



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

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Brineura (cerliponasum alfa), roztwór do infuzji, 150 mg/5 ml, 2 fiolek, GTIN: 05391524461541, w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z lipofuscynozą neuronalną typu 2 (ICD 10: E75.4)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem znacznego obniżenia ceny i zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka, pozwalającego na zbliżenie ICUR do ustawowego progu efektywności kosztowej.

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

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 zawęża populację włączaną do programu lekowego (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 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.

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 patogenezie odgrywa rolę nadmierne spichrzanie ceroidu i lipofuscyny w lizosomach. Stanowią jedną z najczęstszych uwarunkowanych genetycznie chorób metabolicznych układu nerwowego w wieku dziecięcym.

Cerliponaza alfa jest rekombinowaną formą ludzkiej tripeptydylopeptydazy 1 (rhTPP1). To proteolityczny, nieaktywny proenzym (zymogen), który jest aktywowany w lizosomie. Cerliponaza jest pobierana przez komórki docelowe i przenoszona do lizosomów przez niezależny od kationu receptor mannozo-6-fosforanu (Ci-MPR). Profil glikozylacji cerliponazy alfa powoduje spójny wychwyt komórkowy i skierowanie do lizosomu w celu aktywacji. Aktywowany enzym proteolityczny (rhTPP1) rozszczepia tripeptydy z N-końca docelowego białka bez określonej swoistości substratowej. Nieodpowiednie stężenie TPP1 powoduje chorobę CLN2.

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 niezborności 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.

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).

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).

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).

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. Rekomendacja Prezesa (REK 32/2019 z dnia 14 maja 2019 r. do zlecenia 46/20191) pokrywała się ze stanowiskiem Rady Przejrzystości.

Dowody naukowe

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.

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 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).

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 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), aczkolwiek 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 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 domenie codziennych czynności -18,2 punktów, natomiast najmniejszą różnicę zaobserwowano w domenie 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 nieznacznemu 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.

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], [REDAKTOWANE], pleozytoza, 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. Żadne ze zdarzeń niepożądanych nie zostało określone jako ciężkie, a ich stopień nasilenia wynosił 1. lub 2. Do najczęściej występujących zdarzeń należały: bradykardia (cztery zdarzenia), niedociśnienie (cztery zdarzenia) i krwihak (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.

Wytyczne kliniczne

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 wymieniają leki przeciwpadaczkowe. Leczenie objawowe obejmuje leczenie zaburzeń snu, zachowania, oddychania oraz opieki żywieniowej.

Problem ekonomiczny

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

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 .

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.

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: ;

- z perspektywy wspólnej: [REDAKOWANE].

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

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

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

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w wariantcie 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 wariantcie minimalnym, jak i maksymalnym na spadek wydatków płatnika ma przyjęcie scenariusza uwzględniającego alternatywne źródło oszacowania liczebności obecnej populacji docelowej i nowo zdiagnozowanych chorych (tj. badanie ankietowe lub dane literaturowe).

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.

Rekomendacje refundacyjne

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. 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 w zakresie śmiertelności oraz funkcji motorycznych i językowych w porównaniu ze standardowym leczeniem (dane historyczne).

Główne argumenty decyzji

- Niezaspokojona potrzeba medyczna;
- Konieczność podjęcia wczesnej interwencji;
- Niska jakość badań klinicznych i brak danych odległych;

- *Technologia nie jest efektywna kosztowo i wiąże się z wysokim poziomem wydatków płatnika publicznego;*
- *Pozytywne rekomendacje refundacyjne w wielu krajach europejskich.*

Uwagi Rady:

- *Konieczne jest dalsze monitorowanie wyników terapii.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 1461), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OTOW.4131.2.2026 „Wniosek o objęcie refundacją leku Brineura (cerliponaza alfa) w ramach nowego programu lekowego: »Leczenie pacjentów z lipofuscynozą neuronalną typu 2 (ICD-10: E75.4)«”, data ukończenia: 19 czerwca 2026 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy BioMarin International Limited.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (BioMarin International Limited) 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 2022r., 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 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.).

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

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