowity brak mobilności (brak możliwości chodzenia lub czołgania).
Funkcje językowe	3	Całkowicie prawidłowe zdolności językowe (dla wieku chorego). Brak odnotowanego pogorszenia zdolności językowych.
	2	Pojawiające się widoczne błędy językowe (pogorszenie w porównaniu z indywidualnymi zdolnościami chorego). Może formułować krótkie zdania wyrażające pomysły, prośby czy potrzeby.
	1	Trudności w zrozumieniu mowy chorego (niewiele zrozumiałych słów).
	0	Chory porozumiewa się w sposób całkowicie niezrozumiały lub w ogóle nie mówi.

Liczebność wnioskowanej populacji

Dane NFZ

Według danych NFZ dot. chorobowości liczba pacjentów (unikalne numery ID) z rozpoznaniem głównym ICD-10: E75.4 (lipofuscynoza neuronalna) wyniosła łącznie 40 osób w 2025 r., a w 2026 r. 2 osoby (data odcięcia danych: 30.01.2026 r.). W oparciu o powyższe dane nie jest możliwe oszacowanie populacji docelowej ze względu na fakt, że rozpoznanie ICD-10: E75.4 może również obejmować inne choroby należące do grupy lipofuscynozy neuronalnej oprócz ocenianej CLN2.

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów z rozpoznaniem głównym E75.4 w latach 2020-2026 w oparciu o dane NFZ.

Tabela 3. Liczebność populacji (unikalne numery ID) wnioskowanej wg danych NFZ – liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym E75.4 (źródło: Zintegrowany Model Analityczny Centrum e-Zdrowia CeZ)*

Rozpoznanie ICD-10: ICD-10: E75.4	Lata						
	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Pacjenci <18 r.ż.	17	25	27	29	26	31	1
Pacjenci ≥18 r.ż.	4	9	8	8	15	11	1
Łącznie	21	34	34	37	40	40	2

E75.4 – Lipofuscynoza neuronalna

*Data odcięcia danych: 30.01.2026 r.

Oszacowania ekspertów

Prof. dr hab. n. med. Justyna Paprocka, Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii dziecięcej oszacowała, że liczba chorych z lipofuscynozą neuronalną typu 2, którzy są aktualnie leczeni w Polsce mieści się w zakresie od 7 do 10 pacjentów. Liczbę pacjentów z CLN2 leczonych poza granicami kraju ekspertka oszacowała na maksymalnie 30 pacjentów, natomiast liczbę pacjentów z CLN2 spełniających kryteria kwalifikacji do projektu PL (pacjenci zarówno przebywający w Polsce jak i leczeni poza granicami kraju łącznie) określiła na max. 40 osób. Ekspertka oszacowała, że 100% pacjentów będzie leczona lekiem Brineura po wprowadzeniu go do refundacji.

Prof. dr hab. Barbara Steinborn, Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii Wieku Rozwojowego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu nie określiła populacji chorych z CLN2 ze względu na brak dostępnych danych.

Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Kotulska-Jóźwiak, Kierownik Kliniki Neurologii i Epileptologii Instytut "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka" oszacowała, że liczba chorych z lipofuscynozą neuronalną typu 2, którzy są aktualnie leczeni w Polsce to 10 pacjentów (z czego 80% z nich będzie stosować lek Brineura po objęciu go refundacją). Liczbę pacjentów z CLN2 leczonych poza granicami kraju ekspertka oszacowała na 40 pacjentów (z czego 25% z nich będzie stosować lek Brineura po objęciu go refundacją), natomiast liczbę pacjentów z CLN2 spełniających kryteria kwalifikacji do projektu PL (pacjenci zarówno przebywający w Polsce jak i leczeni poza granicami kraju łącznie) określiła na 30 osób (z czego 50% z nich będzie stosować lek Brineura po objęciu go refundacją).

Zgodnie z oszacowaniami dr nauk ekonomicznych Małgorzaty Skweres-Kuchty (Prezes Zarządu Fundacji Platynowa Drużyna) liczba chorych z lipofuscynozą neuronalną typu 2 w Polsce wynosi 22 osoby. Ekspertka zaznaczyła, że (...) *rzeczywista liczba może być nieco wyższa (szacunkowo do ok. +10%)*. Liczbę pacjentów z CLN2 leczonych poza granicami kraju ekspertka oszacowała na 28 pacjentów, z zastrzeżeniem, że (...) *rzeczywista liczba może być nieznacznie wyższa (szacunkowo do ok. +5%)*. Doktor Skweres-Kuchta liczbę pacjentów z CLN2 spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego PL (pacjenci zarówno przebywający w Polsce jak i leczeni poza granicami kraju łącznie) określiła pomiędzy 20 a 30 chorych. Przy czym w opinii ekspertki podany zakres wynika z *niepewności dotyczącej interpretacji projektowanych kryteriów kwalifikacji i wyłączenia z programu, a także z faktu, że deklaracje rodzin dotyczące powrotu do leczenia w Polsce mogą zmieniać się wraz z ostatecznym kształtem programu i poziomem przewidywalności dostępu do terapii*.

Zgodnie z oszacowaniami Pani Teresy Matulki (Prezes Zarządu Stowarzyszenie Chorych na Mukopolisacharydozę (MPS) i Choroby Rzadkie) liczba chorych z lipofuscynozą neuronalną typu 2 w Polsce wynosi ok. 10-20 osób (podkreślono brak polskich rejestrów). Liczbę polskich pacjentów z CLN 2, którzy są leczeni poza granicami kraju Pani Prezes oszacowała na ok. 30 osób, natomiast liczbę pacjentów z CLN2 spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego PL (pacjenci zarówno przebywający w Polsce jak i leczeni poza granicami kraju łącznie) określiła na ok. 20-30 osób.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie eksperckie: prof. dr hab. n. med. Justyny Paprockiej³, Konsultant Krajowej w dziedzinie neurologii dziecięcej; prof. dr hab. Barbary Steinborn, Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii Wieku Rozwojowego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu⁴; prof. dr hab. n. med. Katarzyny Kotulskiej-Jóźwiak, Kierownik Kliniki Neurologii i Epileptologii Instytut "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka"⁵, a także opinie otrzymane od organizacji pacjenckich: od dr nauk ekonomicznych

³ Zgodnie z oświadczeniem ekspertki do przygotowywania opinii nie korzystano z narzędzi AI

⁴ Zgodnie z oświadczeniem ekspertki do przygotowywania opinii nie korzystano z narzędzi AI

⁵ Zgodnie z oświadczeniem ekspertki do przygotowywania opinii nie korzystano z narzędzi AI

Małgorzaty Skweres-Kuchty⁶ (Prezes Zarządu Fundacji Platynowa Drużyna) oraz Pani Teresy Matulki⁷ (Prezes Zarządu Stowarzyszenie Chorych na Mukopolisacharydozę (MPS) i Choroby Rzadkie).

Opinie ekspertów klinicznych

Ankietowane ekspertki zgodnie wskazują, że w Polsce brakuje skutecznych opcji leczenia przyczynowego CLN2, a obecne postępowanie ma głównie charakter objawowy i nie wpływa na progresję choroby. Prof. Justyna Paprocka wprost wskazała na brak dostępnych w Polsce opcji leczenia, natomiast prof. Katarzyna Kotulska-Jóźwiak podkreśliła, że obecnie dostępne leczenie jest wyłącznie objawowe, nieskuteczne wobec postępu choroby i łagodzące jedynie wybrane objawy, takie jak napady padaczkowe czy spastyczność.

Wszystkie ankietowane ekspertki zgodnie podkreśliły znaczenie szybkiego rozpoznania i możliwie wczesnego rozpoczęcia leczenia. Prof. Paprocka zwróciła dodatkowo uwagę na potrzebę stworzenia szybkiej ścieżki diagnostycznej, dostępu do badań genetycznych i oceny aktywności enzymu TPP1, a także rejestru pacjentów z CLN2. Prof. Kotulska-Jóźwiak podkreśliła konieczność jak najwcześniejszej diagnozy, zwłaszcza w warunkach braku badań przesiewowych.

Wszystkie ankietowane ekspertki wskazały również, że największą korzyść z terapii Brineurą mogą odnieść dzieci leczone wcześnie, przed znaczną utratą funkcji neurologicznych (prof. Paprocka doprecyzowała, że szczególnie korzystną grupą są pacjenci z potwierdzonym niedoborem TPP1/CLN2, u których leczenie rozpoczyna się przed znaczną utratą mowy i funkcji ruchowych, zwłaszcza dzieci z łagodnym lub umiarkowanym zaawansowaniem choroby oraz zachowanymi funkcjami motoryczno-językowymi.). Ekspertki były zgodne, że pacjenci w bardzo zaawansowanym stadium choroby mogą odnieść ograniczoną korzyść z leczenia. Prof. Paprocka wskazała, że wątpliwa lub ograniczona korzyść może dotyczyć pacjentów *z wynikiem CLN2 ML 0–2, bez funkcjonalnej mowy i samodzielnej lokomocji, z ciężkimi powikłaniami neurologicznymi lub przeciwwskazaniami do dostępu dokomorowego, ponieważ Brineura spowalnia progresję, ale nie odwraca utrwalonych uszkodzeń OUN.*

W zakresie organizacji leczenia ekspertki podkreśliły konieczność stworzenia wyspecjalizowanego, dobrze skoordynowanego modelu opieki. Prof. Paprocka wskazała na potrzebę centralizacji leczenia w kilku referencyjnych ośrodkach, koordynacji opieki neurologicznej, neurochirurgicznej, anestezjologicznej, rehabilitacyjnej i paliatywnej oraz opracowania wytycznych prowadzenia terapii. Dodatkowo wskazała na potrzebę wytypowania ośrodków zdolnych do realizacji dokomorowego podawania leku oraz na ryzyko zakażeń, sugerując rozważenie opracowania wytycznych ich leczenia. Prof. Steinborn podkreśliła konieczność wyboru ośrodków, w których realizacja programu będzie możliwa. Prof. Kotulska-Jóźwiak z kolei zwróciła uwagę, że podstawowym wyzwaniem będzie zapewnienie dostępu do neurochirurgii dziecięcej i OIT, ponieważ leczenie wymaga dokomorowego podawania preparatu co 2 tygodnie, co może wymagać dodatkowego personelu i odpowiedniej wyceny obsługi programu.

W kontekście braku badań przesiewowych ekspertki przewidują, że większość pacjentów rozpoczynałaby leczenie dopiero po wystąpieniu objawów. Prof. Paprocka wskazała, że prawdopodobnie byłoby to ok. 3.–5. r.ż., gdy pojawia się regres mowy, napady padaczkowe i zaburzenia ruchowe, przy czym część dzieci mogłaby trafiać do programu później, już z istotną utratą funkcji. Prof. Kotulska-Jóźwiak oceniła, że bez badań przesiewowych większość pacjentów rozpoczynałaby leczenie około 3.–4. roku życia. Prof. Steinborn wskazała, że leczenie powinno być rozpoczęte bezpośrednio po rozpoznaniu, potencjalnie w wieku 2–3 lat.

Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Szczegóły otrzymanych opinii przedstawiono w rodz. 11 niniejszej AWA.

Opinie stowarzyszeń pacjentkich

Dr n. ekonomicznych Małgorzata Skweres-Kuchta podkreśliła, że cele leczenia nie powinny być ograniczone wyłącznie do hamowania spadku punktacji w skali ML CLN2, ale powinny obejmować także stabilizację stanu klinicznego, kontrolę bólu i napadów padaczkowych, ochronę funkcji opuszkowych oraz zmniejszenie obciążenia rodzin. W swojej opinii zaproponowała model opieki nad pacjentami z CLN2 oparty na medycynie personalizowanej, koordynacji i partnerstwie z rodziną (na podstawie doświadczeń leczenia polskich pacjentów w Niemieckich klinikach). Model ten opierałby się m.in. na zapewnieniu stabilnego dostępu do terapii i warunków dla wczesnej diagnostyki, również w przesiewie noworodków; odejścia od modelu administracyjnego na rzecz

⁶ Zgodnie z oświadczeniem ekspertki: *Narzędzia AI wykorzystano pomocniczo do wyszukiwania informacji, identyfikacji źródeł oraz wsparcia redakcyjnego i językowego. Ostateczna treść stanowiska została przygotowana i zweryfikowana przez autorkę na podstawie danych naukowych, dokumentów źródłowych, materiałów Fundacji Platynowa Drużyna i doświadczeń rodzin oraz własnych.*

⁷ Zgodnie z oświadczeniem ekspertki do przygotowywania opinii nie korzystano z narzędzi AI

podejścia holistycznego; oparciu terapii na działaniu kompleksowym tj.: integracji leczenia z rehabilitacją, wsparciem logopedycznym, neurologicznym, psychologicznym.

W swojej opinii przedstawicielka pacjentów podkreśla również cele terapeutyczne pacjentów z CLN2 w kontekście terapii enzymatycznej (Brineura): *Zakres możliwych do zachowania funkcji zależy od stopnia zaawansowania choroby w momencie rozpoczęcia terapii. U dzieci leczonych wcześniej oczekiwanym efektem jest zachowanie funkcji ruchowych, mowy i możliwe samodzielne funkcjonowanie przez wiele lat. U pacjentów rozpoczynających leczenie w bardziej zaawansowanym stadium oczekiwania są inne, ale nadal klinicznie istotne i obejmują stabilizację stanu zdrowia, ograniczenie cierpienia oraz ochronę przed najcięższymi powikłaniami choroby.*

W swoich opiniach dr n. ekonom. Małgorzata Skweres-Kuchta oraz Teresa Matulka opisały również najbardziej dotkliwe objawy CLN2 z perspektywy chorego i rodziny. Przedstawicielki pacjentów podkreśliły również brak leczenia przyczynowego CLN2 w Polsce, gdzie opieka nad chorymi z CLN2 opiera się na leczeniu objawowym. Dr n. ekonom. Małgorzata Skweres-Kuchta podkreśla również problem związany z emigracją zdrowotną tj.: konieczności emigracji za granicę w celu podjęcia i kontynuacji leczenia przyczynowego (t.: enzymatyczną terapią zastępczą).

Przedstawicielki pacjentów zgodnie podkreślają konieczność stworzenia skoordynowanego modelu opieki oraz powołania wyspecjalizowanych ośrodków specjalizujących się w leczeniu CLN2.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator w analizach Wnioskodawcy przyjęto BSC dla którego głównymi obszarami terapeutycznymi jest leczenie objawów padaczki, dystonii, mioklonii, spastyczności, a także dolegliwości bólowych.

Odnalezione rekomendacje kliniczne wskazują na cerliponazę alfa (enzymatyczne terapia zastępcza) jako jedyne dostępne leczenie przyczynowe lipofuscynozy neuronalnej typu 2. Pozostałe terapie obejmują jedynie leczenie objawowe (m.in. leczenie drgawek oraz zaburzeń motorycznych towarzyszących CLN2 oraz leczenie zaburzeń snu, zachowania, oddychania oraz opieki żywieniowej).

Ankietowane przez Agencję ekspertki kliniczne zgodnie wskazują, że w Polsce brakuje skutecznych opcji leczenia przyczynowego CLN2, a obecne postępowanie ma głównie charakter objawowy i w Polsce brak jest technologii opcjonalnych dla leku Brineura.

Biorąc pod uwagę powyższe, wybór wnioskodawcy jest zgodny z wytycznymi klinicznymi oraz opiniami ankietowanych ekspertów.

Analiza kliniczna

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił ocenę skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego BRINEURA (cerliponaza alfa) w leczeniu ceroidolipofuscynozy neuronalnej typu 2.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono pierwotnych badań klinicznych z randomizacją. Do analizy klinicznej Wnioskodawcy włączono:

- 2 badania eksperymentalne jednoramienne: 190-203⁸ i 190-201 (i jego przedłużenie 190-202), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo CER u chorych z CLN2 z historyczną grupą kontrolną - [redacted] - badanie 190-901.
- 2 badania prospektywne obserwacyjne rzeczywistej praktyki klinicznej z dopasowaną historyczną grupą kontrolną: Schulz 2025 i MAA⁹, porównujące skuteczność CER z naturalnym przebiegiem choroby;
- 2 badania obserwacyjne, retrospektywne Gaur 2024 z historyczną grupą kontrolną oraz Guelbert 2024 rzeczywistej praktyki klinicznej;
- 3 badania jednoramienne 190-501 (trwające), 190-502 i 190-504 oceniające długoterminowe bezpieczeństwo stosowania CER;
- 3 badania retrospektywne, jednośrodkowe bez grupy kontrolnej: Fote 2026, Spauli 2024, Whiteley 2026;

⁸ Badanie 190-203, realizowane jako zobowiązanie porejestacyjne, obejmowało głównie dzieci poniżej 3. roku życia, przy czym zgodnie z protokołem wymagano włączenia co najmniej pięciu uczestników poniżej 2. roku życia

⁹ Managed Access Agreement, umowa dostępu do technologii lekowych. Do badania MAA włączono zarówno chorych, którzy zakończyli udział w badaniach klinicznych cerliponazy alfa (badania 190-201/202, 190-203 oraz 190-502), jak i osoby rozpoczynające leczenie poza protokołem badawczym.

- badanie wtórne Oliveira 2026.

Należy zauważyć, że do AWA Brineura z 2019 r. włączono jedynie badanie 190-201/202 i publikację Cherukuri 2018, w której dokonano oceny immunogenności terapii CER u pacjentów z badania Schulz 2018 (dane z najdłuższego okresu terapii dotyczyły 96 tyg. dla skuteczności i 117 tyg. dla bezpieczeństwa).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wykonanie porównania z komparatorem możliwe było wyłącznie z uwzględnieniem danych z historycznej grupy kontrolnej (badanie 190-203, 190-201/202, MAA oraz Schulz 2025). Wyniki analizy skuteczności klinicznej wskazują, że wśród chorych leczonych CER ryzyko zgonu było IS niższe w badaniu 190-201/202 w porównaniu z naturalnym przebiegiem CLN2 (HR = 0,04; 95% CI: 0,00; 0,30) po 289 tyg. obserwacji. Mediana wieku zgonu w historycznej grupie kontrolnej wynosiła 10,4 lat. W grupie chorych leczonych enzymatyczną terapią zastępczą nie odnotowano przypadku zgonu, a średni wiek w chwili podania ostatniej dawki CER wynosił 10 lat. Spójne wyniki zaobserwowano w przypadku dopasowania grupy badanej i kontrolnej: Mediana czasu do zgonu w grupie nieleczonych wynosiła 313 tygodni, natomiast w grupie leczonej CER nie została osiągnięta (w grupie chorych leczonych CER nie odnotowano zgonu w czasie trwania badania 190-201/202).

Zastosowanie CER w porównaniu z BSC, po 169 tyg. leczenia w badaniu 190-203 wiązało się też z IS obniżeniem o 91% ryzyka trwałej progresji CLN2, zdefiniowanej jako pogorszenie o co najmniej 2 punkty lub uzyskanie wyniku 0 punktów w skali ML CLN2. Podobne wyniki uzyskano w badaniu 190-201/202 po 289 tyg. leczenia, badaniu MAA po 209 tyg. obserwacji, badaniu Schulz po 104 tyg. Mediana czasu do progresji choroby nie została osiągnięta w grupie chorych leczonych CER w badaniu 190-203, natomiast w grupie kontrolnej wyniosła 103 tyg. W badaniu MAA mediana czasu do wystąpienia trwałej progresji choroby w skali ML CLN2 wyniosła 32,87 mies. w grupie CER i 9,62 mies. w grupie BSC po 209 tyg. Z kolei w badaniu 190-201/202 mediana czasu do wystąpienia trwałej progresji choroby w skali ML CLN2 była 5,3 razy dłuższa u chorych leczonych w porównaniu do grupy kontrolnej w populacji dopasowanej (272 tyg. vs 51 tyg.) po 289 tyg. obserwacji. W 289 tyg. brak progresji odnotowano u 47% chorych leczonych CER vs. 6% leczonych BSC, wynik IS. Zastosowanie CER w badaniu 190-203 wiązało się też ze znamienym statystycznie spowolnieniem progresji choroby we wszystkich podgrupach wiekowych, przy czym chorzy rozpoczynający leczenie w młodszym wieku wykazywali wolniejszą progresję CLN2. Przeprowadzono analizy także dla podgrupy chorych (badanie 190-203) z maksymalnym wynikiem w skali MLVS CLN2 wynoszącym 12 punktów na początku badania (7 chorych) - mediana czasu do wystąpienia objawów choroby wynosiła 67 tyg. w historycznej grupie kontrolnej, podczas gdy w grupie chorych leczonych CER mediana nie została osiągnięta. W 145. tygodniu u wszystkich chorych z historycznej grupy kontrolnej z wartością początkową 12 punktów odnotowano progresję choroby, w porównaniu do 3 z 7 (42,9%) chorych leczonych CER. Wśród chorych leczonych CER z najmłodszej podgrupy wiekowej (chorzy < 2 r.ż.) nie odnotowano pogorszenia wyniku w skali ML CLN2 po 169 tyg. leczenia.

W grupie chorych leczonych CER w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej odnotowano IS mniejsze prawdopodobieństwo uzyskania wyniku 0 punktów w skali ML CLN2 (badanie 190-203, 190-201/202, MAA). W grupie otrzymującej leczenie enzymatyczne w czasie trwania badań 190-201/202 i MAA niemożliwe było określenie czasu do uzyskania wyniku 0 punktów w skali ML CLN2, natomiast w historycznej grupie kontrolnej mediana wynosiła odpowiednio 109 tyg./ 17,3 mies.

Najmniejsze pogorszenie w grupie CER w badaniu 190-201/202 obserwowano w zakresie funkcji językowych (-0,6 pkt. vs. -2,3 pkt. w grupie BSC), a największe pogorszenie w zakresie funkcji wzrokowych (-1,4 pkt. vs. -2,3 pkt. w grupie BSC), aczkolwiek niższe niż w grupie BSC. Z kolei w zakresie drgawek odnotowano poprawę (0,8 pkt. vs. -1,0 pkt. w grupie BSC) po 289 tyg. Chorzy w badaniu 190-203 leczeni CER wykazywali stabilność wyników w skali ML CLN2 od momentu rozpoczęcia badania do jego zakończenia a także w ocenie całkowitej skali CLN2, obejmującej oprócz funkcji motorycznych i językowych również funkcje wzrokowe i drgawki.

W badaniu Spaull 2024 po 34 mies. obserwacji mediana czasu do wystąpienia poszczególnych objawów wynosiła odpowiednio 4 lata dla ataksji, 5 lat dla mioklonii, 7,5 roku dla spastyczności, 8 lat dla dystonii oraz 10 lat dla hipokinezji. Różnice pomiędzy analizowanymi krzywymi czasu do zdarzenia były istotne statystycznie.

Dane dotyczące jakości życia zostały zebrane tylko dla chorych leczonych CER w badaniu 190-201/202. Odnotowano ogólną poprawę w ocenie CLN2-QoL, ze średnim wzrostem wyniku o 10,9% w okresie 48 tygodni, natomiast po 289 tyg. odnotowano niewielki spadek wyniku (pogorszenie). Znaczną poprawę zaobserwowano w zakresie występowania drgawek po 289 tyg. - różnica względem wartości początkowej wynosiła 12,5 pkt. W domenach przyjmowania pokarmów bez gastrostomii, snu, zachowania i codziennych czynności odnotowano pogorszenie jakości życia (największe średnie pogorszenie wyniku w skali CLN2-QoL odnotowano w zakresie codziennych czynności -18,2 punktów, natomiast najmniejszą różnicę zaobserwowano w zakresie zachowania: -1,8 punktów). W najdłuższym dostępnym okresie obserwacji po 289 tyg. odnotowano obniżenie jakości życia chorych według skali PedsQL ogółem o 15 pkt., natomiast wyniki dla poszczególnych wskazują na pogorszenie

w domenie fizycznej (-29,6 pkt.), społecznej (-10,6 pkt.), funkcjonowania w szkole (-16,4 pkt.) oraz poprawę w domenie funkcjonowania emocjonalnego. Dodatkowo w kwestionariuszu dotyczącym funkcjonowania rodziny nieznacznie pogorszeniu uległo funkcjonowanie fizyczne, społeczne i poznawcze, natomiast jakość życia rodziny uległa poprawie w obszarze emocjonalnym i komunikacji.

Z kolei w badaniu MAA w najdłuższym okresie obserwacji, wynoszącym 42 miesiące, odnotowano niewielki wzrost wartości (poprawę): w kwestionariuszu PedsQL o 0,14 punktu, w kwestionariuszu EQ-5D-5L o 0,024 punktu, natomiast w kwestionariuszu CLN2-QoL odnotowano pogorszenie o 2,87 punktu względem wartości początkowych (brak zmian IS).

Przegląd systematyczny Oliveira 2026 wraz z przedstawioną w nim metaanalizą (5 punktów końcowych), obejmującą 31 dzieci z CLN2 (2 badania obserwacyjne) wskazuje na korzyści leczenia CER, szczególnie w zakresie stabilizacji postępu choroby, jednocześnie autorzy zwracają uwagę na działania niepożądane. *Łączna analiza wykazała, że średni początkowy wynik w skali oceny klinicznej (CRS) wynosił 3,47, a na końcu obserwacji 24% chorych uzyskało wynik 0 pkt lub 1 pkt.* U 41% chorych występowały uogólnione napady toniczno-kloniczne, gorączka u 60%, nadwrażliwość u 82,6%, anafilaksja u 3% i reakcje związane z infuzją u 18,31%. Zaobserwowano znaczną heterogeniczność. Autorzy zwracają uwagę, że metaanaliza podkreśla kluczowe korzyści z leczenia cerliponazą alfa u dzieci z CLN2, takie jak potencjalna stabilizacja niektórych aspektów motorycznych i językowych. Istnieją jednak istotne ograniczenia, zwłaszcza biorąc pod uwagę, że jest to rzadkie schorzenie. Brak grupy kontrolnej uniemożliwia bezpośrednie porównanie cerliponazy alfa z alternatywnymi opcjami leczenia, co utrudnia ostateczne przypisanie obserwowanej poprawy klinicznej wyłącznie danemu leczeniu lub aby z pewnością ustalić związek przyczynowo-skutkowy.

Analiza bezpieczeństwa

Na podstawie dostępnych danych niemożliwe było przeprowadzenie analizy profilu bezpieczeństwa terapii CER względem komparatora. Wnioski na temat profilu bezpieczeństwa badanej interwencji sformułowano na podstawie wyników badań jednoramiennych. Po 169 tyg. obserwacji w badaniu 190-203 nie odnotowano żadnych zgonów, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawki czy trwałego przerwania leczenia. Również w badaniach 190-201 oraz 190-202 w okresie obserwacji wynoszącym 289 tyg. nie wystąpił żaden przypadek zgonu, ani zdarzenie niepożądane prowadzące do całkowitego przerwania leczenia. Do najczęściej występujących ciężkich zdarzeń w analizowanych badaniach należały: gorączka, reakcje nadwrażliwości, zakażenia związane z urządzeniem, [REDAKTOWANE] i zakażenia górnych dróg oddechowych. Z kolei do najczęściej występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem należały: gorączka, reakcje związane z infuzją, reakcja anafilaktyczna, [REDAKTOWANE], pleocytoza, wymioty, nudności. Ciężkie AE występowały rzadziej u dzieci w wieku ≤ 3 lat w porównaniu ze starszymi dziećmi. Częstość i nasilenie reakcji nadwrażliwości i gorączki były większe u chorych, którzy w chwili rozpoczęcia leczenia mieli mniej niż 3 lata, w porównaniu z chorymi ≥ 3 lat. *Zdarzenia niepożądane związane z układem sercowo-naczyniowym odnotowano u 29,2% chorych leczonych CER w badaniach 190-201/202.* [REDAKTOWANE]

Do najczęściej występujących zdarzeń należały: bradykardia (cztery zdarzenia), niedociśnienie (cztery zdarzenia) i krwaki (dwa zdarzenia). W badaniu MAA w grupie chorych uczestniczących wcześniej w badaniach klinicznych, odsetek chorych, u których raportowano wystąpienie istotnych klinicznie nieprawidłowości w badaniu EKG wzrastał wraz z okresem obserwacji w badaniu, od 0% w momencie rozpoczęcia badania do 33,3% po 42 tyg. terapii. W kohorcie rozpoczynającej leczenie CER, odsetek chorych z istotnymi zmianami w badaniu EKG wzrastał od 4% na początku badania do 17% po 42 tyg.

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

[REDAKTOWANE]

W badaniach odnotowano łącznie 2 zgony. W badaniu 190-504 zgłoszono zgon w wyniku epizodu dystonicznego opornego na leczenie. W ocenie badacza zdarzenie to nie było związane z CER ani urządzeniem dokomorowym. W badaniu 190-501 odnotowano zgon u 9-letniej dziewczynki, której rodzina podjęła decyzję o zakończeniu leczenia CER i wdrożeniu opieki paliatywnej. Zarówno lekarz, jak i firma BioMarin uznali, że progresja choroby nie była związana ze stosowaniem CER. Spośród wszystkich uczestników tych badań tylko 1 chory przerwał leczenie z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego. Nie odnotowano przypadków zmniejszenia dawki z powodu AE. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u znacznego odsetkach chorych we wszystkich trzech badaniach: 45,9% w badaniu 190-501, 55,6% w badaniu 190-502 oraz 33,3% w badaniu 190-504.

[REDAKTOWANE]

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

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

Ograniczenia analizy klinicznej

Nie odnaleziono badań klinicznych z równoczesową grupą kontrolną, a wykonanie porównania z komparatorem możliwe było wyłącznie z uwzględnieniem danych z historycznej grupy kontrolnej. Na podstawie dostępnych danych niemożliwe było też przeprowadzenie analizy profilu bezpieczeństwa terapii CER względem komparatora. Wnioski na temat profilu bezpieczeństwa badanej interwencji sformułowano na podstawie wyników badań jednoramiennych. Wnioskowanie na temat skuteczności oraz bezpieczeństwa CER możliwe było na podstawie wyników dla grupy chorych o niewielkiej liczebności (w badaniach włączonych do AKL uczestniczyło od 14 do 48 pacjentów leczonych CER). Nie odnaleziono również dokładnych informacji na temat BSC stosowanego w grupach kontrolnych. Ponadto część wyników AKL wnioskodawcy pochodzi z materiałów niepublikowanych. W badaniach włączonych do AKL brały udział dzieci w wieku powyżej 1 roku życia, jedynie w badaniu 190-501 jedno dziecko miało 4 miesiące w momencie włączenia do badania. Należy także zauważyć, że w badaniach 190-501, 190-502, 190-504 oraz Guelbert 2024 brały udział także dzieci powyżej 12 r.ż. Kryteria użytej w badaniu 190-201/202 dla grupy CER skali ML CLN2 zostały nieznacznie zmodyfikowane względem oryginalnego zapisu skali Hamburskiej, którą posługiwano się w ocenie dla historycznej grupy kontrolnej (BSC). Różnice dotyczyły przede wszystkim doprecyzowania kryteriów i nie wpłynęły na uzyskiwane wyniki oceniające skuteczność terapii.

Analiza ekonomiczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów CUA dla porównania cerliponazy alfa (CER) z najlepszą terapią wspomagającą (BSC) w dożywotnim, [REDAKTOWANE] horyzoncie czasowym.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie CER w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze z perspektywy NFZ. Oszacowana wartość parametru ICUR wyniosła 2 117 084 PLN/QALY. Koszt inkrementalny dla porównania kosztów leczenia CER vs BSC wyniósł [REDAKTOWANE].

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie CER w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze z perspektywy wspólnej. Oszacowana wartość parametru ICUR wyniosła 2 118 569 PLN/QALY. Koszt inkrementalny dla porównania CER vs BSC wyniósł [REDAKTOWANE].

Wszystkie wartości oszacowanych parametrów ICUR znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy.

Analiza progowa

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej dla porównania CER vs BSC wyznaczone przez wnioskodawcę wartości progowych cen zbytu netto leku, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynoszą:

- z perspektywy NFZ: [REDAKTOWANE];
- z perspektywy wspólnej: [REDAKTOWANE].

Oszacowane wartości progowe są [REDAKTOWANE] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Wnioskodawca wskazuje, iż nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu.

Oszacowana przez Wnioskodawcę cena zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej w horyzoncie dożywotnim wynosi [REDAKTOWANO] z perspektywy NFZ oraz [REDAKTOWANO] z perspektywy wspólnej

Niemniej zdaniem analityków Agencji w związku z brakiem refundowanych technologii alternatywnych w analizowanym wskazaniu, nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości wskazują, że niezależnie od przyjętego wariantu ICUR znajduje się powyżej progu opłacalności tj. nie następuje zmiana wnioskowania.

Zgodnie z oszacowaniem wnioskodawcy największy wpływ na wzrost/spadek inkrementalnego współczynnika kosztów-żyteczności niezależnie od perspektywy miały warianty uwzględniające:

- [REDAKTOWANO];

[REDAKTOWANO].

Zgodnie z wynikami probabilistycznej analizy wrażliwości prawdopodobieństwo, że CER jest terapią kosztowo-efektywną (dla progu opłacalności równego 244 821 PLN/QALY) wynosi 0% w porównaniu z BSC z perspektywy NFZ.

Jako ograniczenia analizy ekonomicznej należy wskazać m.in.:

- przyjęte założenia dot. modelowania przeżycia chorych oraz skuteczności leczenia wykraczające poza horyzont okresu obserwacji w badaniach (skrócenie horyzontu czasowego do 20 lat skutkuje wartością [REDAKTOWANO]);
- założenie przyjętego odsetka pacjentów [REDAKTOWANO];
- a także fakt, iż przyjęte przez wnioskodawcę założenia nie odpowiadają w pełni zapisom proponowanego programu lekowego w zakresie m.in. wykluczenia pacjentów z leczenia czy wieku kwalifikacji.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych CER stosowanego w leczeniu chorych z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2 (CLN2), w ramach programu lekowego.

W scenariuszu istniejącym przyjęto utrzymanie aktualnego statusu refundacyjnego i brak finansowania CER ze środków publicznych. Jako komparator uwzględniono BSC, którego głównymi obszarami terapeutycznymi są leczenie objawów napadów padaczkowych, dystonii, mioklonii, spastyczności, bólu, zaburzeń funkcji wydzielniczych oraz zaburzeń oddychania, snu i odżywiania. Natomiast w scenariuszu nowym uwzględniono pozytywną decyzję o finansowaniu CER ze środków publicznych w ramach programu lekowego. Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty dotyczące liczebności populacji: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

Prognozowana liczba pacjentów, u których CER może być zastosowana wynosi [REDAKTOWANO]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariantie podstawowym, w przypadku objęcia refundacją leku Brineura w ramach wnioskowanego programu lekowego w perspektywie NFZ nastąpi wzrost wydatków o ok. 69,4 mln PLN i ok. 142,5 mln PLN odpowiednio w I. i II. roku refundacji. W perspektywie wspólnej również nastąpi wzrost wydatków o ok. 69,4 mln PLN w I roku analizy i o ok. 142,5 mln PLN w II roku analizy.

W przypadku przyjęcia wariantu minimalnego analizy wrażliwości, nastąpi spadek wydatków płatnika o ok. 10% względem analizy podstawowej bez względu na perspektywę. Natomiast przyjęcie wariantu maksymalnego spowoduje wzrost wydatków płatnika o ok. 5% względem analizy podstawowej bez względu na perspektywę.

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzonej zarówno dla wariantu prawdopodobnego, minimalnego i maksymalnego wynika, że największy wpływ zarówno w wariantie minimalnym jak i maksymalnym na [REDAKTOWANO] wydatków płatnika ma przyjęcie scenariusza uwzględniającego alternatywne źródło oszacowania liczebności obecnej populacji docelowej i nowo zdiagnozowanych chorych (tj. badanie ankietowe lub dane literaturowe).

W przypadku uwzględnienia badania ankietowego oszacowany [REDAKTOWANO] wydatków inkrementalnych zarówno w wariantie minimalnym jak i maksymalnym w I roku refundacji wyniesie ok. [REDAKTOWANO], a w II roku refundacji ok. [REDAKTOWANO] względem analizy podstawowej bez względu na perspektywę. Natomiast, w przypadku uwzględniania danych literaturowych w wariantie minimalnym [REDAKTOWANO] wydatków płatnika wyniesie ok. [REDAKTOWANO] i [REDAKTOWANO] odpowiednio w I i II roku

analizy bez względu na przyjętą perspektywę, a wariantie maksymalnym ok. [] i ok. [] odpowiednio w I i II roku analizy bez względu na przyjętą perspektywę.

Z kolei największy wpływ na [] wydatków płatnika zarówno w wariantie minimalnym jak i maksymalnym ma przyjęcie scenariusza:

- uwzględniającego [] czas do osiągnięcia stabilizacji rynkowej leku Brineura dla chorych leczonych w Polsce, gdzie [] wydatków płatnika wyniesie ok. [] w I roku refundacji bez względu na przyjętą perspektywę (w II roku analizy zaobserwowano [] wydatków płatnika o ok. [] bez względu na perspektywę),
- uwzględniającego inny względem analizy podstawowej wiek początkowy oraz początkowy rozkład stanów zdrowia. W przypadku przyjęcia danych z badania ankietowego wydatki płatnika publicznego [] o ok. [] w I roku analizy oraz o ok. [] w II roku analizy bez względu na perspektywę. W przypadku przyjęcia danych z badania 190-203 (wiek <3lat) oszacowany [] wydatków płatnika wyniesie odpowiednio ok [] i [] w I i II roku analizy niezależnie od perspektywy. W przypadku przyjęcia danych z badania [] wydatków płatnika wyniesie ok. [] w I i II roku analizy bez względu na perspektywę.

Głównymi ograniczeniami analizy wpływu na budżet są założenia wnioskodawcy w zakresie oszacowania populacji docelowej, z uwagi na brak ogólnodostępnych krajowych rejestrów obejmujących ocenianą populację oraz przebywania części pacjentów poza granicami Polski;

Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi ekspertów klinicznych

Prof. dr hab. n. med. Justyna Paprocka (Konsultant Krajowa w dziedzinie neurologii dziecięcej) nie zgłosiła uwag do programu lekowego. Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Kotulska-Jóźwiak (Kierownik Kliniki Neurologii i Epileptologii, Instytut "Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka") zgłosiła uwagi w zakresie kryteriów kwalifikacji „czy nie powinny istnieć kryteria progowe dotyczące stopnia zaawansowania choroby. W obecnym kształcie PL najbardziej narażeni na wykluczenie w leczeniu są pacjenci z najwyższą wyjściową punktacją.”, kryteriów wyłączenia („(...) Należy odnieść kryterium odpowiedzi na leczenie do spowolnienia progresji choroby, niekoniecznie całkowitego jej zatrzymania na cały okres leczenia.” z PL oraz monitorowania leczenia (ekspertka zaproponowała rozważenie użycia skali CRS w ocenie postępu choroby).

Natomiast prof. dr hab. Barbara Steinborn (Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii Wieku Rozwojowego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu) zgłosiła uwagi w zakresie kryteriów monitorowania leczenia / programu („Badanie podmiotowe i przedmiotowe powinien przeprowadzać lekarz neurolog, więc konsultacja neurologiczna, pkt. 9 to powielanie monitorowania Kontrolne badania eeg powinny być wykonywane wg indywidualnej oceny i potrzeby określonej przez lekarza leczącego.”).

Szczegóły przedstawiono w rozdz. 7.

Uwagi przedstawicieli stowarzyszenia pacjentów

Dr Małgorzata Skweres-Kuchta, Prezes Zarządu Fundacja Platynowa Drużyna, że cele terapii powinny obejmować także stabilizację stanu klinicznego, kontrolę bólu i napadów padaczkowych, ochronę funkcji opuszkowych oraz ograniczanie obciążeń rodzinnych. Szczególnie istotna jest uwaga, że mechaniczne kryterium zakończenia leczenia przy utracie ≥ 3 punktów w skali ML może być niespójne i dyskryminujące wobec pacjentów z niskim wynikiem wyjściowym, którzy również mogą odnosić klinicznie istotne korzyści. Ponadto Prezes Fundacji podkreśla, aby program lekowy zapewniał stabilny i przewidywalny dostęp do terapii, indywidualną ocenę korzyści i ryzyka oraz partnerskie podejmowanie decyzji przez lekarzy i rodzinę, przy jednoczesnej organizacji leczenia w wyspecjalizowanych ośrodkach.

Szczegóły przedstawiono w rozdz. 7.

Uwagi analityków AOTMiT

Wśród kryteriów wyłączenia z proponowanego PL wymienia się m.in: 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) (...).2) znaczna progresja choroby pojawiająca się pomimo leczenia;

Wśród kryteriów wyłączenia z proponowanego PL wymienia się m.in: 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) (...).2) znaczna progresja choroby pojawiająca się pomimo leczenia;

Zdaniem analityków AOTMiT w zapisie dotyczącym wyłączenia pacjentów z PL ze względu na utratę ≥ 3 punktów w skali oceny CLN2 ML być może należałoby doprecyzować ocenę progresji choroby u pacjentów w zaawansowanych stadiach choroby, którzy zostali zakwalifikowani do leczenia z wynikiem ≤ 2 punktów w skali ML CLN2. Ponadto w punkcie b) *spadek wyniku w skali CLN2 ML (...)* nie jest jasne, jaki spadek wyniku w skali CLN2 ML kwalifikuje do przerwania leczenia, podobnie w punkcie 2) *znaczna progresja choroby (...)* brakuje definicji znacznej progresji choroby.

Populacja kwalifikująca się do PL jest zawężona do pacjentów pediatrycznych. (<18 r.ż.). Zapisy ChPL Brineura nie ograniczają wieku pacjentów. Jednak zgodnie z ChPL Brineura *Dostępne są ograniczone dane dotyczące chorób z zaawansowaną progresją choroby w momencie rozpoczęcia leczenia i nie są dostępne żadne dane kliniczne dotyczące dzieci w wieku poniżej 1 roku (wśród badań włączonych do AKL jedynie w badaniu 190-501 jedno dziecko miało 4 miesiące w momencie włączenia do badania)*. Należy jednak zauważyć, że w badaniach włączonych do AKL brali udział chorzy także w wieku nastoletnim powyżej 12 r.ż., stąd byłoby zasadne dodanie w zapisach PL sposobu postępowania z pacjentami, którzy wejdą w wiek dorosły.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych CDA-AMC 2019, HAS 2024, NICE 2026, SMC 2023, PBAC 2023 oraz G-BA 2022. Wszystkie odnalezione wytyczne z wyjątkiem rekomendacji NICE 2026 są pozytywne / pozytywne warunkowo (CDA-AMC 2019). W rekomendacjach podkreśla się wyniki badań klinicznych, które wskazują, że zastosowanie CER w porównaniu ze standardową terapią poprawia funkcje motoryczne oraz językowe pacjentów, a także przyczynia się do spowolnienia progresji choroby. W wytycznych zwraca się również uwagę na wysoką cenę leku.

Lek Brineura w Szkocji oraz Nowej Zelandii refundowany jest w ramach specjalnych ścieżek dostępu tj. ścieżki ultra-orphan w przypadku SMC i programu leków ratujących życie w przypadku PHARMAC. W szkockiej rekomendacji wskazano, iż planowana jest ponowna ocena leku po 3 latach od wydania decyzji (listopad 2026 r.).

Kanadyjska Agencja CADTH 2019 wydała rekomendację pozytywną pod warunkiem spełnienia przez pacjentów określonych kryteriów włączenia (m.in. potwierdzona diagnoza choroby CLN2 na podstawie aktywności enzymu TPP1 oraz analizy genotypu CLN2, uzyskanie ≥ 1 punktu w każdej z domen funkcji motorycznych oraz językowych w skali oceny klinicznej CLN2, uzyskanie skumulowanego wyniku w domenach funkcji motorycznych i językowych na poziomie ≥ 3 punktów w skali CLN2), ale również obniżenia ceny.

Na stronie irlandzkiej Agencji NCPE odnaleziono informację, iż pierwotnie wydano negatywną decyzję ws. refundacji leku Brineura, niemniej po negocjacjach cenowych dopuszczono lek do refundacji.

Pierwsza ocena leku Brineura przez NICE miała miejsce w 2019 r. Wówczas decyzja o refundacji leku była pozytywna, niemniej w 2026 r., NICE dokonał ponownej oceny. Komitet biorąc pod uwagę rzadkość i ciężkość schorzenia oraz wpływ cerliponazy alfa na jakość i długość życia, a także zaproponowaną cenę leku, stwierdził, że najbardziej prawdopodobna ocena opłacalności nie mieści się w tym, co NICE uważa za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS dla wysoko wyspecjalizowanych technologii. W związku z tym cerliponaza alfa dostała negatywną rekomendację. W rekomendacji zwrócono też uwagę, że cerliponaza alfa spowalnia postęp CLN2, jest przełomowym lekiem, ale brakuje dowodów na jej działanie w dłuższej perspektywie.

W ocenie HAS 2024 Brineura wykazuje umiarkowaną dodatkową wartość kliniczną w ścieżce leczenia CLN2.

PBAC 2023 w swojej ocenie wskazał, że cerliponaza alfa powinna wciąż być finansowana w ramach programu leków ratujących życie, bez zmian kryteriów kwalifikacji. Eksperci zalecili przeprowadzenie ponownej oceny cen cerliponazy alfa w celu uzyskania lepszego stosunku jakości do ceny po wygaśnięciu umowy z wnioskodawcą.

G-BA 2022 stwierdził klinicznie istotną dodatkową korzyść ze stosowania cerliponazy w zakresie śmiertelności oraz funkcji motorycznych i językowych w porównaniu ze standardowym leczeniem (dane historyczne).

Uwagi dodatkowe

W zleceniu MZ zawarto dodatkową prośbę o przeanalizowanie zasadności dodania kryterium kwalifikacji do PL: „uzyskanie ≥ 3 punktów w skali CLN2 ML (mowa i funkcje ruchowe)”. Propozycja ta zawiera się w przekazanej

przez MZ korespondencji z Konsultant Krajową, Jolantą Sykut-Cegielską, wg której wtedy będzie to spójne z kryteriami wyłączenia¹⁰.

Z kolei zgodnie z przekazaną opinią Wnioskodawcy (tutaj przytoczono odpowiedź dr Małgorzaty Skweres-Kuchta, Prezes Zarządu Fundacji Platynowa Drużyna): *Skala hamburska CLN2 Motor-Language (CLN2 ML) była użytecznym narzędziem w badaniach klinicznych jako prosty, porównywalny wskaźnik utraty funkcji w dwóch domenach (mowa i motoryka). W warunkach praktyki klinicznej i oceny programu lekowego jej wartość jest jednak ograniczona – nie obejmuje wielu kluczowych obszarów funkcjonowania i jakości życia (m.in. napadów, zachowania, komfortu, komunikacji alternatywnej, dobrostanu rodziny w kontekście stabilności klinicznej dziecka), a u pacjentów bardziej zaawansowanych ma ograniczoną „czułość”, przez co nie powinna stanowić jedynej podstawy decyzji o dostępie do leczenia. Co równie istotne, proponowany próg kwalifikacji (≥3 pkt) odtwarza restrykcję typową dla badania klinicznego, którego celem było zapewnienie jednorodności populacji i ocena efektu w ściśle kontrolowanych warunkach. Program lekowy po rejestracji powinien kierować się inną logiką – skoncentrowaną na indywidualnym bilansie korzyści i ryzyka oraz realnych potrzebach zdrowotnych pacjentów. Dostępne dane kliniczne oraz doświadczenie rodzin wskazują, że korzyści z terapii mogą dotyczyć również dzieci w bardziej zaawansowanym stadium choroby – rozumiane jako spowolnienie progresji, stabilizacja wybranych funkcji czy poprawa kontroli napadów – także przy bardzo niskim wyniku CLN2 ML, w tym równym 0. W związku z tym automatyczne wykluczanie pacjentów poniżej progu ≥3 pkt nie odpowiada na potrzeby części chorych i nie zapewnia, że dobro pacjenta pozostaje w centrum decyzji terapeutycznej. Rekomendujemy rezygnację z sztywnego progu CLN2 ML jako warunku kwalifikacji, pozostawiając decyzję kliniczną zespołowi prowadzącemu podejmowaną w partnerstwie z rodzicami/opiekunami w oparciu o całościową ocenę pacjenta oraz indywidualny bilans korzyści i ryzyka. Punktem wyjścia powinny być zapisy Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Brineura, która określa wskazanie jako leczenie CLN2 bez wprowadzania progów punktowych (np. CLN2 ML), a długotrwałe leczenie zaleca regularnie oceniać klinicznie pod kątem tego, czy korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem u konkretnego pacjenta – co naturalnie ukierunkowuje program na dobro pacjenta, a nie selekcję.*

Ankietowane przez AOTMiT ekspertki nie są zgodne w powyższej kwestii. Zgodnie z opinią prof. dr hab. n. med. Justyny Paprockiej, Konsultant Krajowej w dziedzinie neurologii dziecięcej: *warunek „≥3 pkt w skali CLN2 ML” odnosi się do badania rejestracyjnego obejmującego głównie pacjentów z łagodną lub umiarkowaną progresją. Nie uważam za zasadne dodanie takiego warunku w kryteriach kwalifikacji do programu lekowego.*

Prof. dr hab. Barbara Steinborn stwierdziła, że: *Powinniśmy oceniać równolegle funkcje mowy i motoryczne, dysfunkcje te mogą pojawiać się równolegle. Ponieważ rozpoznanie CLN2 jest zbyt późno więc zastosowanie takiego kryterium może mieć uzasadnienie.*

Według prof. dr hab. n. med. Katarzyny Kotulskiej-Jóźwiak: *„Dane francuskie (Estublier, 2021) wskazują na znacznie niższą skuteczność leczenia cerliponazą alfa u pacjentów z wyjściową punktacją poniżej 2 w porównaniu do pacjentów z punktacją wyższą. Należy jednak podkreślić, że dane dotyczyły grupy jedynie 7 dzieci i ich wartość statystyczna jest bardzo ograniczona. W fazie przedłużonej w badaniu klinicznym (Schulz, 2024) w okresie 5 lat stan trojga pacjentów pogorszył się do 0; wszyscy oni mieli wyjściową punktację równą 3 (średnia w badaniu - 3,5).*

Należy jednak zauważyć, że najmłodsze dzieci, jak na przykład niemowlęta zdiagnozowane przedobjawowo, będą w tej skali ocenione na 0 i będzie to odpowiadało prawidłowemu stanowi rozwoju psychoruchowego. Wykluczenie tej grupy z leczenia wskutek ustalenia progu kwalifikacji do PL na 3 punkty nie ma żadnego uzasadnienia i odbierze szansę na wczesne zatrzymanie choroby.”

W najnowszych odnalezionych wytycznych klinicznych (konsensus ekspertów Sampaio 2023), w kontekście omawianego zapisu zaznaczono, że cerliponaza alfa jest przeznaczona dla chorych na CLN2 w wieku ≥3 lat, z wynikiem ≥3 punktów w skali ML CLN2 i nie udowodniono skuteczności wśród chorych z wynikiem <3 punktów, a korzyści z leczenia w bardziej zaawansowanych stadiach choroby są niejasne. Leczenie powinno być zastosowane także u chorych bezobjawowych z potwierdzonym rozpoznaniem CLN2, nie istnieją jednak wystarczające dowody, by określić najlepszy czas na rozpoczęcie leczenia u tych chorych.

Z kolei na 5 odnalezionych pozytywnych rekomendacji refundacyjnych jedynie CADTH 2019 wydała rekomendację pozytywną pod warunkiem spełnienia przez pacjentów określonych kryteriów włączenia, w tym m.in. uzyskanie ≥1 punktu w każdej z domen funkcji motorycznych oraz językowych w skali oceny klinicznej CLN2 i jednocześnie uzyskanie skumulowanego wyniku w domenach funkcji motorycznych i językowych na poziomie ≥ 3 punktów w skali oceny klinicznej CLN2. Należy też zaznaczyć, że nie ma takiego ograniczenia w ChPL.

¹⁰ Propozycja związana była z opinią AOTMiT w sprawie zapisów kryteriów włączenia do PL na podstawie wytycznych klinicznych

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 4. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Brineura (cerliponaza alfa), roztwór do infuzji, 150 mg/5 ml, 2 fiol., GTIN: 05391524461541
Kod ATC	A16AB17 – inne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, enzymy
Droga podania	<i>Produkt leczniczy Brineura może być podawany wyłącznie przez odpowiednio przeszkolony personel medyczny, znający techniki podawania leków do komory mózgowej, w placówkach opieki medycznej. (...)</i> <i>Produkt leczniczy Brineura podaje się do płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) przez infuzję za pomocą wszczepionego chirurgicznie zbiornika i cewnika (urządzenie podające do komory mózgowej). Urządzenie podające do komory mózgowej należy wszczepić przed pierwszą infuzją. Wszczepione urządzenie podające do komory mózgowej powinno zapewniać dostęp do komór mózgowych w celu podania produktu leczniczego.</i> <i>Po podaniu infuzji produktu leczniczego Brineura, należy użyć obliczonej ilości roztworu przepłukującego do przepłukania zestawu infuzyjnego oraz urządzenia podającego do komory mózgowej, aby podać pełną dawkę produktu leczniczego i zapewnić drożność urządzenia podającego do komory mózgowej (patrz punkt 6.6). Fiolki z produktem leczniczym i roztworem przepłukującym należy rozmrozić przed podaniem. Szybkość infuzji produktu leczniczego i roztworu przepłukującego to 2,5 ml na godzinę. Całkowity czas infuzji produktu leczniczego Brineura i roztworu przepłukującego wynosi około od 2 do 4,5 godzin, w zależności od dawki i objętości.</i>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<i>Cerliponaza alfa jest rekombinowaną formą ludzkiej tripeptydylopeptydazy 1 (rhTPP1). Cerliponaza alfa to proteolityczny, nieaktywny proenzym (zymogen), który jest aktywowany w lizosomie. Cerliponaza alfa jest pobierana przez komórki docelowe i przenoszona do lizosomów przez niezależny od kationu receptor mannozo-6-fosforanu (Ci-MPR, znany również jako receptor M6P/IGF2). Profil glikozylacji cerliponazy alfa powoduje spójny wychwyt komórkowy i skierowanie do lizosomu w celu aktywacji.</i> <i>Aktywowany enzym proteolityczny (rhTPP1) rozszczepia tripeptydy z N-końca docelowego białka bez określonej swoistości substratów. Nieodpowiednie stężenie TPP1 powoduje chorobę CLN2, która prowadzi do neurodegeneracji, utraty funkcji neurologicznych i śmierci w dzieciństwie.</i>
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<i>Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</i> <i>Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się, co 6 miesięcy, w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii.</i> <i>W programie finansuje się leczenie cerliponazą alfa zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</i> 1. Kryteria kwalifikacji <i>1) wiek < 18. roku życia;</i> <i>2) rozpoznanie ceroidolipofuscynozy neuronalnej typu II na podstawie obniżonego poziomu aktywności enzymu tripeptydylo-peptydazy 1 (w leukocytach krwi obwodowej lub w fibroblastach skóry lub w suchej kropli krwi) potwierdzone badaniem genetycznym (wymagane wykrycie mutacji w genie TPP1/CLN2);</i> <i>3) nieobecność zastawki komorowo-otrzewnowej lub innego systemu odprowadzania płynu mózgowo-rdzeniowego;</i> <i>4) brak przeciwwskazań do zabiegu operacyjnego układu nerwowego;</i> <i>5) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;</i> <i>6) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z ChPL</i> <i>Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie</i> <i>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</i>
Kryteria wyłączenia z programu lekowego	<i>1) stwierdzenie braku skuteczności leczenia, rozumiane jako:</i> <i>a) utrata ≥3. punktów w skali oceny CLN2 ML w stosunku do wartości wyjściowej w ciągu pierwszych osiemnastu miesięcy leczenia lub</i> <i>b) spadek wyniku w skali CLN2 ML utrzymujący się przez 3 lub więcej 6-miesięcznych okresów monitorowania</i>

	- 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); 2) znaczna progresja choroby pojawiająca się pomimo leczenia; 3) wystąpienie zagrażającej życiu albo nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 4) obecność poważnych wrodzonych anomalii lub chorób współistniejących, które w ocenie lekarza prowadzącego lub Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych, mogą uniemożliwić poprawę stanu zdrowia świadczeniobiorcy; 5) wystąpienie nadwrażliwości na lek lub substancję pomocniczą uniemożliwiający kontynuację leczenia; 6) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EU/1/17/1192/001 Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 maja 2017 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 marca 2022 r. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach*
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Brineura jest wskazany do leczenia ceroidolipofuscynozy neuronalnej typu 2 (CLN2) choroba, znanej również jako niedobór tripeptydylo-peptydazy 1 (TPP1).
Status leku sierociego	TAK
Warunki dopuszczenia do obrotu	Symbol odwróconego trójkąta Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs) Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP) Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka Szczególne zobowiązania do wykonania po wprowadzeniu do obrotu w sytuacji, gdy pozwolenie na wprowadzenie do obrotu jest udzielone w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach. W dokumencie EPAR podano, że wynika to z faktu, że nie można było uzyskać pełnych informacji o leku Brineura z uwagi na rzadkie występowanie choroby. Co roku Europejska Agencja Leków dokona przeglądu wszelkich nowych informacji i w razie potrzeby uaktualni niniejsze sprawozdanie. Firma wprowadzająca go do obrotu dostarczy dodatkowe dane z badań jego bezpieczeństwa, w tym dotyczące ryzyka reakcji alergicznych w przypadku długotrwałego stosowania oraz długotrwałej skuteczności w zakresie opóźnienia lub powstrzymania pogorszenia funkcji poruszania i mowy. Badania będą obejmowały dzieci w wieku poniżej 2 lat, dla których obecnie brak jest danych.

* Wynika to z faktu, że nie było możliwe uzyskanie pełnych informacji na temat leku Brineura ze względu na rzadkość występowania tej choroby. Europejska Agencja Leków co roku będzie weryfikować wszelkie nowe informacje, które staną się dostępne

Źródło: ChPL Brineura, projekt PL „Leczenie pacjentów z lipofuscynozą neuronalną typu 2 (ICD-10: E75.4)”

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 30.04.2026 r. przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dot. leczenia lipofuscynozy neuronalnej typu 2:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Neurologiczne (<https://neuroedu.pl/>);
- ogólnoeuropejskie:
 - European Academy of Neurology (EAN) (<https://www.ean.org/>);
- inne:
 - American Academy of Neurology, (<http://aan.com/>);
 - Peripheral Nerve Society (<https://www.pnsociety.com/>);
 - American Association of Neuromuscular & Electrodagnostic Medicine (<https://www.aanem.org/>);
 - Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
 - National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
 - National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
 - TripDataBase, (<https://www.tripdatabase.com/>);
 - The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk>).

Korzystano również z wyszukiwarki google.

Odnaleziono 3 dokumenty wytycznych klinicznych opracowanych w ramach konsensusu ekspertów: Sampaio 2023, Mole 2021 oraz Williams 2017.

Wytyczne Sampaio 2023 oraz Mole 2021 wskazują cerliponazę alfa (enzymatyczna terapia zastępcza) jako jedyne dostępne leczenie przyczynowe lipofuscynozy neuronalnej typu 2. Wytyczne Sampaio 2023 zaznaczają, że cerliponaza alfa jest przeznaczona dla chorych na CLN2 w wieku ≥ 3 lat, z wynikiem ≥ 3 punktów w skali ML CLN2 i nie udowodniono skuteczności wśród chorych z wynikiem < 3 punktów, a korzyści z leczenia w bardziej zaawansowanych stadiach choroby są niejasne. Leczenie powinno być zastosowane także u chorych bezobjawowych z potwierdzonym rozpoznaniem CLN2, nie istnieją jednak wystarczające dowody, by określić najlepszy czas na rozpoczęcie leczenia u tych chorych.

W dokumencie Williams 2017 cerliponazy alfa nie wymieniono jako opcji terapeutycznych, natomiast wspomniano o trwających badaniach nad enzymatyczną terapią zastępczą i terapią genową.

Jako leczenie drgawek oraz zaburzeń motorycznych towarzyszących CLN2 wszystkie wytyczne wymieniane są leki przeciwpadaczkowe. Leczenie objawowe obejmuje leczenie zaburzeń snu, zachowania, oddychania oraz opieki żywieniowej.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Sampaio 2023	Postępowanie kliniczne i diagnostyka CLN2: konsensus brazylijskiej grupy ekspertów <u>Leczenie – postępowanie ogólne</u> Ważnymi działaniami w opiece paliatywnej są kontrola bólu, wsparcie oddechowe i hemodynamiczne oraz pomoc rodzinie, a także dbanie o jakość życia pacjentów i radzenie sobie z powikłaniami (konsensus; poziom dowodu: 5). <u>Enzymatyczna terapia zastępcza – cerliponaza alfa</u> • <u>zalecane ukierunkowane leczenie choroby CLN2</u> [konsensus; poziom dowodu: 1b] w postaci rekombinowanego ludzkiego TTP1 [konsensus; poziom dowodu 5]; • leczenie jest przeznaczone dla chorych na CLN2 w wieku ≥ 3 lat, z wynikiem ≥ 3 punktów w skali ML CLN2 [konsensus; poziom dowodu: 1b]. Nie udowodniono skuteczności wśród chorych z wynikiem < 3 punktów, a korzyści z leczenia w bardziej zaawansowanych stadiach choroby są niejasne [konsensus; poziom dowodu: 5]. Leczenie powinno być zastosowane także u chorych bezobjawowych z potwierdzonym rozpoznaniem CLN2. Nie istnieją jednak wystarczające dowody, by określić najlepszy czas na rozpoczęcie leczenia u tych chorych [konsensus; poziom dowodu: 5]. • <u>działanie</u>: umożliwia kontrolę napadów padaczkowych [konsensus; poziom dowodu: 1b]. Prawdopodobnie spowalnia postęp choroby, jednak konieczne są dalsze dowody z badań klinicznych [konsensus; poziom dowodu: 5]; • <u>dawkowanie</u>: zalecana dawka wynosi 300 mg co 2 tygodnie, podawana w infuzji dokomorowej, wykonywanej przy rozcieńczeniu 300 mg w 10 ml i wlewie w czasie 4 godzin [konsensus; poziom dowodu: 1b]; • <u>podanie</u>: ◦ podanie przez cewnik infuzyjny dokomorowy (typ Ommaya) z użyciem pompy infuzyjnej strzykawkowej [konsensus; poziom dowodu: 5] z udziałem neurologa dziecięcego, neurochirurga, pediatry i pielęgniarki [konsensus; poziom dowodu: 5]; ◦ minimalne warunki konieczne do zastosowania enzymatycznej terapii zastępczej (ERT) w celu zmniejszenia ryzyka infekcji lub innych powikłań to: pomieszczenie z izolacją i ścisłą aseptyką, ograniczenie liczby osób w pomieszczeniu podczas infuzji, unikanie gości i innych specjalistów niebędących niezbędnymi do przeprowadzenia zabiegu, regularne monitorowanie parametrów życiowych oraz monitorowanie przez cały okres infuzji [konsensus; poziom dowodu: 4]; ◦ po założeniu cewnika infuzyjnego należy zapobiegać zanieczyszczeniu opatrunku i urazom w miejscu zabiegu [konsensus; poziom dowodu: 4]; ◦ w przypadku wystąpienia zakażenia należy tymczasowo wstrzymać podawanie ERT, rozpocząć antybiotykoterapię i wymienić urządzenie [konsensus; poziom dowodu: 1b]; ◦ przy wielokrotnym stosowaniu może wystąpić niedrożność lub nieszczelność układu [konsensus; poziom dowodu: 1b], należy wtedy wymienić urządzenie [konsensus; poziom dowodu: 5]; ◦ minimalny okres między umieszczeniem przez neurochirurga urządzenia dokomorowego a pierwszym wlewem ERT wynosi od 5 do 7 dni lub dłużej, w zależności od miejscowego obrzęku [konsensus; poziom dowodu: 5]; ◦ cewnik należy wymieniać co 4 lata, aby zmniejszyć ryzyko infekcji lub wycieku płynu mózgowo-rdzeniowego [konsensus; poziom dowodu: 5]; ◦ na 30 minut przed rozpoczęciem wlewu należy podać lek przeciwhistaminowy w infuzji [konsensus; poziom dowodu: 1b]; ◦ nie ma potrzeby pobierania płynu mózgowo-rdzeniowego przy każdej infuzji [konsensus; poziom dowodu: 5].

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<u>możliwe skutki uboczne</u>: najczęściej występuje gorączka [konsensus; poziom dowodu: 1b], należy stosować leki przeciwgorączkowe oraz monitorowanie temperatury [konsensus; poziom dowodu: 5]. Może wystąpić ból głowy, drażliwość, wymioty, wysypka skórna, napady padaczkowe [konsensus; poziom dowodu 1b], należy wtedy stosować leczenie objawowe [konsensus; poziom dowodu: 5]. Obecność pleocytozy i podwyższonego poziomu białka w płynie mózgowo-rdzeniowym należy analizować w kontekście klinicznym chorego, ponieważ nie zawsze wskazuje to na zakażenie ośrodkowego układu nerwowego [konsensus; poziom dowodu: 1b]. Nie należy rutynowo badać obecności przeciwciał przeciwleukowych w płynie mózgowo-rdzeniowym, a ich obecność nie ma związku z ciężkością choroby [konsensus; poziom dowodu: 1b]. <u>przerwanie leczenia</u>: brakuje wystarczających dowodów, aby ustalić kryteria zaprzestania leczenia [konsensus; poziom dowodu: 5]. <u>Leki przeciwpadaczkowe</u> - leki przeciwpadaczkowe: kwas walproinowy, benzodiazepiny (klobazam, klonazepam), lewetyracetam – w pierwszej kolejności monoterapia, następnie powolne, stopniowe zwiększanie dawki w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych [konsensus; poziom dowodu: 5]; - karbamazepina, fenytoina – niezalecane, mogą nasilać napady miokloniczne [konsensus; poziom dowodu: 4]; - fenobarbital, midazolam – opcjonalnie w stanie padaczkowym (łac. <i>status epilepticus</i>) [konsensus; poziom dowodu: 5]. Zaleca się powolne i stopniowe zwiększanie dawki, preferując monoterapię i niskie dawki w celu zmniejszenia ryzyka działań niepożądanych (konsensus; wiarygodność danych: 5). Jednak większość pacjentów musi poddać się terapii wielolekowej, ze względu na postępujący charakter choroby i brak odpowiedzi na leczenie monoterapią. <u>Postępowanie z innymi objawami klinicznymi</u> Zaburzenia motoryczne (spastyczność, mioklonie, dystonia, parkinsonizm): - spastyczność: baklofen, toksyna botulinowa – leczenie pierwszej linii [konsensus; poziom dowodu: 5]; - mioklonie: lewetyracetam [konsensus; poziom dowodu: 5]; - dystonia: triheksyfenidyl i biperyden [konsensus; poziom dowodu: 5]; - parkinsonizm: lewodopa [konsensus; poziom dowodu: 5]. Zaburzenia snu: - melatonina [konsensus; poziom dowodu: 5]; - utrzymanie higieny snu [konsensus; poziom dowodu: 5]. Zaburzenia behawioralne: - identyfikacja i leczenie czynników wyzwalających, podejście behawioralne, szkolenie rodzicielskie, leczenie objawowe [konsensus; poziom dowodu: 5]; - rysperydon – zaburzenia zachowania związane z CLN2 [konsensus; poziom dowodu: 5]. Lęk i depresja: - fluoksetyna, fluwoksamina lub sertralina [konsensus; poziom dowodu: 5]. Ból występuje często: rodzice pacjentów z CLN2 zgłaszają ból od jednego razu w tygodniu do każdego dnia; jego nasilenie jest zazwyczaj określane jako umiarkowane do ciężkiego – powoduje zaburzenia snu, nastroju i codziennych czynności. Wyzwania w leczeniu bólu narastają wraz z postępującym pogarszaniem się komunikacji werbalnej. Podejście żywieniowe dla pacjentów z CLN2 powinno polegać na stosowaniu zbilansowanej diety o odpowiedniej zawartości kalorii, podzielonej na mniejsze objętości (konsensus; wiarygodność danych: 5). Głównymi kryteriami do gastrostomii są dysfagia z epizodami nawracających infekcji dróg oddechowych lub utrata masy ciała > 10% masy ciała w ciągu trzech miesięcy (konsensus; poziom dowodu: 4).
Mole 2021	<u>Wytyczne dotyczące diagnostyki, oceny klinicznej, leczenia i postępowania u pacjentów z CLN2</u> Interwencje w leczeniu CLN2 <u>Enzymatyczna terapia zastępcza – cerliponaza alfa</u> - długoterminowe leczenie w dawce 300 mg (lub odpowiedniej do wieku) co 2 tygodnie poprzez infuzję dokomorową – zalecane przy nietypowych postaciach niedoboru TTP1 oraz u chorych na klasyczne CLN2, którzy mogą odnieść korzyść z terapii po potwierdzeniu rozpoznania i w porozumieniu z rodzicami i lekarzem (o ile nie występują przeciwwskazania) [konsensus; poziom dowodu: C]; - lek powinien być podawany przez zespół doświadczony w leczeniu CLN2 i stosowaniu urządzeń dokomorowych [konsensus; poziom dowodu: C]; - urządzenie dokomorowe powinno być zakładane w znieczuleniu ogólnym przez doświadczonego neurochirurga dziecięcego, a dostęp do urządzenia powinien być możliwy tylko dla osób przeszkolonych [konsensus; poziom dowodu: C]; Obecnie nie ma dowodów na to, aby przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) przynosiło korzyści chorym z CLN2 w związku z tym nie jest zalecane [konsensus, poziom dowodu: C]. <u>Postępowanie z innymi objawami klinicznymi</u> Leczenie zaburzeń ruchu i bólu

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- Mobilizacja i zmiana pozycji mogą pomóc zmniejszyć ból. Należy rozważyć zastosowanie pomocy medycznych, takich jak urządzenie podtrzymujące pozycję stojącą lub systemy pozycjonujące w łóżku. - W CLN2 złożone zaburzenie ruchu w połączeniu ze złożonym fenotypem napadów padaczkowych i drgawkami mioklonicznymi mogą naśladować epizody bólowe o innym podłożu (np. pobudzenie, nuda, strach, a nawet radość) i powinny być leczone proaktywnie, zgodnie z etiologią. - Wymieniane interwencje: fentanyl – może być skuteczny w łagodzeniu bólu ośrodkowego, zastosowanie benzodiazepin, fenobarbitalu, lewetyracetamu, pregabaliny, walproinianu, lamotryginy, zonisamidu – należy dobierać je ostrożnie i poddawać okresowej ocenie. <u>Napady padaczkowe</u> - postępowanie przeciwpadaczkowe powinno uwzględniać dobór najbardziej odpowiednich leków dla chorych z CLN2 [konsensus; poziom dowodu: C]; - istnieje konieczność opracowania listy sugerowanych terapii w zależności od progresji choroby [konsensus; poziom dowodu: n/d]; Wymieniane interwencje: - karbamazepina i fenytoina są niezalecane, mogą nasilać mioklonie; - walproinian – najczęściej stosowany w leczeniu napadów padaczkowych, jego długotrwałe stosowanie może wiązać się z zaostrzeniem dystonii w późnych stadiach choroby; - tetrahydrokannabinol – może zmniejszać spastyczność, poprawiać dystonię, zwiększać aktywność i zainteresowanie otoczeniem, wykazuje także działanie przeciwdrgawkowe; - dieta ketogenna – wykazano, że jest skuteczna w leczeniu wielu rodzajów napadów, również tych lekoopornych. Jednakże należy ściśle monitorować efekty uboczne tj. zaparcia, kamieć nerkową oraz zahamowanie wzrostu; - midazolam, diazepam lub lorazepam – leczenie przeznaczone do stosowania w nagłych przypadkach powinno być dostępne w miejscu przebywania chorego. <u>Interwencje w zakresie opieki żywieniowej:</u> - żywienie zgodnie ze stopniem integralności ośrodkowego układu nerwowego – brak dowodów wskazujących na korzyści ze stosowania żywienia innego niż u chorych na inne choroby neurodegeneracyjne [konsensus; poziom dowodu: D]; - żywienie dojelitowe – zalecane u chorych na CLN2 w wieku >16 r.ż. ze znaczną dysfagią [konsensus; poziom dowodu: n/d]; - żywienie przez sondę – należy rozważyć przy zwiększonym ryzyku zakrztuszenia, niemożności zaspokojenia zapotrzebowania na składniki odżywcze, bezobjawowej aspiracji potwierdzonej w badaniu wideofluoroskopowym, powtarzających się epizodach zachłystowego zapalenia płuc potwierdzonych w badaniu obrazowym [konsensus; poziom dowodu: n/d]. <u>Zaburzenia oddychania:</u> - środki wspomagające – mogą wspomóc zachowanie zdrowia układu oddechowego [konsensus; poziom dowodu: n/d]; - szczepienia zgodnie z kalendarzem szczepień – zalecane dla wszystkich chorych z wyłączeniem chorych, u których udokumentowano przeciwwskazania. Rekomenduje się szczepienia również członkom rodziny chorych. [konsensus; poziom dowodu: D]. <u>Opieka u schyłku życia:</u> - zalecane jest wsparcie dla chorych, w tym zmniejszanie bólu oraz lęku, kontynuowanie aktywności i interakcji społecznych chorego, wsparcie dla rodziny i opiekunów [konsensus; poziom dowodu: C]; - opieka paliatywna – należy wdrożyć plan opieki u schyłku życia chorego [konsensus; poziom dowodu: D]; - opieka u schyłku życia – łagodzenie bólu i cierpienia, utrzymanie komfortu oddechowego (częste zmiany pozycji), opieka hospicyjna i paliatywna domowa, zapobieganie powikłaniom wtórnym, tj. odleżynom, zanikowi mięśni, zachłystowemu zapaleniu płuc.
Williams 2017	<u>Strategie leczenia CLN2 – konsensus ekspertów</u> <u>Zalecenia ogólne:</u> leczenie chorych na CLN2 powinno być zgodne z zasadami pediatrycznej opieki paliatywnej oraz holistycznego podejścia do chorego <u>Napady padaczkowe i zaburzenia motoryczne:</u> - W przypadku CLN2 obserwuje się wiele typów napadów padaczkowych, w tym miokloniczne, toniczne, atoniczne, napady nieświadomości i tonikoloniczne. W miarę postępu choroby mogą dominować napady miokloniczne. Leczenie farmakologiczne zazwyczaj przebiega zgodnie z przyjętymi zasadami leczenia padaczki. - Leki pierwszego rzutu: walproinian, benzodiazepiny (klobazam/klonazepam), lewetyracetam i lamotrygina. - Rozpoczęte leczenie powinno być okresowo poddawane ocenie i dostosowaniu z uwagi na ryzyko ewentualnego wpływu na zaostrzenie innych objawów u chorych;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- Z uwagi na pogłębianie objawów w czasie trwania choroby, często wymagane jest stosowanie politerapii; - Nadrzędnym celem leczenia napadów padaczkowych jest osiągnięcie wystarczającej kontroli napadów, aby wspierać funkcjonowanie (interakcje społeczne, mobilność, zapobieganie upadkom), przy jednoczesnym zrównoważeniu skutków ubocznych (np. nadmiernego uspokojenia). Ekspersi są zgodni, że brak napadów padaczkowych nie jest celem realistycznym; Celem jest minimalizowanie wpływu napadów padaczkowych na dobro dziecka, zmniejszanie częstości występowania najbardziej wyniszczających i zagrażających życiu napadów oraz utrzymanie jakości życia. - mioklonie: benzodiazepiny (klobazam, klonazepam), lamotrygina, lewetyracetam, fenobarbital, walproinian oraz zonisamid; - spastyczność: baklofen, benzodiazepiny (diazepam), toksyna botulinowa podawana domięśniowo (doogniskowo), fenobarbital oraz tizanidyna; - dystonia: baklofen, benzodiazepiny, klonidyna, tizanidyna oraz triheksyfenidyl; - rozpoczęte leczenie powinno być okresowo poddawane ocenie i dostosowaniu z uwagi na ryzyko ewentualnego wpływu na zaostrzenie innych objawów u chorych; - fizjoterapia oraz zastosowanie sprzętów medycznych, m.in. orteza, chodzik, krzesło terapeutyczne, kołnierz ortopedyczny rekomendowane jest jako dodatkowa pomoc medyczna już we wczesnych etapach choroby. Sesje fizjoterapeutyczne zalecane są 2-3 razy w tygodniu. We wczesnym etapie choroby zaleca się rozpoczęcie terapii mowy oraz mięśni twarzy. <u>Enzymatyczna terapia zastępcza:</u> Opracowywane są terapie modyfikujące przebieg choroby – badania kliniczne nad enzymatyczną terapią zastępczą i terapią genową są w toku.

CLN2 – lipofuscynoza neuronalna typu 2; ERT – Enzymatyczna Terapia Zastępcza; TPP1 – trójpeptydylopeptydaza

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 6. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
BSC	TAK	<i>Cerliponaza alfa stanowi pierwszą i jedyną zarejestrowaną technologię o udowodnionej skuteczności modyfikującym przebieg choroby w leczeniu chorych na CLN2. (...)</i> <i>Standardowym postępowaniem u chorych jest łagodzenie objawów oraz poprawa jakości życia poprzez stosowanie szeregu leków o różnorodnym mechanizmie działania, w tym: leki przeciwpadaczkowe, przeciwbólowe, leki obniżające napięcie mięśniowe tj. mioklonie, spastyczność czy dystonię. Ponadto, w zależności od występujących powikłań chorzy mogą wymagać stosowania terapii zaburzeń funkcji wydzielniczych oraz układu oddechowego, zaburzeń odżywiania i snu, a z uwagi na ciężki charakter choroby, często stosuje się u nich również leki wpływające na poprawę stanu psychicznego. Wymienione terapie nie prowadzą do zahamowania postępu choroby, a postępująca niepełnosprawność prowadzi do pogorszenia objawów, wymagając z czasem stosowania coraz silniejszych leków.</i> <i>Z uwagi na mnogość i różnorodność możliwych do stosowania leków w populacji docelowej, a także brak ścisłych standardów postępowania zarówno w Polsce jak i na świecie, terapie podawane w ramach BSC należy uznać za leki przykładowe. Terapia wspomagająca w przypadku chorych z CLN2 powinna być dobierana indywidualnie, w zależności od ujawniających się objawów oraz stopnia zaawansowania choroby. (...)</i> <i>Na podstawie wszystkich powyższych informacji stwierdzono, że komparatorem dla cerliponazy alfa w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną w Polsce jest podawanie BSC, dla którego głównymi obszarami terapeutycznymi jest leczenie objawów padaczki, dystonii, mioklonii, spastyczności, a także dolegliwości bólowych.</i>	Wybór wnioskodawcy jest zgodny z wytycznymi klinicznymi i opiniami ekspertów.

Ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni wskazują, iż w Polsce brak jest technologii opcjonalnych dla leku Brineura. Również wytyczne kliniczne wskazują cerliponazę alfa (enzymatyczna terapia zastępcza) jako jedyne dostępne leczenie przyczynowe lipofuscynozy neuronalnej typu 2. Wybór wnioskodawcy jest zgodny z wytycznymi klinicznymi i opiniami ekspertów.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił ocenę skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego BRINEURA (cerliponaza alfa) w leczeniu ceroidolipofuscynozy neuronalnej typu 2.

Tabela 7. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Chorzy z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2. Średnia długość życia osób z CLN2 wynosi około 10 lat, dlatego też populację docelową stanowią chorzy z populacji pediatrycznej. Szczegółowa charakterystyka wnioskowanej populacji docelowej została doprecyzowana zapisami programu lekowego.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. inne choroby neurologiczne, tj. epileptyczna encefalopatia.	-
Interwencja	Cerliponaza alfa w dawce 300 mg podawana w infuzji do komory mózgowej raz na dwa tygodnie. W przypadku dzieci w wieku poniżej 2 lat, zaleca się zmniejszenie dawki. Szczegółowe dawkowanie leku zgodnie z ChPL BRINEURA.	Inna niż wymieniona.	–
Komparatory	BSC (najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna) rozumiane jako brak leczenia przyczynowego skierowanego na mechanizm CLN2.	Niezgodny z założeniem	-
Punkty końcowe*	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.: - ocena progresji choroby (wyniki w skali Hamburgskiej, skali CLN2, skali Weill Cornell, ocena aktywności choroby za pomocą wyników badania MRI); - ocena przeżycia chorych; - jakość życia (wyniki kwestionariuszy PedsQL, CLN2-QoL, EQ-5D-5L); - ocena etapu rozwojowego (wynik zrewidowanego testu Denver); - profil bezpieczeństwa.	Niezgodne z założonymi	-
Typ badań	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz). Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa). Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji**). Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe	–
Inne kryteria	Publikacje pełnotekstowe. Włączano abstrakty konferencyjne zawierające wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji. Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje niezgodne z założonymi. Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	–

* Na stronie EMA uwzględniano także punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji a w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji

** nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

MRI – rezonans magnetyczny

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeglądu systematycznego przedstawionego przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania m.in. w bazach Medline (PubMed), EMBASE (Embase.com) i Cochrane Library¹¹. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 5.05.2026 r.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono pierwotnych badań klinicznych z randomizacją.

Do analizy klinicznej Wnioskodawcy włączono¹²:

- 2 badania eksperymentalne jednoramienne: 190-203¹³ i 190-201 (i jego przedłużenie 190-202), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo CER u chorych z CLN2 z historyczną grupą kontrolną - [redacted] - badanie 190-901 (poster Schulz 2024, Schulz 2018, Schulz 2024). Dane dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa z badań 190-201 oraz 190-202 zostały przedstawione łącznie.
- 2 badania prospektywne obserwacyjne rzeczywistej praktyki klinicznej z dopasowaną historyczną grupą kontrolną: Schulz 2025 i MAA¹⁴, porównujące skuteczność CER z naturalnym przebiegiem choroby;
- 2 badania obserwacyjne, retrospektywne Gaur 2024 z historyczną grupą kontrolną oraz Guelbert 2024 rzeczywistej praktyki klinicznej;
- 3 badania jednoramienne 190-501 (trwające), 190-502 i 190-504 oceniające długoterminowe bezpieczeństwo stosowania CER;
- 3 badania retrospektywne, jednośrodkowe bez grupy kontrolnej: Fote 2026, Spauli 2024, Whiteley 2026;
- badanie wtórne Oliveira 2026.

Przedstawiono też informacje z 7 dokumentów do dodatkowej oceny bezpieczeństwa i oceny stosunku korzyści do ryzyka: *ChPL BRINEURA*®, *ADRReports 2025*, *EMA EPAR 2017*, *EMA RMP 2023*, *FDA 2024*, *WHO UMC 2025*. Należy podkreślić, że część wyników AKL wnioskodawcy pochodzi z materiałów niepublikowanych (patrz. rozdz. 4.1.1.2 AWA).

Analizy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualizacyjne w bazie MEDLINE (PubMed) z zastosowaniem haseł dotyczących jednostki chorobowej oraz interwencji. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone 10.06.2026 r. W wyniku wyszukiwania własnego nie zidentyfikowano publikacji spełniających kryteria włączenia.

W tabelach poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę badań włączonych do AKL. Szczegółowy opis badań znajduje się w rozdz. 22.2 AKL wnioskodawcy.

¹¹ Przeszukano także bazy dodatkowe, szczegóły rozdz. 3.6 AKL wnioskodawcy

¹² W AWA z 2019 r. do AKL włączono badanie 190-201/202 (Schultz 2018) i publikację Cherukuri 2018, w której dokonano oceny immunogenności terapii CER u pacjentów z badania Schulz 2018 (dane z najdłuższego okresu terapii dotyczyły 96 tyg. dla skuteczności i 117 tyg. dla bezpieczeństwa)

¹³ Badanie 190-203, realizowane jako zobowiązanie porejestacyjne, obejmowało głównie dzieci poniżej 3. roku życia, przy czym zgodnie z protokołem wymagano włączenia co najmniej pięciu uczestników poniżej 2. roku życia

¹⁴ Managed Access Agreement, umowa dostępu do technologii lekowych. Do badania MAA włączono zarówno chorych, którzy zakończyli udział w badaniach klinicznych cerliponazy alfa (badania 190-201/202, 190-203 oraz 190-502), jak i osoby rozpoczynające leczenie poza protokołem badawczym.

Tabela 8 Skrótowa charakterystyka badania włączonych do AKL

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe i ich definicje
190-203 (poster Schulz 2024, [redacted], Materiały wnioskodawcy) Źródło finansowania: BioMarin Pharmaceutical Inc	Typ badania: eksperymentalne, [redacted], jednoramienne, otwarte, międzynarodowe, wieloośrodkowe ([redacted]), z historyczną grupą kontrolną, Hipoteza: <i>superiority (analiza względem historycznej grupy kontrolnej).</i> Okres obserwacji: [redacted] Porównywane interwencje: [redacted] <		

Badanie	Metodyka		Populacja	Punkty końcowe i ich definicje
	Wynik w skali ML CLN2 w momencie rozpoczęcia leczenia	Średnia (SD)	4,6	
		Mediana (zakres)	5,5	
		6*, n (%)	7 (87,5)/ N=8	
190-201/202 (Schulz 2018, Schulz 2024, Materiały wnioskodawcy) <u>Źródło finansowania</u> <u>Biomarin</u> <u>Pharmaceuticals</u>	Typ badania: eksperymentalne, jednoramienne otwarte, badanie eskalacji dawki, międzynarodowe, wielośrodkowe, z historyczną grupą kontrolną, z długookresowym przedłużeniem Hipoteza: <i>superiority (analiza względem historycznej grupy kontrolnej).</i> Okres obserwacji: • ≥48 tyg.: etap podawania stałej dawki leku; • 240 tyg. – przedłużenie badania: <i>do przedłużenia badania włączano chorych, którzy ukończyli 48 tyg. głównego etapu badania z wynikiem >0 w skali klinicznej oceny zaburzeń ruchu i mowy (ML CLN2).</i> • 6 mies. po zakończeniu 240-tyg. okresu dawkowania – analiza bezpieczeństwa Porównywane interwencje: - CER w dawce 300 mg w postaci infuzji do komory mózgowej co 2 tygodnie przez 240 tygodni <i>Leczenie wspomagające w grupie CER: wszyscy chorzy przed rozpoczęciem infuzji mogli otrzymać leki antyhistaminowe, leki przeciwgorączkowe lub oba jednocześnie na 30 minut przed podaniem cerliponazy alfa.</i> - BSC Analiza wyników <i>Do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkich chorych z badania 190-201/202, u których w ramach badania 190-201 wszczepiono urządzenie dokomorowe. Analizę skuteczności przeprowadzono dla wszystkich chorych, którzy otrzymali więcej niż 1 dawkę leku, N=23</i> Charakterystyka pacjentów:		<i>Chorzy w wieku od 3 do 16 lat z CLN2 potwierdzonym za pomocą niedoboru aktywności TPP1 oraz analizy genetycznej, z wynikiem 3-6 punktów w skali ML CLN2.</i> Liczebność populacji: Grupa CER: N=24 Historyczna grupa kontrolna: N=42 Po dopasowaniu**: Grupa CER: N=17 Historyczna grupa kontrolna: N=17 Opis utraty chorych z badania: z badania podstawowego utracono 1 (4,2%) z 24 chorych w wyniku wycofania zgody na udział w badaniu z powodu niezdolności do przestrzegania procedur badania, po pierwszej infuzji leku podczas etapu eskalacji dawki. Do przedłużenia badania włączono 23 chorych, z których utracono 6 (26,1%) chorych, w tym: 4 (17,4%) chorych z powodu przeprowadzki lub zmiany finansowania leczenia na komercyjne oraz 2 (8,7%) chorych z powodu spełnienia kryteriów przerwania udziału w badaniu (uzyskali wynik 0 w łącznej punktacji domeny motorycznej i językowej podczas kolejnych wizyt kontrolnych). Do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkich chorych zakwalifikowanych do głównego badania Kryteria włączenia: • wiek 3-16 lat; • rozpoznanie CLN2; • wynik 3-6 punktów w skali ML CLN2, w tym co najmniej 1 punkt w każdej z kategorii;	Punkty końcowe dot. skuteczności: <u>Pierwszorzędowe:</u> czas do pierwszego trwałego pogorszenia o co najmniej 2 punkty wyniku w skali ML CLN2 lub do osiągnięcia łącznego wyniku 0 punktów w skali ML CLN2 – analiza superiority względem historycznej grupy kontrolnej <u>Drugorzędowe:</u> zmiany objętości istoty
		Średnia (SD) [lata]	4,9 (1,3)	

Badanie	Metodyka			Populacja	Punkty końcowe i ich definicje
	Wiek w momencie włączenia do badania	Mediana (zakres) [lata]	4,6 (3,1; 8,9)	• niedobór aktywności TPP1; • analiza genetyczna w celu potwierdzenia CLN2. Kryteria wykluczenia: • współwystępowanie innych dziedzicznych chorób neurologicznych / innych chorób, które mogą powodować zanik funkcji poznawczych; - przeszczep komórek macierzystych, terapia genowa lub enzymatyczna terapia zastępcza podana w celu leczenia CLN2; - przeciwwskazania do zabiegu operacyjnego układu nerwowego lub badania MRI; - stan padaczkowy z uogólnionymi napadami drgawkowymi w czasie 4 tygodni przed podaniem pierwszej dawki leku; - zakażenie o ciężkim nasileniu w czasie 4 tygodni przed podaniem pierwszej dawki leku; - nadwrażliwość na którykolwiek składnik leku; - przedłużenie badania – wynik wynoszący 0 punktów w skali ML CLN2.	szarej mózgu na obrazach MRI. Eksploracyjne: wynik w skali Denver i jakość życia.
	Wynik w skali ML CLN2 w momencie rozpoczęcia leczenia, średnia (SD)		3,7 (1,0)		
	Wynik w skali ML CLN2 w momencie rozpoczęcia leczenia, n (%)*	6	2 (8,3)		
		5	2 (8,3)		
		4	7 (29,2)		
		3	13 (54,2)		
MAA 2024 (Materiały wnioskodawcy) <u>Źródło finansowania:</u> BioMarin International Limited	Typ badania: obserwacyjne, prospektywne, z historyczną grupą kontrolną, w ramach porozumienia dotyczącego badań klinicznych, długoterminowe, RWE (do badania MAA włączono zarówno chorych, którzy zakończyli udział w badaniach klinicznych cerliponazy alfa (badania 190-201/202 N=4, 190-203 N=1 oraz 190-502 N=6), jak i osoby rozpoczynające leczenie poza protokołem badawczym N=24) Hipoteza: <i>superiority (analiza względem historycznej grupy kontrolnej).</i> Okres obserwacji: • 5 lat; • 209 tyg. (DCO: 1.09.2023 r.) Porównywane interwencje: - CER zgodnie z ChPL BRINEURA: 300 mg CER w infuzji do komory mózgu co 2 tygodnie Leczenie wspomagające w grupie CER:			Chorzy z rozpoznaniem CLN2 potwierdzonym klinicznie, za pomocą aktywności enzymatycznej, z wynikiem >2 punkty w skali ML CLN2. Liczebność populacji: Grupa CER: 26 Historyczna grupa kontrolna: 26 Opis utraty chorych z badania:	• odpowiedź na leczenie: - o czas do progresji choroby; - o tempo pogorszenia wyniku w skali ML CLN2; - o zmiana wyniku w skali Weill Cornell; • ocena jakości życia; • ocena etapu rozwojowego: wynik wg zrewidowanego testu Denver; • profil bezpieczeństwa
	Parametr Liczba chorych Wiek			Kryteria włączenia: • rozpoznanie CLN2 potwierdzone klinicznie oraz za pomocą aktywności enzymatycznej; • brak współistniejącej, postępującej, ograniczającej codzienne funkcjonowanie choroby, której leczenie nie przynosi długoterminowej skuteczności (np. nowotwór lub stwardnienie rozsiane); • wynik w skali ML CLN2 >2 punkty; • podpisanie umowy przez chorego lub przez opiekuna prawnego z MAA; Kryteria wykluczenia: • b/d.	

Badanie	Metodyka			Populacja	Punkty końcowe i ich definicje										
	Wiek w momencie rozpoczęcia choroby Mediana (zakres) [miesiące] 34,5 (31; 36) Wynik w skali ML CLN2 w momencie rozpoczęcia leczenia Średnia (SD) 4 (1,26) Mediana (zakres) 4 (1; 6) 6, n (%) 3 (11,5) 5, n (%) 5 (19,2) 4, n (%) 12 (46,2) 3, n (%) 2 (7,7) 2, n (%) 3 (11,5) 1, n (%) 1 (3,8)														
Schulz 2025	Typ badania: obserwacyjne, kohortowe, retrospektywno-prospektywne, międzynarodowe, RWE, oparte na danych klinicznych z rejestru DEM-CHILD (gromadzono zarówno dane prospektywne dotyczące dzieci leczonych CER, jak i dane retrospektywne o chorych, którzy nie otrzymywali tej terapii) Hipoteza: superiority (analiza względem historycznej grupy kontrolnej). Okres obserwacji: Przed dopasowaniem W grupie CER: średnia (SD) 106,7 (64,1) tyg. (DCO: 31.12.2020 r.) Po dopasowaniu W grupie CER: średnia (SD) 104 (63,9) tyg.; W historycznej grupie kontrolnej: średnia (SD) 76,1 (43,1) tyg. Porównywane interwencje: - CER w dawce 300 mg (lub dawce odpowiedniej do wieku) raz na dwa tygodnie w formie infuzji do komory mózgowej. - BSC <table><tr><td rowspan="2">Wiek w momencie wystąpienia choroby</td><td>Średnia (SD) [lata]</td><td>3,4 (0,9)/N=23</td></tr><tr><td>Mediana (zakres) [lata]</td><td>3,3 (2,0; 6,0)</td></tr><tr><td rowspan="2">Wiek w momencie rozpoznania</td><td>Średnia (SD) [lata]</td><td>4,4 (2,1)</td></tr><tr><td>Mediana (zakres) [lata]</td><td>4,2 (0,2; 9,5)</td></tr></table>			Wiek w momencie wystąpienia choroby	Średnia (SD) [lata]	3,4 (0,9)/N=23	Mediana (zakres) [lata]	3,3 (2,0; 6,0)	Wiek w momencie rozpoznania	Średnia (SD) [lata]	4,4 (2,1)	Mediana (zakres) [lata]	4,2 (0,2; 9,5)	Chorzy z potwierdzonym rozpoznaniem CLN2 oraz dwoma pomiarami w skali ML CLN2 w odstępie ≥6 miesięcy z dostępnymi danymi obserwacyjnymi w bazie DEM-CHILD. Liczebność populacji: Grupa CER: N=24 Po dopasowaniu wg dwóch kryteriów: Grupa CER: N=21 Historyczna grupa kontrolna: N=21 Po dopasowaniu według trzech kryteriów: Grupa CER: N=18 Historyczna grupa kontrolna: N=18 Opis utraty chorych z badania: wśród chorych stosujących CER z badania utracono 1 (4,2%) z 24 chorych na 12 tygodni przed końcem okresu obserwacji. Powód przerwania leczenia nie jest znany Kryteria włączenia: • potwierdzone rozpoznanie CLN2; • dane obserwacyjne dostępne w bazie DEM-CHILD przez co najmniej 6 miesięcy; • dwa pomiary w skali ML CLN2 wykonane w odstępie ≥6 miesięcy. Kryteria wykluczenia: • b/d.	• odpowiedź na leczenie: o tempo pogorszenia wyniku w skali ML CLN2; o czas do progresji choroby; • występowanie napadów padaczkowych; • ocena zaburzeń ruchowych; • profil bezpieczeństwa.
Wiek w momencie wystąpienia choroby	Średnia (SD) [lata]	3,4 (0,9)/N=23													
	Mediana (zakres) [lata]	3,3 (2,0; 6,0)													
Wiek w momencie rozpoznania	Średnia (SD) [lata]	4,4 (2,1)													
	Mediana (zakres) [lata]	4,2 (0,2; 9,5)													
Gaur 2024	Typ badania: retrospektywne, kohortowe, obserwacyjne z historyczną grupą kontrolną; Hipoteza: superiority (analiza względem historycznej grupy kontrolnej).			Chorzy z rozpoznaniem CLN2 leczeni w Great Ormon Street Hospital for Children w Wielkiej Brytanii w latach 2014 – 2022. Liczebność populacji:	badanie MRI										

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe i ich definicje																						
	Okres obserwacji: 1-9 lat Porównywane interwencje: - CER <i>Leczenie wspomagające w grupie CER: chorzy stosowali leki przeciwpadaczkowe. Dodatkowo u większości dzieci, w celu uzyskania odpowiedniej jakości obrazowania MRI, konieczne było zastosowanie sedacji przy użyciu znieczulenia ogólnego.</i> - BSC <table><tr><th colspan="2">Parametr</th><th>CER</th></tr><tr><th colspan="2">Liczba chorych</th><td>19</td></tr><tr><td rowspan="4">Wiek w momencie rozpoznania, n (%)</td><td><1 r.ż.</td><td>1 (5,3)</td></tr><tr><td>≥1 do <3 r.ż.</td><td>1 (5,3)</td></tr><tr><td>≥3 do <5 r.ż.</td><td>17 (89,5)</td></tr><tr><td>≥7 r.ż.</td><td>0 (0,0)</td></tr><tr><td rowspan="3">Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia CER, n (%)</td><td>≥1 do <3 r.ż.</td><td>1 (5,3)</td></tr><tr><td>≥3 do <5 r.ż.</td><td>18 (94,7)</td></tr><tr><td>≥7 r.ż.</td><td>0 (0,0)</td></tr></table>	Parametr		CER	Liczba chorych		19	Wiek w momencie rozpoznania, n (%)	<1 r.ż.	1 (5,3)	≥1 do <3 r.ż.	1 (5,3)	≥3 do <5 r.ż.	17 (89,5)	≥7 r.ż.	0 (0,0)	Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia CER, n (%)	≥1 do <3 r.ż.	1 (5,3)	≥3 do <5 r.ż.	18 (94,7)	≥7 r.ż.	0 (0,0)	Grupa CER: N=19 Historyczna grupa kontrolna: N=13 Opis utraty chorych z badania: z badania utracono 10 (24,4%) z 41 chorych, w tym: • w grupie CER 9 (32,1%) z 28 chorych: po 3 (10,7%) chorych z powodu braku dostępnych danych obrazowych z badań kontrolnych, z nietypową postacią CLN2 oraz z powodu występowania rozległych artefaktów w badaniu obrazowym; • w historycznej grupie kontrolnej 1 (7,7%) z 13 chorych: 1 (7,7%) chorych z powodu występowania nietypowej postaci CLN2 Kryteria włączenia: • rozpoznanie CLN2; • leczenie CER w Great Ormond Street Hospital for Children w Wielkiej Brytanii w latach 2014 – 2022. Kryteria wykluczenia: • brak dostępnych obrazowych badań kontrolnych; • nietypowa postać CLN2; • występowanie rozległych artefaktów w badaniu obrazowym	
Parametr		CER																							
Liczba chorych		19																							
Wiek w momencie rozpoznania, n (%)	<1 r.ż.	1 (5,3)																							
	≥1 do <3 r.ż.	1 (5,3)																							
	≥3 do <5 r.ż.	17 (89,5)																							
	≥7 r.ż.	0 (0,0)																							
Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia CER, n (%)	≥1 do <3 r.ż.	1 (5,3)																							
	≥3 do <5 r.ż.	18 (94,7)																							
	≥7 r.ż.	0 (0,0)																							
Guelbert 2024	Typ badania: retrospektywne, jednoramienne, RWE; wieloośrodkowe, Hipoteza: nd). Okres obserwacji: ≥ 6 mies. po rozpoczęciu leczenia lub do momentu odstawienia leku z jakiegokolwiek przyczyny Średni czas trwania leczenia wyniósł 22,86 miesiąca. Interwencja: <i>CER w dawce 300 mg z medianą odstępu między dawkami wynoszącą 15 dni, Leczenie wspomagające w grupie CER: kwas walproinowy, klobazam, lewetyracetam, lamotrygina, rysperydon, melatonina, klonazepam, topiramát, alprazolam, kannabidiol, haloperydol, lewomepromazyna, lewotyroksyna, lorazepam, okskarbazepina, piracetam, glikol polietylenowy, sertralina, triheksyfenidyl.</i> <table><tr><th rowspan="2">Parametr</th><th colspan="2">CER</th></tr><tr><th>Fenotyp klasyczny</th><th>Fenotyp nietypowy</th></tr><tr><td>Liczba chorych</td><td>20</td><td>16</td></tr><tr><td>Wiek, mediana (IQR) [lata]</td><td>9 (7,0)</td><td>15.5 (4,75)</td></tr></table>	Parametr	CER		Fenotyp klasyczny	Fenotyp nietypowy	Liczba chorych	20	16	Wiek, mediana (IQR) [lata]	9 (7,0)	15.5 (4,75)	<i>Chorzy z potwierdzonym enzymatycznie i genotypowo klasycznym i nietypowym fenotypem CLN2 oraz leczeni CER zgodnie z ChPL.</i> Liczebność populacji: Grupa CER: N=36 Grupa fenotypu klasycznego: N=20 Grupa fenotypu nietypowego: N=16 Opis utraty chorych z badania: łącznie leczenie przerwało 11 (30,6%) z 36 chorych, w tym 5 (25,0%) z 20 chorych o klasycznym fenotypie CLN2 oraz 6 (37,5%) z 16 chorych o nietypowym fenotypie CLN2: • 5 (13,9%) chorych z powodu zakażenia; • 3 (8,3%) chorych z powodu braku dostępu do ubezpieczenia; • 2 (5,6%) chorych przerwało leczenie z powodu pandemii SARS-CoV2; • 1 (2,8%) chory z powodu decyzji rodziny Kryteria włączenia: • potwierdzony enzymatycznie i genotypowo klasyczny i nietypowy fenotyp CLN2; • leczenie cerliponazą alfa zgodnie z ChPL i oceną lekarską;	• odpowiedź na leczenie: - o zmiana wyniku w skali ML CLN2; - o zmiana wyniku w skali Hamburgskiej; - o zmiana wyniku w skali Weill Cornell; • ocena MRI mózgu;											
Parametr	CER																								
	Fenotyp klasyczny	Fenotyp nietypowy																							
Liczba chorych	20	16																							
Wiek, mediana (IQR) [lata]	9 (7,0)	15.5 (4,75)																							

Badanie	Metodyka			Populacja	Punkty końcowe i ich definicje																											
	<table> <tr> <td rowspan="5">Kraj pochodzenia, n (%)</td><td>Argentyna</td><td>b/d</td><td>b/d</td></tr> <tr> <td>Kolumbia</td><td>b/d</td><td>b/d</td></tr> <tr> <td>Brazylia</td><td>b/d</td><td>b/d</td></tr> <tr> <td>Chile</td><td>b/d</td><td>b/d</td></tr> <tr> <td>Urugwaj</td><td>b/d</td><td>b/d</td></tr> <tr> <td colspan="2">Wiek w czasie wystąpienia pierwszych objawów choroby, mediana (IQR) [lata]</td><td>3 (2,5)</td><td>6 (2,0)</td></tr> <tr> <td colspan="2">Wiek w czasie rozpoczęcia leczenia, mediana (IQR) [lata]</td><td>5 (9,0)</td><td>14 (5,0)</td></tr> <tr> <td colspan="2">Wynik w skali ML CLN2 w momencie postawienia rozpoznania, mediana (SD)</td><td>4,33 (b/d)</td><td>4,23 (b/d)</td></tr> </table>	Kraj pochodzenia, n (%)	Argentyna	b/d	b/d	Kolumbia	b/d	b/d	Brazylia	b/d	b/d	Chile	b/d	b/d	Urugwaj	b/d	b/d	Wiek w czasie wystąpienia pierwszych objawów choroby, mediana (IQR) [lata]		3 (2,5)	6 (2,0)	Wiek w czasie rozpoczęcia leczenia, mediana (IQR) [lata]		5 (9,0)	14 (5,0)	Wynik w skali ML CLN2 w momencie postawienia rozpoznania, mediana (SD)		4,33 (b/d)	4,23 (b/d)	• ≥ 2 wizyty kontrolne po rozpoczęciu leczenia Kryteria wykluczenia: • b/d		
Kraj pochodzenia, n (%)	Argentyna		b/d	b/d																												
	Kolumbia		b/d	b/d																												
	Brazylia		b/d	b/d																												
	Chile		b/d	b/d																												
	Urugwaj	b/d	b/d																													
Wiek w czasie wystąpienia pierwszych objawów choroby, mediana (IQR) [lata]		3 (2,5)	6 (2,0)																													
Wiek w czasie rozpoczęcia leczenia, mediana (IQR) [lata]		5 (9,0)	14 (5,0)																													
Wynik w skali ML CLN2 w momencie postawienia rozpoznania, mediana (SD)		4,33 (b/d)	4,23 (b/d)																													
190-501 (NICE 2024)	Typ badania: obserwacyjne, jednoramienne, długoterminowe, porejestacyjne; wielośrodkowe Hipoteza: <i>nd</i>. Okres obserwacji: DCO: 9.03.2023 r.: mediana okresu leczenia CER: 104 tyg.; Interwencja: CER w dawce 300 mg podawane do komory mózgu raz na dwa tygodnie, Leczenie wspomagające w grupie CER Analiza wyników Populacja bezpieczeństwa obejmowała wszystkich uczestników z wszczepionym dostępem dokomorowym <table> <tr> <th colspan="2">Parametr</th><th>CER</th></tr> <tr> <td colspan="2">Liczba chorych</td><td>37</td></tr> <tr> <td rowspan="4">Wiek w momencie włączenia do badania</td><td>Średnia (SD) [lata]</td><td>7,1 (3,4)</td></tr> <tr> <td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td></td></tr> </table>			Parametr		CER	Liczba chorych		37	Wiek w momencie włączenia do badania	Średnia (SD) [lata]	7,1 (3,4)							Chorzy z rozpoznaniem CLN2 określonym na podstawie niedoboru aktywności enzymu TPP1, obecności mutacji w genie CLN2 stosujący CER lub planujący stosowanie tego leku w czasie 60 dni od podpisania świadomej zgody. Liczebność populacji: Grupa CER: N=37 Opis utraty chorych z badania: Kryteria włączenia: Kryteria wykluczenia:	profil bezpieczeństwa												
Parametr		CER																														
Liczba chorych		37																														
Wiek w momencie włączenia do badania	Średnia (SD) [lata]	7,1 (3,4)																														

Analiza weryfikacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe i ich definicje																													
190-504 (Materiały wnioskodawcy)	Typ badania: obserwacyjne, jednoramienne, międzynarodowe, długoterminowe, wieloośrodkowe Hipoteza: nd Okres obserwacji: DCO: 26.04.2023 r.: 151 tyg.: Interwencja: CER w dawce 300 mg do komory mózgu raz na dwa tygodnie. Leczenie wspomagające w grupie CER: <table><tr><th colspan="2">Liczba chorych</th><th>48</th></tr><tr><td rowspan="6">Wiek w momencie włączenia do badania</td><td>Średnia (SD) [lata]</td><td>7,4 (3,0)</td></tr><tr><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td></tr><tr><td rowspan="2"></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td></tr><tr><td rowspan="2"></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td></tr><tr><td>Wynik w skali ML CLN2</td><td>Średnia (SD)</td><td>4,0 (1,33)/</td></tr></table>	Liczba chorych		48	Wiek w momencie włączenia do badania	Średnia (SD) [lata]	7,4 (3,0)																					Wynik w skali ML CLN2	Średnia (SD)	4,0 (1,33)/	Chorzy z rozpoznaniem CLN2 określonym na podstawie niedoboru aktywności enzymu TPP1 lub obecności mutacji w genie CLN2 stosujący CER lub planujący stosowanie tego leku w czasie 60 dni od podpisania świadomej zgody. Liczebność populacji: Grupa CER: N=48 Opis utraty chorych z badania: Kryteria włączenia: Kryteria wykluczenia:	profil bezpieczeństwa
Liczba chorych		48																														
Wiek w momencie włączenia do badania	Średnia (SD) [lata]	7,4 (3,0)																														
Wynik w skali ML CLN2	Średnia (SD)	4,0 (1,33)/																														

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe i ich definicje

Skróty: CER – cerliponaza alfa; CLN2 - ceroidolipofuscynoza neuronalna typu 2; ML CLN2 – skala CLN2 oceniająca funkcje motoryczne i językowe

* Chorych dopasowano na podstawie wyniku w skali ML CLN2 (dokładne dopasowanie), wieku (± 3 miesiące) oraz liczby wspólnych alleli (c.622C<T oraz c.509.1G>C).

** Dopasowanie pomiędzy grupami opierało się na czynnikach takich jak wiek, wynik w skali ML CLN2 oraz genotyp. (...) Dopasowanie nastąpiło zgodnie z wcześniej zdefiniowanym algorytmem, który zakładał zgodność wyniku w skali ML CLN2 na początku badania: wiek (± 3 miesiące) oraz równa liczba wspólnych alleli (c.622>T oraz c.509-1G>C).

Charakterystyka punktów końcowych

Tabela 9 Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach, źródło: AKL Wnioskodawcy

Punkt końcowy	Definicja
Skala CLN2	Skala oceny progresji choroby, składająca się z 4 domen: funkcje motoryczne, językowe, wzrokowe i drgawki. Każda z domen oceniana jest w przedziale 0-3 punktów, sumując się do maksymalnie 12 punktów. 0 punktów w domenie oznacza całkowity brak funkcji, 3 punkty oznaczają prawidłową funkcję w danej domenie. Wyższy wynik świadczy o lepszej sprawności chorego, tj. mniejszym natężeniu objawów choroby, a wynik utrzymujący się w czasie należy interpretować jako zahamowanie progresji choroby.
Skala ML CLN2	Skala ML CLN2 składa się z 2 domen oceniających funkcje motoryczne oraz językowe. Jest to uproszczona wersja skali Hamburgskiej, której wyniki mieszczą się w przedziale 0 do 6 punktów. Wyższy wynik świadczy o lepszej sprawności chorego, tj. mniejszym natężeniu objawów choroby, a wynik utrzymujący się w czasie należy interpretować jako zahamowanie progresji choroby.
Skala MLV CLN2	Skala MLV CLN2 składa się z 3 domen: funkcje motoryczne, językowe oraz wzrokowe, a jej wyniki mieszczą się w przedziale 0-9 punktów. Wyższy wynik świadczy o lepszej sprawności chorego, tj. mniejszym natężeniu objawów choroby, a wynik utrzymujący się w czasie należy interpretować jako zahamowanie progresji choroby.
Skala Hamburgska	Skala Hamburgska jest starszą wersją skali MLVS CLN2, służącą do oceny progresji choroby, która składa się z 4 domen: funkcje motoryczne, wzrokowe, językowe i drgawki. Każda z domen oceniana jest w przedziale 0-3 punktów, sumując się do maksymalnie 12 punktów. 0 punktów w domenie oznacza całkowity brak funkcji, 3 punkty oznaczają prawidłową funkcję w danej domenie.
Ocena obrazów MRI	Zmiana objętości istoty szarej mózgu w stosunku do wartości początkowych w grupie leczonej CER. Szacunkową wartość objętości istoty szarej otrzymywano na podstawie wysokiej rozdzielczości obrazów MRI T1-zależnych mózgu. Zmniejszanie objętości mózgu świadczy o postępie zmian chorobowych u chorych. Wynik inny niż normalny świadczy o postępie zmian chorobowych. Badanie MRI umożliwia ocenę zmniejszenia objętości mózgu chorego nawet na późnych etapach choroby, gdy skala CLN2 nie ma już zastosowania. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.
Skala Weill Cornell	Skala Weill Cornell służy do oceny postępu choroby w czterech obszarach: chód, mowa, mioklonie oraz karmienie. Każdej z tych dziedzin przypisuje się ocenę od 0 do 3, a suma punktów ze wszystkich czterech obszarów daje wynik końcowy mieszczący się w przedziale od 0 (ciężkie upośledzenie) do 12 (stan prawidłowy). Nie oceniono minimalnej klinicznie istotnej zmiany.
Zrewidowany test Denver	Zrewidowany test Denver oparty został na skali Denver. Został zaprojektowany w celu identyfikacji zaburzeń poznawczych i behawioralnych oraz oceny etapów rozwoju u niemowląt i dzieci w wieku przedszkolnym (od urodzenia do ukończenia 6. r.ż.). Skala ta odzwierciedla jaki odsetek dzieci w danym wieku jest w stanie wykonać określone zadania, które podzielono na cztery obszary: • zadania społeczne, np. uśmiechanie się; • zadania z zakresu motoryki małej, np. rysowanie, chwytanie; • zadania językowe, np. łączenie wyrazów; • zadania z zakresu motoryki dużej, np. chodzenie. Wyższy wynik świadczy o lepszym rozwoju psychoruchowym dziecka. Uzyskanie opóźnienia w dwóch kategoriach oznacza występowanie zaburzeń poznawczych i/lub behawioralnych. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.
Kwestionariusz PedsQL	• Jakość życia oceniano na podstawie wersji 4.0 modelu PedsQL GCS Kwestionariusz oceny jakości życia u dzieci zawiera 23 stwierdzenia służące do oceny jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia dzieci i młodzieży zdrowych lub przewlekle chorych. W instrumencie tym uwzględnione zostały cztery obszary/domeny: • funkcjonowanie fizyczne (8 stwierdzeń); • funkcjonowanie emocjonalne (5 stwierdzeń); • funkcjonowanie społeczne (5 stwierdzeń); • funkcjonowanie w szkole (5 stwierdzeń). Za klinicznie istotne pogorszenie uznano zmniejszenie wyniku o 4,5 punktu. (...) Jednakże w literaturze nie przedstawiono danych dotyczących klinicznie istotnej różnicy specyficznej dla populacji chorych na CLN2. • Kwestionariusz oceny wpływu choroby na rodzinę (PedsQL FIM wersja 2.0) Kwestionariusz składa się z 36 stwierdzeń mierzących wpływ chronicznej choroby dziecka na rodzinę. W instrumencie tym uwzględnionych zostało osiem obszarów/domen: • funkcjonowanie fizyczne (6 stwierdzeń); • funkcjonowanie emocjonalne (5 stwierdzeń); • funkcjonowanie społeczne (4 stwierdzenia); • funkcjonowanie poznawcze (5 stwierdzeń); • komunikacja (3 stwierdzenia); • poziom obaw (5 stwierdzeń); • codzienne czynności (3 stwierdzenia); • relacje w rodzinie (5 stwierdzeń). Wyższy wynik kwestionariusza świadczy o lepszej jakości życia (PedsQL GCS) oraz o mniejszym negatywnym wpływie chronicznej choroby dziecka na rodzinę.
Kwestionariusz CLN2 QoL	Kwestionariusz oceny jakości życia w CLN2 składa się z 28 stwierdzeń obejmujących sześć obszarów związanych z chorobą: • drgawki (6 stwierdzeń); • przyjmowanie pokarmów (bez gastrostomii) (4 stwierdzenia); • przyjmowanie pokarmów (z gastrostomią) (3 stwierdzenia); istotną/

	• sen (5 stwierdzeń); • zachowanie (6 stwierdzeń); • codzienne czynności (4 stwierdzenia). Wyższy wynik wg kwestionariusza CLN2-QoL świadczy o lepszej jakości życia chorych. Przyjmuje się, że różnica istotna klinicznie dla ogólnego wyniku kwestionariusza wynosi 6,91 pkt, a dla poszczególnych obszarów wynosi: • 9,08 pkt – drgawki; • 11,28 pkt – przyjmowanie pokarmów bez gastrostomii; • 12,94 pkt – sen; • 6,79 pkt – zachowanie; • 7,67 pkt – codzienne czynności.
Kwestionariusz EQ-5D-5L wersja 5L	Kwestionariusz EQ-5D to ogólne narzędzie, które służy do pomiaru jakości życia chorego od 12. roku życia. Pierwsza część kwestionariusza składa się z 5 kategorii, takich jak: zdolność poruszania się, samoopieka, codzienne czynności, ból i dyskomfort, niepokój i przygnębienie. Poszczególne kategorie oceniane są na 5 poziomach: brak problemów, łagodne nasilenie, umiarkowane nasilenie, duże nasilenie oraz bardzo duże nasilenie, co odpowiada od 1 do 5 punktom w kwestionariuszu. Na podstawie uzyskanych wyników szacowany jest indeks użyteczności (od 0 do 1), w którym wartość 1 oznacza pełne zdrowie, a 0 oznacza zgon. Druga część kwestionariusza to wizualna skala analogowa (EQ VAS), na której chory ocenia swój stan zdrowia w skali od 0 (najgorszy stan zdrowia) do 100 (pełne zdrowie). Wyższy wynik w kwestionariuszu EQ-5D-5L/indeksu użyteczności świadczy o lepszej jakości życia. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę w wyniku kwestionariusza EQ VAS w populacji docelowej należy uznać za klinicznie istotną.
Skala UBDRS	Skala UBDRS jest zwalidowaną skalą składającą się z następujących podskali: (1) ocena fizyczna – badanie neurologiczne z oceną funkcji ruchowych, siły mięśniowej oraz obserwacją fenotypów zaburzeń ruchowych (dystonia, hipokineza, tiki/stereotypie, mioklonie, drżenie, płasawica); (2) ocena napadów padaczkowych; (3) ocena zachowania; (4) oraz (5) ocena sprawności funkcjonalnej; (6) historia CLN; (7) podsumowanie kliniczne. Podskala fizyczna UBDRS mieści się w zakresie od 0 pkt (brak objawów) do 112 pkt. Im niższy wynik w skali UBDRS tym skuteczniejsze leczenie
Skala AIMS	Skala AIMS została pierwotnie opracowana w celu oceny ruchów dyskinezy (w tym dyskinez późnych) u chorych leczonych neuroleptykami i była stosowana do oceny ruchów hiperkinetycznych w dużych kohortach dzieci nieleczonych neuroleptykami, w tym u chorych z chorobami neurogenetycznymi. Skala AIMS ocenia mimowolne ruchy twarzy i jamy ustnej, kończyn, tułowia oraz ogólne nasilenie objawów, od 0 pkt (brak objawów) do 24 pkt. Im niższy wynik w skali AIMS tym skuteczniejsze leczenie. (...) Jej znaczenie kliniczne w tej populacji nie zostało zwalidowane.

4.1.1.2. Ocena badań

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań jednoramiennych za pomocą skal IHE i NICE. Badania jednoramienne uzyskały od 5 do 19 pkt. w skali IHE i od 5,5 do 8 pkt. w skali NICE. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli 2 AKL wnioskodawcy. Metodologię przeglądu systematycznego Oliveira 2026 oceniono jako bardzo niską w skali AMSTAR 2.

Ograniczenia jakości badań wskazane przez Wnioskodawcę (rozdz. 19 AKL Wnioskodawcy):

- w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań klinicznych z równoczesną grupą kontrolną, a wykonanie porównania z komparatorem możliwe było wyłącznie z uwzględnieniem danych z historycznej grupy kontrolnej (badanie 190-203, 190-201/202, MAA oraz Schulz 2025). Pomimo związanych z tym porównaniem ograniczeń, warto podkreślić, iż w każdym badaniu grupa kontrolna została dopasowana w stosunku 1:1 z uwzględnieniem najważniejszych czynników, tj. wieku chorego, początkowego wyniku w skali ML CLN2 przed rozpoczęciem leczenia oraz genotypu. Niemniej jednak, baza naturalnej historii choroby stanowiła największe dostępne źródło danych, a czas obserwacji w obu grupach był wystarczający, aby możliwe było wiarygodne porównanie ocenianej technologii z brakiem leczenia. W celu ograniczenia ryzyka błędu autorzy publikacji Schulz 2024 przeprowadzili analizy wspomagające, w tym dopasowanie chorych na poziomie indywidualnym oraz uwzględnienie zmiennych towarzyszących, które potwierdziły obserwowaną korzyść terapeutyczną. Warto podkreślić, że już w 2017 roku EMA, dysponując ograniczonym zakresem dostępnych danych z badania 190-201/202, uznała je za wystarczające do oceny skuteczności terapii CER, a obecnie dostępne, znacznie liczniejsze dowody potwierdzają te ustalenia, dostarczając spójnych i jednoznacznych wniosków dotyczących jej skuteczności [EMA EPAR 2017]. Według danych demograficznych przedstawionych w publikacjach kluczowe parametry, takie jak średnia/mediana wieku w momencie rozpoczęcia badania oraz wyniki w skali ML CLN2 w obu dopasowanych grupach były homogeniczne;

Komentarz analityków AOTMiT: w rekomendacji CADTH zwrócono uwagę na ograniczenia metodologiczne, związane przede wszystkim z niezaślepioną oceną i porównaniem z historycznymi grupami kontrolnymi. W ocenie CADTH nie jest jasne, jak historyczne grupy kontrolne wypadają w porównaniu z pacjentami leczonymi pod względem metod diagnostycznych i kluczowych cech pacjenta - różnice między grupami w charakterystyce pacjentów, BSC zakłócają wyniki, czyniąc efekt leczenia cerliponazą niepewnym, aczkolwiek stwierdzono, że wielkość efektu dla porównania między grupami tempa spadku wyniku w zakresie funkcji motoryczno-językowych była wystarczająco duża, aby sugerować pewne korzyści kliniczne cerliponazy alfa. Jednakże, jak zauważa

wnioskodawca w przypadku badań klinicznych z grupą kontrolną placebo odnoszących się do populacji docelowej oraz ocenianej technologii, konieczne byłoby chirurgiczne założenie cewnika do infuzji do komory mózgowej u wszystkich chorych, w tym tych, którzy nie otrzymywaliby aktywnego leczenia. Zabieg taki należy uznać za wysoce inwazyjny.

- na podstawie dostępnych danych niemożliwe było przeprowadzenie analizy profilu bezpieczeństwa terapii CER względem komparatora. Wnioski na temat profilu bezpieczeństwa badanej interwencji sformułowano na podstawie wyników badań jednoramiennych oraz informacji pochodzących od urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne;
- nie odnaleziono również przeglądów systematycznych oceniających interwencję badaną w populacji docelowej. Jednak wyniki odnalezionych badań obserwacyjnych umożliwiające praktyczną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa CER u chorych z CLN2 potwierdzają wyniki badań eksperymentalnych;

Komentarz analityków AOTMiT: Do AKL wnioskodawcy włączono w ramach uzupełnień przegląd systematyczny Oliveira 2026, którego metodologię oceniono jako bardzo niską w skali AMSTAR 2.

- wnioskowanie na temat skuteczności oraz bezpieczeństwa CER możliwe było na podstawie wyników dla grupy chorych o niewielkiej liczebności. Niemniej jednak z uwagi na niską częstość występowania choroby oraz jej szybko postępujący charakter i śmiertelność w młodym wieku, nie należy tego uznać za znaczące ograniczenie analizy;

Komentarz analityków AOTMiT: w badaniach włączonych do AKL uczestniczyło od 14 do 48 pacjentów leczonych CER.

- zgodnie z informacjami przedstawionymi przez autorów publikacji Schulz 2024 skala ML CLN2 ma pewne ograniczenia, ponieważ cechuje się niewielką czułością – poszczególna punktacja obejmuje szeroki zakres funkcji. Została jednak wybrana jako główny punkt końcowy skuteczności, ponieważ umożliwia obiektywną ocenę i porównanie wyników leczenia z danymi historycznymi;
- w badaniach eksperymentalnych 190-203 i 190-201/202 jako terapię wspomagającą (BSC) stosowano leki o zróżnicowanym mechanizmie działania, nacelowane na redukcję objawów choroby zidentyfikowanych u uczestników tych badań, a także stosowane w okresie około zabiegowym (związane prawdopodobnie z koniecznością wszczepiania urządzenia do komory mózgowej). Niektóre z tych leków nie są obecnie finansowane w Polsce w populacji docelowej. Jednakże warto zaznaczyć, iż w populacji chorych z CLN2 mogą być stosowane leki różnego rodzaju, indywidualnie dobierane do każdego przypadku. Zatem BSC podawane w ramach badania klinicznego, tj. wybór konkretnych substancji aktywnych należy uznać za przykładowy oraz reprezentatywny dla populacji docelowej, tym samym nie stanowi ono ograniczenia w niniejszej analizie. W przypadku badań dotyczących chorób ultrazadkich, takich jak CLN2, w których jedyną możliwą opcją porównawczą jest zbiór interwencji składających się na leczenie wspomagające, taki sposób postępowania jest standardową praktyką. Ze względu na ograniczenia badawcze, niezwykle rzadko istnieje możliwość uwzględnienia w ramach badania klinicznego pełnego spektrum dostępnych opcji terapeutycznych wchodzących w skład BSC;
- nie odnaleziono dokładnych informacji na temat BSC stosowanego w grupach kontrolnych (kohorty z badania 190-901 oraz z bazy DEM-CHILD). Ponieważ jednak są to chorzy z historycznej grupy kontrolnej (opis naturalnego przebiegu choroby), należy przyjąć, iż byli oni leczeni objawowo, a zatem otrzymywali oni zindywidualizowane BSC zgodnie z praktyką kliniczną w danym ośrodku.
- Uwagę warto zwrócić na ewentualne korzyści w ocenie funkcji wzrokowych, które zostały poddane w wątpliwość przez analityków EMA. Zgodnie z danymi zamieszczonymi w ChPL wątpliwości te są spowodowane ograniczonym dostępem CER do zaatakowanych komórek siatkówki z PMR i obecnością bariery krew-siatkówka [Schulz 2018, Schulz 2024, EMA EPAR 2017]. Jednakże na podstawie wyników badań 190-201/202 oraz 190-203 odnoszących się wyłącznie do oceny domeny funkcji wzrokowych w skali MLVS CLN2 wykazano, iż terapia CER oddziałuje korzystnie na funkcje wzrokowe, spowalniając postęp choroby. Ma to prawdopodobnie związek z pozytywnym wpływem terapii poprzez dostarczanie CER do ośrodków wzroku w mózgu, pomimo braku możliwości przedostania się leku poprzez barierę krew-siatkówka.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków AOTMiT:

- część wyników AKL wnioskodawcy pochodzi z materiałów niepublikowanych (badanie MAA).
- W badaniach brały udział dzieci w wieku powyżej 1 roku życia, jedynie w badaniu 190-501 jedno dziecko miało 4 miesiące w momencie włączenia do badania. Zgodnie z kryteriami włączenia w momencie wejścia

do PL nie ma ograniczenia wiekowego (obejmuje dzieci > 18 r.ż.) Należy także zauważyć, że w badaniach [redacted] oraz Guelbert 2024 brały udział także dzieci powyżej 12 r.ż.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia jakości badań wskazane przez Wnioskodawcę (AKL Wnioskodawcy):

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

Komentarz analityków Agencji: Należy także zauważyć, że skala ML CLN2 składa się z 2 domen oceniających funkcje motoryczne oraz językowe. Jest to uproszczona wersja skali Hamburskiej, której wyniki mieszczą się w przedziale 0 do 6 punktów. W skali tej nie ocenia się funkcji wzrokowych i drgawek, jak ma to miejsce w skali MLVS CLN2.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Ocena skuteczności cerliponazy alfa (CER) na podstawie badania 190-203

Zastosowanie CER w porównaniu z BSC, po 169 tyg. leczenia wiązało się z IS obniżeniem o 91% ryzyka trwałej progresji CLN2, zdefiniowanej jako pogorszenie o co najmniej 2 punkty lub uzyskanie wyniku 0 punktów w skali ML CLN2. Mediana czasu do progresji choroby nie została osiągnięta w grupie chorych leczonych CER, natomiast w grupie kontrolnej wyniosła 103 tyg. W grupie chorych leczonych CER w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej odnotowano IS mniejsze prawdopodobieństwo uzyskania wyniku 0 punktów w skali ML CLN2 (HR=0,00; 95% CI: 0,00; n/o). Zastosowanie CER wiązało się też ze znamienym statystycznie spowolnieniem progresji choroby we wszystkich podgrupach wiekowych, przy czym chorzy rozpoczynający leczenie w młodszym wieku wykazywali wolniejszą progresję CLN2. Przeprowadzono analizy także dla podgrupy chorych z maksymalnym wynikiem w skali MLVS CLN2 wynoszącym 12 punktów na początku badania (7 chorych) - mediana czasu do wystąpienia objawów choroby wynosiła 67 tyg. w historycznej grupie kontrolnej, podczas gdy w grupie chorych leczonych CER mediana nie została osiągnięta. W 145. tygodniu u wszystkich chorych z historycznej grupy kontrolnej z wartością początkową 12 punktów odnotowano progresję choroby, w porównaniu do 3 z 7 (42,9%) chorych leczonych CER. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10 Wyniki analizy skuteczności - badanie 190-203, wyniki po 169 tyg. leczenia

Punkt końcowy	NH		CER		HR (95% CI)	IS
	Mediana (95% CI)	N / n	Mediana (95% CI)	N / n		
Czas do trwałej progresji choroby w skali ML CLN2 w populacji ogółem						
Pogorszenie o ≥ 2 punkty lub wynik 0 punktów w skali ML CLN2 [tyg.]	103 (b/d)	29 / 23,8	n/o*	12 / 2	0,09 (0,02; 0,39)	p<0,0001
Wynik 0 punktów w skali ML CLN2 [tyg.]	163 (b/d)	29	n/o	12	0,00 (0,00; n/o)	p=0,0032
Czas do trwałej progresji choroby w skali ML CLN2 w podgrupie chorych < 2 r.ż.						
Pogorszenie o ≥ 2 punkty lub wynik 0 punktów w skali ML CLN2 [tyg.]	137 (b/d)	13 / 9,9	n/o	5 / 0	0,00 (0,00; n/o)	p=0,01**
Czas do trwałej progresji choroby w skali ML CLN2 w podgrupie chorych < 3 r.ż.						
Pogorszenie o ≥ 2 punkty lub wynik 0 punktów w skali ML CLN2 [tyg.]	107 (b/d)	19,3 / 16,7	n/o	8 / 0	0,00 (0,00; n/o)	p=0,0003
Czas do trwałej progresji choroby w skali ML CLN2 w podgrupie chorych ≥ 3 r.ż.						
Pogorszenie o ≥ 2 punkty lub wynik 0 punktów w skali ML CLN2 [tyg.]	86 (b/d)	9	n/o	4	0,16 (0,02; 1,28)	p=0,05
Czas do trwałej progresji choroby w skali ML CLN2 w podgrupie chorych w wyniku 12 punktów w skali MLVS CLN2						

Pogorszenie wyniku w skali MLVS CLN2 [tyg.]	67 (34; 94)	18	n/o	7	0,209 (0,059; 0,735)	p=0,0081
---	-------------	----	-----	---	---------------------------------	-----------------

CER – cerliponaza alfa; NH – naturalny przebieg choroby (grupa historyczna) ang. natural history

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

** w dokumencie NICE 2024 przedstawiono $p < 0.012$; przyczyna rozbieżności nie jest znana

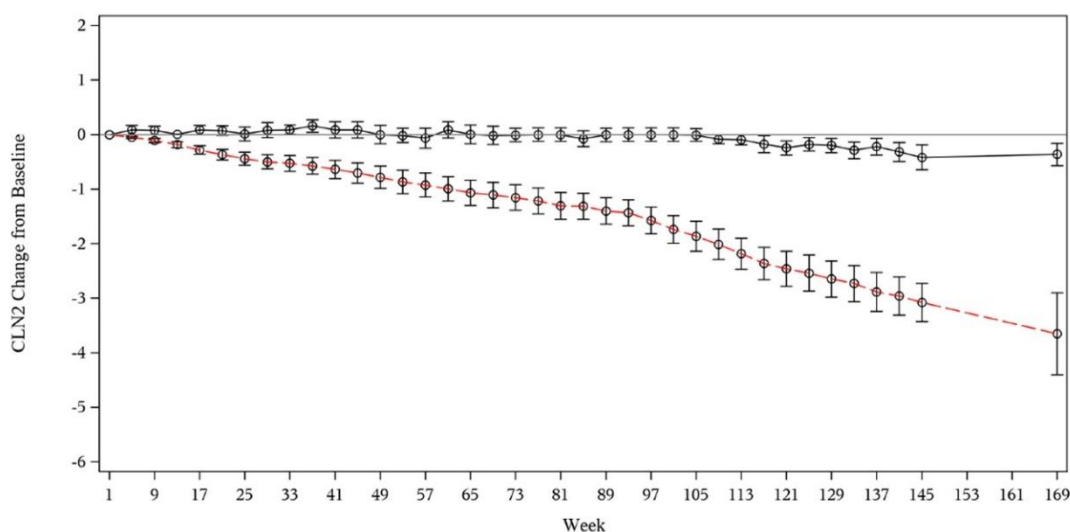
W badaniu 190-203 odnotowano też IS spowolnienie tempa progresji choroby wśród chorych leczonych CER względem naturalnego przebiegu CLN2 ogółem jak również w ocenie poszczególnych domen skali ML CLN2: funkcji motorycznych oraz językowych. Również wyniki w podgrupach wiekowych (u chorych < 2 r.ż.; < 3 r.ż.; ≥ 3 r.ż.) wskazują na znamienne statystycznie różnice na korzyść CER. Wśród chorych leczonych CER z najmłodszej podgrupy wiekowej (chorzy < 2 r.ż.) nie odnotowano pogorszenia wyniku w skali ML CLN2.

Tabela 11 Wyniki analizy skuteczności - tempo pogorszenia wyniku w skali ML CLN2 badanie 190-203, wyniki po 169 tyg. leczenia

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

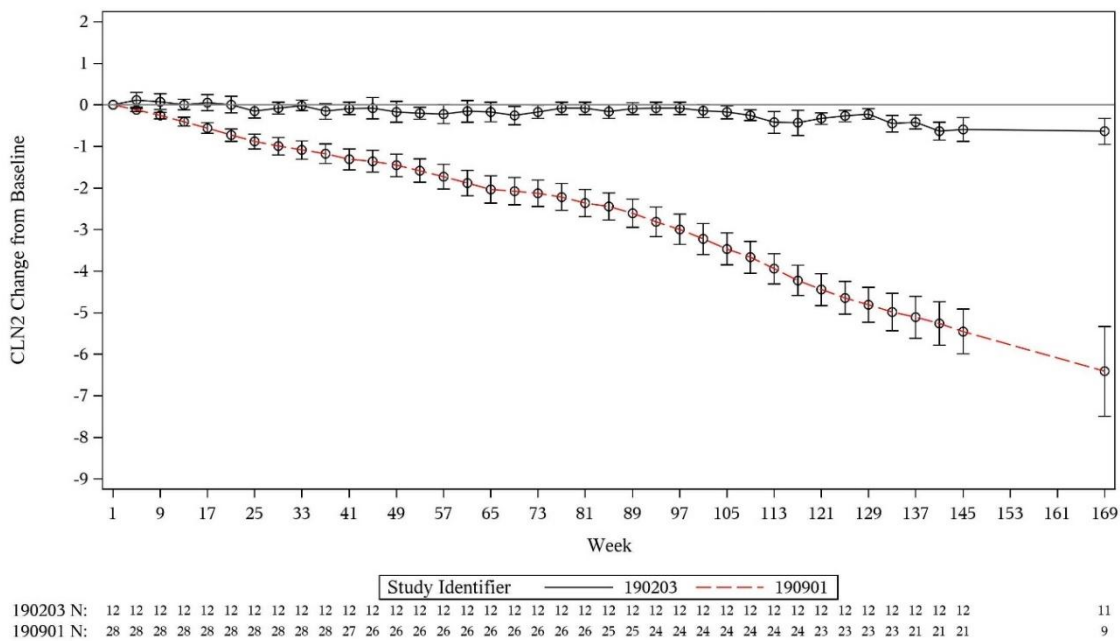
CER – cerliponaza alfa; MD - różnica średnich (ang. mean difference); NH — naturalny przebieg choroby (grupa historyczna) ang. natural history

Chorzy w badaniu 190-203 leczenia CER wykazywali stabilność wyników w skali ML CLN2 od momentu rozpoczęcia badania do jego zakończenia a także w ocenie całkowitej skali CLN2, obejmującej oprócz funkcji motorycznych i językowych również funkcje wzrokowe i drgawki.

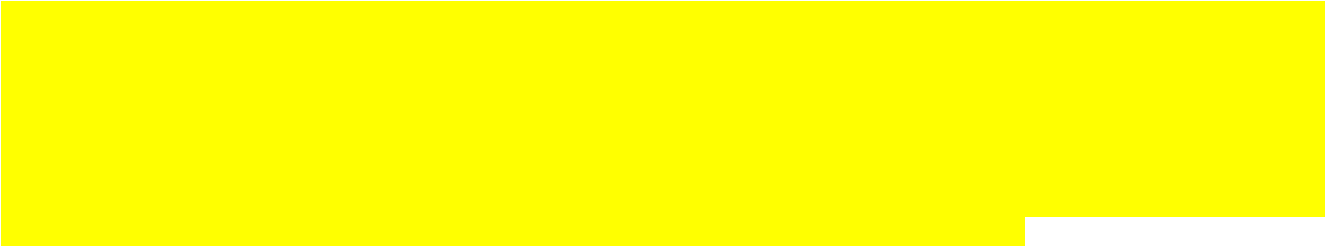


	Study Identifier																													
	190203												190901																	
190203 N:	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12						
190901 N:	29	29	29	29	29	29	29	29	28	28	27	27	27	27	27	27	27	27	26	26	25	25	24	24	23	23	23	21	21	21

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



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



Zmiana objętości mózgu w obrazie MRI względem wartości początkowych

U chorych leczonych CER w takcie trwania badania 190-203 wykonywano obrazowanie mózgu metodą rezonansu magnetycznego (MRI). 6 z 13 chorych uczestniczących w badaniu w 145. tygodniu nie miało wykonanej oceny MRI. *Podczas ostatniej oceny zaobserwowano średnie procentowe zmniejszenie całkowitej objętości istoty szarej kory mózgowej o 10,3% oraz całkowitej objętości mózgu o 3,5% względem wartości początkowych. Objętości istoty białej oraz płynu mózgowo-rdzeniowego pozostały na tym samym poziomie. W populacji chorych ogółem na początku badania wystąpiła niewielka średnia redukcja objętości istoty szarej w mózgu, która w czasie trwania badania uległa jednak stabilizacji. (...) U chorych, którzy rozpoczęli leczenie enzymatyczną terapią zastępczą w wieku < 2 r.ż. całkowita objętość istoty szarej pozostała stabilna przez cały okres badania: średnia zmiana procentowa względem wartości początkowej wynosiła -2,1% w 49. tygodniu oraz +4,2% w 145. tygodniu. W podgrupie chorych ≥ 3 r.ż. zaobserwowano średnie procentowe zmniejszenie całkowitej objętości istoty szarej kory mózgowej o 16,9% w 49. tyg.*

Ocena etapu rozwojowego – wynik wg zrewidowanego testu Denver

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

Ocena zaburzeń ruchowych w skali UBDRS

U 8 chorych (57%) nie odnotowano zmian w zakresie ruchów mimowolnych a u 11 chorych (78,6%) w odniesieniu do napadów padaczkowych w 145 tyg.

Poprawę w zakresie ruchów mimowolnych zaobserwowano u 1 chorego, natomiast poprawę w zakresie napadów padaczkowych odnotowano u 5 chorych. Pogorszenie w zakresie ruchów mimowolnych odnotowano u 5 chorych, a w zakresie w zakresie napadów padaczkowych u 3 chorych. Średnia zmiana wyniku UBDRS względem wartości początkowych w zakresie ruchów mimowolnych wynosiła -1,0 pkt (SD: 2,4), natomiast w zakresie napadów padaczkowych wynosiła 0 pkt (SD: 3,2).

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

Średni (SD) czas stosowania badanego leku w badaniu 190-201/202 wynosił 272,1 (37,4) tygodnia.

W porównaniu z historyczną grupą kontrolną u chorych leczonych CER raportowano IS niższe ryzyko trwałej progresji choroby w skali ML CLN2 (zdef. jako ryzyko wystąpienia pogorszenia o co najmniej 2 punkty lub wyniku 0 punktów w skali ML CLN2), zarówno bez dopasowania populacji, jak i w populacji dopasowanej: ryzyko to było odpowiednio o 92% i 86% niższe wśród chorych leczonych CER niż w grupie z naturalnym przebiegiem choroby. Analogiczne wyniki uzyskano w domenie funkcji motorycznych i językowych.

Mediana czasu do wystąpienia trwałej progresji choroby w skali ML CLN2 była 5,3 razy dłuższa u chorych leczonych w porównaniu do grupy kontrolnej w populacji dopasowanej (272 tyg. vs 51 tyg.).

W grupie chorych leczonych CER w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej odnotowano też IS mniejsze prawdopodobieństwo uzyskania wyniku 0 punktów w skali ML CLN2 (HR=0,02; 95% CI: 0,00; 0,08). W grupie otrzymującej leczenie enzymatyczne w czasie trwania badania niemożliwe było określenie czasu do uzyskania wyniku 0 punktów w skali ML CLN2, natomiast w historycznej grupie kontrolnej mediana wynosiła 109 tyg.

Tabela 13 Wyniki analizy skuteczności, czas do progresji choroby w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną, na podstawie badania 190-201/202

OBS, [tyg.]	Zmiana	NH		CER		HR (95% CI)	p
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Czas do trwałej progresji choroby w skali ML CLN2 – brak dopasowania chorych							
96	Pogorszenie o ≥ 2 punkty lub wynik 0 punktów w skali ML CLN2 [tyg.]	49,3 (b/d)	42	n/o	23	0,08 (0,02; 0,23)	p<0,001
	Pogorszenie o ≥ 2 punkty lub wynik 0 punktów w domenie funkcji motorycznych w skali ML CLN2 [tyg.]	b/d (b/d)	42	b/d (b/d)	23	0,04 (0,00; 0,29)	p=0,002
	Pogorszenie o ≥ 2 punkty lub wynik 0 punktów w domenie funkcji językowych w skali ML CLN2 [tyg.]	b/d (b/d)	41	b/d (b/d)	22	0,15 (0,04; 0,52)	p=0,003
289	Pogorszenie o ≥ 2 punkty lub wynik 0 punktów w skali ML CLN2 [tyg.]	49 (39; 58)	42	272 (199; n/o)	23	0,14 (0,06; 0,33)	p<0,0001
	Wynik 0 punktów w skali ML CLN2 [tyg.]	109 (90; 129)	42	n/o	23	0,02 (0,00; 0,08)	p<0,0001
	Pogorszenie o ≥ 2 punkty lub wynik 0 punktów w domenie funkcji motorycznych w skali ML CLN2 [tyg.]	77 (b/d)	42	n/o	23	0,03 (0,01; 0,16)	p<0,0001
	Pogorszenie o ≥ 2 punkty lub wynik 0 punktów w domenie funkcji językowych w skali ML CLN2 [tyg.]	69 (b/d)	41	n/o	22	0,17 (0,07; 0,44)	p=0,0002
Czas do trwałej progresji choroby w skali ML CLN2 – populacja dopasowana							
289	Pogorszenie o ≥ 2 punkty lub wynik 0 punktów w skali ML CLN2 [tyg.]	51 (b/d)	17	272 (b/d)	17	0,06 (0,02; 0,25)	p<0,0001
	Wynik 0 punktów w skali ML CLN2 [tyg.]	77 (b/d)	17	n/o	17	0,00 (0,00; 0,17)	p=0,0088
	Pogorszenie o ≥ 2 punkty lub wynik 0 punktów w domenie funkcji motorycznych w skali ML CLN2 [tyg.]	b/d (b/d)	17	b/d (b/d)	17	0,02 (0,00; 0,17)	p=0,0003
	Pogorszenie o ≥ 2 punkty lub wynik 0 punktów w domenie funkcji językowych w skali ML CLN2 [tyg.]	b/d (b/d)	16	b/d (b/d)	16	0,11 (0,03; 0,41)	p=0,0011

CER – cerliponaza alfa; NH – naturalny przebieg choroby (grupa historyczna) ang. natural history

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

W 48. tygodniu badania brak progresji, definiowany jako brak trwałego pogorszenia o ≥ 2 punkty lub wyniku 0 punktów w skali ML CLN2, odnotowano u 91% chorych leczonych CER w porównaniu do 46% chorych z dopasowanej populacji z naturalnym przebiegiem CLN2 (różnica IS na korzyść interwencji badanej). W 289 tyg. brak progresji odnotowano u 47% chorych leczonych CER vs. 6% leczonych BSC, wynik IS.

Tabela 14 Wyniki analizy skuteczności, częstość występowania odpowiedzi na leczenie w skali ML CLN2 w porównaniu z historyczną grupą kontrolną na podstawie badania 190-201/202

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

CER – cerliponaza alfa; NH – naturalny przebieg choroby (grupa historyczna) ang. natural history

* porównanie względem oczekiwanego przebiegu choroby w populacji nieleczzonej

Tabela 15 Zmiana wyniku w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER oraz w historycznej grupie kontrolnej

** CFB oceniono dla 11 chorych

[illegible]

Tempo pogorszenia wyniku ogółem w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną było IS niższe zarówno w populacji bez dopasowania jak i po dopasowaniu chorych po 96 tyg. obserwacji.

Tabela 17 Wyniki analizy skuteczności, tempo pogorszenia wyniku w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną, na postawie badania 190-201/202

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

CER – cerliponaza alfa; MD - różnica średnich (ang. mean difference); NH — naturalny przebieg choroby (grupa historyczna) ang. natural history

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

Wśród chorych leczonych CER ryzyko zgonu było IS niższe w porównaniu z naturalnym przebiegiem CLN2 (HR = 0,04; 95% CI: 0,00; 0,30). Mediana wieku zgonu w historycznej grupie kontrolnej wynosiła 10,4 lat. W grupie chorych leczonych enzymatyczną terapią zastępczą nie odnotowano przypadku zgonu, a średni wiek w chwili podania ostatniej dawki CER wynosił 10 lat. Spójne wyniki zaobserwowano w przypadku dopasowania grupy badanej i kontrolnej: Mediana czasu do zgonu w grupie nieleczzonej wynosiła 313 tygodni, natomiast w grupie leczonej CER nie została osiągnięta (w grupie chorych leczonych CER nie odnotowano zgonu w czasie trwania badania 190-201/202).

Tabela 18 Wyniki analizy skuteczności, ryzyko zgonu, badanie 190-201/202

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

CER – cerliponaza alfa; NH — naturalny przebieg choroby (grupa historyczna) ang. natural history

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

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

Zmiana objętości mózgu w obrazie MRI względem wartości początkowych

W badaniu oceniano utratę objętości istoty szarej kory mózgowej - średnia zmiana względem wartości wyjściowej wynosiła -9,7% w 49. tygodniu oraz -13,4% w 145. tygodniu badania. Podczas ostatniej oceny zaobserwowano średnią procentową zmianę całkowitej objętości istoty szarej mózgu wynoszącą -14,7%.

Ocena jakości życia

Dane dotyczące jakości życia zostały zebrane tylko dla chorych leczonych CER. Zaobserwowano niewielkie zmiany w ogólnym wyniku jakości życia mierzonym w kwestionariuszu CLN2-QoL, natomiast w poszczególnych domenach wyniki były zróżnicowane. Odnotowano ogólną poprawę w ocenie CLN2-QoL, ze średnim wzrostem wyniku o 10,9% w okresie 48 tygodni, natomiast po 289 tyg. odnotowano niewielki spadek wyniku (pogorszenie). Znaczną poprawę zaobserwowano w zakresie występowania drgawek po 289 tyg. - różnica względem wartości początkową wynosiła 12,5 pkt. W domenach przyjmowania pokarmów bez gastrostomii, snu, zachowania i codziennych czynności odnotowano pogorszenie jakości życia (największe średnie pogorszenie wyniku w skali CLN2-QoL odnotowano w domenie codziennych czynności -18,2 punktów, natomiast najmniejszą różnicę zaobserwowano w domenie zachowania: -1,8 punktów).

Tabela 20 Ocena jakości życia - średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu CLN2-QoL w grupie chorych leczonych CER względem wartości początkowych

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

CFB - średnia zmiana względem wartości początkowej (ang. change from baseline); SD - odchylenie standardowe (ang. standard deviation)

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

W najdłuższym dostępnym okresie obserwacji po 289 tyg. odnotowano obniżenie jakości życia chorych według skali PedsQL ogółem o 15 pkt., natomiast wyniki dla poszczególnych wskazują na pogorszenie w domenie fizycznej (-29,6 pkt.), społecznej (-10,6 pkt.), funkcjonowania w szkole (-16,4 pkt.) oraz poprawę w domenie funkcjonowania emocjonalnego. Dodatkowo w kwestionariuszu dotyczącym funkcjonowania rodziny nieznacznie pogorszeniu uległo funkcjonowanie fizyczne, społeczne i poznawcze, natomiast jakość życia rodziny uległa poprawie w obszarze emocjonalnym i komunikacji.

Tabela 21 Ocena jakości życia - średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu PedsQL oraz PedsQL FIM w grupie chorych leczonych CER względem wartości początkowych

OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Wartość początkowa		Wartość końcowa		CFB*	
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N
Zmiana wyniku w kwestionariuszu PedsQL względem wartości początkowych [pkt.]							
48	Ogółem [23 stwierdzenia]					2,6 (12,6)	23
289						-15,0 (17,71)	18
289	Funkcjonowanie fizyczne [8 stwierdzeń]	63,5 (22,2)	23	40,2 (23,9)	18	-29,6 (26,8)	18
	Funkcjonowanie emocjonalne [5 stwierdzeń]	70,2 (20,7)	22	70,6 (12,7)	18	2,9 (21,5)	17
	Funkcjonowanie społeczne [5 stwierdzeń]	49,8 (15,9)	23	40,8 (22,8)	18	-10,6 (17,1)	18
	Funkcjonowanie w szkole [5 stwierdzeń]	57,0 (19,6)	22	45,6 (24,9)	17	-16,4 (34,4)	17
Zmiana wyniku w kwestionariuszu PedsQL FIM względem wartości początkowych [pkt.]							
48	Ogółem [23 stwierdzenia]					3,7 (19,04)	23
289						-2,4 (15,69)	20
289	Funkcjonowanie fizyczne [6 stwierdzeń]	63,4 (16,5)	23	57,7 (18,2)	19	-4,8 (22,3)	19
	Funkcjonowanie emocjonalne [5 stwierdzeń]	54,3 (20,6)	23	55,0 (17,3)	19	0,3 (16,4)	19
	Funkcjonowanie społeczne [4 stwierdzenia]	63,3 (22,1)	23	56,9 (20,6)	19	-3,0 (21,1)	19
	Funkcjonowanie poznawcze [5 stwierdzeń]	62,4 (21,6)	23	58,4 (21,0)	19	-1,6 (33,0)	19
	Komunikacja [3 stwierdzenia]	64,9 (22,3)	23	61,0 (21,0)	19	0,4 (20,1)	19

CFB - średnia zmiana względem wartości początkowej (ang. change from baseline); SD - odchylenie standardowe (ang. standard deviation)

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

Ocena etapu rozwojowego – wynik wg zrewidowanego testu Denver

Na początku badania wszyscy chorzy otrzymali wynik niepewny. Po zakończeniu badania 190-201, spośród 22 (95,7%) ocenionych chorych, wszyscy pozostali przy wcześniejszej ocenie. Po zakończeniu badania 190-202, 21 (91,3%) chorych, u których przeprowadzono test Denver w 97 tyg. również zostało ocenionych jako wynik niepewny (...) W badaniu 190-202 wykazano pogorszenie względem wartości początkowych we wszystkich ocenianych obszarach względem równoważnego wieku rozwojowego. Największa średnia zmiana została odnotowana w zakresie motoryki małej: -11,5 punktu, natomiast najmniejsza – w zakresie funkcjonowania językowego: -5,5 punktu.

Ocena skuteczności cerliponazy alfa na podstawie badania MAA

Po 209 tyg. obserwacji w grupie chorych leczonych CER (populacja FAS) w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej raportowano IS różnicę w czasie do trwałego pogorszenia wyniku o co najmniej 2 punkty lub uzyskania wyniku 0 w skali ML CLN2 (HR=0,126; 95% CI: 0,05; 0,31). Mediana czasu do wystąpienia trwałej progresji choroby w skali ML CLN2 wyniosła 32,87 mies. w grupie CER i 9,62 mies. w grupie BSC. Wśród chorych leczonych CER IS rzadziej występowało również uzyskanie wyniku 0 punktów w skali ML CLN2 w porównaniu do BSC (HR=0,023; 95% CI: 0,00; 0,12). Mediana czasu do wystąpienia ww. punktu końcowego nie została osiągnięta w grupie leczonej, natomiast w BSC wyniosła 17,3 miesiąca.

Tabela 22 Czas do progresji choroby w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER (populacja FAS) w porównaniu z historyczną grupą kontrolną, badanie MAA

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

CER – cerliponaza alfa; NH — naturalny przebieg choroby (grupa historyczna) ang. natural history

* żaden chory nie osiągnął wyniku 0 w skali ML CLN2

Tempo pogorszenia wyniku w skali ML CLN2 po 48 tyg. w populacji FAS było IS niższe w grupie CER vs. BSC.

Tabela 23 Tempo pogorszenia wyniku w skali ML CLN2 chorych leczonych CER (populacja FAS) w porównaniu z historyczną grupą kontrolną, badanie MAA

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

CER – cerliponaza alfa; MD - różnica średnich (ang. mean difference); NH — naturalny przebieg choroby (grupa historyczna) ang. natural history

W badaniu MAA oceniano także odpowiedź na leczenie w skali Weill Cornell.

Ocena jakości życia

Ze względu na brak danych dotyczących jakości życia u nieleczonych chorych z CLN2, porównanie wyników z naturalnym przebiegiem choroby nie było możliwe. W najdłuższym okresie obserwacji, wynoszącym 42 miesiące, odnotowano niewielki wzrost wartości (poprawę): w kwestionariuszu PedsQL o 0,14 punktu, w kwestionariuszu EQ-5D-5L o 0,024 punktu, natomiast w kwestionariuszu CLN2-QoL odnotowano pogorszenie o 2,87 punktu względem wartości początkowych (brak zmian IS).

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

W grupie chorych leczonych CER w porównaniu do BSC w populacji dopasowanej według dwóch kryteriów po 104 tyg. zaobserwowano IS mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia pogorszenia o co najmniej 2 punkty lub uzyskania wyniku 0 punktów w skali ML CLN2 (HR=0,08; 95% CI: 0,02; 0,28), jak również uzyskania trwałego wyniku 0 punktów w skali ML CLN2 (HR=0,07; 95%CI: 0,01; 0,40). Wyniki te potwierdzono także w analizie obejmującej populację dopasowaną według trzech kryteriów.

Tabela 25 Czas do progresji choroby w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną, badanie Schulz 2025

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

CER – cerliponaza alfa; NH — naturalny przebieg choroby (grupa historyczna) ang. natural history

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

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

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

Odnotowano różnicę IS u pacjentów leczonych CER vs. grupa kontrolna w odniesieniu do oceny tempa pogorszenia wyniku w skali ML CLN2 w czasie 104 tyg. ogółem, zarówno w populacji dopasowanej według dwóch jak i 3 kryteriów. Również w ocenie poszczególnych domen skali ML CLN2 (funkcji motorycznych oraz językowych) odnotowano różnice IS na korzyść CER vs. BSC w populacji dopasowanej według dwóch kryteriów.

Tabela 26 Wyniki analizy skuteczności, tempo pogorszenia wyniku w skali ML CLN2 w grupie chorych leczonych CER w porównaniu z historyczną grupą kontrolną

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

CER – cerliponaza alfa; MD - różnica średnich (ang. mean difference); NH — naturalny przebieg choroby (grupa historyczna) ang. natural history

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

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

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

Odsetek chorych doświadczających pierwotnie uogólnionych napadów padaczkowych wyniósł 35% po 48 mies. badania. Wśród chorych bez mioklonii ani dystonii na początku obserwacji, mioklonie rozwinęły się u 33,3% chorych do momentu analizy, natomiast dystonie wystąpiły u 78,9% chorych. Mediana czasu do wystąpienia objawów wynosiła odpowiednio 71,4 mies. oraz 19,4 mies., natomiast średni wiek wystąpienia objawów wynosił 87,6 mies. oraz 79,6 mies.

Ocena skuteczności cerliponazy alfa względem BSC w badaniu Gaur 2024

Chorzy leczeni CER wykazali znacznie wolniejsze tempo utraty objętości w różnych regionach mózgu w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej. Największe zmiany dotyczyły nadnamiotowej korowej istoty szarej, mózdkowej istoty białej oraz mózdkowej istoty szarej, gdzie różnice wyniosły odpowiednio 13,8%, 13,4% oraz 9,1% na korzyść grupy leczonej, wskazując na znacznie wolniejsze tempo atrofii mózgu (okres obserwacji wyniósł od 1 do 9 lat). Z kolei tempo powiększania komór bocznych zostało zmniejszone o 22,4% w porównaniu do BSC.

Ocena skuteczności cerliponazy alfa w badaniu RWE Guelbert 2024

U chorych z fenotypem klasycznym raportowano zmniejszenie mediany wyniku w skali ML CLN2 o 0,36 i o 0,07 punktu odpowiednio w tygodniu 11-60 oraz 61-110 względem wartości początkowych. Podobne wyniki uzyskano w grupie chorych z fenotypem nietypowym, mediana wyniku zmniejszyła się o 0,14 i o 0,50 punktów względem wartości początkowych odpowiednio w pierwszym i drugim okresie obserwacji. Tylko u 1 chorego z fenotypem nietypowym odnotowano zmniejszenie się wyniku w skali ML CLN2 o więcej niż 1 punkt, a u chorych z fenotypem klasycznym u żadnego.

Tabela 27 Wyniki analizy skuteczności, zmiana wyniku w skali ML CLN2 względem wartości początkowych w populacji chorych na CLN2 z fenotypem klasycznym oraz nietypowym

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

U chorych z fenotypem klasycznym zaobserwowano wzrost średniego wyniku w skali Hamburgskiej ogółem jak i w zakresie funkcji motoryczno-językowych podczas pierwszej (11-60 tyg.) i drugiej wizyty kontrolnej (61-110 tyg.). W grupie z fenotypem nietypowym obserwowano z kolei zmniejszenie ogólnego wyniku w skali Hamburgskiej ogółem jak i w zakresie funkcji motoryczno-językowych podczas pierwszej i drugiej wizyty kontrolnej. Nie podano informacji dot. IS wyników. Stabilność kliniczna, definiowana jako zmiana w skali Hamburgskiej o ≤ 2 punkty względem wartości początkowej, została osiągnięta u 90% chorych z fenotypem klasycznym oraz u 87,5% z fenotypem nietypowym.

Tabela 28 Wyniki analizy skuteczności, zmiana wyniku w skali Hamburgskiej względem wartości początkowych w populacji chorych na CLN2 z fenotypem klasycznym oraz nietypowym

OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Wartość początkowa*		Wartość końcowa		Różnica median
		Mediana (SD)	N	Mediana (SD)	N	
Zmiana wyniku w skali Hamburgskiej w podgrupie chorych z fenotypem klasycznym						
11-60	Ogółem [pkt]	5,13 (b/d)	20	5,88 (b/d)	20	0,75
	Funkcje motoryczno-jezykowe [pkt]	2,19 (b/d)		2,25 (b/d)		0,06

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

Zarówno w populacji chorych z fenotypem klasycznym jak i nietypowym odnotowano zmniejszenie wyniku w skali Weill Cornell w tygodniu 11–60 oraz w tygodniu 61–110 w porównaniu z wartościami początkowymi. *U żadnego chorego, zarówno z fenotypem klasycznym, jak i nietypowym, nie odnotowano zmiany > 2 punkty w skali Weill Cornell.*

Tabela 29 Wyniki analizy skuteczności, zmiana wyniku w skali Weill Cornell względem wartości początkowych w populacji chorych na CLN2 z fenotypem klasycznym oraz nietypowym

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

Podczas pierwszej wizyty obserwacyjnej pomiędzy 11.-60. tyg. prawidłowy wynik badania MRI mózgu stwierdzono u 3/20 chorych z fenotypem klasycznym oraz u 1/16 chorych z fenotypem nietypowym. Najczęściej występującą nieprawidłowością w badaniu MRI była atrofia mózdzku w obu grupach, w tym u 15 (75%) chorych z fenotypem klasycznym oraz u 8 (50%) chorych z fenotypem nietypowym.

Ocena występowania zaburzeń ruchowych podczas leczenia CER na podstawie badania Spauli 2024

Mediana czasu do wystąpienia poszczególnych objawów wynosiła odpowiednio 4 lata dla ataksji, 5 lat dla mioklonii, 7,5 roku dla spastyczności, 8 lat dla dystonii oraz 10 lat dla hipokinezji. Różnice pomiędzy analizowanymi krzywymi czasu do zdarzenia były istotne statystycznie (test log-rank: $p=0,0014$).

Tabela 30 Wyniki analizy skuteczności, czas do wystąpienia najczęstszych fenotypów zdarzeń ruchowych, badanie Spauli 2024

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

Mediana wyniku podskali fizycznej w skali UBDRS wynosiła 43 pkt (zakres: 4; 78), a mediana okresu obserwacji 34 mies. *Wyniki podskali fizycznej UBDRS, odzwierciedlające funkcję oraz nasilenie zaburzeń ruchowych, wykazują istotną dodatnią korelację z wiekiem chorych w chwili oceny ($r=0,63$; $p=0,012$). W analizie regresji*

wieloczynnikowej większy wpływ na wynik podskali fizycznej skali UBDRS stwierdzono dla wieku w chwili rozpoznania choroby niż dla czasu trwania leczenia CER (1,45 pkt/ mies.; $p=0,003$ vs 0,44 pkt/ mies.; $p=0,019$). Wyniki te sugerują, że po rozpoczęciu leczenia tempo progresji choroby ulega spowolnieniu, jednak nie dochodzi do jej zatrzymania. Nie wykazano istotnego wpływu innych analizowanych zmiennych, takich jak płeć czy obecność określonych wariantów genetycznych.

Co najmniej 1 zaburzenie ruchowe o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu wystąpiło u 60% chorych (9 pacjentów). Najczęściej występującym rodzajem spastyczności była spastyczność o minimalnym nasileniu (4 pacjentów 26,7% chorych), przy czym nie odnotowano przypadków o ciężkim nasileniu. Prawidłową siłę mięśniową obserwowano u 7 (46,7%) chorych, znaczne/umiarkowane osłabienie odpowiednio u 4 i 1 osoby.

Najczęściej występowała umiarkowana dystonia (5 chorych, 33,3%), oraz umiarkowana hipokinezja (4 chorych, 26,7%) podczas gdy jednocześnie brak tych zaburzeń odnotowano odpowiednio u 6 i 8 pacjentów. Drżenie o minimalnym nasileniu oraz łagodną płasawicę odnotowano odpowiednio u 2 (13,3%) i 3 (20%) chorych, natomiast ich brak odpowiednio u 10 (37%) chorych i 9 (60%) chorych.

Tabela 31 Wyniki analizy skuteczności, zaburzenia ruchowe w podskali fizycznej UBDRS, badanie Spauli 2024

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

OBS*, mediana (zakres) [mies.]	Punkt końcowy		CER	
			n (%)	N
		Minimalna	1 (6,7)	
		Brak	9 (60,0)	

Mediana wyniku w skali AIMS (oceniającej mimowolne ruchy twarzy i jamy ustnej, kończyn, tułowia oraz ogólne objawy nasilenia) wyniosła 6 pkt (zakres: 0; 20). *Najczęściej obserwowane nasilenie ruchów mimowolnych było łagodne – dotyczyło to przede wszystkim kończyn górnych (40,0%) oraz nasilenia objawów ogółem (40,0%). W przypadku ruchów orolingwalnych najczęściej występowało nasilenie umiarkowane (26,7%), natomiast u większości chorych nie obserwowano ruchów mimowolnych kończyn dolnych (66,7%) ani tułowia (53,3%).*

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

Tabela 32 Wyniki analizy skuteczności, ruchy mimowolne wg skali AIMS, Spauli 2024

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

OBS, mediana (zakres) [mies.]	Punkt końcowy		CER	
			n (%)	N
		Brak	10 (66,7)	

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono informacje o zdarzeniach niepożądanych występujących u co najmniej 2 pacjentów w badaniu. W publikacji Schulz 2024 zaprezentowano wyłącznie te zdarzenia, które raportowano u co najmniej 20% chorych.

Wyniki badania 190-203

Po 169 tyg. nie odnotowano żadnych zgonów, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawki czy trwałego przerwania leczenia. Wszyscy chorzy doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego. Ciężkie AE wystąpiły u wszystkich chorych w wieku 3 lat i więcej oraz u 75% pacjentów w wieku poniżej 3 lat. Zdarzenia niepożądane ogółem w 4. stopniu nasilenia wystąpiły tylko u chorych ≥ 3 r.ż. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33 Wyniki analizy bezpieczeństwa, badanie 190-203

Punkt końcowy	CER							
	Chorzy < 2 r.ż.		Chorzy < 3 r.ż.		Chorzy ≥ 3 r.ż.		Chorzy ogółem	
	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
Zdarzenia niepożądane ogółem	5 (100,0)	5	8 (100,0)	8	6 (100,0)	6	14 (100,0)	14
Zdarzenia niepożądane ogółem w 1. stopniu nasilenia	5 (100,0)	5	8 (100,0)	8	6 (100,0)	6	5 (100,0)	5
Zdarzenia niepożądane ogółem w 2. stopniu nasilenia	5 (100,0)	5	8 (100,0)	8	6 (100,0)	6	14 (100,0)	14
Zdarzenia niepożądane ogółem w 3. stopniu nasilenia	4 (80,0)	5	5 (62,5)	8	5 (83,3)	6	10 (71,4)	14
Zdarzenia niepożądane ogółem w 4. stopniu nasilenia	0 (0,0)	5	0 (0,0)	8	1 (16,7)	6	1 (7,1)	14
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki	0 (0,0)	5	0 (0,0)	8	0 (0,0)	6	0 (0,0)	14
Zdarzenia niepożądane prowadzące do czasowego przerwania leczenia	3 (60,0)	5	4 (50,0)	8	1 (16,7)	6	5 (35,7)**	14
Zdarzenia niepożądane prowadzące do całkowitego przerwania leczenia	0 (0,0)	5	0 (0,0)	8	0 (0,0)	6	0 (0,0)	14
Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem*	5 (100,0)	5	8 (100,0)	8	3 (50,0)	6	11 (78,6)	15
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	3 (60,0)	5	6 (75,0)	8	6 (100,0)	6	12*** (85,7)	14
Ciężkie zdarzenia niepożądane prow. do zmniejszenia dawki	b/d	5	b/d	8	b/d	6	0 (0,0)	14
Ciężkie zdarzenia niepożądane prow. do czasowego przerwania leczenia	b/d	5	b/d	8	b/d	6	2 (14,3)	15
Ciężkie zdarzenia niepożądane prow. do całkowitego przerwania leczenia	b/d	5	b/d	8	b/d	6	0 (0,0)	14
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem	b/d	5	b/d	8	b/d	6	7^ (50,0)	14
Zgony ogółem	0 (0,0)	5	0 (0,0)	8	0 (0,0)	6	0 (0,0)	14

* zdarzenia niepożądane określone przez badacza jako związane z badanym lekiem

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

*** u 12 chorych odnotowano 41 ciężkich zdarzeń niepożądanych

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

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

Tabela 34 Wyniki analizy bezpieczeństwa, badanie 190-203

OBS [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
		n (%)	N
169	Nadwrażliwość	2 (14,3)	14
	Reakcja anafilaktyczna	1 (7,1)	14
169	Gorączka	4 (28,6)	14

Za ciężkie AE związane z badanym lekiem uznano łącznie 10 zdarzeń niepożądanych występujących u 7/14 chorych w tym: gorączkę (4 chorych); nadwrażliwość (2 chorych), reakcję anafilaktyczną¹⁵ (1 chory) oraz

U 11 chorych (78,6%) odnotowano łącznie 53 zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem. Najczęściej zgłaszanymi były gorączka u 57,1% oraz reakcje nadwrażliwości u 28,6% chorych. Większość zdarzeń miała 1. lub 2. stopień nasilenia. Częstość i nasilenie reakcji nadwrażliwości i gorączki były większe u chorych, którzy w chwili rozpoczęcia leczenia mieli mniej niż 3 lata, w porównaniu z chorymi ≥ 3 lat.

Wszyscy chorzy (N=14) doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego szczególnego zainteresowania, w tym ok. 36% chorych doświadczyło zdarzeń związanych z urządzeniem dokomorowym, ok. 21% chorych z układem sercowo-naczyniowym oraz ok. 71% chorych z nadwrażliwością.

Tabela 35 Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania

OBS [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
		n (%)	N
169			

¹⁵ Zdarzenie to doprowadziło do czasowego przerwania podawania badanego leku i ustąpiło po 2 dniach. Chory tolerował kolejne podania CER

¹⁶ Badacz uznał to zdarzenie za niezwiązane z CER, jednak ze względu na brak innych możliwych przyczyn i silny związek czasowy z podaniem leku, BioMarin uznał je za potencjalnie związane z lekiem

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

W badaniach 190-201 oraz 190-202 w okresie obserwacji wynoszącym 289 tyg. nie wystąpił żaden przypadek zgonu, ani zdarzenie niepożądane prowadzące do całkowitego przerwania leczenia. Ciężkie AE ogółem wystąpiły u 21 pacjentów (88%), a ciężkie AE związane z badanym lekiem u 8 (33%). Do ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem należały: nadwrażliwość (29,2%), reakcja związana z infuzją oraz pleocytoza (po 4,2%). Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem wystąpiły u ok. 96% chorych.

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

OBS [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
		n (%)	N
289	Zdarzenia niepożądane ogółem	24 (100,0)	24
	Ciężkie zdarzenia niepożądane	21 (87,5)	24
	Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem ogółem	23 (95,8)	24

59/111

OBS [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
		n (%)	N
	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem	8 (33,3)	24
	Zdarzenia niepożądane prowadzące do czasowego przerwania leczenia	15 (62,5)	24
	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki	0 (0,0)	24
	Zdarzenia niepożądane prowadzące do całkowitego przerwania leczenia	0 (0,0)	24
	Zgony ogółem	0 (0,0)	24

Ciężkie AE ogółem w czasie leczenia CER raportowano u około 88% chorych. Do najczęściej występujących ciężkich AE należały: nadwrażliwość (29,2%), zakażenia związane z urządzeniem (29,2%) oraz zakażenia górnych dróg oddechowych (20,8%). Ponadto u 54% chorych odnotowano zakończenie działania urządzenia podającego do komory mózgowej (profilaktyczna wymiana urządzenia).

Tabela 37 Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, badanie Schulz 2024

OBS [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
		n (%)	N
289	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	21 (87,5)*	24
289	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	16 (66,7)	24
	Zakażenie związane z urządzeniem	7 (29,2)**	24
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	5 (20,8)	24
	Zapalenie żołądka i jelit	4 (16,7)	24
	Bakteryjne zapalenie gardła	2 (8,3)	24
	Odmiedniczkowe zapalenie nerek	2 (8,3)	24
289	Zaburzenia układu immunologicznego ogółem	7 (29,2)	24
	Nadwrażliwość	7 (29,2)	24
289	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	9 (37,5)	24
	Pleocytoza	3 (12,5)	24
	Padaczka	2 (8,3)	24
289	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	4 (16,7)	24
289	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	6 (25,0)	24
	Dysfagia	4 (16,7)	24

OBS [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
		n (%)	N
	Próchnica zębów	2 (8,3)	24
289	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	2 (8,3)	24
	Gorączka	2 (8,3)	24
289	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem	4 (16,7)	24
	Problemy z wszczepieniem urządzenia	2 (8,3)***	24
289	Zgłoszenia związane z wadliwością produktu ogółem	14 (58,3)	24
	Zakończenie działania urządzenia	13 (54,2)	24

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

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

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

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

Tabela 38 Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania związanych z nadwrażliwością, badanie Schulz 2024

OBS [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
		n (%)	N
289	Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania związane z nadwrażliwością ogółem*	18 (75,0)**	24
289	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	6 (25,0)	24
	Zapalenie spojówek	6 (25,0)	24
289	Zaburzenia układu immunologicznego ogółem	12 (50,0)	24
	Nadwrażliwość	10 (41,7)	24
	Alergia sezonowa	3 (12,5)	24
289	Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	3 (12,5)	24
	Zadławienie	2 (8,3)	24
289	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem	10 (41,7)	24
	Kontaktowe zapalenie skóry	5 (20,8)	24
	Wysypka	3 (12,5)	24
	Pokrzywka	2 (8,3)	24

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

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

Zdarzenia niepożądane związane z urządzeniem raportowano u 88% chorych. Najczęściej odnotowywano zakończenie działania urządzenia (54,2%), zakażenie związane z urządzeniem (37,5%), problem z igłą (25,0%), pleocytozę oraz wyciek z urządzenia i nieprawidłowe działanie urządzenia (po 16,7%).

Tabela 39 Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania związanych z urządzeniem dokomorowym

OBS [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
		n (%)	N
289	Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania związane z urządzeniem ogółem	21 (87,5)*	24
	Zdarzenia niepożądane związane z urządzeniem prowadzące do jego wymiany	7 (29,2)**	24
289	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	9 (37,5)	24
	Zakażenia związane z urządzeniem ogółem	9 (37,5)***	24
289	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	5 (20,8)	24
	Pleocytoza	4 (16,7)	24
289	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	3 (12,5)	24
289	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem	5 (20,8)	24
	Problemy z wszczepieniem urządzenia	2 (8,3)^	24
	Problemy związane z używaniem urządzenia	2 (8,3)	24
289	Zgłoszenia związane z wadliwością produktu ogółem	19 (79,2)	24
	Zakończenie działania urządzenia	13 (54,2)^^^	24
	Problem z igłą	6 (25,0)	24
	Wyciek z urządzenia	4 (16,7)	24
	Nieprawidłowe działanie urządzenia	4 (16,7)^	24
	Problem z urządzeniem	2 (8,3)	24

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

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

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

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

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

Stany i napady padaczkowe ogółem u chorych otrzymujących CER w okresie leczenia wynoszącym około 263,2 tygodni wystąpiły u ok. 96% chorych, [REDACTED]. Najczęściej występowały uogólnione napady toniczno-kloniczne (67%), drgawki (58%), padaczka (54%) i napady nieświadomości (33%).

Tabela 40 Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania związanych ze stanem padaczkowym

OBS [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
		n (%)	N
289	Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania związane ze stanem padaczkowym ogółem	23 (95,8)*	24
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
289	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	23 (95,8)	24
	Uogólnione napady toniczno-kloniczne	16 (66,7)	24
	Drgawki	14 (58,3)	24
	Padaczka	13 (54,2)	24
	Napady nieświadomości	8 (33,3)	24
	Napady częściowe	7 (29,2)	24

OBS [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
		n (%)	N
	Napady atoniczne	3 (12,5)	24
	Padaczka miokloniczna	3 (12,5)	24
	Napady gromadne	3 (12,5)	24
	Nagły upadek wskutek utraty napięcia mięśni	2 (8,3)	24
	Stan padaczkowy	2 (8,3)	24

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

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

Do najczęściej występujących zdarzeń należały: bradykardia (cztery zdarzenia), niedociśnienie (cztery zdarzenia) i krwihak (dwa zdarzenia).

Wystąpienie zdarzeń niepożądanych odnotowano u wszystkich chorych podczas leczenia CER w ramach badania 109-201/202. U 3 chorych raportowano wystąpienie zdarzenia niepożądanego w 4. stopniu nasilenia odpowiednio ślepotą, odmiedniczkowe zapalenie nerek oraz stan padaczkowy, natomiast u 18 chorych AE w 3. stopniu nasilenia.

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

Tabela 41 Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

OBS [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
		n (%)	N
289	Zdarzenia niepożądane ogółem	24 (100,0)	24
	Zdarzenia niepożądane ogółem w 3. stopniu nasilenia	18 (75,0)	24
	Zdarzenia niepożądane ogółem w 4. stopniu nasilenia	3 (12,5)	24
289	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	24 (100,0)	24
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	21 (87,5)	24
	Zakażenie górnych dróg oddechowych w 1. stopniu nasilenia	6 (25,0)	24
	Zakażenie górnych dróg oddechowych w 2. stopniu nasilenia	13 (54,2)	24
	Zakażenie górnych dróg oddechowych w 3. stopniu nasilenia	2 (8,3)	24
	Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	19 (79,2)	24
	Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych w 1. stopniu nasilenia	11 (45,8)	24
	Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych w 2. stopniu nasilenia	8 (33,3)	24
	Nieżyt nosa	13 (54,2)	24
	Nieżyt nosa w 1. stopniu nasilenia	13 (54,2)	24
	Zakażenie związane z urządzeniem	9 (37,5)	24
	Zakażenie związane z urządzeniem w 2. stopniu nasilenia	2 (8,3)	24

OBS [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
		n (%)	N
	Zakażenie związane z urzędzeniem w 3. stopniu nasilenia	6 (25,0)	24
	Zapalenie żołądka i jelit	9 (37,5)	24
	Zapalenie żołądka i jelit w 1. stopniu nasilenia	3 (12,5)	24
	Zapalenie żołądka i jelit w 2. stopniu nasilenia	6 (25,0)	24
	Zakażenie wirusowe	9 (37,5)	24
	Zakażenie wirusowe w 1. stopniu nasilenia	6 (25,0)	24
	Zakażenie wirusowe w 2. stopniu nasilenia	3 (12,5)	24
	Zapalenie gardła	7 (29,2)	24
	Zapalenie gardła w 1. stopniu nasilenia	2 (8,3)	24
	Zapalenie gardła w 2. stopniu nasilenia	4 (16,7)	24
	Zapalenie spojówek	6 (25,0)	24
	Zapalenie spojówek w 2. stopniu nasilenia	5 (20,8)	24
	Zakażenie dróg oddechowych	6 (25,0)	24
	Zakażenie dróg oddechowych w 1. stopniu nasilenia	3 (12,5)	24
	Zakażenie dróg oddechowych w 2. stopniu nasilenia	2 (8,3)	24
	Grypa	5 (20,8)	24
	Grypa w 1. stopniu nasilenia	4 (16,7)	24
	Zapalenie migdałków	5 (20,8)	24
	Zapalenie migdałków w 2. stopniu nasilenia	5 (20,8)	24
289	Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem	7 (29,2)	24
	Trombocytopenia	5 (20,8)	24
	Trombocytopenia w 1. stopniu nasilenia	4 (16,7)	24
289	Zaburzenia układu immunologicznego ogółem	12 (50,0)	24
	Nadwrażliwość	10 (41,7)	24
	Nadwrażliwość w 1. stopniu nasilenia	2 (8,3)	24
	Nadwrażliwość w 2. stopniu nasilenia	5 (20,8)	24
	Nadwrażliwość w 3. stopniu nasilenia	3 (12,5)	24
289	Zaburzenia psychiczne ogółem	17 (70,8)	24
	Zaburzenia snu	9 (37,5)	24
	Zaburzenia snu w 1. stopniu nasilenia	6 (25,0)	24
	Zaburzenia snu w 2. stopniu nasilenia	3 (12,5)	24
	Bezsennność	5 (20,8)	24
	Bezsennność w 1. stopniu nasilenia	4 (16,7)	24
	Drażliwość	5 (20,8)	24
	Drażliwość w 1. stopniu nasilenia	3 (12,5)	24
	Drażliwość w 2. stopniu nasilenia	2 (8,3)	24
289	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	24 (100,0)	24
	Uogólnione napady toniczno-kloniczne	16 (66,7)	24
	Uogólnione napady toniczno-kloniczne w 1. stopniu nasilenia	4 (16,7)	24
	Uogólnione napady toniczno-kloniczne w 2. stopniu nasilenia	12 (50,0)	24
	Drgawki	14 (58,3)	24
	Drgawki w 1. stopniu nasilenia	5 (20,8)	24

OBS [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
		n (%)	N
	Drgawki w 2. stopniu nasilenia	8 (33,3)	24
	Padaczka	13 (54,2)	24
	Padaczka w 1. stopniu nasilenia	3 (12,5)	24
	Padaczka w 2. stopniu nasilenia	10 (41,7)	24
	Dystonia	11 (45,8)	24
	Dystonia w 1. stopniu nasilenia	9 (37,5)	24
	Dystonia w 2. stopniu nasilenia	2 (8,3)	24
	Drżenie	11 (45,8)	24
	Drżenie w 1. stopniu nasilenia	10 (41,7)	24
	Mioklonie	10 (41,7)	24
	Mioklonie w 1. stopniu nasilenia	5 (20,8)	24
	Mioklonie w 2. stopniu nasilenia	5 (20,8)	24
	Objaw Babińskiego	9 (37,5)	24
	Objaw Babińskiego w 1. stopniu nasilenia	9 (37,5)	24
	Napady nieświadomości	8 (33,3)	24
	Napady nieświadomości w 1. stopniu nasilenia	5 (20,8)	24
	Napady nieświadomości w 2. stopniu nasilenia	3 (12,5)	24
	Napady częściowe	7 (29,2)	24
	Napady częściowe w 1. stopniu nasilenia	6 (25,0)	24
	Pleocytoza	6 (25,0)	24
	Pleocytoza w 1. stopniu nasilenia	3 (12,5)	24
	Pleocytoza w 3. stopniu nasilenia	2 (8,3)	24
	Zaburzenia mowy	6 (25,0)	24
	Zaburzenia mowy w 1. stopniu nasilenia	5 (20,8)	24
	Zaburzenia językowe	5 (20,8)	24
	Zaburzenia językowe w 1. stopniu nasilenia	5 (20,8)	24
289	Zaburzenia w obrębie oka ogółem	12 (50,0)	24
	Zaburzenia widzenia	11 (45,8)	24
	Zaburzenia widzenia w 1. stopniu nasilenia	7 (29,2)	24
	Zaburzenia widzenia w 3. stopniu nasilenia	3 (12,5)	24
289	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	15 (62,5)	24
	Kaszel	11 (45,8)	24
	Kaszel w 1. stopniu nasilenia	9 (37,5)	24
	Kaszel w 2. stopniu nasilenia	2 (8,3)	24
289	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	23 (95,8)	24
	Wymioty	19 (79,2)	24
	Wymioty w 1. stopniu nasilenia	14 (58,3)	24
	Wymioty w 2. stopniu nasilenia	5 (20,8)	24
	Zaparcia	13 (54,2)	24
	Zaparcia w 1. stopniu nasilenia	10 (41,7)	24
	Zaparcia w 2. stopniu nasilenia	3 (12,5)	24
	Dysfagia	13 (54,2)	24

OBS [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
		n (%)	N
	Dysfagia w 1. stopniu nasilenia	8 (33,3)	24
	Dysfagia w 3. stopniu nasilenia	4 (16,7)	24
	Biegunka	9 (37,5)	24
	Biegunka w 1. stopniu nasilenia	8 (33,3)	24
	Ból brzucha	6 (25,0)	24
	Ból brzucha w 2. stopniu nasilenia	6 (25,0)	24
	Próchnica zębów	5 (20,8)	24
	Próchnica zębów w 3. stopniu nasilenia	3 (12,5)	24
289	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem	13 (54,2)	24
	Kontaktowe zapalenie skóry	5 (20,8)	24
	Kontaktowe zapalenie skóry w 1. stopniu nasilenia	4 (16,7)	24
289	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	23 (95,8)	24
	Gorączka	20 (83,3)	24
	Gorączka w 1. stopniu nasilenia	6 (25,0)	24
	Gorączka w 2. stopniu nasilenia	14 (58,3)	24
	Zaburzenia chodu	12 (50,0)	24
	Zaburzenia chodu w 1. stopniu nasilenia	11 (45,8)	24
289	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem	21 (87,5)	24
	Stłuczenie	8 (33,3)	24
	Stłuczenie w 1. stopniu nasilenia	8 (33,3)	24
	Upadek	8 (33,3)	24
	Upadek w 1. stopniu nasilenia	4 (16,7)	24
	Upadek w 2. stopniu nasilenia	4 (16,7)	24
289	Zgłoszenia związane z wadliwością produktu ogółem	19 (79,2)	24
	Zakończenie działania urządzenia	13 (54,2)	24
	Zakończenie działania urządzenia w 1. stopniu nasilenia	12 (50,0)	24
	Problem z igłą	9 (37,5)	24
	Problem z igłą w 1. stopniu nasilenia	8 (33,3)	24

Ocena immunogenności

Przeciwciała przeciwekowe ogółem w CSF wykryto u 42% chorych. Na koniec badania ich miano utrzymywało się jedynie u 1 z 10 chorych. Przeciwciała przeciwekowe ogółem w surowicy krwi wykryto u 19/24 (79%) chorych. Na koniec badania przeciwciała utrzymywały się u 12 (63,2%) chorych, u 5 (26,3%) chorych stwierdzono redukcję ich miana, a u 2 (10,5%) chorych nie były one wykrywalne. U chorych w badaniu nie raportowano reakcji anafilaktycznych.

Ocena bezpieczeństwa cerliponazy alfa na podstawie badania MAA

W grupie chorych uczestniczących wcześniej w badaniach klinicznych, odsetek chorych, u których raportowano wystąpienie istotnych klinicznie nieprawidłowości w badaniu EKG wzrastał wraz z okresem obserwacji w badaniu, od 0% w momencie rozpoczęcia badania do 33,3% po 42 tyg. terapii. W kohorcie rozpoczynającej leczenie CER, odsetek chorych z istotnymi zmianami w badaniu EKG wzrastał od 4% na początku badania do 17% po 42 tyg.

Ocena bezpieczeństwa cerliponazy alfa na podstawie badania Schulz 2025

Po 106 tyg. obserwacji u 16/24 chorych odnotowano wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego związanego z badanym lekiem, z czego u 58% chorych raportowano zdarzenia o 2. stopniu nasilenia, a u ok.

29% chorych zdarzenie niepożądane związane z badanym lekiem zakończyło się hospitalizacją. Nie odnotowano zgonu w grupie CER, a w dopasowanej kohorcie historycznej w analogicznym okresie zmarło 6/21 chorych (mediana czasu do zgonu wynosiła 313 tyg.). Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem należały: gorączka (50%), wymioty (33%) oraz nudności (21%).

Tabela 42 Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związane z badanym lekiem

OBS, średnia (SD) [tyg.]	Punkt końcowy	CER	
		n (%)	N
106,7 (64,1)	Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem ogółem	16 (66,7)	24
	Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem w 2. stopniu nasilenia	14 (58,3)	24
	Zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem w 4. stopniu nasilenia	3 (12,5)	24
	Zakażenia związane z urządzeniem	3 (12,5)	24
	Drgawki	3 (12,5)	24
	Arytmia	3 (12,5)	24
	Wymioty	8 (33,3)	24
	Nudności	5 (20,8)	24
	Gorączka	12 (50,0)	24
	Wyciek z urządzenia	2 (8,3)	24

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem wynosiła 13,40 na 100 pacjentolat, a najczęściej występowały zdarzenia o 2. stopniu nasilenia. Wśród zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem najczęściej występowała gorączka ze wskaźnikiem 7,68 na 100 pacjentolat. Wśród zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem 3,39 na 100 pacjentolat zakończyło się hospitalizacją. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożadanymi prowadzącymi do hospitalizacji (w przeliczeniu na 100 pacjentolat) były wymioty (1,07) oraz gorączka (0,89).

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

W badaniach odnotowano łącznie 2 zgony. W badaniu 190-504 zgłoszono zgon w wyniku epizodu dystonicznego opornego na leczenie. W ocenie badacza zdarzenie to nie było związane z CER ani urządzeniem dokomorowym. W badaniu 190-501 odnotowano zgon u 9-letniej dziewczynki, której rodzina podjęła decyzję o zakończeniu leczenia CER i wdrożeniu opieki paliatywnej. Zarówno lekarz, jak i firma BioMarin uznali, że progresja choroby nie była związana ze stosowaniem CER. Spośród wszystkich uczestników tych badań tylko 1 chory przerwał leczenie z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego. Nie odnotowano przypadków zmniejszenia dawki z powodu zdarzeń niepożądanych. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u znacznego odsetka chorych we wszystkich trzech badaniach: 45,9% w badaniu 190-501, 55,6% w badaniu 190-502 oraz 33,3% w badaniu 190-504.

Tabela 43 Profil bezpieczeństwa ogółem

Badanie (publikacja)	OBS, średnia (SD)	Punkt końcowy	CER					
			Badanie 190-501		Badanie 190-502		Badanie 190-504	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
190-501, 190-502, 190-50)		Zdarzenia niepożądane ogółem	24 (64,9)	37	25 (92,6)	27	21 (43,8)	48
		AEs prowadzące do zmniejszenia dawki	0 (0,0)	37	0 (0,0)	27	0 (0,0)	48
		AEs prow. do czasowego przerwania leczenia	5 (13,5)	37	1 (3,7)	27	9 (18,8)	48
		AEs prow. do całkowitego przerwania leczenia	0 (0,0)	37	0 (0,0)	27	1 (2,1)	48

Badanie (publikacja)	OBS, średnia (SD)	Punkt końcowy	CER					
			Badanie 190-501		Badanie 190-502		Badanie 190-504	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
		Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	17 (45,9)	37	15 (55,6)	27	16 (33,3)	48
		Ciężkie AE prowadzące do zmniejszenia dawki	0 (0,0)	37	0 (0,0)	27	0 (0,0)	48
		Ciężkie AE prow. do czasowego przerwania leczenia	4 (10,8)	37	0 (0,0)	27	7 (14,6)	48
		Ciężkie AE prow. do całkowitego przerwania leczenia	0 (0,0)	37	0 (0,0)	27	1 (2,1)	48
190-501, 190-502, 190-504		Zgony	1 (2,7)	37	0 (0,0)	27	1 (2,1)	48

Tabela 44

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

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

**u 15 chorych odnotowano 26 ciężkich zdarzeń niepożądanych

***u 16 chorych zareportowano 45 ciężkich zdarzeń niepożądanych

Najwięcej chorych, u których wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane związane z badanym lekiem, raportowano w badaniu 190-502 (59,3% chorych) oraz w badaniu 190-501 (29,7% chorych).

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

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

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

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

Ocena bezpieczeństwa stosowania urządzenia dokomorowego na podstawie badania Fote 2025

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

Łącznie odnotowano 9 zdarzeń niepożądanych u 7 (43,8%) chorych. Wymiana urządzenia wraz z antybiotykoterapią była konieczna u 3 chorych (4 przypadki dodatniego posiewu). Najczęstszym drobnoustrojem izolowanym z dodatnich posiewów był *C. acnes*, który w większości przypadków charakteryzował się niską zjadliwością i nie był związany z objawami klinicznymi ani koniecznością interwencji. U 5 (31,3%) chorych z nawracającymi dodatnimi posiewami *C. acnes* nie było konieczne ani zastosowanie antybiotyków, ani wymiana urządzenia. Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości dodatnich posiewów ani zakażeń *C. acnes* pomiędzy chorymi, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane, a tymi, u których ich nie obserwowano. Czas od pierwszej infuzji do pierwszego dodatniego posiewu wynosił średnio 688 dni, natomiast czas od wszczęcia urządzenia dokomorowego do pierwszego dodatniego posiewu *C. acnes* wynosił 0,9 lat. Dzieci w wieku ≥ 11 lat miały 4,31-krotnie wyższe ryzyko wystąpienia dodatniego posiewu w porównaniu z chorymi młodszymi (< 11 r.ż.) (95% CI: 2,39; 7,77; $p < 0,05$), którzy jednocześnie charakteryzowali się istotnie wyższym skumulowanym prawdopodobieństwem przeżycia wolnego od tego zdarzenia w całym okresie obserwacji.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie badania Whiteley 2026

W badaniu oceniono profil bezpieczeństwa stosowania CER w zakresie reakcji związanych z infuzją u 31 chorych. Reakcje związane z infuzją odnotowano u 11 (35,5%) chorych. W większości przypadków miały one charakter łagodny lub umiarkowany i były skutecznie kontrolowane za pomocą standardowego leczenia objawowego oraz premedykacji. U 5 (16,1%) chorych z nawracającymi lub bardziej nasilonymi reakcjami konieczne było rozszerzenie schematu premedykacji o dodanie GKS, co poprawiło tolerancję kolejnych infuzji i umożliwiło kontynuację terapii. U 3 z nich próby redukcji lub odstawienia GKS prowadziły do nawrotu objawów, co wymagało dalszej indywidualizacji ich dawkowania. U 1 (3,2%) chorego wystąpiła ciężka reakcja anafilaktyczna, objawiająca się uogólnioną pokrzywką, obrzękiem twarzy oraz tachykardią. Zdarzenie to zostało skutecznie opanowane, co umożliwiło kontynuację leczenia przy zmodyfikowanym schemacie premedykacji. W żadnym przypadku nie zaistniała konieczność trwałego przerwania enzymatycznej terapii zastępczej z powodu zdarzeń niepożądanych.

Pozostałe informacje dotyczące bezpieczeństwa:

EMA RMP 2023

(...) do istotnych zidentyfikowanych zagrożeń związanych ze stosowaniem produktu leczniczego BRINEURA® należą: reakcje nadwrażliwości (w tym reakcje anafilaktyczne), problemy z urządzeniem (zakażenie/ blokada/ przemieszczenie/ degradacja urządzenia), niepożądane reakcje polekowe związane z drgawkami. Do istotnych potencjalnych zagrożeń należą: immunogenność, zdarzenia sercowe/ bradykardia, zapalenie opon mózgowych i wodogłowie. Wskazano brak danych w zakresie: długoterminowego bezpieczeństwa i tolerancji, stosowania w ciąży i podczas laktacji, u chorych < 2 r.ż., u chorych > 8 r.ż. oraz u chorych z zaawansowaną postacią CLN2.

FDA 2024

FDA wskazuje na następujące szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności związane ze stosowaniem CER: reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja; zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i inne zakażenia związane z urządzeniami dostępu dokomorowego; powikłania związane z urządzeniami do dostępu dokomorowego; działania niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego; reakcje związane z infuzją.

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

Zgłoszenia z baz ADRReports, WHO UMC i AEMS

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

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) dla porównania cerliponazy alfa (CER) z najlepszą terapią wspomagającą (BSC, ang. best supportive care)

Porównywane interwencje

Jako komparator dla ocenianej interwencji, tj. cerliponazy alfa przyjęto BSC. Z uwagi na brak ścisłych standardów postępowania w analizowanym wskazaniu oraz mnogość i różnorodność leków stosowanych w populacji docelowej, terapia wspomagająca w przypadku chorych z CLN2 powinna być dobierana indywidualnie, w zależności od występujących objawów oraz stopnia zaawansowania choroby. Celem BSC jest leczenie objawów choroby m.in. takich jak padaczki, mioklonii, czy dolegliwości bólowych. W ramach BSC jako przykładowe terapie przyjęto m.in. takie leki jak diazepam; etosuksymid; fenobarbital; fenytoina; gabapentyna; klonazepam; kwas walproinowy i/lub walproinian sodu; lamotrygina; lewetyracetam; metadon; midazolam; morfina; niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ); czy też topiramat.

Populacja docelowa

Populację docelową stanowią chorzy z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta. Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził również analizę z perspektywy społecznej.

Horyzont czasowy

Analizę CUA przeprowadzono w dożywotnim [REDAKTOWANO] horyzoncie czasowym.

Model

W analizie wykorzystano globalny model kohortowy Markowa zaimplementowany w programie MS Excel dostosowany do warunków polskich. [REDAKTOWANO]

Opis uproszczonej skali aktywności CLN2, która posłużyła do charakterystyki poszczególnych stanów zdrowia przedstawiono poniżej:

Tabela 45. Opis uproszczonej skali aktywności CLN2*

Domena	Punktacja	Objawy
Funkcje motoryczne	3	Całkowicie normalny chód bez widocznej ataksji czy patologicznych upadków
	2	Samodzielny chód zdefiniowany jako zdolność chodzenia bez podpierania na dystansie 10 kroków; sporadyczne upadki podczas chodzenia
	1	Utrata zdolności samodzielnego chodzenia (wymaga asysty) lub możliwość jedynie czołgania
	0	Utrata zdolności chodzenia lub czołgania

Domena	Punktacja	Objawy
Funkcje językowe	3	Umiejętność wypowiadania się prawidłowa; wypowiedzi zrozumiałe i odpowiednie dla wieku chorego; brak oznak zanikania umiejętności mówienia
	2	Wypowiedzi chorego wyraźnie odbiegające od normy; tylko niektóre słowa są zrozumiałe i pozwalają tworzyć krótkie zdania wyrażające prośby lub potrzeby; wynik oznaczający spadek z wcześniejszego poziomu umiejętności mówienia (z indywidualnego maksimum osiągniętego przez dziecko)
	1	Poważne trudności w zrozumieniu wypowiedzi chorego; niewiele słów wypowiadanych w sposób zrozumiały
	0	Wypowiedzi chorego całkowicie niezrozumiałe lub chory w ogóle nie mówi

*Wyższy wynik świadczy o lepszej sprawności chorego (mniejszym natężeniu objawów choroby), a wynik utrzymujący się w czasie należy interpretować jako zahamowanie progresji choroby.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie stanów zdrowia

uwzględnionych w modelu.

Tabela 46. Podsumowanie stanów zdrowia uwzględnionych w modelu (źródło AE wnioskodawcy str. 20)

Stan zdrowia		
Health State 1 (HS1)		
HS2		
HS3		
HS4		
HS5		
HS6		
HS7		
HS8		
HS9		
Zgon		

Zmiana pomiędzy stanami zdrowia może zachodzić w cyklach 2-tygodniowych w horyzoncie dożywotnim, zgodnie z częstością podawania cerliponazy alfa.

(źródło: AE wnioskodawcy str. 21)

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka populacji i skuteczność kliniczna

Poszczególne cechy charakterystyki pacjentów, jak również parametry skuteczności oparto zarówno na danych zaczerpniętych z badań klinicznych, jak i [REDACTED].

W modelu jako wiek początkowy chorych z CLN2 [REDACTED]

[REDACTED]
Wnioskodawca wskazał, że [REDACTED]

[REDACTED] Dodatkowo w modelu założono jednakowy rozkład płci.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
W ramach perspektywy społecznej w modelu dodatkowo uwzględniono liczbę opiekunów rodzinnych oraz liczbę rodzeństwa chorego.

W modelu uwzględniono również dyskontynuację leczenia. Na podstawie [REDACTED] założono, że w przypadku osiągnięcia stanu zdrowia HS7 (wynik 0 w skali CLN2) pacjenci zaprzestają leczenia.

W wariancie podstawowym modelowano śmiertelność związaną z chorobą [REDACTED] oraz śmiertelność ogólną na podstawie danych GUS za rok 2024, dla wszystkich stanów HS, w zależności od wieku i płci chorego [REDACTED]

Poniżej przedstawiono przebiegi Markowa dla kohorty CER oraz kohorty BSC, które obrazują odsetki pacjentów dożywających danego wieku w podziale na stan zdrowia, w którym się znajdują.



Użyteczności stanów zdrowia



Mnożnik jakości życia w danym wieku oszacowano jako iloraz wartości jakości życia dla danej grupy wiekowej w populacji ogólnej Polski, uzyskanej na podstawie publikacji Golicki 2021 oraz wartości jakości życia dla wieku wyjściowego przyjętego w analizie.

W celu określenia mnożnika obniżenia jakości życia spowodowanego przez utratę wzroku posłużono się danymi z publikacji Lotery 2017¹⁹.

Ponadto uwzględniono mnożniki jakości życia związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych spowodowanych leczeniem CER.

Uwzględniono takie zdarzenia jak: gorączka, nadwrażliwość, ból głowy, wymioty, niedokrwistość, pleocytoza, wysypk oraz infekcje związane z urządzeniem podającym CER. *Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem BSC zostały uznane za nieróżniące pomiędzy porównywalnymi kohortami.*

Dodatkowo w ramach perspektywy społecznej uwzględniono również spadek jakości życia opiekunów rodzinnych oraz spadek jakości życia rodzeństwa chorych.

Uwzględnione koszty

W analizie CUA uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne:

- koszt leku BRINEURA szczegóły **Tabela 1**;

Z uwagi na wiek początkowy chorych przyjęty w modelu tj. , przyjęto dawkowanie 300 mg cerliponazy alfa raz na dwa tygodnie. Zastosowano compliance na poziomie zgodnie z wynikami z badania 190-201/202.

- koszt podania leku BRINEURA w tym:
 - koszt urządzenia podającego lek do komory mózgowej. W modelu założono, że oprócz pierwszorazowego wszczęcia urządzenia podającego lek do komory mózgowej, raz na 4 lata (w przypadku braku infekcji) następuje wymiana urządzenia;
 - koszt hospitalizacji w ramach podania leku;
 - koszt substancji stosowanych przed podaniem CER (tj. cetyryzyny dichlorowoderek, prednizolon);
- koszt badania EKG (założono, że EKG będzie wykonywane co 6 mies.);
- koszt stanów zdrowia. Na podstawie wyznaczono liczbę wizyt/świadczeń specjalistycznych. *Konserwatywnie przyjęto, że liczba wizyt i świadczeń specjalistycznych w poszczególnych stanach zdrowia będzie taka sama w ramieniu CER oraz w ramieniu BSC; wyjątkiem są wizyty u kardiologa, które naliczono wyłącznie w ramieniu CER (założono średnio 1 wizytę rocznie).*

W ramach analizy uwzględniono:

- koszt wizyt ambulatoryjnych: tj. u lekarza medycyny ogólnej, pielęgniarki, specjalisty, pediatry, okulisty lub kardiologa;
- koszt wizyt nieambulatoryjnych tj. fizjoterapeuty, porady psychiatrycznej;
- koszty pobytu na oddziale intensywnej terapii;
- koszt jednostkowy opieki paliatywnej i hospicyjnej;
- koszt hospitalizacji w ramieniu BSC;
- koszt monitorowania w programie lekowym (koszt kwalifikacji, koszt co 6-miesięczny, koszt co 12-miesięczny);
- koszt leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszt leczenia symptomów związanych z CLN2 (napady padaczkowe, leczenie antyepileptyczne, ból, dystonia, mioklonie, zgłębniak do żywienia, utrata wzroku). Średnie roczne koszty ww. leczenia obliczono przy założeniu dawkowania leków na podstawie danych WHO.

Dyskontowanie

Uwzględniono dyskontowanie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Szczegółowe informacje dotyczące przyjętych parametrów i założeń analizy podstawowej przedstawiono w AE Wnioskodawcy w rozdz. 7.

¹⁹ W publikacji przedstawiono wyniki badania jakości życia chorych ze zwyrodnieniem plamki żółtej w Wielkiej Brytanii. Iloraz wartości jakości życia EQ-5D chorych z tym zwyrodnieniem oraz jakości życia reprezentatywnej populacji ogólnej wynosił 0,87 ($p = 0,0273$), zatem w niniejszej analizie przypisano go do mnożnika całkowitej utraty wzroku. W przypadku niecałkowitej utraty wzroku mnożnik ten przeskalowywano liniowo, tj. mnożnik 1,00 dla 0% utraty wzroku i 0,87 dla 100% utraty wzroku.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki analizy kosztów użyteczności (CUA) dla porównania cerliponaza alfa vs BSC, perspektywa NFZ

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie CER w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze z perspektywy NFZ. Oszacowana wartość parametru ICUR wyniosła 2 117 084 PLN/QALY i znajduje się powyżej progu opłacalności²⁰, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy. Koszt inkrementalny dla porównania kosztów leczenia CER vs BSC wyniósł [REDACTED].

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 47 Wyniki CUA z perspektywy NFZ dla porównania cerliponaza alfa (CER) vs. najlepsze leczenie wspomagające (BSC)

Parametr	CER	BSC
Całkowity koszt leczenia [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny [PLN]	[REDACTED]	
Efekt [QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekt inkrementalny [QALY]	[REDACTED]	
ICUR [PLN/QALY]	2 117 084,31	

BSC – najlepsza terapia wspomagająca, CER – cerliponaza alfa, CUA – analiza kosztów użyteczności, ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. incremental cost-utility ratio), QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)

Wyniki analizy kosztów użyteczności (CUA) dla porównania cerliponaza alfa vs BSC, perspektywa wspólna

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie CER w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze z perspektywy wspólnej. Oszacowana wartość parametru ICUR wyniosła 2 118 569 PLN/QALY i znajduje się powyżej progu opłacalności²¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy. Koszt inkrementalny dla porównania CER vs BSC wyniósł [REDACTED].

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 48 Wyniki CUA z perspektywy wspólnej dla porównania CER vs. BSC

Parametr	CER	BSC
Całkowity koszt leczenia [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny [PLN]	[REDACTED]	
Efekt [QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekt inkrementalny [QALY]	[REDACTED]	
ICUR [PLN/QALY]	2 118 569,48	

BSC – najlepsza terapia wspomagająca, CER – cerliponaza alfa, CUA – analiza kosztów użyteczności, ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. incremental cost-utility ratio), QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)

Wyniki dla porównania CER vs BSC z perspektywy społecznej zawiera AE wnioskodawcy na str. 109-110.

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił analizę kosztów konsekwencji dla porównania CER vs BSC. Szczegółowe wyniki analizy znajdują się w AE wnioskodawcy na str. 136.

²⁰ 244 821 PLN/QALY

²¹ 244 821 PLN/QALY

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej dla porównania CER vs BSC wyznaczone przez wnioskodawcę wartości progowych cen zbytu netto leku, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynoszą:

- z perspektywy NFZ: [REDAKTOWANO]. Oszacowana wartość progowa jest [REDAKTOWANO] od wnioskowanej ceny zbytu netto;
- z perspektywy wspólnej: [REDAKTOWANO]. Oszacowana wartość progowa jest [REDAKTOWANO] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Cena wynikająca z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji

Wnioskodawca wskazuje, iż nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu.

Oszacowana przez Wnioskodawcę cena zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej w horyzoncie dożywotnym wynosi [REDAKTOWANO] z perspektywy NFZ oraz [REDAKTOWANO] z perspektywy wspólnej

Niemniej zdaniem analityków Agencji w związku z brakiem refundowanych technologii alternatywnych w analizowanym wskazaniu, nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano 67 alternatywnych wartości parametrów analizy, w tym m.in.:

- horyzont analizy: 5 / 10 / 20 lat;
- stopa dyskontowa – 0% dla efektów zdrowotnych i kosztów;
- wiek początkowy oraz początkowy rozkład stanów zdrowia na podstawie:
 - badań 190-203 [REDAKTOWANO];
 - [REDAKTOWANO];
 - badanie ankietowe (ankieta przeprowadzona wśród polskich ekspertów klinicznych, [REDAKTOWANO]);
- zakończenie leczenia (dyskontynuacja ze względu na brak skuteczności) w przypadku osiągnięcia wyniku $ML \leq 1$ / brak uwzględnienia dyskontynuacji;
- brak możliwości poprawy stanu zdrowia;

Zgodnie z oszacowaniem wnioskodawcy największy wpływ na wzrost/spadek inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności niezależnie od perspektywy miały warianty uwzględniające:

- [REDAKTOWANO];

[REDAKTOWANO].

W poniższej tabeli zaprezentowano warianty analizy wrażliwości, które w największym stopniu wpływają na zmianę wyniku ICUR względem wyników wariantu podstawowego (co najmniej $\pm 4\%$).

Wyniki wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości przeprowadzonych przez wnioskodawcę, zawiera AE wnioskodawcy w rozdz. 9.1.

Tabela 49. Wyniki analizy wrażliwości dla wariantów o największym wpływie na wartość współczynnika ICUR względem wariantu podstawowego z perspektywy NFZ oraz wspólnej

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	ICUR (PLN/QALY)	Zmiana % względem wariantu podst.	ICUR (PLN/QALY)	Zmiana % względem wariantu podst.
Wariant podstawowy	2 117 084	-	2 118 569	-
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Prawdopodobieństwo, że CER jest terapią kosztowo-efektywną (dla progu opłacalności równego 244 821 PLN/QALY) wynosi [REDACTED] w porównaniu z BSC z perspektywy NFZ.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy**Tabela 50. Ocena metodyki analizy ekonomicznej**

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK/?	Populacja w analizie ekonomicznej została zawężona w porównaniu do populacji określonej we wniosku. Do modelu wnioskodawcy włączani są pacjenci zgodni z charakterystyką kohorty najmłodszych chorych (<3 lat) w badaniu klinicznym 190-203, co nie odpowiada całkowicie proponowanym kryteriom włączenia do PL. Jednocześnie w BIA przyjęto wiek wejściowy [REDACTED]. Szczegóły opisano w rozdz. 5.3.1 niniejszej AWA. W analizie wrażliwości testowano późniejszy wiek rozpoczęcia leczenia i mniej optymistyczny wariant początkowego rozkładu stanów zdrowia ([REDACTED]).
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Szczegółowy komentarz dot. wyboru komparatora przedstawiono w rozdz. 3.3 niniejszej AWA.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? Czy wybrano adekwatną technikę analityczną?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W analizie przedstawiono oszacowania z perspektywy płatnika publicznego/wspólnej. Przeprowadzono również oszacowania z perspektywy społecznej.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	NIE	Wnioskodawca w CUA przyjął dożywotni () horyzont czasowy. Zdaniem analityków Agencji przyjęta przez wnioskodawcę długość horyzontu czasowego jest za długa biorąc pod uwagę czas trwania badań klinicznych. Szczegółowy komentarz przedstawiono w rozdz. 5.3.1 niniejszej AWA. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne długości horyzontu czasowego (5 lat, 10 lat, 20 lat).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Wyszukiwanie przeprowadzono w jednej bazie Pubmed (Medline).
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy (wybrane):

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

Komentarz analityków Agencji: Analitycy Agencji przyjmują uzasadnienie wnioskodawcy dot. założenia dożywotniego leczenia chorych , co wiązało się z przyjęciem założenia wykraczającego poza horyzont badania takiego jak spowolniona progresja u pacjentów, którzy doświadczyli wczesnej stabilizacji choroby .

Niemniej ww. podejście wiąże się z dużą niepewnością w zakresie rzeczywistych efektów leczenia, jak również profilu bezpieczeństwa w dłuższym okresie niż horyzont badań. Podobne wątpliwości poruszono w rekomendacji NICE 2026, w której wskazano, że tempo progresji choroby w czasie leczenia może różnić się w zależności od wieku pacjenta oraz stopnia zaawansowania choroby w momencie rozpoczęcia leczenia. W raporcie NICE 2026 eksperci kliniczni uznali, że

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości testował wariant uwzględniający

w porównaniu z wariantem analizy podstawowej. Z kolei skrócenie horyzontu czasowego do 20 lat skutkuje wartością

Wątpliwości budzi również źródło, na podstawie którego przyjęto prawdopodobieństwo przejść między stanami zdrowia w analizie podstawowej (). Zdaniem wnioskodawcy powyższe źródło najbardziej odpowiada charakterystyce populacji pacjentów włączanych do programu lekowego. Niemniej w raporcie NICE 2026 wskazano, iż wydają się być bardziej odpowiednie w celu odzwierciedlenia ścieżki pacjentów w czasie leczenia CER w praktyce klinicznej, mimo swoich ograniczeń (

). Zdaniem NICE uwzględnienie może prowadzić do przeszacowania efektów zdrowotnych i nie odzwierciedlać praktyki klinicznej.

-

Komentarz Analityków Agencji:

W raporcie NICE 2026, wskazano, że nie wszyscy pacjenci w stanie HS1 z wynikiem 6 ML będą na tych samych etapach choroby. Część pacjentów w HS1 może być przedobjawowa, natomiast część pacjentów będzie miała początkowe objawy choroby. Powyższe może wpływać na ostateczny odsetek pacjentów w stanie HS1, którzy będą doświadczać [REDAKTOWANE], w związku z powyższym w ramach oceny w NICE przyjęto, [REDAKTOWANE]. Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przetestował wariant uwzględniający [REDAKTOWANE] względem wariantu podstawowego.

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

Komentarz analityków Agencji: Przewidywane przeżycia w modelu jest wyższe niż dla populacji Polski np. dane z modelu ekonomicznego wskazują, że w wieku 85 lat i więcej żyje ok. [REDAKTOWANE] chorych, z kolei wg danych GUS 2025²² jest to ok 2,25% ludności Polski. Wnioskodawca w piśmie ws. uzupełnienia wymagań minimalnych wskazuje, że *przewidywane przeżycie w modelu będzie wyższe niż struktura wiekowa populacji Polski w 2025 roku wynika głównie z wydłużającej się w Polsce oczekiwanej długości życia osób urodzonych w różnych latach.* Analitycy Agencji przyjmują wyjaśnienie wnioskodawcy, niemniej warto podkreślić, iż powyższe założenie ([REDAKTOWANE] *poprawa przeżycia względem danych GUS z 2025 r.*) ich zdaniem jest wysoce optymistyczne i obarczone wysoką niepewnością szczególnie w kontekście małej liczby pacjentów w badaniach oraz braku informacji w zakresie profilu skuteczności i bezpieczeństwa leku w horyzoncie dłuższym niż okres obserwacji w badaniach klinicznych (6 lat).

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

Komentarz analityków Agencji: Zgodnie z zapisami programu lekowego jednym z kryteriów wyłączenia jest stwierdzenie braku skuteczności leczenia rozumiane jako:

- *utrata ≥ 3 punktów w skali oceny CLN2 ML w stosunku do wartości wyjściowej w ciągu pierwszych osiemnastu miesięcy leczenia lub*

²² <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosci-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-w-2025-r-stan-w-dniu-30-czerwca,6,39.html>

- *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).*

W ramach uzupełnień wymagań minimalnych wnioskodawca wskazuje, że brak jest możliwości pełnego uwzględnienia ww. zapisów, niemniej zdecydował o modyfikacji założeń modelu polegającej na założeniu, 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, oraz poczynawszy od osiągnięcia przez modelowaną kohortę wieku 18 lat, w każdym kolejnym cyklu modelu naliczano jaki odsetek chorych przeszedł do cięższego stanu zdrowia ok. 18 miesięcy temu.

Należy zaznaczyć, iż powyższe modyfikacje w dalszym ciągu nie odzwierciedlają w pełni zapisów proponowanego programu lekowego, niemniej zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy *brak uwzględnienia kryterium wykluczenia z powodu braku skuteczności leczenia ma co najwyżej niewielki wpływ na wyniki analizy kosztów-żyteczności* ([redacted])

W tym miejscu warto również wskazać na wątpliwości poruszone przez prof. Justynę Paprocką – Konsultant Krajową w dziedzinie neurologii dziecięcej, która wskazuje, że *Projekt programu przewiduje zakończenie terapii przy utracie ≥ 3 punktów w skali ML. Kryterium to jest logicznie niespójne wobec pacjentów z niskim wynikiem wyjściowym, których projekt jednocześnie dopuszcza do leczenia (i słusznie). Pacjent rozpoczynający terapię z wynikiem 2 lub niższym, nawet przy pełnej progresji choroby, nigdy formalnie nie spełni tego kryterium. Pokazuje to dodatkowo, że skala ML nie może pełnić roli jedyne narzędzia decyzyjnego*

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

- [redacted]

- [redacted]

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

Komentarz analityków Agencji: Proponowane zapisy programu lekowego, w tym kryteria włączenia/wykluczenia, nie zawężają możliwości rozpoczęcia leczenia tylko do osób nowo zdiagnozowanych. Z tego względu przyjęcie charakterystyki modelowanych chorych na podstawie kohorty najmłodszych chorych (<3 lat) w badaniu klinicznym 190-203 nie odpowiada warunkom proponowanym w kryteriach włączenia do PL. Wnioskodawca w uzupełnieniu wymagań minimalnych wskazuje, że [redacted]

(...) chorzy z opóźnioną decyzją o rozpoczęciu leczenia, względem momentu diagnozy, będą w przyszłości stanowili coraz mniejszy odsetek wszystkich chorych z CLN2 w Polsce;

Z uwagi na ultrazadki charakter choroby oraz niepewność związaną z liczbą ośrodków, które podejmą się prowadzenia ocenianego programu lekowego z zastosowaniem leku Brineura, zdaniem analityków Agencji powyższe założenie o znaczącym spadku wieku diagnozowanych pacjentów, bez wprowadzenia badań przesiewowych, wiąże się z dużą niepewnością. W momencie rozpoczęcia finansowania programu lekowego przekrój chorych do niego włączanych zdaniem analityków będzie różnorodny i prawdopodobnie będą przeważali chorzy z bardziej zaawansowaną postacią choroby i w wieku >3 lat. Z tego też względu uzyskiwane w praktyce klinicznej efekty leczenia mogą być gorsze od zakładanych w modelu (z uwagi na wyższy wiek pacjentów oraz na większe zaawansowanie choroby).

Powyższe ma również potwierdzenie w opinii ankietowanej przez Agencję prof. Justyny Paprockiej – Konsultant Krajowej w dziedzinie neurologii dziecięcej, która wskazała, że *bez badań przesiewowych większość pacjentów najpewniej rozpoczynałaby leczenie dopiero po wystąpieniu objawów, zwykle około 3.-5. roku życia, gdy pojawia się regres mowy, napady padaczkowe i zaburzenia ruchowe. W praktyce część dzieci mogłaby trafiać do programu później, już z istotną utratą funkcji. (...).*

- Wartości jakości życia przypisane do stanów zdrowia HS zostały określone na podstawie najlepszych dostępnych danych

-

-

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

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

-

- W kontekście utraty wzroku u chorych z CLN2 założono, że utrata wzroku wzrasta liniowo wraz z wiekiem, od 0% w wieku 6 lat do 100% (całkowitej utraty wzroku) w wieku 20 lat, zgodnie z modelowaniem mnożnika jakości życia z powodu utraty wzroku (zmniejszanie mnożnika o 0,01 rocznie od 6 roku życia do 0,87 dla 20 roku życia) wykorzystanym w analizach NICE 2018 i NICE 2025.

Komentarz analityków Agencji: W swojej opinii dr Małgorzata Skweres-Kuchta Prezes Zarządu Fundacji Platynowa Drużyna wskazała, że CER ma ograniczony wpływ na ochronę funkcji wzrokowych. Dodatkowo warto zaznaczyć, iż w rekomendacji NICE 2026 również podniesiono kwestię braku wystarczających dowodów wpływu CER na opóźnienie utraty wzroku. Co więcej eksperci kliniczni w rekomendacji NICE 2026 wskazali, iż utrata wzroku u pacjentów z CLN2 rozpoczyna się w wieku ok. 5 lat, podczas gdy w wieku ok 9 lat większość pacjentów doświadcza już całkowitej utraty wzroku. Założenie liniowej utraty wzroku do wieku 20 lat w modelu jest wariantem optymistycznym, niepopartym wynikami badań i nie ma odzwierciedlenia w doświadczeniach ekspertów klinicznych. Ponadto w ramach AKL wnioskodawca zaznaczył, że Zgodnie z danymi zamieszczonymi w ChPL wątpliwości te są spowodowane ograniczonym dostępem CER do zaatakowanych komórek siatkówki z PMR i obecnością bariery krew-siatkówka [Schulz 2018, Schulz 2024, EMA EPAR 2017]. Jednakże na podstawie wyników badań 190-201/202 oraz 190-203 odnoszących się wyłącznie do oceny domeny funkcji wzrokowych w skali MLVS CLN2 wykazano, iż terapia CER oddziałuje korzystnie na funkcje wzrokowe, spowalniając postęp choroby. Ma to prawdopodobnie związek z pozytywnym wpływem terapii poprzez dostarczanie CER do ośrodków wzroku w mózgu, pomimo braku możliwości przedostania się leku poprzez barierę krew-siatkówka. W badaniu 190-201-202 największe pogorszenie (wśród wyników dla poszczególnych domen w skali ML CLN2) odnotowanie w domenie funkcji wzrokowych (-1,4 pkt. vs. -2,3 pkt w grupie BSC), aczkolwiek było ono niższe niż w grupie BSC.

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

Komentarz analityków Agencji: Należy zaznaczyć, iż wyniki efektów zdrowotnych dla CER pochodzące z badań klinicznych dostępne są dla 6 letniego okresu obserwacji, podczas gdy model i dożywnie leczenie chorych.

Ograniczenia analizy zidentyfikowane przez analityków AOTMiT:**Walidacja modelu****Tabela 51 Walidacja modelu CUA**

Walidacja	Model CUA
Walidacja wewnętrzna	Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. (...). Testowano zatem następujące parametry oraz wartości skrajne: koszt leku BRINEURA® - 0 PLN; wartość jakości życia w stanie HS3 (w kohorcie CER i BSC) – 0,00; wartość jakości życia w stanie HS3 (w kohorcie CER i BSC) – 1,00; średni wiek początkowy – 50 lat; śmiertelność ze względu na chorobę, zaburzenia neurologiczne, infekcje oraz śmiertelność ogólna – brak. Potwierdzono, że wartości testowane w ramach walidacji skutkują uzyskaniem oczekiwanych wyników w modelu. W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu. (...) W ramach walidacji wszystkie powyższe równania zostały spełnione.
Walidacja konwergencji	W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach niniejszej analizy dla populacji wskazanej we wniosku odnaleziono 4 analizy ekonomiczne (NICE 2018, NICE 2025, CADTH 2019 oraz Gutić 2023) w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji. Poniżej zestawiono oszacowany ICUR* dla poszczególnych analiz: Gutić 2023 – 11 934 605 PLN/QALY CADTH 2019 – 6 642 059 PLN/QALY NICE 2018 – b/d NICE 2025 – b/d/ W opinii analityków AOTMiT różnice w wartościach ICUR mogą wynikać z różnych założeń przyjętych w ww. analizach. Wśród zaportowanych różnic można wyróżnić odmienny model (symulacyjny) oraz długość horyzontu czasowego (40 lat) w analizie Gutić 2023, czy też odmienną charakterystykę chorych: - Gutić 2023: chorzy obu płci, w każdym wieku, z postępującą chorobą CLN2 - CADTH 2019: początkowa charakterystyka z badania 190-201/202, początkowy rozkład stanów HS1/2/3: 34%/33%/33% - NICE 2018: początkowy wiek z badania 190-201/202; początkowy rozkład stanów HS1/2/3/4/5: 40%/40%/10%/5%/5%; płeć żeńska: 50%. Różnice były również w poziomie dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych. W przypadku analiz Gutić 2023 oraz NICE 2026 – 3,5%, a w przypadku CADTH 2019 i NICE 2018 – 1,5%. Zestawienie odnalezionych analiz ekonomicznych i porównanie przyjętych założeń zaprezentowano w AE wnioskodawcy na str. 142-144.
Walidacja zewnętrzna	(...) Biorąc jednak pod uwagę fakt, że dostępne są rezultaty długookresowych badań dla naturalnego przebiegu choroby, porównano wyniki analizy uzyskane w ramieniu BSC z wynikami uzyskiwanymi w przypadku naturalnego przebiegu choroby. W ramach kalkulacji wykonanych w modelu ekonomicznym oszacowano, że w przypadku chorego trafiającego do modelu w wieku [redacted] oczekiwana pozostała długość życia wynosi ok. [redacted] lat życia w ramieniu BSC, co daje przewidywaną całkowitą długość życia ok. [redacted] lat. Biorąc pod uwagę fakt, że przeciętna długość życia chorych z CLN2 niepoddanych aktywnej terapii CER mieści się w przedziale od 8 do 12 lat [Analiza problemu decyzyjnego], można stwierdzić, że [redacted]. Ponadto, według przeprowadzonego w Brazylii panelu eksperckiego (n=9) zgon chorego z CLN2 następuje najczęściej około 10 roku życia (89% zgodności ekspertów) [Sampaio 2023].

Walidacja	Model CUA
	<i>Ponadto, w ramach walidacji zewnętrznej sprawdzono, czy</i> <i>Wyniki</i> <i>potwierdzające założenia zawarto w AE wnioskodawcy na str. 150-151.</i>

* wyniki pochodzą z AE wnioskodawcy i podano je przy uwzględnieniu kursu 0,0362 PLN = 1 RSD z dnia 30.04.2026 r., 3,645 PLN = 1 USD z dnia 30.04.2026 r., oraz 4,917 PLN = 1 GBP z dnia 30.04.2026 r.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń własnych.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) 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), w ramach programu lekowego.

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego – Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym (tj. od października 2026 do końca września 2028).

Kluczowe założenia

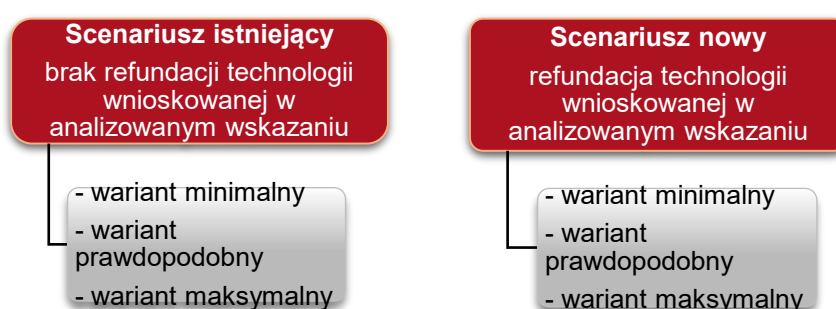
W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze, tj. scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

W scenariuszu istniejącym przyjęto utrzymanie aktualnego statusu refundacyjnego i brak finansowania CER ze środków publicznych. Jako komparator uwzględniono 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 nowym uwzględniono pozytywną decyzję o finansowaniu CER ze środków publicznych w ramach programu lekowego.

Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty dotyczące liczebności populacji: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

Szczegóły przedstawia rysunek poniżej.



Rysunek 4 Możliwe scenariusze uwzględnione w AWB Wnioskodawcy (Źródło: AWB Wnioskodawcy)

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszej analizy stanowią pacjenci z rozpoznaniem lipofuscynozy neuronalnej typu 2 (CLN2) poniżej 18 roku życia.

Wnioskodawca oszacował populację docelową na podstawie danych uzyskanych od MZ (Minister Zdrowia udostępnił wnioskodawcy dane w zakresie liczby polskich chorych z CLN2 leczonych w Polsce i za granicą).

Na tej podstawie oszacowano, że populacja chorych z CLN2

Następnie wnioskodawca założył, że liczba pacjentów z wnioskowanym wskazaniem od 2019 roku wzrosła o ok. (co potwierdza wzrost liczby chorych w Polsce z rozpoznaniem ICD-10: E75.4) i przyjął liczbę nowo zdiagnozowanych pacjentów na poziomie . Ostatecznie całkowitą liczbę chorych z CLN2 kwalifikujących się do leczenia CER w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego obliczono jako sumę wielkości populacji docelowej oraz liczby nowych przypadków.

Na tej podstawie wyznaczono liczbę pacjentów z CLN2 (tj. populację zgodną z ChPL) na poziomie . Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 52 Liczebność populacji docelowej – podsumowanie oszacowań

Parametr	Analiza podstawowa (wariant prawdopodobny)	Źródło
Liczba nowo zdiagnozowanych przypadków		Założenie wnioskodawcy
Populacja pacjentów z rozpoznaniem CLN2 przebywających w Polsce		Dane MZ
Populacja pacjentów polskich z rozpoznaniem CLN2 przebywająca poza granicami Polski (w Niemczech)		
Łączna liczba pacjentów polskich (w Polsce i Niemczech) z rozpoznaniem CLN2		-

Skróty: CLN2– lipofuscynoza neuronalna typu 2; MZ – Minister Zdrowia; KK – Konsultant Krajowy

Uwzględniając powyższe, wyznaczono liczbę pacjentów, u których CER może być zastosowana na poziomie

Kwalifikacja do leczenia

Założono również, że nie wszyscy chorzy²³ rozpoczynają będą leczenie jednocześnie a kwalifikacja do leczenia poszczególnymi terapiami odbywać się będzie płynnie, tj.:

W odniesieniu do populacji pacjentów nowo zdiagnozowanych wnioskodawca przyjął ich równomierne włączanie do terapii CER w 2 letnim horyzoncie czasowym. W odniesieniu do populacji

Ponadto, założono, że pacjenci będą rozpoczynać terapię w 2-tygodniowych interwałach (co jest zgodne z długością cyklu w modelu AE oraz częstością podania CER).

Udziały w rynku

Udziały w rynku wyznaczono na podstawie badania ankietowego .

Wnioskodawca przyjął, że w scenariuszu nowym udziały wnioskowanej technologii w populacji docelowej, wśród chorych przebywających w Polsce wyniosą:

²³ Dotyczy początkowej populacji chorych.

²⁴ Średnia arytmetyczna z wartości

²⁵ Średnia arytmetyczna z wartości

Następnie oszacowano średnie udziały rynkowe wnioskowanej technologii

Uwzględnione koszty

Wnioskodawca w ramach bezpośrednich kosztów medycznych uwzględnił koszty (zgodnie z kosztami uwzględnionymi w AE):

- wnioskowanej interwencji,
- podania wnioskowanej technologii (w tym koszt urządzenia podającego lek do komory mózgowej, koszt hospitalizacji w ramach podawania CER),
- stanów zdrowia,
- monitorowania w programie lekowym (w tym koszt kwalifikacji, co 6-miesięczny i co 12-miesięczny koszt),
- leczenia zdarzeń niepożądanych,
- leczenia symptomów związanych z wnioskowanym wskazaniem (tj. napady padaczkowe, leczenie antyepileptyczne, ból, dystonia, mioklonie, zły sen, dożywienie, utrata wzroku).

Pozostałe kategorie kosztowe wnioskodawca uznał za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych.

Koszty wnioskowanej interwencji

Zgodnie z wnioskiem o refundację w ramach analizy wpływu na budżet przyjęto cenę hurtową brutto leku Brineura na poziomie i finansowanie przez płatnika publicznego w ramach programu lekowego w nowej grupie limitowej. Wnioskodawca nie zaproponował RSS.

Za badaniem ankietowym przyjęto, że początkowy wiek pacjenta będzie wynosił . Wobec powyższego w każdym cyklu modelu pojedyncza dawka leku Brineura wyniesie (co jest zgodne z ChPL Brineura).

Na podstawie ceny leku i dawkowania oraz przy uwzględnieniu compliance na poziomie wnioskodawca oszacował średni koszt leczenia CER w I i II roku analizy (w przypadku braku dyskontynuacji).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 53 Koszt leku BRINEURA uwzględniony w AWB wnioskodawcy (PLN) – Źródło: AWB wnioskodawcy

Substancja	Koszt CER	
	W I roku	W II roku
Cerliponaza alfa		

Skróty: CER – cerliponaza alfa

W AWB wnioskodawcy względem AE przyjęto zerową stopę dyskonta kosztów.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 54 Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min-max)	II rok (zakres min-max)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariantie podstawowym, w przypadku objęcia refundacją leku Brineura w ramach wnioskowanego programu lekowego w perspektywie NFZ nastąpi wzrost wydatków o ok. 69,4 mln PLN i ok. 142,5 mln PLN odpowiednio w I. i II. roku refundacji. W perspektywie wspólnej również nastąpi wzrost wydatków o ok. 69,4 mln PLN w I roku analizy i o ok. 142,5 mln PLN w II roku analizy.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 55 Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy) z perspektywy NFZ i wspólnej

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [mln PLN]		Perspektywa wspólna [mln PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszt cerliponazy alfa	■	■	■	■
Pozostałe koszty*	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
Koszt cerliponazy alfa	■	■	■	■
Pozostałe koszty*	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Wydatki inkrementalne				
Koszt cerliponazy alfa	■	■	■	■
Pozostałe koszty*	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	69,37	142,53	69,36	142,52

Skróty: NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

* pozostałe koszty obejmują: koszt podania wnioskowanej interwencji, stanów zdrowia, monitorowania w programie lekowym leczenia zdarzeń niepożądanych, symptomów związanych z wnioskowanym wskazaniem

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przedstawił scenariusze uwzględniające alternatywne wartości dla:

- źródła oszacowania liczebności obecnej populacji docelowej i nowo zdiagnozowanych chorych w populacji docelowej (badanie ankietowe lub dane literaturowe dot. chorobowości i zachorowalności):
 - przy uwzględnieniu badania ankietowego liczebność populacji docelowej wyniesie odpowiednio ■ pacjentów w I i II roku analizy a liczebność nowo zdiagnozowanych pacjentów wyniesie ■.;
 - przy uwzględnieniu danych literaturowych liczebność populacji docelowej wyniesie odpowiednio ■ pacjentów odpowiednio w I i II roku analizy a liczba nowo zdiagnozowanych chorych wyniesie odpowiednio ■ pacjentów odpowiednio w I i II rok analizy,
- czasu do osiągnięcia stabilizacji rynkowej leku Brineura: chorzy leczeni w Polsce (■.),
- wieku początkowego oraz początkowego rozkładu stanów zdrowia na podstawie: badania ankietowego (diagnozowani chorzy), badania 190-203 (< 3 lat), badania 190-203 lub badania ■,
- zakończenia leczenia (dyskontynuacja ze względu na brak skuteczności) - następuje w przypadku osiągnięcia wyniku ML ≤ 1 lub braku dyskontynuacji leczenia,
- compliance CER na poziomie ■ lub ■,
- kalkulacji liczby fiolek, tj. dawkowania, gdzie przyjęto, że wiek chorych w danym cyklu jest stały, zgodnie z konstrukcją modelu Markowa,
- „wastage” leku uwzględniony w ramach kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego (NFZ),

8) kosztu hospitalizacji dla CER u dzieci na poziomie 202,08 PLN/dobę.

Przyjęcie wariantu minimalnego spowoduje spadek wydatków płatnika o ok. 10% względem analizy podstawowej bez względu na perspektywę. Natomiast przyjęcie wariantu maksymalnego spowoduje wzrost wydatków płatnika o ok. 5% względem analizy podstawowej bez względu na perspektywę.

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzonej zarówno dla wariantu prawdopodobnego, minimalnego i maksymalnego wynika, że największy wpływ zarówno w wariancie minimalnym jak i maksymalnym na wydatków płatnika ma przyjęcie scenariusza 1. uwzględniającego inne względem analizy podstawowej źródło oszacowania liczebności obecnej populacji docelowej i nowo zdiagnozowanych chorych (tj. badanie ankietowe oraz dane literaturowe).

W przypadku uwzględnienia badania ankietowego oszacowany wydatków inkrementalnych zarówno w wariancie minimalnym jak i maksymalnym w I roku refundacji wyniesie ok. , a w II roku refundacji ok. względem analizy podstawowej bez względu na perspektywę. Natomiast, w przypadku uwzględnienia danych literaturowych w wariancie minimalnym wydatków płatnika wyniesie ok. i odpowiednio w I i II roku analizy bez względu na przyjętą perspektywę, a w wariancie maksymalnym ok. i ok. odpowiednio w I i II roku analizy bez względu na przyjętą perspektywę.

Z kolei największy wpływ na wydatków płatnika zarówno w wariancie minimalnym jak i maksymalnym ma przyjęcie scenariusza:

- 2. uwzględniającego czas do osiągnięcia stabilizacji rynkowej leku Brineura dla chorych leczonych w Polsce, gdzie wydatków płatnika wyniesie ok. w I roku refundacji bez względu na przyjętą perspektywę (w II roku analizy zaobserwowano wydatków płatnika o ok. bez względu na perspektywę),
- 3. uwzględniającego inny względem analizy podstawowej wiek początkowy oraz początkowy rozkład stanów zdrowia. W przypadku przyjęcia danych z badania ankietowego wydatki płatnika publicznego o ok. w I roku analizy oraz o ok. w II roku analizy bez względu na perspektywę. W przypadku przyjęcia danych z badania 190-203 (wiek <3lat) oszacowany wydatków płatnika wyniesie odpowiednio ok. i w I i II roku analizy niezależnie od perspektywy. W przypadku przyjęcia danych z badania wydatków płatnika wyniesie ok. w I i II roku analizy bez względu na perspektywę.

Szczegółowe wyniki oszacowań zestawiono w poniższych tabelach.

Tabela 56 Wyniki analizy wrażliwości (wydatki inkrementalne) – perspektywa NFZ

Wariant		Wydatki inkrementalne w wariancie minimalnym		Wydatki inkrementalne w wariancie prawdopodobnym		Wydatki inkrementalne w wariancie maksymalnym	
		I rok [mln PLN] (% zmiana)	II rok [mln PLN] (% zmiana)	I rok [mln PLN] (% zmiana)	II rok [mln PLN] (% zmiana)	I rok [mln PLN] (% zmiana)	II rok [mln PLN] (% zmiana)
Minimalny / Podstawowy / Maksymalny		62,54 (-9,85%)	129,00 (-9,5%)	69,37 (nd)	142,53 (nd)	73,06 (+5,32%)	149,69 (+5,02%)
1	Badanie ankietowe						
	Dane literaturowe						
2							
3	Badanie ankietowe (diagnozowani chorzy)						
	Badanie 190-203 (< 3 lat)						
	Badanie 190-203						

Wariant		Wydatki inkrementalne w wariacie minimalnym		Wydatki inkrementalne w wariacie prawdopodobnym		Wydatki inkrementalne w wariacie maksymalnym	
		I rok [mln PLN] (% zmiana)	II rok [mln PLN] (% zmiana)	I rok [mln PLN] (% zmiana)	II rok [mln PLN] (% zmiana)	I rok [mln PLN] (% zmiana)	II rok [mln PLN] (% zmiana)
4	Wynik ML $\leq$ 1						
	Brak dyskontynuacji						
5							
	100%						
6	Chorzy w danym wieku						
7	W ramach kosztów ponoszone przez NFZ						
8	202,08 PLN/dobę						

Tabela 57 Wyniki analizy wrażliwości (wydatki inkrementalne) – perspektywa wspólna

Wariant		Wydatki inkrementalne w wariacie minimalnym		Wydatki inkrementalne w wariacie prawdopodobnym		Wydatki inkrementalne maksymalnym	
		I rok [mln PLN] (% zmiana)	II rok [mln PLN] (% zmiana)	I rok [mln PLN] (% zmiana)	II rok [mln PLN] (% zmiana)	I rok [mln PLN] (% zmiana)	II rok [mln PLN] (% zmiana)
Podstawowy		62,54 (-9,83%)	128,99 (-9,49%)	69,36 (nd)	142,52 (nd)	73,05 (+5,32%)	149,68 (+5,02%)
1	Badanie ankietowe						
	Dane literaturowe						
2							
3	Badanie ankietowe (diagnozowani chorzy)						
	Badanie 190-203 (< 3 lat)						
	Badanie 190-203						
4	Wynik ML $\leq$ 1						
	Brak dyskontynuacji						
5							
	100%						
6	Chorzy w danym wieku						

Wariant		Wydatki inkrementalne w wariacie minimalnym		Wydatki inkrementalne w wariacie prawdopodobnym		Wydatki inkrementalne maksymalnym	
		I rok [mln PLN] (% zmiana)	II rok [mln PLN] (% zmiana)	I rok [mln PLN] (% zmiana)	II rok [mln PLN] (% zmiana)	I rok [mln PLN] (% zmiana)	II rok [mln PLN] (% zmiana)
7	W ramach kosztów ponoszone przez NFZ						
8	202,08 PLN/dobę						

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 58 Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca w analizie podstawowej przedstawił oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzone na podstawie danych uzyskanych z MZ. Z uwagi na fakt, iż brak jest informacji nt. ogólnodostępnych krajowych rejestrów obejmujących ocenianą populację oraz że część pacjentów mieszka poza granicami Polski, wyznaczona przez wnioskodawcę wielkość populacji docelowej wiąże się z dużą niepewnością. Co więcej z opinii prof. dr hab. n. med. Justyny Paprockiej (Konsultant Krajowej w dz. neurologii dziecięcej) wynika, że liczba pacjentów z CLN2, którzy spełnialiby kryteria włączenia do proponowanego PL (zarówno przebywający w Polsce jak i poza granicami kraju) wynosi do 40 osób. Natomiast według prof. dr hab. n. med. Katarzyny Kotulskiej-Jóźwiak (Kierownika Kliniki Neurologii i Epileptologii, CZD Warszawa) liczba pacjentów, która spełnia kryteria do proponowanego PL wynosi 30. Podobnego zdania jest dr Małgorzata Skweres-Kuchta (Prezes Zarządu Fundacji Platynowa Drużyna) oraz p. Teresa Matulka (Prezes Zarządu Stowarzyszenia Chorych na Mukopolisacharydozę (MPS) i Chorób Rzadkich), wg których liczba pacjentów, która spełnia kryteria do proponowanego PL wynosi ok 20-30. Ponadto, z danych NFZ dotyczących chorobowości pacjentów z rozpoznaniem głównym ICD-10: E75.4 (lipofuscynozą neuronalną) wynika, że łączna liczba pacjentów w 2025 roku wynosiła 40 osób. Niemniej należy wskazać, że liczba ta może również obejmować inne choroby należące do grupy lipofuscynozy neuronalnej oprócz ocenianej CLN2. Ponadto, dane te nie obejmują rozpoznania E75.4 jako współistniejącego. Z uwagi na powyższe oszacowania populacji docelowej wiąże się z pewną niepewnością. Szczegółowy komentarz w rozdz. 6.3.1.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wyniki przedstawiono w dwuletnim horyzoncie czasowym obejmującym okres od października 2026 do końca września 2028 r.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Wartości udziałów w rynku zostały oparte o wyniki przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych ankiety. Z uwagi na brak alternatywnych danych, przyjęte założenia wnioskodawcy obciążone są niepewnością. Szczegółowy komentarz w rozdz. 6.3.1.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Obecnie u pacjentów z CLN2 stosowana jest najlepsza terapia wspomagająca, BSC. Powyższa terapia została uwzględniona jako komparator dla leku Brineura w ramach wszystkich analiz.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	?	Aktualnie produkt leczniczy Brineura nie jest refundowany w Polsce. Ponadto, na podstawie informacji pozyskanych z bazy NFZ nie jest możliwe wyodrębnienie danych dotyczących liczebności i kosztów leczenia populacji docelowej.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości (jednokierunkową i probabilistyczną).

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy

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

Komentarz Analityków Agencji: W analizie wnioskodawcy wielkość populacji docelowej została oszacowana na podstawie danych uzyskanych z MZ. Z uwagi na fakt, iż brak jest informacji nt. ogólnodostępnych krajowych rejestrów obejmujących ocenianą populację, oraz że część pacjentów mieszka poza granicami Polski, wyznaczona przez wnioskodawcę wielkość populacji docelowej wiąże się z dużą niepewnością. Ponadto, z opinii prof. dr hab. n. med. Justyny Paprockiej (Konsultant Krajowej w dz. neurologii dziecięcej) wynika, że liczba pacjentów z CLN2, którzy spełnialiby kryteria włączenia do proponowanego PL (zarówno przebywający w Polsce jak i poza granicami kraju) wynosi do 40 osób. Natomiast według prof. dr hab. n. med. Katarzyny Kotulskiej-Jóźwiak (Kierownika Kliniki Neurologii i Epileptologii, CZD Warszawa) liczba pacjentów, która spełnia kryteria do proponowanego PL wynosi 30 osób. Podobnego zdania jest dr Małgorzata Skweres-Kuchta (Prezes Zarządu Fundacji Płatynowa Drużyna) oraz pani Teresa Matulka (Prezes Zarządu Stowarzyszenia Chorych na Mukopolisacharydozę (MPS) i Chorób Rzadkich), wg których liczba pacjentów, która spełnia kryteria do proponowanego PL wynosi ok 20-30.

Komentarz Analityków Agencji: Oszacowania udziałów w rynku CER i komparatora (BSC) również stanowią ograniczenie niniejszej analizy, gdyż zostały wyznaczone [redacted]. Brak jest

alternatywnych źródeł danych, które potwierdziłyby przyjęte odsetki. Ponadto, należy wskazać, że w przypadku objęcia leku Brineura refundacją w kolejnych latach prawdopodobnie cała populacja zostanie objęta leczeniem w proponowanym programie lekowym, natomiast wnioskodawca nie testował takiego założenia w ramach analizy wrażliwości.

- *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.*

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

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.

Komentarz Analityków Agencji: Wnioskodawca w AWB przyjął, że

. Założenie to jest arbitralne i nie testowano go w ramach analizy wrażliwości. Z opinii dr n. ekonomicznych Małgorzaty Skweres-Kuchty (Prezes Zarządu Fundacji Platynowa Drużyna) wynika, że liczba chorych przebywających obecnie za granicą, którzy zdecydują się na powrót do kraju obarczona jest dużą niepewnością z uwagi na interpretację projektowanych kryteriów kwalifikacji i wyłączenia z programu. Ponadto, dr n. ekonomicznych Małgorzata Skweres-Kuchta wskazuje, że deklaracje rodzin dotyczące powrotu do leczenia w Polsce mogą zmieniać się wraz z ostatecznym kształtem programu i poziomem przewidywalności dostępu do terapii, gdyż właśnie brak poczucia bezpieczeństwa terapeutycznego stanowi jedną z głównych barier powrotu do kraju, gdyby leczenie było refundowane. Z kolei prof. dr hab. n. med. Justyna Paprocka (Konsultant Krajowa w dziedzinie neurologii dziecięcej) wskazuje, że potencjalnymi problemami przy stosowaniu Brineury jest m. in. konieczność wytypowania ośrodków mogących realizować procedurę dokomorowego podania leku.

- *W 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.*

Komentarz Analityków Agencji: W AWB wnioskodawcy na podstawie badania ankietowego założono, że początkowy wiek pacjenta w momencie rozpoczynania terapii CER wynosić będzie (w AE jest to 2 lata). Natomiast kryteria włączenia zaproponowanego programu lekowego obejmują pacjentów poniżej 18 roku życia. ChPL nie ogranicza wieku pacjentów.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wskazała nieprawidłowości wymagających przeprowadzenia obliczeń własnych.

Należy jednak zaznaczyć, że w 2019 roku produkt leczniczy Brineura był już przedmiotem oceny AOTMiT ramach wniosku refundacyjnego. Proponowana wówczas cena zbytu netto wynosiła

[REDACTED]

Wyniki AWB z AWA 2019 wskazały, iż objęcie refundacją leku Brineura byłoby związane [REDACTED]

[REDACTED]

Ponadto, w 2019 roku oszacowana populacja pacjentów stosujących lek Brineura w scenariuszu nowym wynosiła [REDACTED] w I roku analizy oraz [REDACTED] w II roku analizy, co stanowi [REDACTED] względem niniejszej analizy.

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Uwagi ekspertów klinicznych

Prof. dr hab. n. med. Justyna Paprocka (Konsultant Krajowa w dziedzinie neurologii dziecięcej) nie zgłosiła uwag do programu lekowego. Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Kotulska-Jóźwiak (Kierownik Kliniki Neurologii i Epileptologii, Instytut "Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka") zgłosiła uwagi w zakresie kryteriów kwalifikacji, kryteriów wyłączenia z PL oraz monitorowania leczenia. Natomiast prof. dr hab. Barbara Steinborn (Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii Wieku Rozwojowego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu) zgłosiła uwagi w zakresie kryteriów monitorowania leczenia / programu.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 59 Uwagi do zapisów programu lekowego – uwagi ekspertów klinicznych

Część programu	Uwagi	
	prof. dr hab. n. med. Katarzyna Kotulska-Jóźwiak Kierownik Kliniki Neurologii i Epileptologii Instytut "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka"	prof. dr hab. Barbara Steinborn Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii Wieku Rozwojowego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kryteria kwalifikacji	<i>Należy rozważyć, czy nie powinny istnieć kryteria progowe dotyczące stopnia zaawansowania choroby. W obecnym kształcie PL najbardziej narażeni na wykluczenie w leczenia są pacjenci z najwyższą wyjściową punktacją.</i>	Nie mam uwag
Określenie czasu leczenia w programie	-	Nie mam uwag
Kryteria wyłączenia	<i>Lek spowalnia progresję choroby. Wykluczenie pacjenta, u którego dojdzie do jakiegokolwiek pogorszenia powoduje, że najbardziej na to narażeni będą pacjenci w najlepszym wyjściowym stanie funkcjonalnym. Należy odnieść kryterium odpowiedzi na leczenia do spowolnienia progresji choroby, niekoniecznie całkowitego jej zatrzymania na cały okres leczenia.</i>	Nie mam uwag
Dawkowanie	-	Nie mam uwag
Badania przy kwalifikacji do leczenia	-	Nie mam uwag
Monitorowanie leczenia	<i>Skala CLN2 jest skalą o dużym stopniu ogólności. Do rozważenia użycie CRS (Specchio, 2024) jako korelującej z jakością życia.</i>	<i>Badanie podmiotowe i przedmiotowe powinien przeprowadzać lekarz neurolog, więc konsultacja neurologiczna, pkt. 9 to powielanie monitorowania. Kontrolne badania eeg powinny być wykonywane wg indywidualnej oceny i potrzeby określonej przez lekarza leczącego.</i>
Monitorowanie programu	-	J.w.

Uwagi przedstawiciela stowarzyszenia pacjentów

Rekomendacje dotyczące programu lekowego w swojej opinii zawarła również dr n. ekonom. Małgorzata Skweres-Kuchta Prezes Zarządu Fundacji Płatynowa Drużyna.

Przedstawicielka organizacji pacjenckiej wskazuje, że cele terapii powinny obejmować także stabilizację stanu klinicznego, kontrolę bólu i napadów padaczkowych, ochronę funkcji opuszkowych oraz ograniczanie obciążeń rodzinnych. Szczególnie istotna jest uwaga, że mechaniczne kryterium zakończenia leczenia przy utracie ≥ 3 punktów w skali ML może być niespójne i dyskryminujące wobec pacjentów z niskim wynikiem wyjściowym, którzy również mogą odnosić klinicznie istotne korzyści. Ponadto Prezes Fundacji podkreśla, aby program lekowy zapewniał stabilny i przewidywalny dostęp do terapii, indywidualną ocenę korzyści i ryzyka oraz partnerskie podejmowanie decyzji przez lekarzy i rodzinę, przy jednoczesnej organizacji leczenia w wyspecjalizowanych ośrodkach.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 60 Uwagi przedstawiciela stowarzyszenia pacjentów

Pytanie	dr n. ekonom. Małgorzata Skweres-Kuchta Prezes Zarządu Fundacja Platynowa Drużyna
Proszę określić najbardziej dotkliwe objawy ocenianego stanu klinicznego z punktu widzenia chorego.	Rekomendacje dla programu <i>(obraz choroby z perspektywy rodzica potwierdzają wskazane niżej materiały źródłowe)</i> - Cele terapeutyczne powinny obejmować nie tylko funkcje motoryczne, ale również kontrolę bólu, napadów padaczkowych, funkcji opuszkowych oraz jakość życia dziecka i rodziny (CADTH 2025; NICE 2025). - Skala ML nie powinna stanowić jedyne kryterium oceny skuteczności leczenia, ponieważ obejmuje jedynie ograniczoną część funkcjonowania chorego (FDA 2017; EMA cyt. NICE 2019; Costello Medical 2020; NICE 2025; Schulz et al. 2025).
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	Rekomendacje dla programu <i>Program powinien zapewniać stabilne, przewidywalne i bezpieczne warunki leczenia zgodne z ChPL oraz aktualną wiedzą kliniczną. W obecnym kształcie projekt:</i> - opiera decyzje terapeutyczne na ograniczonym narzędziu nieuwzględniającym pełnego obrazu klinicznego ani perspektywy rodziny (LSDP 2018; NICE 2025; CADTH 2025; Schulz et al. 2024; Schulz et al. 2025); - stanowi praktyczną barierę powrotu rodzin leczonych obecnie za granicą (Skweres-Kuchta 2023).
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	Rekomendacja - System opieki nad pacjentami z CLN2 powinien łączyć szeroki dostęp do leczenia, wysokospecjalistyczny monitoring, rehabilitację, wsparcie społeczne oraz rzeczywiste partnerstwo z rodziną. - Decyzje terapeutyczne powinny wynikać z indywidualnej oceny klinicznej, a nie wyłącznie z mechanicznego stosowania pojedynczych wskaźników.
Proszę wskazać, odnośnie których aspektów choroby pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii.	Rekomendacje dla programu - Definicja korzyści klinicznej powinna wykraczać poza utrzymanie punktacji w skali ML i obejmować również stabilizację stanu klinicznego, ochronę funkcji opuszkowych, redukcję bólu i napadów padaczkowych oraz jakość życia dziecka i rodziny (NICE 2025; CADTH 2025; LSDP 2018). - Ocena skuteczności leczenia nie powinna dyskryminować pacjentów z niskim wynikiem wyjściowym, ponieważ klinicznie istotna korzyść może występować również u dzieci z zaawansowaną chorobą (Schulz et al. 2025; NICE 2025). - Program powinien gwarantować ciągłość leczenia dzieciom skutecznie leczonym, w tym pacjentom wracającym z zagranicy (Skweres-Kuchta 2023). - Decyzje dotyczące zakończenia terapii powinny być podejmowane indywidualnie, w partnerskim modelu podejmowania decyzji terapeutycznych przez lekarza i rodzinę (NICE 2025; CADTH 2025).
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	Rekomendacja dla programu Organizacja leczenia powinna minimalizować obciążenia logistyczne rodzin poprzez racjonalne rozmieszczenie ośrodków referencyjnych, przy jednoczesnym zachowaniu wysokich standardów bezpieczeństwa i jakości leczenia.

Uwagi analityków AOTMiT

Wśród kryteriów wyłączenia z proponowanego PL wymienia się m.in: 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) (...). 2) znaczna progresja choroby pojawiająca się pomimo leczenia;

Zdaniem analityków AOTMiT w zapisie dotyczącym wyłączenia pacjentów z PL ze względu na utratę ≥ 3 punktów w skali oceny CLN2 ML być może należałoby doprecyzować ocenę progresji choroby u pacjentów w zaawansowanych stadiach choroby, którzy zostali zakwalifikowani do leczenia z wynikiem ≤ 2 punktów w skali ML CLN2. Ponadto zdaniem analityków w punkcie b) spadek wyniku w skali CLN2 ML (...) nie jest jasne, jaki spadek wyniku w skali CLN2 ML kwalifikuje do przerwania leczenia, podobnie w punkcie 2) znaczna progresja choroby (...) brakuje definicji znacznej progresji choroby.

Populacja kwalifikująca się do PL jest zawężona do pacjentów pediatrycznych. (<18 r.ż.). Zapisy ChPL Brineura nie ograniczają wieku pacjentów. Jednak zgodnie z ChPL Brineura Dostępne są ograniczone dane dotyczące chorych z zaawansowaną progresją choroby w momencie rozpoczęcia leczenia i nie są dostępne żadne dane kliniczne dotyczące dzieci w wieku poniżej 1 roku (wśród badań włączonych do AKL jedynie w badaniu 190-501 jedno dziecko miało 4 miesiące w momencie włączenia do badania). Należy jednak zauważyć, że w badaniach włączonych do AKL brali udział chorzy także w wieku nastoletnim powyżej 12 r.ż., stąd byłoby zasadne dodanie w zapisach PL sposobu postępowania z pacjentami, którzy wejdą w wiek dorosły.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Brineura (cerliponaza alfa) we wnioskowanym wskazaniu, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <https://awttc.nhs.wales/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <https://www.pharmac.govt.nz/>

Wyszukiwanie przeprowadzono 12.05.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *Brineura*, *cerliponase alfa*.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych CDA-AMC 2019, HAS 2024, NICE 2026, SMC 2023, PBAC 2023 oraz G-BA 2022. Wszystkie odnalezione wytyczne z wyjątkiem rekomendacji NICE 2026 są pozytywne / pozytywne warunkowo (CDA-AMC 2019). W rekomendacjach podkreśla się wyniki badań klinicznych, które wskazują, że zastosowanie CER w porównaniu ze standardową terapią poprawia funkcje motoryczne oraz językowe pacjentów, a także przyczynia się do spowolnienia progresji choroby. W wytycznych zwraca się również uwagę na wysoką cenę leku.

Lek Brineura w Szkocji oraz Nowej Zelandii refundowany jest w ramach specjalnych ścieżek dostępu tj. ścieżki ultra-orphan w przypadku SMC oraz programu leków ratujących życie w przypadku PHARMAC. W szkockiej rekomendacji wskazano, iż planowana jest ponowna ocena po 3 latach od decyzji tj. w listopadzie 2026 r.

Kanadyjska Agencja CADTH 2019 wydała rekomendację pozytywną pod warunkiem spełnienia przez pacjentów określonych kryteriów włączenia (m.in. potwierdzona diagnoza choroby CLN2 na podstawie aktywności enzymu TPP1 oraz analizy genotypu CLN2, uzyskanie ≥ 1 punktu w każdej z domen funkcji motorycznych oraz językowych w skali CLN2, uzyskanie skumulowanego wyniku w domenach funkcji motorycznych i językowych na poziomie ≥ 3 punktów w skali oceny klinicznej CLN2), ale również obniżenia ceny. W rekomendacji wskazano, że w otwartych badaniach jednoramiennych, 190-201 i 190-202, wykazano średnie zmniejszenie wyniku w skali ML CLN2 o 0,27 punktu w czasie 48 tyg. leczenia cerliponazą alfa. Wśród chorych nieleczonych (dane historyczne) redukcja wyniku w czasie 48 tyg. wyniosła 2,12 punktu. Nie odnotowano zgonów w badaniach 190-201 i 190-202.

Na stronie irlandzkiej Agencji NCPE odnaleziono informację, iż pierwotnie wydano negatywną decyzję ws. refundacji leku Brineura, niemniej po negocjacjach cenowych dopuszczono lek do refundacji.

Pierwsza ocena leku Brineura przez NICE miała miejsce w 2019 r. Wówczas decyzja o refundacji leku była pozytywna, niemniej w 2026 roku, NICE dokonał ponownej oceny. Komitet biorąc pod uwagę rzadkość i ciężkość schorzenia oraz wpływ cerliponazy alfa na jakość i długość życia, a także zaproponowaną cenę leku, stwierdził, że najbardziej prawdopodobna ocena opłacalności nie mieści się w tym, co NICE uważa za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS dla wysoko wyspecjalizowanych technologii. W związku z tym cerliponaza alfa dostała negatywną rekomendację. W rekomendacji NICE 2026 zwrócono też uwagę na to, że cerliponaza alfa spowalnia postęp CLN2, jest przełomowym lekiem w opinii ekspertów, ale brakuje dowodów na jej działanie w dłuższej perspektywie.

W ocenie HAS 2024 Brineura wykazuje umiarkowaną dodatkową wartość kliniczną w terapeutycznej ścieżce leczenia CLN2.

PBAC 2023 w swojej ocenie wskazał, że cerliponaza alfa powinna wciąż być finansowana w ramach programu leków ratujących życie, bez zmian kryteriów kwalifikacji. Eksperti zalecili przeprowadzenie ponownej oceny cen cerliponazy alfa w celu uzyskania lepszego stosunku jakości do ceny po wygaśnięciu umowy z wnioskodawcą.

G-BA 2022 stwierdził klinicznie istotną dodatkową korzyść ze stosowania cerliponazy alfa w zakresie śmiertelności oraz funkcji motorycznych i językowych w porównaniu ze standardowym leczeniem (dane historyczne). Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 61. Rekomendacje refundacyjne dla leku Brineura (cerliponaza alfa)

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
NICE 2026 ²⁶	lipofuscynoza neuronalna typu 2	Rekomendacja negatywna W ramach oceny wzięto pod uwagę dowody dotyczące stosowania cerliponazy alfa w CLN2 (wysokie wyspecjalizowane wytyczne technologiczne NICE 12). Wzięto również pod uwagę nowe dane zebrane w ramach umowy MAA (ang. the Managed Access Agreement). CLN2 postępuje szybko, powodując napady padaczkowe i ośpienie oraz stopniową utratę mowy, zdolności ruchowych i wzroku. Prowadzi to do znacznego obniżenia jakości życia oraz skrócenia oczekiwanej długości życia. Cerliponaza alfa była dostępna w ramach MAA, ale nie jest rutynowo dostępna w NHS. Standardowa opieka bez cerliponazy alfa jest opieką wspierającą, mającą na celu łagodzenie objawów oraz utrzymanie funkcji i jakości życia. Nowe dowody obejmują dane z badań klinicznych oraz od dzieci leczonych w ramach NHS w Anglii. Dowody z badań klinicznych pokazują, że cerliponaza alfa spowalnia postęp CLN2. Eksperci pacjentów i eksperci kliniczni wyjaśnili również, że cerliponaza alfa jest przełomowym leczeniem. Jednak nie ma wielu dowodów na to, jak dobrze działa ona w dłuższej perspektywie. Komitet wziął pod uwagę rzadkość i ciężkość schorzenia oraz wpływ cerliponazy alfa na jakość i długość życia. Jednak przy proponowanej cenie leku, najbardziej prawdopodobna ocena opłacalności nie mieści się w tym, co NICE uważa za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS dla wysoko wyspecjalizowanych technologii. W związku z tym cerliponaza alfa nie jest zalecana.
CADTH 2019 ²⁷	lipofuscynoza neuronalna typu 2	Rekomendacja: pozytywna warunkowo CADTH rekomenduje, aby cerliponaza alfa była refundowana w leczeniu CLN2 pod warunkiem spełnienia następujących kryteriów: - Potwierdzona diagnoza choroby CLN2 na podstawie aktywności enzymu TPP1 oraz analizy genotypu CLN2. - Pacjenci spełniający wszystkie poniższe kryteria: - uzyskanie ≥ 1 punktu w każdej z domen funkcji motorycznych oraz językowych w skali oceny klinicznej CLN2; - uzyskanie skumulowanego wyniku w domenach funkcji motorycznych i językowych na poziomie ≥ 3 punktów w skali oceny klinicznej CLN2; - Pacjenci muszą być oceniani co 24 tygodnie w zakresie zmian funkcji motorycznych i językowych z wykorzystaniem skali oceny klinicznej CLN2. - Leczenie musi zostać przerwane w przypadku, gdy: - nastąpił spadek o ≥ 2 punkty w zagregowanym wyniku domen funkcji motoryczno-językowych w skali oceny klinicznej CLN2, który utrzymuje się w czasie dwóch kolejnych co 24-tygodniowych ocen lub; - uzyskanie zagregowanego wyniku w domenach motoryczno-językowych w skali oceny klinicznej CLN2 na poziomie 0 w czasie 2 kolejnych co 24-tygodniowych ocen; - Obniżenie ceny. W otwartych badaniach jednoramiennych, 190-201 i 190-202, wykazano średnie zmniejszenie wyniku w skali ML CLN2 o 0,27 punktu w czasie 48 tyg. leczenia cerliponazą alfa. Wśród chorych nieleczonych (dane historyczne) redukcja wyniku w czasie 48 tyg. wyniosła 2,12 punktu. Współczynnik ryzyka (HR) dotyczący czasu do trwałego pogorszenia wyniku w skali ML CLN2 ≥ 2 punkty wskazuje na korzyść terapii cerliponazą alfa w porównaniu z brakiem leczenia (HR = 0,08; 95% CI: 0,02; 0,23). Nie odnotowano zgonów w badaniach 190-201 i 190-202. Działania niepożądane uznane za związane z cerliponazą alfa i/lub jej podawaniem obejmowały nadwrażliwość, gorączkę, pleocytozę, nieprawidłowe działanie urządzenia i zakażenie związane z urządzeniem. W badaniach 190-201 i 190-202 zdarzenia nadwrażliwości zgłoszono 37 razy u 15 chorych (63%), natomiast działania niepożądane związane z urządzeniem zgłoszono 34 razy u 12 chorych (50%). Dwa urządzenia zostały usunięte u dwóch chorych w badaniu 190-202 z powodu zakażenia po ponad czterech latach ich użytkowania. Biorąc pod uwagę patofizjologię i aktualną wiedzę nt. choroby CLN2, nie oczekuje się, że cerliponaza alfa odwróci już nagromadzone deficyty kliniczne u pacjentów z CLN2. Brak jest dowodów na rozpoczęcie leczenia cerliponazą alfa u pacjentów, których funkcje motoryczne i językowe pogorszyły się do łącznego wyniku ML poniżej 3.

²⁶ Pierwsza ocena NICE miała miejsce w 2019 r. i wówczas rekomendacja była pozytywna warunkowo. NICE podkreślił w rekomendacji, że biorąc pod uwagę wyniszczający charakter choroby, ograniczone opcje leczenia, oraz dowody kliniczne, że CER poprawia jakość życia i spowalnia pogarszanie się funkcji motorycznych i językowych, cerliponaza alfa może zapewnić korzystny stosunek jakości do ceny jako wyspecjalistyczna technologia. Istnieje jednak znaczna niepewność kliniczna i wysokie ryzyko finansowe dla NHS. W związku z tym konieczne jest zawarcie umowy o zarządzanym dostępie, która zapewni ochronę przed ryzykiem finansowym, a jednocześnie umożliwi dostęp do cerliponazy alfa osobom, które mogą odnieść największe korzyści z leczenia, w czasie, kiedy gromadzone są dalsze dane.

²⁷ W czerwcu 2025 r. CDA-AMC przeprowadził ponowną ocenę leku Brineura i opublikowano nowy raport HTA, w którym wskazano, na podstawie wyników, że wczesne rozpoczęcie leczenia może pomóc w zachowaniu lub opóźnieniu pogorszenia funkcji motoryczno-językowych, szczególnie u pacjentów z wynikiem motoryczno-językowym powyżej 3, a także uzyskanie korzyści w zakresie jakości życia, kontroli napadów drgawek oraz wyników śmiertelności, oraz że wyniki omówione w ramach raportu z 2019 r. są generalnie spójne z tymi opisanymi w ramach raportu z 2025 r. Do dnia 18.06.2026 r. nie opublikowano nowszej rekomendacji.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
HAS 2024	lipofuscynoza neuronalna typu 2	Rekomendacja pozytywna Biorąc pod uwagę: - ograniczone wstępne dane w zakresie skuteczności wykazujące spowolnienie progresji choroby ocenionej w oparciu o wynik dwóch składowych: funkcji motorycznych oraz językowych po maksymalnie 96 tygodniach terapii z brakiem sygnałów w zakresie śmiertelności; w porównaniu do wyników kohorty pacjentów nieleczonych: zareportowano korzyść z leczenia cerliponazą w zakresie wyników funkcji motorycznych oraz językowych. - nowe dane z trzech badań z dłuższym okresem obserwacji tj. badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (PAES) u 13 pacjentów po 144 tygodniach leczenia, badanie 190-202 rozszerzające badanie początkowe 190-201 u 23 pacjentów z okresem obserwacji ok. 5 lat oraz badanie bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia (COMPASS), wciąż w toku u 48 pacjentów, w tym 8 pacjentów z Francji, ze średnim okresem leczenia wynoszącym 5,2 lat (SD= 2,5 lat). - analizy porównawcze (niepozabawione tendencyjności) dla każdego z tych badań w zakresie skuteczności cerliponazy alfa versus dane z historycznej kohorty pacjentów nieleczonych CER, sugerują skuteczność leczenia w zakresie wyników funkcji motorycznych i językowych. - dane dotyczące bezpieczeństwa z dłuższym okresem obserwacji, które nie wykazały żadnych nowych sygnałów, charakterystyka profilu bezpieczeństwa leku Brineura obejmuje zdarzenia związane z produktem leczniczym i sposobem jego podawania drogą śródkomorową; - zidentyfikowaną potrzebę medyczną w leczeniu CLN2, rzadkiej genetycznej choroby dziecięcej szybko prowadzącej do niepełnosprawności i mającej skutki śmiertelne, Komitet uważa, że Brineura wykazuje umiarkowaną dodatkową wartość kliniczną w terapeutycznej ścieżce leczenia CLN2. Stosunek skuteczności do działań niepożądanych jest wysoki. Brineura (cerliponaza alfa) to terapia enzymatyczna pierwszego rzutu, która spowalnia progresję choroby w zakresie zdolności motoryczne i językowe.
G-BA 2022	lipofuscynoza neuronalna typu 2	Rekomendacja pozytywna Decyzję podjęto w oparciu o wyniki badań jednoramiennych 190-201/202, 190-203 (ocena skuteczności po wydaniu pozwolenia), 190-504 (ocena bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia), 190-901 (historyczna grupa kontrolna) oraz badania rejestrowego DEM CHILD RX. Na podstawie dostępnych danych stwierdzono klinicznie istotną dodatkową korzyść ze stosowania cerliponazy alfa w zakresie śmiertelności oraz funkcji motorycznych i językowych w porównaniu ze standardowym leczeniem (dane historyczne).
PBAC 2023	lipofuscynoza neuronalna typu 2	Rekomendacja pozytywna Cerliponaza alfa jest finansowana w ramach programu leków ratujących życie (LSDP), zapewniającego dostęp do drogich leków niezbędnych w leczeniu chorych na ultraradkie, zagrażające życiu choroby. Cerliponaza alfa znajduje się na tej liście od 1 maja 2019 r. Zgodnie z ponowną oceną wykonaną w 2023 r., czas do pogorszenia wyniku w skali ML CLN2 był dłuższy wśród chorych stosujących cerliponazę alfa w porównaniu z chorymi nieotrzymującymi leczenia. Zaobserwowano też mniejszą zmianę w skali ML CLN2 u chorych leczonych CER w porównaniu z chorymi nieleczonymi. Podczas pierwotnej oceny cerliponazy alfa w celu umieszczenia jej na liście LSDP, Panel Ekspertów uznał, że istniała niepewność co do zakresu korzyści dotyczących przeżycia wynikających z leczenia cerliponazą alfa, i że ekstrapolowana korzyść w zakresie przeżycia przedstawiona we wniosku prawdopodobnie została przeszacowana. Przegląd skuteczności wykazał, że jeśli wynik w skali ML CLN2 jest zastępczym punktem końcowym dla zgonu, to stosowanie cerliponazy alfa prawdopodobnie wydłuża przeżycie. Panel Ekspertów ostatecznie stwierdził, że cerliponaza alfa powinna wciąż być finansowana w ramach LSDP, bez zmian kryteriów kwalifikacji. Eksperti zalecili przeprowadzenie ponownej oceny cen cerliponazy alfa w celu uzyskania lepszego stosunku jakości do ceny po wygaśnięciu obecnej umowy z wnioskodawcą.
SMC 2023	lipofuscynoza neuronalna typu 2	Rekomendacja pozytywna (decyzja wydana na 3 lata) Od 2 listopada 2023 cerliponaza alfa (Brineura) jest refundowana w ramach ścieżki ultra-orphan podczas gdy dalsze dowody w zakresie bezpieczeństwa są zbierane. Pod koniec okresu zbierania danych firma dostarczy zaktualizowany wniosek o ponowną ocenę co pozwoli wydać decyzję w zakresie rutynowego zastosowania w ramach NHSScotland. Ponowna ocena jest planowana na 3 lata od wydania aktualnie obowiązującej decyzji
AWMSG 2017	lipofuscynoza neuronalna typu 2	Produkt spełnia kryteria wykluczenia AWMSG z uwagi na ocenę NICE HST34: Cerliponase alfa for treating neuronal ceroid lipofuscinosis type 2
NCPE 2020	lipofuscynoza neuronalna typu 2	Na stronie NCPE odnaleziono informację, że w 2019 r. wydano negatywną rekomendację w zakresie refundacji leku Brineura. Niemniej w 2020 r. HSE (Health Service Executive) dopuściła lek Brineura do refundacji po negocjacjach cenowych z firmą.

Skróty: AWMSG - All Wales Medicines Strategy Group, CDA-AMC - Canada's Drug Agency / L'Agence des médicaments du Canada, G-BA - Gemeinsamen Bundesausschuss, HAS - Haute Autorité de Santé; NCPE - National Centre for Pharmacoeconomics, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, SMC - Scottish Medicines Consortium

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 62. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		
Belgia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Bułgaria	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		
Chorwacja	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Czechy	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		
Dania	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		
Estonia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Finlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Francja	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		
Grecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Hiszpania	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		
Holandia	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		
Irlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Islandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Liechtenstein	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Litwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Luksemburg	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Łotwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Malta	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Niemcy	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		
Norwegia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Rumunia	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		
Słowacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Słowenia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Szwajcaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Szwecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Węgry	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Włochy	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, lek Brineura w leczeniu CLN2 jest finansowany w 11 krajach UE i EFTA. Najwyższą cenę zbytu netto leku Brineura odnotowano [REDACTED] oraz [REDACTED], a najniższą [REDACTED].

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza ekonomiczna	BRINEURA (cerliponaza alfa) w leczeniu chorych na ceroidolipofuscynozę neuronalną typu 2. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1 – MAHTA Sp. z o. o., Warszawa. 13.05.2026 r.
Analiza kliniczna	BRINEURA (cerliponaza alfa) w leczeniu chorych na ceroidolipofuscynozę neuronalną typu 2. Analiza kliniczna. Wersja 1.1 – MAHTA Sp. z o. o., Warszawa. 13.05.2026 r.
Analiza problemu decyzyjnego	BRINEURA (cerliponaza alfa) w leczeniu chorych na ceroidolipofuscynozę neuronalną typu 2. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.1 – MAHTA Sp. z o. o., Warszawa. 13.05.2026 r.
Analiza wpływu na budżet	BRINEURA (cerliponaza alfa) w leczeniu chorych na ceroidolipofuscynozę neuronalną typu 2. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.1 – MAHTA Sp. z o. o., Warszawa. 13.05.2026 r.
Odpowiedź na wymagania minimalne	BRINEURA (cerliponaza alfa) w leczeniu chorych na ceroidolipofuscynozę neuronalną typu 2. Uzupełnienie analiz HTA – MAHTA Sp. z o. o., Warszawa. 13.05.2026 r.

Badania pierwotne i wtórne

<i>ab konf Schulz 2025</i>	Schulz A., Nickel M., Schwering C. i in., Seizures and movement disorders in patients with CLN2 disease treated with cerliponase alfa in the real-world setting, <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> 2025;144(2):108932
<i>190-201/202 (Schulz 2018)</i>	Schulz A., Ajayi T., Specchio N. i in., Study of Intraventricular Cerliponase Alfa for CLN2 Disease, <i>N Engl J Med</i> 2018, 378: 1898-1907
<i>190-201/202 (Schulz 2024)</i>	Schulz A., Specchio N., de Los Reyes E. i in., Safety and efficacy of cerliponase alfa in children with neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2 disease): an open-label extension study. <i>Lancet Neurol.</i> 2024 Jan;23(1): 60-70
<i>190-203 (poster Schulz 2024)</i>	Schulz A., de los Reyes E., Specchio N. i in., Cerliponase alfa for the treatment of CLN2 disease in a patient cohort including children under 3 years of age, <i>Annual World Symposium: Feb 4-9, 2024</i> :295
<i>Fote 2026</i>	Fote G.M., Schafenacker A., Singh J. i in., Management of positive cerebrospinal fluid cultures from intraventricular reservoirs of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 patients: one institution's experience, <i>J Neurosurg Pediatr.</i> 2025; 36(5): 649-656
<i>Gaur 2024</i>	Gaur P., Gissen P., Biswas A. i in., Enzyme Replacement Therapy for CLN2 Disease: MRI Volumetry Shows Significantly Slower Volume Loss Compared with a Natural History Cohort. <i>AJNR Am J Neuroradiol.</i> 2024 Nov 7;45(11):1791-1797
<i>Guelbert 2024</i>	Guelbert N., Espitia Segura O.M., Amoretti C. i in., Classic and Atypical Late Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis in Latin America: Clinical and Genetic Aspects, and Treatment Outcome with Cerliponase Alfa. <i>Mol Genet Metab Rep.</i> 2024 Feb 1;38:101060
<i>Materiały wnioskodawcy</i>	
<i>Oliveira 2026</i>	Oliveira J.A., Saddique M.N., Qadri M. i in., Treatment of Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Type 2 with Cerliponase Alfa: A Systematic Review and Single-Arm Meta-Analysis of Two Studies, <i>Journal of Child Neurology</i> 2026; 41(3):430-436
<i>Schulz 2025</i>	Schulz A., Schwering C., Wibbeler E. i in., Real-world clinical outcomes of patients with CLN2 disease treated with cerliponase alfa, <i>Frontiers in Neurology</i> 2025; 16:1515026
<i>Spaull 2024</i>	Spaull R., Soo A.K., Batzios S. i in., Evolution of Movement Disorders in Patients With CLN2-Batten Disease Treated With Enzyme Replacement Therapy. <i>American Academy of Neurology Neurology.</i> 2024;103(3):e209615
<i>Whiteley 2026</i>	Whiteley R., Keating M., McSweeney M. i in., A Single-Center Review of Infusion-Associated Reactions in Patients with CLN2 Disease Receiving Cerliponase Alfa, <i>Biologics</i> 2026; 6(7):1-1

Wytyczne kliniczne i finansowe

AWMSG 2017	All Wales Medicines Strategy Group. Cerliponase alfa (Brineura®). Date of issue: 13/07/2017
CADTH 2019	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Canadian Drug Expert Committee Recommendation. Cerliponase alfa (Brineura® — Bimarin Pharmaceutical [Canada] Inc.)

G-BA 2022	Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Cerliponase alfa - Neubewertung nach Fristablauf (Neuronale Ceroid-Lipofuszinose Typ 2) Vom 15. Dezember 2022
HAS 2024	Summary of Transparency Committee Opinion. Brineura (cerliponase alfa), Reassessment at the request of the TC 2024
NCPE 2020	National Centre for Pharmacoeconomics, Cerliponase alfa (Brineura®), https://www.ncpe.ie/cerliponase-alfa-brineura/ (data dostępu 11.06.2026 r.)
NICE 2019	National Institute for Health and Care Excellence, Cerliponase alfa for treating neuronal ceroid lipofuscinosis type 2. Highly specialised technologies guidance. Published: 27 November 2019.
NICE 2025	National Institute for Health and Care Excellence, Cerliponase alfa for treating neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (MA review of HST12) [ID6145]. In development.
SMC 2023	Scottish Medicines Consortium. Cerliponase alfa 150mg solution for infusion (Brineura®). https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cerliponase-alfa-brineura-ultra-orphan-pathway-smc2286/ (data dostępu 11.06.2026 r.)
Mole 2021	Mole S. E. et al. Guidelines on the diagnosis, clinical assessments, treatment and management for CLN2 disease patients. Orphanet J Rare Dis (2021) 16:185, https://doi.org/10.1186/s13023-021-01813-5
Sampaio 2023	Pereira de Brito Sampaio L. et al. Clinical management and diagnosis of CLN2 disease:consensus of the Brazilian experts group. Arq Neuropsiquiatr 2023; 81(03): 284-295, DOI: 10.1055/s-0043-1761434.
Williams 2017	Williams R. E. et al. Management Strategies for CLN2 Disease. Pediatric Neurology, Volume 69, 2017, Pages 102-112, https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.034

Pozostałe publikacje

ChPL Brineura	Charakterystyka Produktu Leczniczego Brineura https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/brineura-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 11.06.2026 r.)
cln2connection	CLN2 disease follows a devastatingly rapid course – symptoms and functional loss progress with age, https://www.cln2connection.com/en-uk/overview/natural-history/ (data dostępu: 18.06.2026 r.)
Dane od wnioskodawcy	
	Dane pozyskane od Ministerstwa Zdrowia
	Badanie ankietowe ()
Lotery 2007	Lotery A., Xu X., Zlatava G. i in., Burden of illness, visual impairment and health resource utilisation of patients with neovascular age-related macular degeneration: results from the UK cohort of a five-country cross-sectional study. Br J Ophthalmol 2007;91:1303-7
AWA Brineura 2019	Wniosek o objęcie refundacją leku Brineura (cerliponaza alfa) w ramach programu lekowego: Leczenie lipofuscynozy neuronalnej typu 2 (ICD-10: E75.4) Analiza weryfikacyjna. NR: OT.4331.6.2019, Data ukończenia: 26 kwietnia 2019, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/046/AWA/046_awa_ot.4331.6.2019.brineura_bip.pdf (data dostępu: 12.06.2026 r.)

11. Załączniki

Opinie ekspertów klinicznych i stowarzyszeń pacjenckich

Tabela 63 Opinie ekspertów klinicznych

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Justyna Paprocka Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii dziecięcej	prof. dr hab. Barbara Steinborn Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii Wieku Rozwojowego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	prof. dr hab. n. med. Katarzyna Kotulska- Jóźwiak Kierownik Kliniki Neurologii i Epileptologii Instytut "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka"
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	Brak dostępnych w Polsce opcji leczenia.	Konieczność wczesnej diagnostyki - rozpoznanie objawów klinicznych, wykonanie badań pomocniczych. Edukacja pediatrów, psychologów, neurologów dziecięcych.	Obecnie dostępne w Polsce jest jedynie leczenie objawowe, nieskuteczne w odniesieniu do progresji choroby i łagodzące jedynie nasilenie napadów padaczkowych oraz innych zaburzeń, w tym spastyczności.
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	Sytuację pacjentów poprawiłby: centralizacja leczenia w kilku referencyjnych ośrodkach, szybka ścieżka diagnostyczna dla dzieci z klinicznym podejrzeniem CLN2, szybki dostęp do badań genetycznych oraz aktywności enzymatycznej TPP 1, rejestr pacjentów CLN2, koordynacja neurolog–neurochirurg–anestezjolog–rehabilitacja–opieka paliatywna oraz wytyczne (przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Rzadkich) dotyczące zasad prowadzenia terapii. Potencjalne problemy przy stosowaniu Brineury to konieczność wytypowania ośrodków mogących realizować procedurę dokomorowego podania leku, ryzyko zakażeń – do rozważenia opracowanie wytycznych ich leczenia?	Najistotniejsze jest szybkie rozpoznanie kliniczne i potwierdzenie w badaniach pomocniczych. Po rozpoznaniu natychmiastowe włączenie leczenia w wybranych ośrodkach w kraju.	Podstawowym wyzwaniem jest zapewnienie dostępu do oddziału neurochirurgii dziecięcej i OIT – leczenie wymaga podawania dokomorowego preparatu co 2 tygodnie. Wymagać będzie to najpewniej dodatkowego personelu w istniejących już obecnie ośrodkach (a zatem odpowiedniej wyceny obsługi programu).
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	Ryzyko nadużyć wydaje się ograniczone ze względu na ultraradkość choroby i specjalistyczny sposób podania. Potencjalne problemy to kwalifikacja pacjentów bez pełnego potwierdzenia CLN2/TPP1 oraz niejednolite stosowanie skali CLN2 ML między ośrodkami.	Nieprawidłowa ocena w skali Clinical Rating Scale	Wobec obciążającej drogi podania ryzyko stosowania terapii niezgodnie z jej przeznaczeniem jest minimalne. Należy jednak wziąć pod uwagę fakt, że polscy pacjenci korzystają z terapii w Niemczech i innych krajach. Analogiczna sytuacja może wystąpić w odniesieniu do pacjentów z innych krajów po decyzji refundacyjnej w Polsce.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Największą korzyść mogą odnieść pacjenci z potwierdzonym niedoborem TPP1/CLN2, u których leczenie rozpoczyna się wcześnie, przed znaczną utratą mowy i funkcji ruchowych. Szczególnie korzystną grupą są dzieci z łagodnym lub umiarkowanym zaawansowaniem choroby, zachowanymi funkcjami motoryczno-językowymi	Dzieci z wczesnymi objawami klinicznymi CLN2	Dzieci najmłodsze, diagnozowane w początkowych stadiach choroby.

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Justyna Paprocka Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii dziecięcej	prof. dr hab. Barbara Steinborn Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii Wieku Rozwojowego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	prof. dr hab. n. med. Katarzyna Kotulska-Jóźwiak Kierownik Kliniki Neurologii i Epileptologii Instytut "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka"
	oraz możliwością regularnego podawania leku i monitorowania.		
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	Ograniczoną lub wątpliwą korzyść mogą mieć pacjenci w bardzo zaawansowanym stadium, z wynikiem CLN2 ML 0–2, bez funkcjonalnej mowy i samodzielnej lokomocji, z ciężkimi powikłaniami neurologicznymi lub przeciwwskazaniami do dostępu dokomorowego. Brineura spowalnia progresję, ale nie odwraca utrwalonych uszkodzeń OUN.	Dzieci z niską punktacją w skali Clinical Rating Scale	Pacjenci w najbardziej zaawansowanych stadiach choroby (wynik w skali CLN2 ML - 0)
Biorąc pod uwagę fakt, iż obecnie w Polsce nie przeprowadza się badań przesiewowych w kierunku diagnostyki lipofuscynozy neuronalnej typu 2, proszę wskazać w jakim wieku, Państwa zdaniem, większość pacjentów mogłaby rozpocząć leczenie w ramach proponowanego programu lekowego?	Bez badań przesiewowych większość pacjentów najpewniej rozpoczynałaby leczenie dopiero po wystąpieniu objawów, zwykle około 3.–5. roku życia, gdy pojawia się regres mowy, napady padaczkowe i zaburzenia ruchowe. W praktyce część dzieci mogłaby trafić do programu później, już z istotną utratą funkcji. To przemawia za edukacją pediatrów i neurologów dziecięcych oraz szybkim dostępem do diagnostyki enzymatycznej/genetycznej.	Rozpoczęcie leczenia powinno mieć miejsce bezpośrednio po rozpoznaniu, mógłby to być zakres 2-3 r.ż.	Bez badań przesiewowych byłby to w większości wiek zapewne około 3-4 lat. Należy jednak dążyć do jak najwcześniejszej odpowiedniej diagnozy.
Inne uwagi	-	Konieczne należy wskazać, wybrać ośrodki, w których realizacja takiego programu jest możliwa.	-

Tabela 64 Opinia przedstawicieli stowarzyszeń pacjentów

Pytanie	dr n. ekonomicznych Małgorzata Skweres-Kuchta Prezes Zarządu Fundacja Platynowa Drużyna	Teresa Matulka Prezes Zarządu Stowarzyszenie Chorych na Mukopolisacharydozę (MPS) i Choroby Rzadkie
Proszę określić najbardziej dotkliwe objawy ocenianego stanu klinicznego z punktu widzenia chorego.	Główny problem: CLN2, znana jako „demencja dziecięca”, to jedna z najbardziej dewastujących chorób rzadkich, niszcząca wielowymiarowo zarówno organizm dziecka, jak i życie całej jego rodziny. Uzasadnienie Dzieci, rozwijające się początkowo prawidłowo, między 2. a 4. rokiem życia doświadczają regresu mowy oraz pierwszych napadów padaczkowych, które w kolejnych miesiącach przechodzą w padaczkę lekooporną. W klasycznym przebiegu choroby pacjenci tracą zdolność chodzenia i mówienia zazwyczaj do 6. roku życia. Osiągają wówczas wynik 0 punktów w znanej z badań klinicznych skali ML, oceniającej dwie domeny: chód i mowę w przedziale 0-1-2-3 punktów. Z perspektywy rodziny wynik ML=0 nie oznacza końca choroby. Przeciwnie – często oznacza początek jej najbardziej dramatycznych etapów. Przez kolejne 4-6 lat stan dziecka systematycznie się pogarsza, odbierając mu jakość życia i godność, a rodzinie poczucie normalności. Dziecko traci wzrok, czemu towarzyszą trudności ze snem, silne stany lękowe, dezorientacja i trudny do ukojenia płacz. Pogłębiająca się dysfagia prowadzi do utraty możliwości bezpiecznego karmienia i konieczności żywienia przez gastrostomię. Nasilają się bolesne zaburzenia przewodnictwa pokarmowego, częste napady padaczkowe oraz postępujące zaburzenia pozapiramidowe, w tym bolesne mioklonie i dystonie. Równoczesne stosowanie intensywnego leczenia przeciwpadaczkowego dodatkowo komplikuje obraz	Ceroidolipofuscynoza neuronalna typu 2 jest znana również jako choroba Battena, to rzadka, dziedziczna i postępująca choroba, która dotyka głównie dzieci. Należy do grupy zaburzeń zwanych lizosomalnymi chorobami spichrzeniowymi. Często nazywana jest też otępieniem dziecięcym, ze względu na objawy wynikające z zajęcia przede wszystkim ośrodkowego układu nerwowego, w którym dochodzi do nadmiernego spichrzenia niepożądanych substancji. Pierwsze objawy choroby pojawiają się ok. drugiego roku życia, ale bardzo rzadko udaje się ustalić wtedy prawidłową diagnozę. W naturalnym przebiegu tej choroby z dziecka w pełni sprawnego, w ciągu kilku lat dziecko staje się leżące, niemówiące i niewidzące. Często zbyt długi czas do postawienia właściwej diagnozy, prowadzi do utraty wszystkich nabytych umiejętności, a ostatecznie do śmierci dziecka. Dzieci i ich rodziny mierzą się

	<i>kliniczny, utrudniając odróżnienie naturalnego postępu choroby od działań niepożądanych leczenia. Komunikacja dziecka z otoczeniem zostaje drastycznie ograniczona wskutek dalszego obumierania neuronów, bólu i obciążenia silną farmakoterapią.</i> <i>W najbardziej zaawansowanym stadium pogarszają się funkcje opuszkowe - pojawiają się zaburzenia kaszlu, ciężkie infekcje, konieczność tlenoterapii, a niekiedy tracheostomii i wsparcia respiratorem. Wszystkiemu towarzyszą liczne hospitalizacje, często pobyty na oddziałach intensywnej terapii oraz stała opieka hospicyjna. Dla rodziny oznacza to opiekę całodobową, przewlekłą deprywację snu, permanentny stres i praktyczną niemożność prowadzenia normalnego życia rodzinnego, zawodowego i społecznego. Ostatecznie choroba prowadzi do śmierci dziecka przed 12. rokiem życia. Jako choroba genetyczna może również dotknąć więcej niż jedno dziecko w rodzinie, dodatkowo multiplikując dramat i obciążenie psychospołeczne.</i>	<i>z postępującym otępieniem i stopniową utratą kontaktu z otoczeniem. Brak jest możliwości komunikacji z bliskimi z powodu utraty mowy i wzroku. Towarzyszy temu poważny dyskomfort związany z ruchami mimowolnymi, sztywnością mięśni a także zaburzenia snu, niepokój i trudne do opanowania napady bólu. Częste są infekcje oddechowe i trudności z karmieniem. Dziecko cierpi też z powodu lekoopornych napadów padaczkowych. Choroba rzutuje na życie całej rodziny, nie tylko opiekunów, ale i rodzeństwa, znacząco negatywnie wpływając na jego jakość i perspektywy.</i>
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	Główne problemy • Brak dostępu do jedynej zarejestrowanej terapii modyfikującej przebieg choroby i ograniczenie opieki do leczenia objawowego. • Nierówny dostęp do terapii między krajami europejskimi, skutkujący emigracją zdrowotną i jej konsekwencjami medycznymi, społecznymi oraz ekonomicznymi. Aktualnie jako organizacja partnerujemy projektowi badawczemu Uniwersytetu Szczecińskiego finansowanemu z Narodowego Centrum Nauki nt. „Emigracja zdrowotna w chorobach rzadkich” , gdzie zamierzamy szerzej eksplorować temat, który zapoczątkowaliśmy badaniem pilotażowym „Health Emigration in Rare Disease: A Case Study” w obrębie CLN2. Uzasadnienie • W Polsce opieka nad dziećmi z CLN2 ogranicza się do leczenia objawowego: prób kontroli padaczki, spastyczności, bólu i kolejnych deficytów neurologicznych pojawiających się wraz z postępującą neurodegeneracją. Naturalny przebieg choroby wiąże się z ekstremalnym obciążeniem fizycznym i psychicznym rodzin (Schulz et al. 2020). Rodziny czują się bezradne wobec wyzwań, które choroba przynosi z tygodnia na tydzień, bazują w głównej mierze na odpowiedziach rodzin, które przeszły przez podobne doświadczenia (wywiady organizacji). Średniorocznie w Polsce diagnozuje się 5 nowych przypadków CLN2. • Nierówny dostęp do leczenia w Europie prowadzi do emigracji zdrowotnej. Z danych zebranych w badaniu Skweres-Kuchta (2023) wynika, że kraj opuszczało średniorocznie około 4 na 5 rodzin z rozpoznaniem CLN2 (32 z 40 rodzin objętych analizą). Procesowi temu towarzyszą rozłąki i rozpady rodzin, utrata stabilności zawodowej i społecznej oraz konieczność reorganizacji życia całej rodziny, w tym zdrowego rodzeństwa. • Sytuacja ta ma również konsekwencje systemowe. Ograniczony dostęp do terapii spowalnia rozwój krajowych kompetencji w zakresie diagnostyki, leczenia i rehabilitacji pacjentów z CLN2 oraz utrwała opóźnienia diagnostyczne. W praktyce dzieci tracą szansę na możliwie wczesne wdrożenie terapii, zdarzają się też pomyłki diagnostyczne, a przy braku dostępnej terapii system nie ma dziś podstaw do wdrożenia przesiewu noworodków (Skweres-Kuchta 2023). • Problemem jest brak przewidywalności systemowej dla rodzin rozważających powrót do Polski. Obawy dotyczą przede wszystkim ryzyka utraty dostępu do skutecznie prowadzonego leczenia z przyczyn administracyjnych, w szczególności z powodu sztywnych kryteriów wyłączenia oraz ograniczonego udziału rodziny w procesie decyzyjnym. Z opinii rodzin wynika, że właśnie brak poczucia bezpieczeństwa terapeutycznego stanowi jedną z głównych barier powrotu do kraju, gdyby leczenie było refundowane (Skweres-Kuchta 2023).	Aktualnie brak leczenia w Polsce
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić	Proponujemy model opieki nad pacjentami z CLN2 oparty na medycynie personalizowanej, koordynacji i partnerstwie z rodziną (czerpiemy z doświadczeń ponad 30 polskich rodzin, które leczą lub leczyły swoje dzieci w Niemczech). Za kluczowe uważamy: • Zapewnienie stabilnego dostępu do terapii i warunków dla wczesnej diagnostyki, również w przesiewie noworodków. W Niemczech w 2025 roku wdrożono terapię u miesięcznego dziecka (doświadczenia polskich rodzin).	Dla pacjentów z CLN2 kluczowe jest szybkie uzyskanie diagnozy. Obecnie postawienie prawidłowego rozpoznania zajmuje około 18-20 miesięcy, a w tym czasie objawy tylko się nasilają. Bardzo często dochodzi do gwałtownego pogorszenia stanu dziecka właśnie po dwóch latach od pojawienia się pierwszego objawu choroby (taki jest

sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	- Odejście od modelu wyłącznie administracyjnego. Rodzice dzieci z CLN2 są faktycznymi ekspertami codziennego funkcjonowania dziecka i koordynatorami opieki. Powinni uczestniczyć w ustalaniu celów terapii oraz decyzjach dotyczących jej kontynuacji lub zakończenia. Model współdecydowania pozwala uwzględnić indywidualny bilans korzyści i obciążeń związanych z leczeniem oraz jest zgodny z międzynarodowymi rekomendacjami dotyczącymi chorób ultrazadkowych (CADTH 2025; NICE 2025). Taki model funkcjonuje m.in. w Niemczech i pozwala podejmować decyzje dopasowane do sytuacji konkretnego dziecka, z uwzględnieniem obciążenia chorobą, obciążenia leczeniem oraz możliwych do osiągnięcia korzyści (doświadczenia rodzin). - Terapia enzymatyczna nie powinna funkcjonować w oderwaniu od pozostałych elementów opieki. Skuteczne wsparcie pacjenta wymaga integracji leczenia z rehabilitacją, wsparciem logopedycznym, neurologicznym, psychologicznym oraz działaniami sprzyjającymi włączeniu społecznemu dziecka i rodziny, w tym edukacji społeczeństwa wokół rodziny (NICE 2025; obserwacje organizacji). - Organizacja leczenia w wyspecjalizowanych ośrodkach z uwzględnieniem dostępności geograficznej - leczenie wymaga podań co 14 dni, a cała procedura w klasycznym przebiegu oznacza 8-godzinny pobyt szpitalny oraz długie nocne podróże dla rodzin (EMA 2022; Skweres-Kuchta 2023). Rodziny bardzo wysoko oceniają organizację leczenia w oparciu o zespół dedykowany chorobie (wywiady z rodzinami). - Monitoring kliniczny jest niezbędny dla oceny bezpieczeństwa i efektów terapii, jednak nie powinien oznaczać automatycznej administracyjnej re kwalifikacji co 6 miesięcy. Ocena skuteczności powinna obejmować nie tylko skalę ML, ale także funkcje opuszkowe, kontrolę napadów, ból, jakość życia oraz - pomocniczo - biomarkery neurodegeneracji, takie jak NfL, z uwzględnieniem ich ograniczeń interpretacyjnych (Iwan et al. 2022). W praktyce infekcja lub przejściowe pogorszenie stanu dziecka mogłyby prowadzić do przesuwania decyzji i przedłużania niepewności. Rodziny żyłyby de facto w ciągłym procesie kwalifikacji, a nie w stabilnym modelu leczenia. Proponujemy pierwszy pogłębiony przegląd efektów terapii po 24 miesiącach, co lepiej odpowiada biologicznej dynamice obserwowanej m.in. w badaniach nad NfL oraz doświadczeniom rodzin uczestniczących w terapii (Iwan et al. 2022; doświadczenia organizacji). - Jako rodziny rozumiemy realia zarządzania publicznymi środkami i specyfikę finansowania leków sierocych. Wiemy, że system musi chronić budżet państwa i racjonalnie zarządzać ryzykiem. Nie zgadzamy się jednak na model, w którym odbywa się to poprzez administracyjne odsuwanie od leczenia najbardziej chorych dzieci. Bardziej racjonalnym rozwiązaniem wydaje się model stosowany m.in. w Australii, gdzie ryzyko finansowe zarządzane jest poprzez instrumenty podziału ryzyka, a nie przez sztywne kryteria wykluczające pacjentów z terapii (LSDP 2018). Tym bardziej, że dostępne dane wskazują na klinicznie istotne korzyści terapii również u pacjentów w bardziej zaawansowanych stadiach choroby, choć cele leczenia są wówczas inne niż u dzieci diagnozowanych wcześniej (CADTH 2025; NICE 2025). Z perspektywy zarządczej bardziej racjonalne jest zarządzanie ryzykiem finansowym technologii niż przerzucanie całego ryzyka systemowego na pojedyncze rodziny i ich dzieci. (...)	naturalny przebieg CLN2). Kluczowy byłby więc przesiew noworodkowy. Rodzice dziecka z CLN2 stają się koordynatorami diagnostyki i terapii. Ponoszą koszty wielospecjalistycznej opieki, terapii, muszą ją samodzielnie zorganizować i ponoszą również koszty społeczne związane z długotrwałą (24 godzinną) opieką. Takie obciążenie rodzin i opiekunów często wymaga także opieki psychologicznej. Ze względu na ogromne cierpienie osoby chorej należy zapewnić dostęp do enzymatycznej terapii zastępczej
Proszę wskazać, odnośnie których aspektów choroby pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii.	Oceniana terapia nie jest idealna. Rodziny mają tego świadomość. Nie oczekują wyleczenia dzieci ani odzyskania funkcji utraconych wskutek nieodwracalnej śmierci neuronów. Oczekiwania te wykraczają poza funkcje motoryczne oceniane skalą ML i koncentrują się na ochronie życia, ograniczeniu cierpienia, zachowaniu godności oraz poprawie jakości życia dziecka i jego rodziny (NICE 2025; CADTH 2025). (...) Uzasadnienie Dostępne dane kliniczne i nasze rodzicielskie obserwacje wskazują, że terapia realizuje swój biologiczny mechanizm działania poprzez uzupełnienie niedoboru enzymu TPP1 i spowolnienie postępu choroby u leczonych pacjentów (EMA 2022; Schulz et al. 2024; Schulz et al. 2025). Jednocześnie zauważamy, że każde dziecko to indywidualna historia terapeutyczna. Zakres możliwych do zachowania funkcji zależy od stopnia zaawansowania choroby w momencie rozpoczęcia terapii. U dzieci leczonych wcześniej oczekiwanym efektem jest zachowanie funkcji ruchowych, mowy i możliwe samodzielnego funkcjonowania przez wiele lat (EMA 2022; Schulz et al. 2024). U pacjentów rozpoczynających leczenie w bardziej zaawansowanym stadium oczekiwania są inne, ale nadal	CLN2 to jedna z nielicznych chorób neurodegeneracyjnych wieku dziecięcego, dla których dostępne jest leczenie przyczynowe, obecnie niedostępne w Polsce. Cerliponaza alfa, rekombinowana postać enzymu TPP1, którego brakuje u dzieci z CLN2 jest obecnie jedyną dostępną terapią w CLN2. Możliwość diagnozy i leczenia może zdecydowanie zmienić życie dziecka i jego najbliższych. Leczenie, choć nie cofa choroby, znacząco spowalnia uszkodzanie układu nerwowego, utratę mowy i chodzenia. U dzieci udaje się dłużej utrzymać funkcje ruchowe, mowę, polykanie, wzrok, łatwiej kontrolować napady padaczkowe. Leczenie pozwala poprawić jakość życia dziecka i rodziny oraz znacznie opóźnić niepełnosprawność ruchową.

	<i>klinicznie istotne i obejmują stabilizację stanu zdrowia, ograniczenie cierpienia oraz ochronę przed najcięższymi powikłaniami choroby (CADTH 2025; NICE 2025).</i> <i>Z perspektywy rodzin kluczowe oczekiwane korzyści obejmują:</i> - wydłużenie czasu do pogorszenia którejkolwiek z aktualnie zachowanych funkcji dziecka; - ochronę funkcji życiowych, w szczególności połykania, odkrztuszania i oddychania; - redukcję najbardziej obciążających objawów choroby, w tym ciężkich napadów padaczkowych, bólu, bolesnych mioklonii i dystonii (Due et al. 2024; NICE 2025); - zachowanie możliwości komunikacji i relacji z otoczeniem, nawet w ograniczonej formie; - możliwość doświadczania dobrostanu i relacji na miarę ograniczeń narzuconych przez chorobę; - możliwość uczestnictwa w życiu rodzinnym i społecznym; - większą przewidywalność życia rodzinnego, mimo istniejącego reżimu organizacyjnego, jaki narzuca kalendarz infuzji. (...)	
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	Udział w terapii wiąże się z istotnymi obciążeniami organizacyjnymi i medycznymi, ale dla dzieci z CLN2 obecnie nie istnieje alternatywa terapeutyczna. Rodziny mają świadomość ograniczeń tej technologii, w tym jej ograniczonego wpływu na ochronę funkcji wzrokowych. Mimo to z perspektywy rodzin każda technologia, która daje dziecku czas i spowalnia utratę kolejnych funkcji neurologicznych, ma zasadniczą wartość terapeutyczną. W CLN2 takim leczeniem jest obecnie enzymatyczna terapia zastępcza. Główne wyzwania obejmują: • wysoką specjalizację procedury – lek podawany jest bezpośrednio do komory mózgowej przez chirurgicznie wszczepiony zbiornik Rickhama, co wymaga warunków szpitalnych, ścisłego reżimu aseptycznego i doświadczonego zespołu (EMA 2022; ChPL 2026); • ryzyka medyczne związane z leczeniem – w tym reakcje alergiczne, zakażenia oraz powikłania związane z urządzeniem dostępowym, które mogą wymagać interwencji neurochirurgicznej i czasowego wstrzymania terapii. Z perspektywy rodzin leczenie oznacza stałą czujność: obserwację dziecka po każdej infuzji, gotowość do reagowania na potencjalne objawy zakażenia i życie z poczuciem odpowiedzialności za utrzymanie ciągłości terapii; • istotne obciążenie logistyczne i czasowe – leczenie odbywa się co 14 dni; sama infuzja trwa kilka godzin, a z przygotowaniem i obserwacją oznacza około 8-godzinny pobyt w szpitalu, często po wielogodzinnej podróży i przed równie wymagającym powrotem; • wpływ na funkcjonowanie całej rodziny – konieczność podporządkowania życia rodzinnego, edukacyjnego i zawodowego regularnym hospitalizacjom, a także szczególna ochrona rodziny przed infekcjami, które mogą uniemożliwić podanie leku. • jednocześnie chcemy jasno podkreślić: rodziny świadomie podejmują te obciążenia, jeśli widzą realną wartość terapii dla dziecka. W praktyce największym problemem nie jest intensywność leczenia, lecz brak pewności, czy dostęp do terapii nie zostanie ograniczony decyzją administracyjną, mimo obserwowanych korzyści klinicznych. (...)	W przypadku choroby rzadkiej wymagające stałe terapii, która pozwala spowolnić przebieg choroby lub ją ustabilizować, kluczowa jest stabilność systemu i dostępności do terapii. W przypadku CLN2 leczenie powinno być dostępne dla wszystkich pacjentów, niezależnie od stopnia nasilenia objawów, a decyzja o rozpoczęciu i zakończeniu leczenia wspólna: lekarza prowadzącego oraz rodziców pacjenta. Dla rodzin dzieci otrzymujących leczenie w programach lekowych, co półroczna niepewność co do kontynuacji leczenia, jest ogromnym obciążeniem stresowym, poczuciem niepewności i niestabilności, bo jednocześnie mierzą się z wieloma innymi wyzwaniami, związanymi z zapewnieniem dziecku jak najlepszego wsparcia. Zależy nam na angażowaniu rodziców w decyzje terapeutyczne, ponieważ oni najlepiej mogą ocenić stan swojego dziecka, szczególnie pod kątem efektów leczenia. Rodzice dostrzegają sprawy, których nie wychwycą wystandaryzowane skale, czego przykładem jest skala LM, motoryczno językowa (o zakresie 6 do 0), wykorzystywana w badaniach klinicznych z cerliponazą alfa. Dla codziennego życia istotne są aspekty poza tą skalą jak samodzielność, zdolność jedzenia, jakość życia pacjenta i rodziny. Szczególnie rodzice dzieci leczonych cerliponazą w ośrodku w Hamburgu podkreślają, że skala ML nie powinna być jedynym kryterium do podejmowania decyzji o podjęciu, kontynuacji czy zakończeniu leczenia. Skala ML ocenia ruch i mowę. W chorobie CLN2 sytuacja jest o wiele bardziej złożona, np w przypadku rozpoznania, gdy dziecko ma rok lub mniej, w skali ML uzyska wynik 0. Terapia lekiem Brineura wiąże się z regularnymi, co 2 tygodniowymi wizytami w ośrodku prowadzącym leczenie, dlatego ważne jest, aby w skali kraju terapia była dostępna w kilku miejscach, tak żeby nie wykluczać pacjentów, którzy do najbliższego ośrodka mogą mieć kilkaset kilometrów.
Inne uwagi	Jako organizacja pacjencka konsekwentnie walczymy zarówno o jak najszybszą diagnostykę dzieci z CLN2,	Skrócenie odysei diagnostycznej np. zatrudnienie w ośrodkach medycznych dla chorób rzadkich specjalistów

	ponieważ wczesne wdrożenie leczenia daje największą szansę na zachowanie funkcji neurologicznych, jak i o niedyskryminowanie pacjentów, którzy z powodu opóźnionej diagnozy trafiają do systemu już w bardziej zaawansowanym stadium choroby. Pacjent nie powinien ponosić konsekwencji ograniczeń systemu diagnostycznego ani momentu rozpoznania, na który on i jego rodzina nie mieli wpływu. Szczególnie istotna jest dla nas perspektywa polskich rodzin, które z powodu braku dostępu do terapii zostały zmuszone do emigracji zdrowotnej. To właśnie one od lat zdobywają praktyczną wiedzę i doświadczenie związane z leczeniem CLN2. Uważamy, że ten kapitał doświadczenia pacjenckiego powinien zostać potraktowany jako ważne źródło wiedzy przy projektowaniu programu lekowego. CLN2 ma zróżnicowany przebieg indywidualny, a odpowiedź na leczenie może różnić się między pacjentami. Dlatego decyzje terapeutyczne wymagają całościowej oceny klinicznej, a nie mechanicznego stosowania pojedynczych wskaźników. Przekazaliśmy Państwu nasze kilkunastoletnie doświadczenia – zarówno pozytywne, jak i trudne – starając się, tam gdzie to możliwe, osadzić je również w dostępnych dowodach naukowych. To leczenie nadal generuje nową wiedzę kliniczną i praktyczną – dla klinicystów, systemu i rodzin. Dla naszych dzieci oznacza przede wszystkim czas – a w chorobie neurodegeneracyjnej czas sam w sobie jest wartością terapeutyczną.	znających choroby ultra rzadkie lub wprowadzić badania przesiewowe które, dawałoby szansę chorym dzieciom na rozpoczęcie terapii zanim pojawią się nieodwracalne zmiany w OUN i na dłuższe funkcjonowanie w lepszej sprawności ruchowej i ogólnej.
--	--	--

Tabela 65. Oszacowanie populacji z lipofuscynozą neuronalną typu 2 wg ankietowanych ekspertów

Ekspert	Populacja	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło
Prof. dr hab. n. med. Justyna Paprocka Konsultant krajowy w dziedzinie neurologii dziecięcej	Pacjenci z lipofuscynozą neuronalną typu 2 (ICD-10: E75.4) <u>przebywający w Polsce</u>	Do 7-10	-	100%	Szacunki własne
	Polscy pacjenci z lipofuscynozą neuronalną typu 2 (ICD-10: E75.4) <u>leczeni poza granicami kraju</u>	Do 30		100%	Szacunki własne
	Pacjenci z lipofuscynozą neuronalną typu 2 (ICD-10: E75.4) spełniający kryteria kwalifikacji do projektu PL „Leczenie pacjentów z lipofuscynozą neuronalną typu 2 (ICD-10: E75.4)” (<u>zarówno przebywający w Polsce jak i leczeni poza granicami kraju</u>)	Do 40		100%	Szacunki własne
prof. dr hab. Barbara Steinborn Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii Wzrostu i Rozwoju	Pacjenci z lipofuscynozą neuronalną typu 2 (ICD-10: E75.4) <u>przebywający w Polsce</u>	Nie znam takich danych, nie prowadzony jest żaden rejestr chorych na CLN2	To ultraradka choroba. W rejestrze brytyjskim 100-150 osób, w tym dzieci 30-50[²⁸]. Nie znam danych polskich. Myślę, że nie są znane.	Terapia powinna być włączona bezpośrednio po rozoznaniu zgodnie z ChPL i wytycznymi programu lekowego	Mole, S.E., et al., Evidence of the impact of CLN2 and CLN3 Batten disease on families in the United Kingdom. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2025. 20(1): p. 223.
	Polscy pacjenci z lipofuscynozą neuronalną typu 2 (ICD-10: E75.4) <u>leczeni poza granicami kraju</u>	Nie mam takich danych	?	?	-

²⁸ Mole, S.E., et al., Evidence of the impact of CLN2 and CLN3 Batten disease on families in the United Kingdom. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2025. 20(1): p. 223.

Ekspert	Populacja	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło
	Pacjenci z lipofuscynozą neuronalną typu 2 (ICD-10: E75.4) spełniający kryteria kwalifikacji do projektu PL „Leczenie pacjentów z lipofuscynozą neuronalną typu 2 (ICD-10: E75.4)” (zarówno przebywający w Polsce jak i leczeni poza granicami kraju)	<i>Nie mam takich danych, w dostępnym piśmiennictwie nie znalazłam takich informacji</i>	?	?	-
prof. dr hab. n. med. Katarzyna Kotulska-Jóźwiak Kierownik Kliniki Neurologii i Epileptologii	Pacjenci z lipofuscynozą neuronalną typu 2 (ICD-10: E75.4) <u>przebywający w Polsce</u>	10	1-2	80%	Szacunki własne i dane Stowarzyszenia Chorych
	Polscy pacjenci z lipofuscynozą neuronalną typu 2 (ICD-10: E75.4) <u>leczeni poza granicami kraju</u>	40		25%	Szacunki własne
	Pacjenci z lipofuscynozą neuronalną typu 2 (ICD-10: E75.4) spełniający kryteria kwalifikacji do projektu PL „Leczenie pacjentów z lipofuscynozą neuronalną typu 2 (ICD-10: E75.4)” (zarówno przebywający w Polsce jak i leczeni poza granicami kraju)	30		50%	Szacunki własne
dr n. ekonom. Małgorzata Skweres-Kuchta Prezes Zarządu Fundacja Platynowa Drużyna	Pacjenci z lipofuscynozą neuronalną typu 2 (ICD-10: E75.4) <u>przebywający w Polsce</u>	22			Szacunek oparty na danych organizacji pacjenckiej i bezpośrednim kontakcie z rodzinami; dane stosunkowo kompletne, rzeczywista liczba może być nieco wyższa (szacunkowo do ok. +10%).
	Polscy pacjenci z lipofuscynozą neuronalną typu 2 (ICD-10: E75.4) <u>leczeni poza granicami kraju</u>	28			Szacunek oparty na danych organizacji pacjenckiej i bezpośrednim kontakcie z rodzinami leczącymi dzieci poza granicami Polski; dane bardzo kompletne, rzeczywista liczba może być nieznacznie wyższa (szacunkowo do ok. +5%).
	Pacjenci z lipofuscynozą neuronalną typu 2 (ICD-10: E75.4) spełniający kryteria kwalifikacji do projektu PL „Leczenie pacjentów z lipofuscynozą neuronalną typu 2 (ICD-10: E75.4)” (zarówno przebywający w Polsce jak i leczeni poza granicami kraju)	20-30			Szacunek własny organizacji pacjenckiej. Zakres wynika z niepewności dotyczącej interpretacji projektowanych kryteriów kwalifikacji i wyłączenia z programu, a także z faktu, że deklaracje rodzin dotyczące powrotu do leczenia w Polsce mogą zmieniać się wraz z ostatecznym kształtem programu i poziomem przewidywalności dostępu do terapii.

Ekspert	Populacja	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło
	Pacjenci z lipofuscynozą neuronalną typu 2 (ICD-10: E75.4) <u>przebywający w Polsce</u>	10-20, brak polskich rejestrów			Szacunki własne
	Polscy pacjenci z lipofuscynozą neuronalną typu 2 (ICD-10: E75.4) <u>leczeni poza granicami kraju</u>	Okolo 30			Szacunki własne
	Pacjenci z lipofuscynozą neuronalną typu 2 (ICD-10: E75.4) spełniający kryteria kwalifikacji do projektu PL „Leczenie pacjentów z lipofuscynozą neuronalną typu 2 (ICD-10: E75.4)” <u>(zarówno przebywający w Polsce jak i leczeni poza granicami kraju)</u>	20-30			Szacunki własne