



Rekomendacja nr 86/2026

z dnia 30 czerwca 2026 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Brineura (cerliponaza alfa) w ramach nowego programu lekowego „Leczenie pacjentów z lipofuscynozą neuronálną typu 2 (ICD-10: E75.4)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Brineura (cerliponaza alfa) w ramach nowego programu lekowego „Leczenie pacjentów z lipofuscynozą neuronálną typu 2 (ICD-10: E75.4)”, **pod warunkiem** znacznego obniżenia ceny leku Brineura i wprowadzenia dodatkowego mechanizmu RSS polegającego na zwrocie kosztów procedury wszczepienia urządzenia do podawania leku do komory mózgowej oraz kosztów podania leku.

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Brineura (cerliponaza alfa) - roztwór do infuzji, podawany do płynu mózgowo rdzeniowego - w leczeniu pacjentów z rozpoznaną lipofuscynozą neuronálną typu 2 (CLN 2, ang. *ceroid lipofuscinosis type 2*), w ramach nowego programu lekowego „Leczenie pacjentów z lipofuscynozą neuronálną typu 2 (ICD 10: E75.4)”. Produkt leczniczy Brineura był już przedmiotem oceny Agencji w 2019 r. i uzyskał pozytywne warunkowo zarówno stanowisko Rady Przejrzystości (34/2019), jak i rekomendację Prezesa (32/2019). Warunki obejmowały znaczące obniżenie ceny, pogłębienie mechanizmu dzielenia ryzyka o zwrot kosztów w przypadku pogorszenia stanu klinicznego pacjenta o ≥ 2 pkt w skali ML CLN2 oraz dodatkowe monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii.

Aktualnie u pacjentów z CLN2 finansowane jest jedynie leczenie objawowe, ukierunkowane na łagodzenie symptomów oraz poprawę jakości życia, nie wpływające na zahamowanie postępu choroby.

Zgodnie z wytycznymi, we wnioskowanym wskazaniu zaleca się stosowanie cerliponazy alfa (CER) jako jedynej terapii przyczynowej u odpowiednio zakwalifikowanych pacjentów (Sampaio 2023) oraz prowadzenie kompleksowego leczenia objawowego i opieki wspierającej.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji oparto na wynikach 12 badań pierwotnych i jednego przeglądu systematycznego. Cerliponaza alfa istotnie opóźnia progresję choroby oraz zmniejsza ryzyko progresji i zgonu w porównaniu z naturalnym przebiegiem CLN2, jednak dowody pochodzą z badań jednoramiennych z wykorzystaniem historycznej grupy kontrolnej, co ogranicza pewność wniosków o skuteczności. Profil bezpieczeństwa CER oceniano wyłącznie w badaniach jednoramiennych. Mimo braku zgonów związanych z leczeniem i rzadkich przerw terapii obserwowano częste zdarzenia niepożądane, zwłaszcza związane z infuzją i urządzeniem, a także m.in. gorączkę, drgawki, wymioty i nieprawidłowości w zapisie EKG.

W ocenie ekonomicznej wykazano, że stosowanie wnioskowanej interwencji względem BSC (ang. *best supportive care*), jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowane wartości ICUR znajdują się powyżej progu opłacalności.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na znaczny wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 69,37 mln PLN w I roku refundacji i 142,53 mln PLN w II roku refundacji.

Uwzględniając wyniki przeprowadzonych analiz, szczególnie istotność problemu zdrowotnego, fakt, że oceniana interwencja stanowi jedyną dostępną opcję leczenia przyczynowego, potencjalnie wysoką skuteczność kliniczną i korzystny profil bezpieczeństwa oraz pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości,

a jednocześnie mając na uwadze szacowany wysoki wpływ refundacji na budżet płatnika publicznego, Prezes Agencji rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Brineura na warunkach określonych w sentencji.

Problem zdrowotny

Lipofuscynoza neuronalna typu 2 (CLN2, ang. *late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis type 2*), 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 patogenezie odgrywa rolę nadmierne spichrzenie ceroidu i lipofuscyny w lizosomach. Stanowią jedną z najczęstszych uwarunkowanych genetycznie chorób metabolicznych układu nerwowego w wieku dziecięcym.

CLN2 początkowo objawia się napadami padaczkowymi (najczęściej uogólnionymi toniczno-klonicznymi ok. 3 r.ż.), które z czasem zmieniają charakter i u starszych dzieci przyjmują głównie postać napadów mioklonicznych. Chorobie towarzyszy zahamowanie rozwoju psychoruchowego, poprzedzone zaburzeniami emocjonalnymi (nadpobudliwość, drażliwość). Dochodzi do gwałtownej utraty wcześniej nabytych umiejętności, w tym zaniku mowy (4–5 r.ż.).

W wieku 3–4 lat pojawia się ataksja (zaburzenia koordynacji i równowagi), a około 4–5 lat dzieci tracą zdolność samodzielnego chodzenia. Równolegle rozwijają się zaburzenia widzenia prowadzące do ślepoty (5–6 r.ż.). W ich następstwie u dzieci występują trudności w nawiązywaniu kontaktów społecznych, negatywizm oraz wycofywanie się z relacji z rówieśnikami, co wraz z postępującym zanikiem mowy może przypominać cechy zachowań ze spektrum autyzmu.

Choroba postępuje szybko, dzieci całkowicie tracą mowę i zdolność poruszania się, stając się zależne od opiekunów. Rokowanie jest niepomyślne: większość pacjentów umiera przed okresem dojrzewania (8–12 lat).

Odnalezione dane epidemiologiczne dotyczące CLN2 wskazują, że wartość wskaźnika zapadalności wynosi 0,15–0,9 na 100 000 żywych urodzeń, natomiast wartość chorobowości wynosi 0,6–0,7 na 1 000 000 żywych urodzeń dla różnych krajów europejskich (Portugalia, Wielka Brytania, Niemcy, Szwecja).

Dane NFZ wskazują, że liczba pacjentów z rozpoznaniem E75.4 (obejmującym różne typy lipofuscynoz, nie tylko CLN2) w latach 2024–2025 wynosiła 40 osób rocznie.

Szacunki ekspertów dotyczące populacji chorych na CLN2 wskazują najczęściej na kilkanaście do kilkudziesięciu pacjentów. Liczbę pacjentów leczonych w Polsce ocenia się na około 7–10, natomiast całkowitą liczbę chorych, obejmującą również osoby leczone za granicą, szacuje się na około 20–40 osób. Z powodu braku krajowych rejestrów, szacunki te obarczone są niepewnością.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Brineura (cerliponaza alfa), roztwór do infuzji, 150 mg/5 ml, 2 fiolki, GTIN: 05391524461541, proponowana cena zbytu netto: [REDACTED];

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w ramach nowego programu lekowego: „Leczenie pacjentów z lipofuscynozą neuronalną typu 2 (ICD-10: E75.4)”, w ramach nowej grupy limitowej.

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca jako komparatory dla ocenianej technologii wskazał BSC, rozumiane jako leczenie objawowe i wspomagające. W populacji pacjentów z CLN2 obejmuje ono m.in. farmakoterapię przeciwpadaczkową, przeciwbólową i zmniejszającą zaburzenia napięcia mięśniowego, a także – w zależności od potrzeb – postępowanie wspierające w zakresie zaburzeń oddechowych, odżywiania, snu oraz funkcjonowania psychicznego.

Wybór uznaje się za zasadny ze względu na brak alternatywnych technologii finansowanych w Polsce w leczeniu CLN2, a oceniana interwencja stanowi jedyną dostępną opcję leczenia przyczynowego.

Opis wnioskowanego świadczenia

Cerliponaza alfa to rekombinowana forma ludzkiej tripeptydylopeptydazy 1 (rhTPP1), będąca nieaktywnym proenzymem aktywowanym w lizosomach. Jest wychwytywana przez komórki docelowe i transportowana do lizosomów przez receptor mannozo-6-fosforanu, co umożliwia jej aktywację.

Po aktywacji enzym (rhTPP1) odszczepia tripeptydy z N-końca białek. Niedobór TPP1 prowadzi do choroby CLN2, powodującej neurodegenerację, utratę funkcji neurologicznych i zgon w dzieciństwie.

Produkt leczniczy Brineura podaje się do płynu mózgowo-rdzeniowego przez infuzję za pomocą wszczepionego chirurgicznie zbiornika i cewnika (urządzenie podające do komory mózgowej). Lek może być podawany wyłącznie przez odpowiednio przeszkolony personel medyczny, znający techniki podawania leków do komory mózgowej, w placówkach opieki medycznej.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt leczniczy Brineura jest wskazany do leczenia ceroidolipofuscynozy neuronalnej typu 2 (CLN2), choroby znanej również jako niedobór tripeptydylo-peptydazy 1 (TPP1).

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zawężone w stosunku do wskazania rejestracyjnego kryteriami włączenia i wykluczenia określonymi w programie lekowym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono pierwotnych badań klinicznych z randomizacją. Do analizy klinicznej Wnioskodawcy włączono:

- 2 badania eksperymentalne jednoramienne: 190-203 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 MAA, 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, jednoośrodkowe bez grupy kontrolnej: Fote 2026, Spauli 2024, Whiteley 2026;
- badanie wtórne Oliveira 2026.

Skuteczność

Przeżycie

W badaniu 190-201/202 nie odnotowano zgonów w grupie leczonej CER. Mediana wieku zgonu w historycznej grupie kontrolnej wynosiła 10,4 lat. Ryzyko zgonu było istotnie statystycznie (IS) niższe w grupie leczonej względem historycznej grupy kontrolnej [HR = 0,04 (95% CI: 0,00–0,30)] po 289 tygodniach obserwacji.

Mediana czasu do zgonu w grupie nieleczonej wynosiła 313 tygodni, natomiast w grupie leczonej CER nie została osiągnięta.

Progresja

Zastosowanie CER istotnie zmniejsza ryzyko trwałej progresji CLN2 (o 91% vs. BSC po 169 tyg. w badaniu 190-203), co potwierdzono także w innych badaniach (190-201/202, MAA, Schulz 2025) i okresach obserwacji.

Leczenie znacząco wydłuża czas do progresji – mediana nie została osiągnięta (badanie 190-203, vs. 103 tyg. w kontroli) lub była kilkukrotnie dłuższa (badanie 190-201/202: 272 vs. 51 tyg., ~5,3×). Obserwację tę potwierdzono też w badaniu RWE (MAA), gdzie mediana czasu do wystąpienia trwałej progresji choroby wyniosła 32,87 mies. w grupie CER vs. 9,62 mies. w historycznej grupie kontrolnej.

Odsetek chorych bez progresji był wyraźnie wyższy przy CER (badanie 190-201/202: 47% vs. 6%).

Efekt ten obejmował wszystkie grupy wiekowe (badanie 190-203 – znamienne statystycznie spowolnienie progresji), przy czym lepsze wyniki obserwowano u pacjentów rozpoczynających leczenie wcześniej. W analizach podgrup (badanie 190-203) również wykazano opóźnienie progresji, a u najmłodszych pacjentów (<2 r.ż.) nie odnotowano pogorszenia 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. i 17,3 mies.

Najmniejsze pogorszenie w grupie CER w badaniu 190-201/202 obserwowano w domenie funkcji językowych (-0,6 pkt. vs. -2,3 pkt. w grupie BSC), a największe pogorszenie w domenie funkcji wzrokowych (-1,4 pkt. vs. -2,3 pkt. w grupie BSC), choć niższe niż w grupie BSC. Z kolei w domenie 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 Spaul 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 hipokinezy. Różnice pomiędzy analizowanymi krzywymi czasu do zdarzenia były istotne statystycznie.

Jakość życia

Dane dotyczące jakości życia zebrano tylko dla chorych leczonych CER w badaniu 190-201/202. Odnotowano początkową poprawę w skali CLN2-QoL (średnio +10,9% po 48 tyg.), natomiast po 289 tyg. obserwacji obserwowano niewielkie pogorszenie. Leczenie wiązało się z wyraźną poprawą w zakresie napadów padaczkowych (po 289 tyg.: +12,5 pkt. względem wartości początkowej), przy jednoczesnym pogorszeniu w części domen (żywienie bez gastrostomii, sen, zachowanie, codzienne czynności; największe w zakresie codziennych czynności: -18,2 pkt., najmniejsze w zakresie zachowania: -1,8 pkt.).

W skali PedsQL po 289 tyg. stwierdzono ogólne pogorszenie jakości życia (-15 pkt.), szczególnie w domenie fizycznej (-29,6 pkt.), społecznej (-10,6 pkt.) i funkcjonowania w szkole (-16,4 pkt.), przy jednoczesnej poprawie w funkcjonowaniu emocjonalnym. W ocenie funkcjonowania rodziny obserwowano niewielkie pogorszenie w domenach fizycznej, społecznej i poznawczej oraz poprawę w zakresie emocji i komunikacji.

W badaniu MAA (do 42 mies. obserwacji) odnotowano niewielkie zmiany: poprawę w PedsQL (+0,14) i EQ-5D-5L (+0,024) oraz pogorszenie w CLN2-QoL (-2,87 względem wartości początkowych); różnice nie były istotne statystycznie.

Przegląd systematyczny (Oliveira 2026)

Wyniki PS obejmującego 31 dzieci z CLN2 z 2 badań obserwacyjnych wskazują na korzyści leczenia cerliponazą alfa, głównie w zakresie stabilizacji przebiegu choroby (funkcje motoryczne i językowe), przy jednoczesnym występowaniu działań niepożądanych. Średni wynik CRS na początku wynosił 3,47, a na końcu obserwacji 24% chorych osiągnęło 0-1 pkt. Notowano m.in. napady toniczno-kloniczne (41%), gorączkę (60%), nadwrażliwość (82,6%), reakcje związane z infuzją (18,3%) i rzadko anafilaksję (3%). Wyniki cechowała istotna heterogeniczność. Ograniczenia obejmują brak grupy kontrolnej i małą liczebność próby, co utrudnia jednoznaczne przypisanie efektów leczenia.

Bezpieczeństwo

Po 169 tygodniach w badaniu 190-203 oraz po 289 tygodniach w badaniach 190-201/202 nie odnotowano zgonów ani zdarzeń niepożądanych (AEs) prowadzących do modyfikacji lub przerwania terapii. Najczęstsze ciężkie AEs obejmowały gorączkę, reakcje nadwrażliwości, zakażenia związane z urządzeniem, [redacted] oraz zakażenia górnych dróg oddechowych, natomiast wśród AEs związanych z badanym lekiem dominowały: gorączka, reakcje związane z infuzją, reakcja anafilaktyczna, [redacted], pleocytoza, wymioty i nudności.

Ciężkie AEs rzadziej obserwowano u dzieci ≤ 3 lat, jednak w tej grupie częściej i bardziej nasilone były reakcje nadwrażliwości oraz gorączka; dodatkowo AEs sercowo-naczyniowe wystąpiły u 29,2% chorych leczonych CER.

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

Ograniczenia

Do głównych ograniczeń analizy klinicznej należą: brak badań z równoczesną grupą kontrolną i oparcie porównań wyłącznie na danych historycznych; brak możliwości przeprowadzenia porównawczej analizy bezpieczeństwa (wnioski oparte na badaniach jednoramiennych); niewielka liczebność analizowanych populacji (14–48 pacjentów); brak szczegółowych informacji dotyczących stosowanego BSC; wykorzystanie części danych niepublikowanych; heterogeniczność populacji pod względem wieku, a także zastosowanie zmodyfikowanej skali ML CLN2 w grupie leczonej względem oryginalnej skali hamburskiej stosowanej w ocenie grupy historycznej, co może ograniczać bezpośrednią porównywalność wyników.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA) porównując cerliponazę alfa z najlepszą terapią wspomagającą (BSC, ang. best supportive care). Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ i wspólnej. Przyjęto dożywotni horyzont czasowy ().

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie CER w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR wynosi 2 117 084 PLN/QALY z perspektywy NFZ oraz 2 118 569 PLN/QALY z perspektywy wspólnej. Wartości ICUR znajdują się powyżej progu opłacalności (244 821 PLN/QALY).

Ceny progowe ocenianego produktu leczniczego wynoszą z perspektywy NFZ, a z perspektywy wspólnej i są od wnioskowanej CZN.

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy ekonomicznej to: przyjęte założenia dotyczące modelowania przeżycia chorych oraz skuteczności leczenia wykraczające poza horyzont okresu obserwacji w badaniach (skrócenie horyzontu czasowego do 20 lat powoduje); niepewność założeń dotyczących przyjętego odsetka pacjentów doświadczających wczesnej stabilizacji, a następnie opóźnionej progresji; przyjęte przez wnioskodawcę założenia nie odpowiadają w pełni zapisom proponowanego programu lekowego w zakresie m.in. wykluczenia pacjentów z leczenia czy wieku kwalifikacji. Ograniczenia te zostały szczegółowo omówione w analizie weryfikacyjnej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2026 r. poz. 253)

W opinii Agencji w związku z brakiem refundowanych technologii alternatywnych w analizowanym wskazaniu nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i wspólnej.

Oszacowano liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na pacjentów w I roku oraz pacjentów w II roku.

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że objęcie refundacją leku Brineura spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o:

- ok. 69,37 (min. 62,54; maks. 73,06) mln PLN w I roku refundacji;
- ok. 142,53 (min. 129,00; maks. 149,69) mln PLN w II roku refundacji;

natomiast z perspektywy wspólnej wzrost wydatków o:

- ok. 69,36 (min. 62,54; maks. 73,05) mln PLN w I roku refundacji;
- ok. 142,52 (min. 128,99; maks. 149,68) mln PLN w II roku refundacji.

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji wnioskowanego produktu leczniczego wynosi: w I roku i w II roku analizy.

Ograniczenia

Do głównych ograniczeń analizy wpływu na budżet należy niepewność związana z oszacowaniem liczebności populacji docelowej, wynikająca z braku ogólnodostępnych krajowych rejestrów obejmujących chorych z CLN2 oraz z faktu, że część pacjentów podjęła leczenie poza granicami Polski.

Przyjęcie scenariusza uwzględniającego alternatywne źródło oszacowania liczebności obecnej populacji docelowej i nowo zdiagnozowanych chorych (tj. badanie ankietowe lub dane literaturowe), skutkuje szacowanych wydatków inkrementalnych w zależności od wariantu analizy od ok. do w I roku oraz w II roku refundacji.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do programu lekowego

Uwagi do programu lekowego zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

W opinii Agencji należy zwrócić uwagę na nieprecyzyjność zapisów programu lekowego, szczególnie w zakresie kryteriów wyłączenia, tj. potrzebę doprecyzowania zasad oceny progresji (mając na uwadze postępujący, nawet pomimo wdrożonego leczenia, charakter choroby), zwłaszcza u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby oraz zdefiniowania „znaczonej progresji choroby”.

Eksperti wskazują na ograniczenia stosowania skali CLN2 ML jako jedyne narzędzia oceny progresji choroby i skuteczności leczenia. Zwrócono uwagę na jej ogólny charakter oraz potrzebę uzupełnienia monitorowania o dodatkowe miary kliniczne (np. skale lepiej odzwierciedlające jakość życia), a także na zasadność odniesienia kryterium odpowiedzi na leczenie do spowolnienia progresji choroby, a nie wyłącznie jej zatrzymania.

Zlecenie MZ zawierało dodatkową prośbę o przeanalizowanie zasadności dodania kryterium kwalifikacji: „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 wyłączenia.

Wnioskodawca oraz przedstawiciel organizacji pacjenckiej wskazują na ograniczenia skali CLN2 ML i brak zasadności stosowania sztywnego progu ≥ 3 punktów, podkreślając możliwość uzyskiwania korzyści klinicznych także u pacjentów w bardziej zaawansowanych stadiach choroby oraz potrzebę indywidualizacji decyzji terapeutycznych.

Ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni nie są zgodni w tej kwestii – wskazywane są zarówno argumenty przeciwko wprowadzaniu takiego kryterium, związane z jego pochodzeniem z badania rejestracyjnego oraz ryzykiem wykluczenia części pacjentów (w tym najmłodszych lub z niską punktacją wyjściową), jak i argumenty przemawiające za jego zastosowaniem, odnoszące się do potencjalnie niższej skuteczności leczenia u chorych z bardzo niską punktacją wyjściową oraz potrzeby spójnej oceny funkcji motorycznych i językowych.

Jednocześnie wytyczne kliniczne Sampaio 2023 oraz kanadyjska rekomendacja refundacyjna CADTH 2019 uwzględniają kryteria punktowe w skali CLN2 ML (w tym próg ≥ 3 punktów łącznie), podczas gdy pozostałe rekomendacje refundacyjne oraz zapisy ChPL Brineura nie określają progów punktowych do kwalifikacji do leczenia. W ChPL wskazano, że dane dotyczące pacjentów z zaawansowaną progresją choroby w momencie rozpoczęcia leczenia są ograniczone, a początkowy wynik w skali ML pacjentów włączanych do badań klinicznych mieścił się w zakresie od 1 do 6 punktów.

W związku z powyższym zasadne wydaje się niewprowadzanie sztywnego progu kwalifikacji ≥ 3 punktów w skali CLN2 ML jako warunku udziału w programie lekowym, lecz oparcie decyzji o włączeniu do leczenia na całościowej ocenie stanu pacjenta oraz indywidualnym bilansie korzyści i ryzyka.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 3 dokumenty zawierające wytyczne kliniczne opracowane w oparciu o konsensus ekspertów: Sampaio 2023, Mole 2021 oraz Williams 2017.

Zgodnie z wytycznymi Sampaio 2023 i Mole 2021 cerliponaza alfa stanowi jedyną dostępną terapię przyczynową lipofuscynozy neuronalnej typu 2 i powinna być stosowana u odpowiednio zakwalifikowanych pacjentów. Wytyczne Sampaio 2023 wskazują, że leczenie jest przeznaczone dla chorych w wieku ≥ 3 lat z wynikiem ≥ 3 punktów w skali ML CLN2, podkreślając brak dowodów skuteczności u pacjentów z wynikiem < 3 punktów oraz niepewne korzyści w zaawansowanych stadiach choroby. Zaznaczono również możliwość włączenia terapii u pacjentów bezobjawowych

z potwierdzonym rozpoznaniem CLN2, choć nie było możliwe określenie optymalnego momentu rozpoczęcia leczenia.

Starsze wytyczne Williams 2017 nie uwzględniają tej terapii, wskazując jedynie na trwające badania nad terapiami modyfikującymi przebieg choroby.

Wszystkie wytyczne podkreślają kluczową rolę leczenia objawowego i opieki wielodyscyplinarnej, obejmującej m.in. leczenie przeciwpadaczkowe, terapię zaburzeń ruchowych oraz wsparcie żywieniowe, oddechowe i paliatywne.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych: (francuską HAS 2024, szkocką SMC 2023, australijską PBAC 2023, niemiecką GBA 2022) 1 pozytywną warunkowo (kanadyjską CADTH/CDA-AMC 2019) oraz 1 negatywną (brytyjską NICE 2026).

W rekomendacjach podkreśla się, że CER poprawia funkcje motoryczne oraz językowe i spowalnia progresję choroby w porównaniu ze standardową terapią, przy jednoczesnym wskazaniu na wysoką cenę leku.

Kanadyjska Agencja CADTH w 2019 r. wydała rekomendację pozytywną warunkową, uzależniając refundację od spełnienia przez pacjentów określonych kryteriów włączenia (m.in. potwierdzonej diagnozy CLN2 na podstawie aktywności enzymu TPP1 i analizy genotypu CLN2, uzyskania ≥ 1 punktu w każdej z domen funkcji motorycznych i językowych oraz ≥ 3 punktów łącznie w tych domenach w skali oceny klinicznej CLN2), a także od obniżenia ceny. W uzasadnieniu odwołano się do wyników badań wskazujących na istotne zmniejszenie pogorszenia w skali ML CLN2 względem danych historycznych u pacjentów leczonych CER.

NICE 2026 wydał rekomendację negatywną ze względu na niespełnienie kryteriów opłacalności, mimo uznania, że cerliponaza alfa spowalnia postęp CLN2 i w opinii ekspertów jest przełomowym lekiem, jednak brakuje dowodów na jej działanie w dłuższej perspektywie.

HAS 2024 ocenia lek jako zapewniający umiarkowaną dodatkową wartość kliniczną, PBAC 2023 rekomenduje kontynuację finansowania z potrzebą rewizji ceny, natomiast G-BA 2022 potwierdza klinicznie istotną dodatkową korzyść w zakresie śmiertelności oraz funkcji motorycznych i językowych.

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, że planowana jest ponowna ocena w maju 2027 r.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Brineura jest finansowany w 11 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 3.03.2026 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.2738.2025.12.DGO), dotyczącego przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Brineura (cerliponaza alfa) w ramach nowego programu lekowego „Leczenie pacjentów z lipofuscynozą neuronalną typu 2 (ICD 10: E75.4)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2026 r. poz. 907, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 80/2026 z dnia 29 czerwca 2026 r.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 80/2026 z dnia 29 czerwca 2026 w sprawie oceny leku Brineura (cerliponaza alfa) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z lipofuscynozą neuronalną typu 2 (ICD 10: E75.4)”.
2. Wniosek o objęcie refundacją 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: 19.06.2026.