



Rekomendacja nr 92/2017

z dnia 29 grudnia 2017 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację leku Cholesterol Module proszek, puszka à 450 g, we wskazaniu Zespół Smitha - Lemliego - Opitza

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację leku Cholesterol Module proszek, puszka à 450 g, we wskazaniu Zespół Smitha - Lemliego - Opitza.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych.

Prezes Agencji podtrzymuje swoje stanowisko przedstawione w rekomendacji nr 61/2014 z dnia 25 lutego 2014 roku dotyczącego wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Cholesterol Module.

Analiza kliniczna charakteryzuje się ograniczeniami wynikającymi z jakości włączonych badań (badania eksperymentalne, opisy przypadków). Jednak wyniki włączonych publikacji wskazują, na możliwe korzyści stosowania cholesterolu w proszku w ocenianym wskazaniu.

Opinie ekspertów wskazują oraz odnalezione wytyczne kliniczne uznają za zasadne stosowanie wnioskowanej technologii w zespole Smitha - Lemliego - Opitza. Eksperti podkreślają, że jest to jedyna dostępna technologia umożliwiająca podawanie cholesterolu w proszku, co jest korzystniejsze, niż uzupełnianie cholesterolu poprzez dietę bogatą w cholesterol, ponieważ umożliwia precyzyjne dobranie dawki.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Cholesterol Module, proszek, puszka à 450 g, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. Zm.).

Problem zdrowotny

Zespół Smith-Lemli-Opitza (SLOZ) jest wrodzoną chorobą metaboliczną uwarunkowaną genetycznie, dziedziczną w sposób autosomalny recesywny. Powodem choroby są wysokie poziomy prekursorów cholesterolu 7-dehydrocholesterolu (DHCR7) oraz 8-dehydrocholesterolu (DHCR8) prowadzące do zaburzeń jego syntezy. Niedobór cholesterolu z kolei powoduje występowanie szeregu zaburzeń rozwojowych u płodu, a w skrajnych przypadkach nawet do jego obumarcia.



Zespół Smitha-Lemliego-Opitza charakteryzuje duża zmienność obrazu klinicznego. W zależności od zaawansowania choroby można wyróżnić:

- Postać łagodną, charakteryzującą się prawidłowym poziomem cholesterolu, na pierwszy plan wysuwają się niewielkiego stopnia nieprawidłowości w wyglądzie twarzy (małozuchwie, hyloteloryzm, opadanie powiek, małogłowie), pojedyncze wady rozwojowe jak syndaktylia 2. i 3. palca stóp, a także zaburzenia odżywiania, słaby przyrost masy ciała, umiarkowane opóźnienie rozwoju psychomotorycznego.
- Postać klasyczna charakteryzuje się dodatkowo wadami rozwojowymi narządów wewnętrznych (serca, nerek, przewodu pokarmowego) przy niskim stężeniu cholesterolu. Ponadto obserwuje się zaburzenia zachowania (cechy autystyczne, auto- i alloagresję, zaburzenia snu).
- Postać pośrednią i ciężką, w których często występują powikłania ze strony centralnego układu nerwowego i narządów wewnętrznych, zagrażające utratą życia już w okresie noworodkowym.

Pomimo tak różnorodnego obrazu klinicznego istnieją pewne cechy wspólne dla całej grupy chorych. Jest to przede wszystkim opóźnienie rozwoju psychoruchowego z towarzyszącą niepełnosprawnością intelektualną.

Na świecie choroba występuje z częstością ok. 1:20 000 do 1:60 000, jednak badania populacyjne prowadzone w Europie Środkowej, m.in. w Czechach i Słowacji, wskazują na znacznie częstsze jego występowanie (ok. 1:10 000). Przeprowadzone w Zakładzie Genetyki Medycznej Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” badania przesiewowe wykazały, że częstość nosicielstwa wszystkich mutacji wywołujących zespół SLOZ w populacji polskiej wynosi od 1 na 26 do 1 na 32, natomiast częstość homozygot - od 1 na 2 646 do 1 na 4 065. Wysoki współczynnik nosicielstwa (3,14%-3,89%) pozwala przypuszczać, SLOZ stwierdzanych w Polsce jest znacznie niższa od oczekiwanej ich liczby i pozostaje w jawnej sprzeczności z danymi uzyskanymi z badań nad częstością nosicielstwa mutacji w genie DHCR7 w populacji polskiej.

Zespół Smitha-Lemliego-Opitza jest chorobą nieuleczalną. Leczenie, którego celem jest złagodzenie objawów choroby i poprawa komfortu życia, polega głównie na rehabilitacji. Bardzo ważnym jej elementem jest gimnastyka mięśni odpowiedzialnych za żucie, ponieważ osoby cierpiące na SLOZ mają problemy z przyjmowaniem pokarmów.

Alternatywna technologia medyczna

Aktualnie w Polsce nie jest dostępna alternatywna refundowana technologia medyczna we wskazaniu wyszczególnionych w zleceniu MZ.

Eksperti, do których Agencja wystąpiła z prośbą o opinię, jako technologie obecnie stosowane w leczeniu pacjentów z SLOZ, wskazali głównie na suplementację cholesterolu (zarówno żywność o wysokiej zawartości cholesterolu, jak i suplementacja cholesterolu w postaci produktów farmaceutycznych). Dodatkowo, w szczególnych sytuacjach wskazano na możliwość zastosowania kwasów żółciowych czy świeżego mrożonego osocza. Jeden z ekspertów ponadto wskazał na simwastatynę, która jest refundowana w Polsce, jednak we wskazaniach odmiennych, niż ujęte w zleceniu MZ.

Opis wnioskowanego świadczenia

Cholesterol Module, puszka à 450 g, to środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego. Zgodnie z informacjami producenta Cholesterol Module wskazany jest w przypadku stosowania w Zespole Smith-Lemli-Opitz. Zalecany dla niemowląt, dzieci i dorosłych. Wielkość spożycia powinna być oparta na stężeniu cholesterolu i jego metabolitów w surowicy.

Większość schematów leczenia sugeruje dawki preparatu 100 mg/kg/dzień. Należy rozpuścić przepisaną ilość preparatu aż do uzyskania postaci pasty i dodać do napoju lub posiłku. 1 miarka Cholesterol Module waży około 5,9 g.

Wskazania podane przez producenta są zgodne z wnioskowanymi.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono aktualizacyjne wyszukiwanie do raportu AOTM-DS.-431-16/2013.

W ramach analizy klinicznej uwzględniono:

- 1 przegląd systematyczny
 - Svoboda 2012 – przegląd aktualnego piśmiennictwa i opinii ekspertów dotyczących leczenia zespołu SLOZ;
- 2 badania kliniczne:
 - Chan 2009 – badanie eksperymentalne, nierandomizowane; Cel badania: Ocena efektu terapii simwastatyną w kombinacji z suplementacją cholesterolu egzogenego. Liczba pacjentów: 12.
 - Lin 2005 – Cele badania: Ocena absorpcji cholesterolu w grupie 12 pacjentów z zespołem SLOZ po posiłku testowym, który zawierał izotopy cholesterolu; Ocena wpływu źródła cholesterolu (żółtko jaja vs cholesterol krystaliczny) na absorbcję cholesterolu u pacjentów z zespołem SLOZ. Liczba pacjentów: 12.
- 2 opisy przypadków:
 - Szabo 2010 – opis przypadku; pacjent otrzymywał Cholesterol Module z symwastatyną od 6 roku życia
 - Azudria 2001 – opis przypadku; pacjent otrzymywał dietę bogatocholesterolową oraz dodatkową suplementację cholesterolu oraz kwas ursodeoksycholowy.

W ramach skuteczności włączono dodatkowe badanie:

- Wassif 2017 – badanie RCT; podawano simwastatynę vs placebo lecz w obydwu grupach pacjenci suplementowali cholesterol. Liczba pacjentów: 22 z czego oceniono 20. Okres obserwacji: 26 miesięcy

Skuteczność

Poniżej przedstawiono wnioski z przeglądów, badań oraz opisów przypadków na temat skuteczności wnioskowanej technologii.

Svoboda 2012

W odnalezionym przeglądzie wskazano, że podstawowym podejściem terapeutycznym w leczeniu zespołu SLOZ jest suplementacja cholesterolu. Najbardziej powszechne formy suplementacji cholesterolu w diecie to żółtka jaja i/lub zawiesina cholesterolu, która jest dostępna jako krystaliczny proszek do rozpuszczania w oleju, wodzie lub posypywania żywności. Rzadziej, zwiększenie podaży cholesterolu, może polegać na stosowaniu diety bogatocholesterolowej z użyciem masła, śmietany i mięsa.

Chan 2009

Wyniki badania wykazały, że wskaźnik częściowej syntezy cholesterolu był niższy u pacjentów w grupie HI (high cholesterol diet) w porównaniu do grupy LO (low cholesterol diet). Autorzy wskazują, że suplementacja cholesterolu w skojarzeniu z terapią simwastatyną jest uzasadniona w leczeniu SLOZ.

Lin 2005

W badaniu Lin 2005 grupa otrzymująca cholesterol ze źródeł naturalnych (żółtka jaj) wykazała większą średnią absorpcję cholesterolu niż grupa otrzymująca cholesterol krystaliczny. Różnica ta nie była istotna statystycznie.

Szabo 2010

Podczas terapii obserwowanego pacjenta odnotowano zmniejszenie poziomu agresji, mniejsze trudności z zasypianiem i poprawę apetytu. Stwierdzono także poprawę funkcji adaptacyjnych.

Azurdia 2001

Po 6 miesiącach terapii u pacjenta odnotowano znaczącą poprawę zachowania (mniejszy poziom agresji oraz zwiększenie świadomości). Ponadto nie odnotowano efektów fotowrażliwości w okresie letnim.

Dodatkowe informacje o skuteczności

Wassif 2017

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu był stosunek DHC (dehydrocholesterolu) do całkowitego stężenia cholesterolu w osoczu. Zaobserwowano spadek stężenia dehydrocholesterolu w stosunku do całkowitego stężenia cholesterolu w osoczu u pacjentów leczonych simwastatyną. Stężenie dehydrocholesterolu zmniejszyło się z 8,9 ($\pm 8,4$) % w grupie placebo + suplementacja cholesterolu, natomiast w grupie simwastatyna + suplementacja cholesterolu: 6,1 ($\pm 5,5$) % ($p < 0,005$).

Średni miesięczny przyrost masy ciała podczas otrzymywania placebo + cholesterol oraz podczas okresu leczenia simwastatyną + cholesterol wynosił odpowiednio 0,20 ($\pm 0,16$) kg oraz 0,21 ($\pm 0,13$) kg, różnice nie były istotne statystycznie.

Średni miesięczny wzrost wysokości w grupie placebo+cholesterol i w grupie simwastatyna + cholesterol wynosił odpowiednio 0,49 ($\pm 0,23$) cm i 0,42 ($\pm 0,20$) cm, różnice nie były istotne statystycznie.

W badaniu przeprowadzono także ocenę behawioralną. Nie zaobserwowano różnic między grupami w zakresie oceny wg skali CGI-I, natomiast odnotowano znaczną poprawę wyniku w zakresie drażliwości ocenianej skalą ABC-C (obie skale dotyczą oceny wpływu interwencji farmakologicznej na zachowanie osób z zaburzeniami rozwojowymi, skala CGI-I jest oceną lekarza, natomiast kwestionariusz ABC-C jest wypełniany przez rodzica lub opiekuna).

Bezpieczeństwo

Informacje odnoszące się do bezpieczeństwa stosowanej terapii znalazły się jedynie w 2 opisach przypadków:

Szabo 2010

Połączeniu terapii simwastatyną i cholesterolu było dobrze tolerowane przez pacjenta, bez efektów ubocznych.

Azurdia 2001

Leczenie było dobrze tolerowane przez pacjenta.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Wassif 2017

W publikacji wskazano, że nie odnotowano istotnych problemów w zakresie bezpieczeństwa stosowania terapii.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ fakt, że badania włączone do analizy klinicznej stanowiły opisy przypadków i badania eksperymentalne niskiej jakości, które stanowią źródła niskiej jakości. W publikacjach oceniano niewielkie grupy pacjentów tj. od 12 do 22 w badaniu Wassif 2017.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 134 514 zł (3 x 44 838 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

W ramach oceny ekonomicznej ograniczono się do przedstawienia kosztów związanych z ocenianym produktem leczniczym.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia produkt Cholesterol Module proszek, puszka à 450 g we wskazaniu SOLZ był sprowadzany w ramach importu docelowego w latach 2016-2017.

W latach 2016-2017 średni koszt za opakowanie wahał się między 649,42 a 750,08 zł netto.

Ograniczenia analizy

W odniesieniu do kosztów ocenianego produktu leczniczego podkreślenia wymaga to, że sposób dystrybucji i tym samym sposób rozliczania, a także fakt uzyskania zgody na refundację lub jej braku, warunkują wysokość finansowania ze środków publicznych oraz alokację w budżecie płatnika publicznego kosztów związanych z nabyciem tych produktów. Tym samym brak jest pełnych danych o rzeczywistych kosztach omawianych technologii.

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. 2017 poz. 1844);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

W toku analizy otrzymano dane z MZ dotyczące importu docelowego produktu Cholesterol Module w przedmiotowym wskazaniu w latach 2016-2017. Dodatkowo uwzględniono dane z raportu AOTMiT DS.-431-16/2013.

W latach 2016-2017 roku wydano zgody na import docelowy produktu Cholesterol Module dla 7 pacjentów (19 zgód) na refundację łącznie 391 opakowań. Łączna kwota zgód na refundację wynosiła od 253 923,22 do 293 281, 28 zł netto.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono wytyczne kliniczne wydane przez Canadian Paediatric Surveillance Program (2001).

Rekomendacja ta nie odnosi się bezpośrednio do stosowania produktu Cholesterol Module. Wskazuje, że leczenie cholesterolem powoduje zmniejszenie częstości infekcji, przyspieszenie rozwoju somatycznego, poprawę snu i statystycznie znaczące zmniejszenie zachowań autystycznych. Chociaż suplementacja cholesterolu nie wydaje się zmieniać wyników rozwojowych, leczenie cholesterolem zmniejsza drażliwość, nadpobudliwość i incydenty samookaleceń i czyni pacjentów z SLOZ bardziej czujnymi, towarzyskimi i uczuciowymi.

Nie opisano dotychczas skutków ubocznych terapii cholesterolem.

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa egzogenego cholesterolu wynosi od 40 do 50 mg/kg/dobę, zwiększana w razie potrzeby do rozwoju somatycznego. Czasami chorzy wymagają dawki cholesterolu do 300 mg/kg/dzień.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 27.11.2017 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.5409.2017.3.AD), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Cholesterol Module proszek, puszka a 450 g, we wskazaniach zespół Smith-Lemli-Opitz na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 165/2017 z dnia 27 grudnia 2017 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Cholesterol Module we wskazaniu: zespół Smith – Lemli – Opitz (SLOZ)

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 165/2017 z dnia 27 grudnia 2017 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Cholesterol Module we wskazaniu: zespół Smith – Lemli – Opitz (SLOZ)
2. Raport nr OT.4311.13.2017 Cholesterol Module we wskazaniu Zespół Smitha-Lemliego-Opitza. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację.