



Rekomendacja nr 140/2013

z dnia 14 października 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Xenbilox (kwas chenodeoksycholowy) we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgniasta

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Xenbilox (kwas chenodeoksycholowy) we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgniasta.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji przechylając się do Stanowskiej rady Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Xenbilox (kwas chenodeoksycholowy) we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgniasta.

Żółtakowatość mózgowo-ścięgniasta należy do chorób ultraradkich. Nie odnaleziono badań klinicznych oceniających skuteczność kwasu chenodeoksycholowego w ocenianym wskazaniu. Zgodnie z dostępnymi publikacjami, stanowiącymi opisy przypadków, podawanie leku wpływa na stabilizację choroby. Najwyższa skuteczność leczenia uzyskiwana jest przy zastosowaniu terapii złożonej (kwas chenodeoksycholowy +statyna). Wyższą skuteczność terapii można oczekiwać u pacjentów pediatrycznych, u których leczenie rozpoczęto wcześniej, przed pojawieniem się objawów choroby.

Przedmiot wniosku

Aktualnie produkt leczniczy Xenbilox (kwas chenodeoksycholowy) nie jest zarejestrowany w Polsce i nie znajduje się na listach refundacyjnych. Oceniany produkt leczniczy nie jest również zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA).

Produkt może być sprowadzany z zagranicy, jeżeli jego zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne, tj. na podstawie zapotrzebowania wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Minister Zdrowia może wydać zgodę na refundację sprowadzanego leku na podstawie art. 39 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.



Problem zdrowotny

Żółtakowatość mózgowo-ścięgnista zwana jest również w polskiej literaturze ksantomatozą mózgowo-rdzeniową lub zespołem Bogaerta-Scherera-Epsteina jest rzadką chorobą o podłożu genetycznym, dziedziczną autosomalnie recesywnie. W wyniku deficytu enzymu (27 – hydroksylazy sterolu) spichrzany jest dihydrocholesterol (cholestanol) i cholesterol. Szacuje się, iż choroba występuje u 1 osoby na 50 000 mieszkańców, ponad 300 pacjentów zostało do tej pory zdiagnozowanych na świecie. Śmierć następuje zwykle w 4-6 dekadzie życia i powodowana jest przez zaburzenia neurologiczne lub zawał serca.

W chorobie spastyczność i ataksja są nasilone i postępujące. Współistnieją zaburzenia mowy. Mogą wystąpić także neuropatia z zanikiem dystalnych mięśni, zaburzenia czucia i objaw Babińskiego. W końcu rozwija się porażenie rzekomoopuszkowe. Pacjenci z chorobą spichrzania cholestanolu wykazują często zaburzenia rozwoju umysłowego o wczesnym początku.

Leczeniem z wyboru jest podawanie kwasu chenodeoksycholowego (CDCA) jako terapii zastępczej. Jeżeli niemożliwe jest uzyskanie kontroli choroby w monoterapii CDCA, do leczenia można włączyć inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-CoA (HMG-CoA).

Przybliżona liczebność populacji z żółtakowatością mózgowo-rdzeniową oszacowana na podstawie danych epidemiologicznych oraz danych dotyczących liczebności ludności w Polsce może wynosić około 39-350 pacjentów. Natomiast w 2012 r. i 2013 r. wnioski złożone o sprowadzenie leku w ramach importu docelowego dotyczyły leczenia 3 pacjentów (unikalnych peseli).

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Xenbilox (grupa farmakoterapeutyczna: Leki zawierające kwasy żółciowe, kod ATC: A05 AA01) zawiera substancję czynną kwas chenodeoksycholowy.

Kwas chenodeoksycholowy jest kwasem żółciowym produkowanym w wątrobie. Obniża on wysokie stężenie cholesterolu w żółci u chorych na kamice żółciową, a to z kolei powoduje powolne rozpuszczanie się kamieni cholesterolowych. Kwas chenodeoksycholowy szybko wchłania się w jelicie cienkim. W wątrobie łączy się z glicyną i tauryną i jest wydzielany do żółci. W jelicie pod wpływem flory bakteryjnej jest metabolizowany do kwasu lithocholowego, który jest częściowo wydalany z kałem, a częściowo ponownie wchłaniany i metabolizowany w wątrobie. Powstająca nietoksyczna pochodna siarczanowa jest następnie szybko wydalana z kałem.

Wskazany jest w leczeniu kamicy żółciowej u osób ze sprawnym czynnościowo pęcherzykiem żółciowym, gdy średnica kamieni nie przekracza 15 mm, jeśli występują przeciwwskazania do zabiegu chirurgicznego.

Leki generyczne zawierające kwas chenodeoksycholowy to: Aylehning (Tajwan), Chebill, Chelobil, Chendol, Chenix, Chenodiol 250 mg, Chenocolic, Chenodex, Chenofalk (Niemcy, Izrael, Luksemburg, Holandia, Turcja), Chenonine (Tajwan), Chenossil, Chino (Japonia), Cholit-Chenosan, Fluibil, Hekbilin Quenobilan (Hiszpania), Quenocol, Regalen, Soluston, Sulisou (Tajwan), Sulisou 250 mg, Sulobil (Meksyk), Theramatic (Grecja), Xebyl (Portugalia).

Alternatywne technologie medyczne

Nie istnieją świadczenia alternatywne, przedmiotowa technologia stanowi pierwszą linię leczenia. Pozostałe terapie (statyny, afereza lipoprotein o niskiej gęstości) stosowane w ocenianym wskazaniu, stanowią terapie wspomagające pierwszą linię leczenia.

Skuteczność kliniczna

Nie odnaleziono badań klinicznych oceniających skuteczność kwasu chenodeoksycholowego w przedmiotowym wskazaniu.

Skuteczność praktyczna

Odnaleziono 15 publikacji stanowiących opisy przypadków leczenia żółtakowatości mózgowo-rdzeniowej terapią zawierającą kwas chenodeoksycholowy w monoterapii lub terapii złożonej (łącznie 34 pacjentów) oraz jedną publikację stanowiącą analizę retrospektywną 25 pacjentów (z 19 niespokrewnionych rodzin).

W analizie retrospektywnej Pilo-de-la-Fuente średnia wieku pacjentów w grupie pacjentów, którzy zmarli w trakcie badania (5 pacjentów) w momencie diagnozy wyniosła 51 lat, a oszacowane opóźnienie diagnozy wyniosło 35 lat (23-44). W grupie pacjentów żyjących średnia wieku w momencie diagnozy wyniosła 35 lat, a oszacowane opóźnienie diagnozy wyniosło średnio 15 lat (2-34). 24% pacjentów otrzymywało CDCA w monoterapii a 72% pacjentów CDCA w skojarzeniu ze statyną. Pomimo uzyskania znacznej redukcji stężenia cholestanolu w osoczu, w większości nie uzyskano istotnej klinicznie poprawy u pacjentów. U 28% pacjentów uzyskano stabilizację choroby (1 pacjent otrzymywał monoterapię CDCA, 6 pacjentów otrzymywało terapię złożoną), stan 60% pacjentów pogarszał się (5 pacjentów otrzymywał monoterapię CDCA a 9 terapię złożoną), 5 pacjentów (20%) zmarło w trakcie badania (średnia wieku 52 lata).

W większości opisów przypadków udało się osiągnąć stabilizację choroby. Najwyższą skuteczność leczenia uzyskiwano po zastosowaniu terapii złożonej (CDCA+statyna).

Wyższą skuteczność terapii uzyskiwano u pacjentów pediatrycznych, u których leczenie rozpoczęto wcześniej, przed pojawieniem się objawów choroby. U pacjentów z zaawansowanymi oznakami choroby nie uzyskano cofania się zmian ani objawów klinicznych.

Bezpieczeństwo stosowania

Główne działania niepożądane związane z podawaniem kwasu chenodeoksycholowego to: biegunka, bóle brzucha, zaparcia, świąd skóry, umiarkowane i przejściowe zwiększenie aktywności aminotransferaz. Długotrwałe stosowanie wiąże się z zwiększonym ryzykiem hepatotoksyczności kwasu chenodeoksycholowego, w związku z czym, podczas stosowania wskazane jest regularne monitorowanie czynności wątroby.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Aktualnie produkt leczniczy Xenbilox nie jest zarejestrowany w Polsce i nie znajduje się na listach refundacyjnych.

Zgodnie z informacją otrzymaną z Ministerstwa Zdrowia wniosek o zapotrzebowanie na sprowadzenie z zagranicy w ramach importu docelowego produktu Xenbilox w III kwartale 2012 r. dotyczył 5 wniosków (liczba sprowadzonych opakowań: 18 op. á 100 kaps.). łączna kwota wydanych zgód refundacyjnych wyniosła 127 240 – 136 085 PLN. W 2013 r. (II kwartał) wydano 7 zgód (36 op. á 100 kaps) na łączną kwotę 127 240 – 136 085 PLN. Wnioski złożone o sprowadzenie leku w ramach importu docelowego dotyczyły leczenia 3 pacjentów (unikalnych peseli). Cena za 1 opakowanie wyniosła ok. 3 327 - 3 913,4 zł.

Omówienie rekomendacji wydanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 5 publikacji o charakterze przeglądu literatury (Federico 2013, Medscape 2011, Moghadasian 2004, Federico 2003, Moghadasian 2002). We wszystkich publikacjach terapia kwasem chenodeoksycholowym miała charakter pierwszej linii leczenia. Pozostałe terapie (inhibitory reduktazy HMG-CoA, afereza LDL) mają charakter wspomagający terapię kwasem chenodeoksycholowym.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 05.09.2013 r. (znak: MZ-PLD-460-18536-58/AL/13), w sprawie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu Xenbilox (kwas chenodeoksycholowy) we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgniasta, na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2004 r. Nr 210, poz. 2135, z późn. zm.) i w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 213/2013 z dnia 14 października 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Xenbilox (kwas chenodeoksycholowy) we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgniasta.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 213/2013 z dnia 14 października 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Xenbilox (kwas chenodeoksycholowy) we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgniasta
2. Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Nr: AOTM-RK-431-19/2013 Xenbilox (kwas chenodeoksycholowy) kapsułki á 250 mg, we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgniasta