



Rekomendacja nr 47/2014

z dnia 10 lutego 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego: Lorenzo's Oil (dieta eliminacyjna), płyn á 500 ml we wskazaniu: adrenoleukodystrofia (X-ALD).

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (import docelowy), Lorenzo's Oil (dieta eliminacyjna), płyn á 500 ml we wskazaniu: adrenoleukodystrofia (X-ALD), u pacjentów z bezobjawową postacią choroby potwierdzoną badaniem neurologicznym i badaniem MRI.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Lorenzo's Oil (dieta eliminacyjna), płyn á 500 ml we wskazaniu adrenoleukodystrofia (X-ALD), u pacjentów z bezobjawową postacią choroby potwierdzoną badaniem neurologicznym i badaniem MRI. Powyższa rekomendacja jest zgodna ze zdaniem odrębnym złożonym przez Przewodniczącą Rady Przejrzystości.

W przypadku pacjentów bez objawów neurologicznych i bez patologicznych zmian w mózgu, badania wskazują, iż długoterminowe stosowanie oleju Lorenza może obniżyć ryzyko rozwoju nieprawidłowych zmian w mózgu i tym samym progresji choroby. U chorych z występującymi zaburzeniami neurologicznymi wpływ oleju Lorenza na postęp objawów jest nieznaczący lub w ogóle nie występuje. Różniące się postaci choroby i znaczna nieprzewidywalność jej przebiegu bardzo utrudniają wiarygodną ocenę określonych form terapii.

Jest to jedyna interwencja umożliwiająca zahamowanie progresji adrenoleukodystrofii (X-ALD).

Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Lorenzo's Oil (dieta eliminacyjna), płyn á 500 ml we wskazaniu: adrenoleukodystrofia (X-ALD). Produkt leczniczy Lorenzo's Oil (dieta eliminacyjna), płyn á 500 ml we wskazaniu: adrenoleukodystrofia (X-ALD) nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Polski, może być jednak 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 środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego na podstawie art. 39 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Problem zdrowotny

Adrenoleukodystrofia sprzężona z chromosomem X (X-ALD) jest najczęściej występującą chorobą peroksysomalną. Jest to ciężka, postępująca choroba demielinizacyjna ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, uszkadzająca również czynność nadnerczy. Choroba jest związana z mutacją w genie ABCD1, należącym do rodziny ABC, białkowych transporterów błonowych (protein ABC transporter superfamily) kodującym białko ALD, zlokalizowane w błonie peroksysomalnej. Gen ABCD1, 19 k-b, umiejscowiony jest na Xq28. Prawdopodobnie rola tego białka polega na transportowaniu bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (very long chain fatty acids, VLCFA) lub acetylo-Co-A tych kwasów (VLCFA CO-A) do wnętrza peroksysomu, gdzie ma miejsce proces beta-oksydacji. Dotychczas nie jest znany mechanizm, który prowadzi do demielinizacji, degeneracji aksonów w rdzeniu i niewydolności nadnerczy i jaka jest rola w tym procesie VLCFA.

Zależnie od występujących objawów oraz momentu ich pojawienia się, można wyróżnić 6 postaci klinicznych choroby: 1) mózgową postać dziecięcą; 2) mózgową postać młodzieńczą; 3) mózgową postać dorosłych; 4) adrenomieloneuropatię (AMN); 5) izolowaną niedoczynność kory nadnerczy (choroba Addisona); 6) postać asymptomatyczną.

Występuje również żeńska postać ALD. Chociaż u kobiet, które są nosicielkami mutacji genetycznej ALD, choroba nie dotyka mózgu, niektóre z nich przejawiają łagodne objawy chorobowe. Symptomy te najczęściej pojawiają się po 35 roku życia i pierwotnie obejmują sztywnienie, słabość i paraliż kończyn dolnych, ból w stawach oraz problemy z oddawaniem moczu.

Częstość występowania adrenoleukodystrofii szacuje się na 1-5 przypadków na 100 000 osób.

Opis wnioskowanego świadczenia

Olej Lorenza jest mieszaniną trójoleinianu (kw. olejowy C18:1;9) glicerolu (GTO) i trójjerukanu (kw. erukowy C22:1;13) glicerolu (GTE) w proporcji 4:1.

Olej Lorenza stosuje się w żywieniu dietetycznym u dzieci i dorosłych z adrenoleukodystrofią (X-ALD) lub adrenomieloneuropatią (AMN). Olej Lorenza jest zazwyczaj podawany w połączeniu z dietą ubogotłuszczową ograniczającą spożywanie kwasu cerotynowego (kwas heksakozanowy) (C26:0). Z uwagi na eliminacyjny charakter diety, może być wymagana suplementacja diety o źródło egzogennych kwasów tłuszczowych, jak olej z orzecha włoskiego.

Alternatywna technologia medyczna

Rekomendacje wskazują, że w terapii adrenoleukodystrofii stosuje się: allogeniczny przeszczep szpiku kostnego (terapia zatrzymująca progresję choroby), steroidową terapię zastępczą w przypadku dysfunkcji nadnerczy, terapię lowastatyną w celu obniżenia poziomu VLCFA w osoczu (badania wskazują, iż lowastatyna nie wpływa na poziom VLCFA C26:0 w obwodowych limfocytach i erytrocytach ani na zawartość VLCFA w frakcji lipoprotein niskiej gęstości).

Skuteczność kliniczna

Odnaleziono 4 publikacje raportujące wyniki z badań obserwacyjnych dotyczących stosowania oleju Lorenza w terapii adrenoleukodystrofii (ALD). We włączonych badaniach uczestniczyli pacjenci z różnymi postaciami adrenoleukodystrofii, w tym: objawowa ALD, adrenomieloneuropatia (AMN), adrenoneuropatia z objawami endokrynologicznymi (fenotyp choroby Addisona, AD), bezobjawowa ALD oraz żeńska postać ALD. Okres obserwacji w badaniach wyniósł od 6 miesięcy do ponad 7 lat. Ocena skuteczności we włączonych badaniach była przeprowadzana w oparciu o: parametry biochemiczne, w tym zmianę poziomu bardzo długo-łańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. very

long chain fatty acids, VLCFA); stopień progresji choroby w oparciu o wyniki badania rezonansem magnetycznym (MRI); ocenę neurologiczną; badania elektroneurograficzne oraz ocenę stopnia niepełnosprawności i upośledzenia.

Analiza odnalezionych badań wykazała, że skuteczność oleju Lorenza w terapii adrenoleukodystrofii jest ograniczona. We wszystkich badaniach, stosowanie analizowanego preparatu wiązało się z normalizacją poziomu VLCFA u pacjentów z każdą postacią choroby, jednakże zmiana ta nie miała przełożenia na poprawę kliniczną w ogólnej populacji chorych. W przypadku pacjentów z objawową postacią choroby (ALD, AMN, AD), stosowanie oleju Lorenza nie wiązało się z poprawą ich stanu, a choroba ulegała dalszej progresji.

W przypadku pacjentów bez objawów neurologicznych i bez patologicznych zmian w mózgu, badania wskazują, iż długoterminowe stosowanie oleju Lorenza może obniżyć ryzyko rozwoju nieprawidłowych zmian w mózgu i tym samym progresji choroby.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie oleju Lorenza wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia trombocytopenii. U części pacjentów stwierdzono obniżenie poziomu granulocytów i leukocytów, jednak nie wiązało się to ze zwiększeniem podatności na infekcje. Występowały również zaburzenia ze strony układu pokarmowego. Raportowane działania niepożądane nie były poważne. Wyniki badań elektrokardiograficznych i echokardiograficznych były w normie.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Brak danych.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje odnoszące się do postępowania klinicznego wskazują na potrzebę obserwacji pacjentów (płci męskiej) z adrenoleukodystrofią pod kątem wczesnego wykrycia niewydolności kory nadnerczy oraz wczesnego wykrycia mózgowej postaci ALD, której pojawienie się powinno być wskazaniem do przeprowadzenia allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Autorzy rekomendacji wskazują, iż pomimo wysokiego ryzyka zgonu związanego z zabiegiem przeszczepienia szpiku, jest to jedyna znana obecnie interwencja terapeutyczna pozwalająca na zatrzymanie procesu demielinizacji w przebiegu mózgowej formy ALD, szczególnie gdy jest przeprowadzona bardzo wcześnie (brak lub niewielkie objawy choroby demielinizacyjnej mózgu).

W przypadku pacjentów płci męskiej, u których nie zdiagnozowano choroby Addisona, rekomenduje się coroczną ocenę stanu przez endokrynologa w kierunku dysfunkcji nadnerczy i zastosowanie steroidowej terapii substytucyjnej w przypadku takiej potrzeby.

Według autorów, aktualnie nie jest dostępna skuteczna terapia modyfikująca przebieg AMN. Wyniki badań otwartych wskazują na postępowanie choroby pomimo normalizowania poziomu VLCFA związanego ze stosowaniem oleju Lorenza. Autorzy wnioskują, iż dowody wspierające stosowanie Lorenzo's Oil są słabe i nie oferują tej terapii swoim pacjentom.

Odnaleziono 1 pozytywną rekomendację dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Lorenzo's Oil – Pharmacia PMA (Nowa Zelandia)."

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 01.10.2013r. Ministra Zdrowia (znak: MZ-PLD-460-18536-61/AL/13), w sprawie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu

lecniczego we wskazaniu Lorenzo's Oil (Dieta eliminacyjna), płyn á 500 ml, we wskazaniu: adrenoleukodystrofia (X-ALD), na podstawie art. 31e ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.), i w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku 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 51/2014 z dnia 10 lutego 2014 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Lorenzo's Oil (dieta eliminacyjna), płyn á 500 ml we wskazaniu adrenoleukodystrofia (X-ALD).

Piśmiennictwo:

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 51/2014 z dnia 10 lutego 2014 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Lorenzo's Oil (dieta eliminacyjna), płyn á 500 ml we wskazaniu adrenoleukodystrofia (X-ALD).
2. Raport nr: AOTM-RK-431-7/2014, Lorenzo's Oil (Dieta eliminacyjna), płyn á 500 ml, we wskazaniu: Adrenoleukodystrofia (X-ALD), Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego, luty 2014.
3. Zdanie odrębne Przewodniczącego Rady Przejrzystości.