



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Lorenzo Oil
we wskazaniu adrenoleukodystrofia

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4311.24.2018

Data ukończenia: 18 czerwca 2018 r.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADL	Adrenoleukodystrofia (ang. <i>adrenoleukodystrophy</i>)
AMN	Adrenomieloneuropatia (ang. <i>adrenomyeloneuropathy</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GTO/GTE	Mieszanin trójoleinianu (kw. olejowy C18:1;9) glicerolu (GTO) i trójerykanu (kw. erukowy C22:1;13) glicerolu (GTE)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211 z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 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.)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.)
VLCFA	bardzo długo-łańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. <i>very long chain fatty acids</i> - VLCFA),
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	2
Spis treści	3
1. Podstawowe informacje o zleceniu	4
2. Przedmiot i historia zlecenia	5
2.1. Korespondencja w sprawie	5
3. Problem zdrowotny	6
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	7
4.1. Technologia oceniana – opis	7
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	7
4.3. Alternatywne technologie	8
5. Opinie ekspertów klinicznych	9
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianego produktu leczniczego	10
6.1. Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego	10
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	10
7. Wskazanie dowodów naukowych	11
7.1. Opis metodyki	11
7.2. Opis włączonych badań	11
7.3. Wyniki	13
7.3.1. Skuteczność	13
7.3.2. Bezpieczeństwo	15
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	16
9. Kluczowe informacje i wnioski	17
10. Źródła	19
11. Załączniki	20
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	20
11.2. Diagram selekcji badań	21

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)	2018-05-18
i znak pisma zlecającego	PLD.46434.1619.2018.AP

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Lorenzo Oil, płyn butelka á 500 ml, we wskazaniu adrenoleukodystrofia; sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 29 ust. 5 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz. U z 2017 r., poz. 149 z późn. zm.).

Typ zlecenia: art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938 z późn. zm.) 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. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Analizowana technologia medyczna:

- Lorenzo Oil, płyn butelka á 500 ml

Do finansowania we wskazaniach:

- adrenoleukodystrofia
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 18.05.2018 r., PLD.46434.2407.2018.AK (data wpływu do AOTMiT 21.05.2018 r.), Minister Zdrowia 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.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- Lorenzo Oil, płyn, butelka à 500 ml

we wskazaniu:

- adrenoleukodystrofia

W oparciu o zleconą podstawę prawną oceniane środki spożywcze specjalnego przeznaczenia sprowadzane są z zagranicy w trybie art. 29a ust. 5 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz. U. z 2017 r. poz. 149, z późn. zm.) i mogą być wydawane po wniesieniu przez świadczeniobiorcę opłaty ryczałtowej, o której mowa w art. 6 ust. 2 pkt 2, za opakowanie jednostkowe, pod warunkiem wydania zgody na refundację takich produktów przez ministra właściwego do spraw zdrowia. Przepisu tego nie stosuje się jednak, jeżeli jego odpowiednik w rozumieniu ustawy o refundacji jest już wprowadzony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

3. Problem zdrowotny

Definicja

Adrenoleukodystrofia sprzężona z chromosomem X (X-ALD) jest najczęściej występującą chorobą peroksyosomalną. 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 peroksyosomalnej. Gen ABCD1, 19 k-b, umiejscowiony jest na Xq28. Prawdopodobnie rola tego białka polega na transportowaniu bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. *very long chain fatty acids*, VLCFA) lub acetylo-Co-A tych kwasów (VLCFA CO-A) do wnętrza peroksyosomu, 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.

Adrenoleukodystrofia jest genetycznie uwarunkowaną chorobą dziedziczną w sposób recesywny. 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; 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 symptomy 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.

Źródło: raport AOTM-RK-431-7-2014

Epidemiologia

ocenił, że na adrenoleukodystrofię choruje w Polsce 40 pacjentów, z czego 80% stosuje olej Lorenza. Roczną zapadalność ekspert ocenił na 1-2 przypadki. W opinii dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej, Konsultant Krajowej w dziedzinie pediatrii metabolicznej, roczna zapadalność wynosi 1 na 20 tys. urodzeń. Konsultant Wojewódzka w dziedzinie pediatrii metabolicznej, dr hab. n. med. Jolanta Wierzbowska wskazuje na kilka nowych zachorowań rocznie w Polsce (oraz na dane Orphanet 0,4/1000).

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ wraz ze zleceniem w latach 2016-2018 o refundację Lorenzo Oil wystąpiło 40 pacjentów.

Leczenie i rokowanie

Stosowanie oleju Lorenza wraz z dietą ubogotłuszczową normalizuje w okresie ok. 2 miesięcy poziom VLCFA w płynach ustrojowych. W literaturze pojawiały się sprzeczne informacje na temat skuteczności tej formy terapii. Niektórzy autorzy uważają, że prowadzenie pacjenta na oleju Lorenza w okresie bezobjawowym może opóźnić wystąpienie objawów neurologicznych choroby. W ostatnich latach donoszono o łagodzeniu objawów przez stosowanie leczenia przeciwzapalnego i immunosupresyjnego.

Od kilku lat jest również stosowany przeszczep szpiku. Na obecnym etapie doświadczeń uważa się, że przeszczep komórek macierzystych może być skuteczną metodą prowadzenia chorego z X-ALD/AMN tylko w najwcześniejszej fazie choroby, przed wystąpieniem objawów neurologicznych lub przy minimalnych zmianach demielinizacyjnych w AMN. W czystej AMN stosowanie HCT jest niewskazane. Ze względu na różnorodność fenotypów oraz dużą labilność czasową występowania pierwszych objawów są trudności z oceną skuteczności stosowania metod terapeutycznych. Bardzo duża heterogeniczność ekspresji klinicznej w X-ALD, brak możliwości przewidzenia u osób bezobjawowych rozwoju ewentualnej postaci i przebiegu choroby, czyni niemal niemożliwym wiarygodną oceną skuteczności określonej formy terapii.

Źródło: Stradomska 2010

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Technologia oceniana – opis

Tabela 1. Opis ocenianej technologii medycznej

Nazwa, postać farmaceutyczna, droga podania, moc, rodzaj i wielkość opakowania	Lorenzo Oil (mieszanina trójoleinianu glicerolu i trójerykanu glicerolu), płyn, bute ka à 500 ml, podanie doustne
Wskazania	Żywienie dietetyczne u dzieci i dorosłych z adrenoleukodystrofią (X-ALD) lub adrenomieloneuropatią (AMN)
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Ustalany indywidualnie przez lekarza lub dietetyka.

Źródło: http://www.nutricia.ie/products/view/lorenzos_oil, dostęp 8.06.2018 r.

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Wnioskowana technologia, tj. olej Lorenza sprowadzany w ramach importu docelowego, była oceniana przez AOTMiT w 2014 r. Na podstawie raportu AOTM-RK-431-7/2014 wydano negatywne stanowisko Rady Przejrzystości oraz pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT.

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości i rekomendacje

Stanowisko RP/rekomendacja Prezesa	Treść stanowiska/rekomendacja wraz z uzasadnieniem
Stanowisko RP nr 51/2014 z dnia 10 lutego 2014 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Lorenzo's Oil (dieta eliminacyjna), płyn à 500 ml we wskazaniu adrenoleukodystrofia (X-ALD)	<p>Stanowisko</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Lorenzo's Oil (dieta eliminacyjna), płyn a 500 ml we wskazaniu adrenoleukodystrofia (X-ALD).</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>U chorych z występującymi zaburzeniami neurologicznymi wpływ oleju Lorenza na postęp objawów jest nieznaczny lub w ogóle nie występuje. Dane na temat skuteczności oleju Lorenza u chorych bez objawów z ośrodkowego układu nerwowego są ograniczone i niejednoznaczne.</p> <p>Różniące się postaci choroby i znaczna nieprzewidywalność jej przebiegu bardzo utrudniają wiarygodną ocenę określonych form terapii.</p>
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 à 500 ml we wskazaniu: adrenoleukodystrofia (X-ALD)	<p>Rekomendacja</p> <p>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 à 500 ml we wskazaniu: adrenoleukodystrofia (X-ALD), u pacjentów z bezobjawową postacią choroby potwierdzoną badaniem neurologicznym i badaniem MRI.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Prezes Agencji uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Lorenzo's Oil (dieta eliminacyjna), płyn a 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 Przewodniczącego Rady Przejrzystości.</p> <p>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 nieznaczny lub w ogóle nie występuje. Różniące się postaci choroby i znaczna nieprzewidywalność jej przebiegu bardzo utrudniają wiarygodną ocenę określonych form terapii.</p> <p>Jest to jedyna interwencja umożliwiająca zahamowanie progresji adrenoleukodystrofii (X-ALD).</p>

4.3. Alternatywne technologie

W opinii ekspertów klinicznych, alternatywną technologią dla oleju Lorenzo w leczeniu adrenoleukodystrofii jest stosowanie diety niskotłuszczowej, brak leczenia (postępowanie nierekomendowane) lub HSCT.

Tabela 3. Alternatywne technologie - opinie ekspertów klinicznych

Technologie obecnie stosowane w Polsce	Najtańsza technologia stosowana w Polsce	Rekomendowana technologia
dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowa w dziedzinie pediatrii metabolicznej		
U pacjentów X-ALD, którzy kwalifikują się do HSCT, tj. generalnie z punktacją poniżej 9 punktów w skali Loesa w badaniu neuroobrazowym, powinna być przeprowadzana HSCT. Niestety wg mojej wiedzy żadne inne technologie nie są obecnie dostępne (nawet w ramach badań klinicznych nowych technologii) w Polsce.	Nie posiadam takiej wiedzy.	Brak wytycznych krajowych. Rekomendacje europejskie Brain Pathol. 2010 July; 20(4): 845-856.
[REDACTED]		
Obecnie pacjenci stosują dietę niskotłuszczową z dodatkiem Lorenzo oil, dietę zwykłą z dodatkiem Lorenzo oil lub nie stosują żadnej diety/brak terapii (wybór własny pacjenta/rodziny). IP-CZD zaleca stosowanie diety niskotłuszczowej z dodatkiem Lorenzo oil.	Dieta niskotłuszczowa – jednak wg dostępnych badań nie daje tak dobrego efektu terapeutycznego jak stosowana w połączeniu z Lorenzo oil.	Dieta niskotłuszczowa wzbogacona w Lorenzo oil w dawce około 20% energetyczności diety.
dr hab. n. med. Jolanta Wierzba Konsultant Wojewódzka w dziedzinie pediatrii metabolicznej		
U wybranych pacjentów, zwłaszcza we wczesnym okresie choroby powszechnie akceptowaną metodą terapii jest allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych układu krwiotwórczego, tacy pacjenci są już w Polsce. Stosowane są również przeszczepienia autologiczne z genetyczną modyfikacją (pierwsze doniesienia). Przy towarzyszącej (zwykle występuje) niewydolności nadnerczy- terapia hormonalna, zwykle skuteczna.	W chwili obecnej stosowanie oleju Lorenzo wydaje się być najtańszą alternatywą metodą leczenia	Allogeniczna transplantacja komórek macierzystych układu krwiotwórczego (HSCT, hematopoietic stem cell transplantation), wykonywana w Polsce; ścisła kwalifikacja do zabiegu w oparciu o stosowane i udoskonalane kryteria, autologiczna transplantacja po modyfikacji genetycznej.

5. Opinie ekspertów klinicznych

Analitycy Agencji zwrócili się do 4 ekspertów klinicznych z prośbą o opinię w przedmiotowej sprawie. Opinie ekspertów klinicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Opinie ekspertów ankietowanych przez Agencję

dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowa w dziedzinie pediatrii metabolicznej	
Argumenty za finansowaniem ocenianej technologii	Preparat Lorenzo oil jest stosowany w przypadkach adrenoleukodystrofii od wielu lat. I choć dotychczas opublikowane doniesienia z wyników badań klinicznych prowadzonych na świecie co do skuteczności tego leczenia, są niejednoznaczne, część z nich wskazuje na efektywność kliniczną terapii preparatem Lorenzo oil. Udowodniono natomiast redukcję stężenia bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych we krwi, co może mieć potencjalne znaczenie kliniczne. Dodatkowo dla pacjentów niespełniających kryteriów do przeszczepienia komórek macierzystych, olej Lorenzo jest jedyną opcją terapeutyczną.
Argumenty przeciw finansowaniu ocenianej technologii	-
Stanowisko własne	Uważam, że wnioskowana terapia powinna być refundowana, pod warunkiem zapewnienia o stosowaniu diety niskołuszczowej pod nadzorem dietetyka.
[REDAKTOWANE]	
Argumenty za finansowaniem ocenianej technologii	Stosowanie Lorenzo Oil u chorych z adrenoleukodystrofia (X-ALD) prowadzi do obniżenia stężenia VLCFA (<i>very long chain fatty AIDS</i>) w surowicy krwi. VLCFA są patogenem w X-ALD i innych chorobach peroksyzomalnych. Nie można stwierdzić, że obniżenie stężenia VLCFA w surowicy ma wpływ na przebieg kliniczny choroby, której obraz jest bardzo różnorodny.
Argumenty przeciw finansowaniu ocenianej technologii	-
Stanowisko własne	Lorenzo Oil powinien być finansowany jako uzupełnienie terapii dietetycznej X-ALD. Jest to preparat o składzie tłuszczowym umożliwiającym obniżanie stężenia kwasu C26:0 w surowicy krwi.
dr hab. n. med. Jolanta Wierzba Konsultant Wojewódzka w dziedzinie pediatrii metabolicznej	
Argumenty za finansowaniem ocenianej technologii	Doniesienia o korzystnym wpływie na obniżenie stężenia C26:0. Niewielka liczba pacjentów. Relatywnie niezbyt wysoka cena.
Argumenty przeciw finansowaniu ocenianej technologii	-
Stanowisko własne	Adrenoleukodystrofia sprzężona z chromosomem X (X-ALD) spowodowana mutacjami w genie ABCD1(Xq28) kodującym ALDP- peroksyosomalne białko transbłonowe, biorące udział w transporcie bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCFA) do peroksyosomu. W chorobie spichrzaniu ulegają przede wszystkim kwasy : cerolowy (C26:0) i lignocerynowy (24:0). Choroba ma charakter postępujący ,jej efektem jest demielinizację istoty białej, jak i niewydolność kory nadnerczy (odpowiadająca na terapię hormonalną). Choroba dziedziczy się w sposób recesywny sprzężony z płcią. Obraz kliniczny jest zmienny, chorują w większości pacjenci płci męskiej, ale spotyka się opisy osób płci żeńskiej –wówczas przebieg kliniczny jest łagodniejszy. Powszechnie uznana za skuteczną w pierwszych etapach choroby metodą leczenia jest allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych (stosowane także w Polsce), wymaga jednak ścisłych kryteriów klasyfikacji. Podejmowane są próby autologicznych przeszczepień zmodyfikowanych genetycznie komórek. W 1984 roku zarejestrowano w leczeniu choroby Olej Lorenza - mieszaninę trójoleinianu glicerolu (kwasu olejowy C18:1;9) i trójerykanu glicerolu (kwas erukowy C 22:1;13) w stosunku 4:1. Długoletnie obserwacje kliniczne oraz biochemiczne w połączeniu z badaniami obrazowymi wskazują na znaczące obniżenie stężenia długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (zwłaszcza C26.0) w surowicy chorych, nie ma jednak ostatecznych dowodów, że zatrzymuje on proces demielinizacji i skuteczność terapii jest dyskusyjna w przypadkach kiedy pojawiają się objawy neurologiczne. Jednak są pojedyncze doniesienia o wpływie opóźnienie wystąpienia objawów neurologicznych, a nawet regresja zmian widoczna w badaniu NMR mózgowia jeśli terapia była rozpoczynana bardzo wcześnie, u asymptomatycznych pacjentów (Moser 2005). Terapia stosowana jest także wówczas kiedy rozpoznanie stawiane jest dość późno, pacjent nie kwalifikuje się do przeszczepiania a progresja objawów jest znacząco rozłożona w czasie.

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianego produktu leczniczego

6.1. Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeprowadzono wyszukiwanie na stronach polskich i zagranicznych towarzystw naukowych oraz organizacji ochrony zdrowia. Przegląd uzupełniono wyszukiwaniem niesystematycznym z użyciem wyszukiwarki Google. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w dniu 7.06.2018 r. nie odnaleziono nowych rekomendacji dotyczących postępowania w adrenoleukodystrofii. Poniżej zaprezentowano omówienie rekomendacji klinicznej zamieszczonej w raporcie AOTM-RK-431-7/2014.

Engelen 2012

Rekomendacje odnoszące się do postępowania klinicznego wskazują na potrzebę obserwacji pacjentów (płci męskiej) z adrenoleukodystrofią z dwóch głównych przyczyn: wczesnego wykrycia niewydolności kory nadnerczy oraz wczesnego wykrycia mózgowej postaci ALD, której pojawienie się powinno być wskazaniem do przeprowadzenia allogenicznego przeszczepu komórek krwiotwórczych. Autorzy rekomendacji wskazują, iż pomimo wysokiego ryzyka zgonu związanego z zabiegiem przeszczepu 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 z powodu 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. W przypadku stosowania oleju Lorenzo, wyniki otwartych badań wskazują na postępowanie choroby pomimo normalizowania poziomu VLCFA związanego ze stosowaniem LO. Autorzy wnioskują, iż dowody wspierające stosowanie LO są słabe i nie oferują tej terapii swoim pacjentom.

Źródło: raport AOTM-RK-431-7/20

6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu Lorenzo Oil w ocenianym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie na stronach agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w dniu 01.06.2018 r. nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ocenianego produktu. Na stronie nowozelandzkiego PHARMAC odnaleziono jedynie informację o pozytywnej decyzji refundacyjnej w trybie przyspieszonym (ang. *Urgent Assessment*), jednak bez uzasadnienia. Zgody udzielono w ramach NPPA (ang. *Named Pharmaceutical Assessment*), czyli w ramach mechanizmu umożliwiającego dostęp do nier refundowanych leków dla indywidualnych pacjentów.

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Opis metodyki

Wyszukiwanie w w bazach Medline, Embase i Cochrane Library oraz Clinicaltrials.gov przeprowadzono w dniu 1 czerwca 2018 r. z wykorzystaniem strategii opisanych w załączniku 11. Zastosowano kwerendy dotyczące ocenianej interwencji i populacji, strategii wyszukiwania nie ograniczono pod kątem komparatorów. W celu odnalezienia prac niezidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego dokonano przeglądu piśmiennictwa publikacji. Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do opracowania:

Tabela 5. Kryteria selekcji badań do niniejszego opracowania

Parametr	Kryteria selekcji
Populacja	Pacjenci z adrenoleukodystrofią
Interwencja	Olej Lorenzo (Lorenzo's Oil)
Komparatory	Nie ograniczono
Punkty końcowe	Dowolne dotyczące oceny klinicznej (wyłączano badania raportujące jedynie surogaty) Wyłączano publikacje dotyczące wyłącznie oceny farmakodynamiki i farmakokinetyki
Typ badań	Nie włączano opisów przypadków, serii przypadków, prac poglądowych, listów do redakcji
Inne kryteria	Publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim. Wyłączano publikacje w postaci abstraktów oraz posterów konferencyjnych

7.2. Opis włączonych badań

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w bazie Clinicaltrials.gov¹, obecnie nie trwają badania dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania oleju Lorenzo w ALD, natomiast wyszukane rekordy dotyczące wcześniejszych badań wskazują, na:

- Badanie NCT02233257 - Expanded Access for Lorenzo's Oil (GTO/GTE) in Adrenoleukodystrophy. - Badanie prowadzone w ramach Expanded Access/ Compassionate Use, tj. dostęp do leku, który nie został zatwierdzony przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA); Brak udostępnionych wyników na stronie, badanie oznaczone jako dłużej nieosiągalne (ang. no longer available; rozszerzony dostęp był wcześniej możliwy dla tej interwencji, ale obecnie nie jest i nie będzie dostępny w przyszłości).
- Badanie NCT00004418 - Effect of Glycerol Trierucate on Clinical Course of Adrenoleukodystrophy. - Jednoramienne badanie otwarte; badanie zawieszono, brak wyników.
- Badanie NCT00545597 - A Phase III Trial of Lorenzo's Oil in Adrenomyeloneuropathy. - Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne; badanie przerwane, brak wyników.

Ponadto, w wyniku przeprowadzonego w dniu 01.06.2018 r. wyszukiwania baz medycznych, analitycy Agencji odnaleźli publikację Ahmed 2016. Celem tego badania była ocena wpływu podawania oleju Lorenzo na stężenie VLCFA (C26:0) w osoczu i określenie czy istnieje związek pomiędzy stężeniem kwasu erukowego w osoczu lub C26:0, a prawdopodobieństwem wystąpienia nieprawidłowości w obrazie MRI mózgu, u bezobjawowych chłopców z X-ALD. Wyniki opracowano na podstawie danych z jednoramiennego, otwartego badania dotyczącego 104 pacjentów.

Wyniki przeprowadzonej analizy, wykazały, że każdy wzrost stężenia o 1 mg/l kwasu erukowego i stężenia kwasów C26:0 w osoczu były związane odpowiednio z redukcją o 3,7% i zwiększeniem o 753% ryzyka wystąpienia nieprawidłowości w obrazie MRI; wyniki jednak nie były IS (odpowiednio: p=0,5344; p=0,1509). Autorzy analizy wskazują, że podawanie oleju Lorenzo znacząco obniża nieprawidłowo wysokie stężenie C26:0 w osoczu u pacjentów z X-ALD, jednak potrzebne są dalsze badania oceniające wpływ tego oleju na prawdopodobieństwo wystąpienia nieprawidłowości MRI mózgu.

Dodatkowo, w wyniku przeglądu bibliografii piśmiennictwa odnaleziono publikację Uziel 1991, raportującą wyniki z jednoramiennego badania, dotyczącego 20 pacjentów dotkniętych adrenoleukodystrofią sprzężoną

¹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=Lorenzo%27s+Oil&cntry=&state=&city=&dist=> (data dostępu:07.06.2018)

z chromosomem X (ALD); 6 pacjentów z poważnymi objawami choroby, 9 z łagodnymi oraz 5 os. bez objawów choroby. Pacjentom podawano olej Lorenzo (mieszanka 80% GTO/ 20% GTE w dawce 35 mg/dzień) i dietę ubogotłuszczową (okres obserwacji: od 4 do 34 miesięcy). Wyniki wykazały, że u wszystkich pacjentów stężenie VLCFA (C26:0) zmniejszyło się niemal do prawidłowych wartości. Pomimo dobrej odpowiedzi biochemicznej i braku poważniejszych działań niepożądanych terapii, nie zaobserwowano istotnych wyników dotyczących obserwacji klinicznej. U pacjenci bezobjawowych po ponad roku leczenia objawy nadal nie występowały, natomiast u pacjentów z objawami nie wykazali poprawy lub następowало pogorszenie stanu.

Wyniki tego badania potwierdzają wnioski z badań uwzględnionych w poprzednim opracowaniu Agencji z 2014 r. (van Geel 1999, Aubourg 1993), które wskazywały, że podawanie oleju Lorenzo nie wpływa istotnie na przebieg kliniczny choroby u pacjentów, u których wystąpiły już neurologiczne objawy, a także, że olej ten wykazuje jednak działanie profilaktyczne u pacjentów bezobjawowych neurologicznie, którzy mają normalny obraz rezonansu magnetycznego (MRI) (por. z Moser 2005). Szczegółowe wyniki z badań na podstawie których wydano negatywne stanowisko Rady Przejrzystości oraz pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT w 2014 r., za opracowaniem AOTM-RK-431-7-2014 poniżej:

Tabela 6. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Moser 2005	Prospektywne jednoramienne badanie Okres obserwacji: 6,9 ± 2,7 lat (zakres 0,6 – 15 lat)	Olej Lorenzo w dawce odpowiadającej 20% zalecanemu spożyciu kalorii (2-3 ml/kg/dzień)	Chłopcy (n = 89) z zdiagnozowaną, bezobjawową ALD (średni wiek 4,75 ± 4,1 lat) Obecność neurologicznych lub radiologicznych objawów mózgowej postaci ALD była a priori kryterium wykluczającym z badania	Poziom VLCFA i kwasu erukowego Ocena neurologiczna (autorska skala oceny dostarczona przez jednego z autorów) Mózgowe MRI
van Geel 1999	Prospektywne, jednoramienne, badanie otwarte Okres obserwacji: styczeń 1990 – styczeń 1995	Olej Lorenzo (mieszanka GTO/GTE w dawce odpowiadającej 20% zalecanemu spożyciu kalorii) + dieta ograniczająca spożycie nasyconych VLCFA	22 pacjentów: - 2 asymptotycznych (23,6 i 27,9 lat) - 4 fenotyp AD (mediana wieku 5,5 lat; zakres 2,9 – 31,3) - 13 AMN (mediana wieku: 43,9; zakres 30,3 – 55,2) - 3 żeńska postać choroby (mediana wieku: 52,0; zakres 50,3 – 55,6)	Stopień niepełnosprawności: - Extended Disability Status Scale (EDSS) - Barthel index Upośledzenie/zależność: - zmodyfikowana skala upośledzenia Rankin/Oxford Stężenie VLCFA w osoczu Parametry hematologiczne, funkcje nerek i wątroby Funkcje układu endokrynnego Elektroencefalografia Potencjały wywołane (somatosensoryczny, słuchowy - wywołany z pnia mózgu, wzrokowy) Neuroradiologia (MRI)
Korenke 1995	Jednoośrodkowe badanie otwarte Okres obserwacji: 6 – 34 miesiące	Olej Lorenzo w dawce odpowiadającej 20% zalecanemu spożyciu kalorii + dieta ubogotłuszczowa	Pacjenci z diagnozą adrenoleukodystrofią (n=16): - 6 adrenoleukodystrofia - 3 adrenomieloneuropatia - 2 choroba Addisona bez objawów neurologicznych - 5 asymptotyczni pacjenci bez objawów neurologicznych i endokrynologicznych	Parametry biochemiczne (VLCFA, kortyzol, aldosteron, testosteron, ACTH, LH, FSH) Potencjały wywołane Prędkość przewodnictwa nerwowego Neuroradiologia (MRI) Działania niepożądane

Aubourg 1993 Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.	Jednośrodkowe badanie otwarte Okres obserwacji: 18 – 48 miesięcy	Olej Lorenzo (średnio 1,7 +/-0,6 g/kg/dzień GTO i 0,3 +/-0,05 g/kg/dzień GTE) + dieta ubogotłuszczowa	Mężczyźni z diagnozą adrenomieloneuropatii* (n = 14), chłopcy z przedkliniczną adrenomieloneuropatią (n = 5) oraz kobiety z objawową, heterozygotyczną postacią adrenomieloneuropatii (pacjentki z mniej poważną formą adrenoleukodystrofii) (n = 5)	Zmiany poziomu VLCFA Skuteczność kliniczna: Expanded Disability Status Scale (EDSS) funkcjonalna podskala testu Multiple Sclerosis Minimal Record of Disability and Ambulation Index
--	---	---	--	---

*postać ADL o późnym początku, manifestującym się w 3-5 dekadzie życia

7.3. Wyniki

7.3.1. Skuteczność

Moser 2005

Celem prospektywnego, kohortowego badania była ocena wpływu stosowania oleju Lorenzo na progresję choroby u pacjentów z bezobjawową adrenoleukodystrofią. W badaniu analizowano dane od 89 pacjentów płci męskiej w wieku $4,75 \pm 4,1$ lat (średnia \pm SD), których prowadzono przez okres $6,9 \pm 2,7$ lat (średnia \pm SD). Ocenę wyników przeprowadzono w oparciu o pomiar poziomu VLCFA i kwasu erukowego oraz oceny neurologicznej (autorska skala) i wyników badania MRI.

Tabela 7. Ogólne wyniki kliniczne dla 89 pacjentów

Wynik/punkt końcowy	N (%)
Żyjący	81 (91)
Zgon	8 (9)
Prawidłowe wyniki oceny neurologicznej i badania MRI	66 (74)
Nieprawidłowe wyniki badania MRI, prawidłowe wyniki oceny neurologicznej	13 (15)
Nieprawidłowe wyniki badania MRI i oceny neurologicznej*	8 (9)

*brak wyników MRI dla dwóch pacjentów, u których rozwinęły się nieprawidłowości neurologiczne

W momencie ostatniej wizyty, 81 pacjentów (91%) żyło, natomiast 8 (9%) zmarło, a zgon nastąpił w wieku $8,6 \pm 2,0$ lat (średnia \pm SD). Trzy zgony były związane z ciężką neurologiczną progresją choroby, a 4 zgony związane były z powikłaniami po przeszczepie szpiku. U 66 pacjentów (74%) nie stwierdzono nieprawidłowych wyników badań MRI i oceny neurologicznej. U 21 pacjentów (24%) stwierdzono nieprawidłowości w wynikach badania MRI, a u 10 pacjentów (11%) rozwinęły się nieprawidłowości neurologiczne – spośród nich, u 8 pacjentów stwierdzono nieprawidłowości neurologiczne oraz w wynikach badania MRI. Dla 2 pacjentów wyniki badania MRI nie były dostępne. U 4 pacjentów nieprawidłowości neurologiczne wystąpiły po przeszczepie szpiku kostnego. Nieprawidłowości w wynikach badania MRI lub badaniu neurologicznym rozwinęły się tylko w grupie pacjentów (n = 64), którzy byli w wieku <7 lat w momencie rozpoczęcia terapii. U pozostałych 25 pacjentów (w wieku 7 lat lub starszych w momencie rozpoczęcia terapii) u których nie stwierdzono nieprawidłowości na początku badania, nie stwierdzono nieprawidłowości neurologicznych w trakcie trwania terapii. Wspólne dane dotyczące wystąpienia nieprawidłowości w wynikach badania MRI i nieprawidłowości neurologicznych dostępne były dla 8 pacjentów. Średni okres pomiędzy wystąpieniem nieprawidłowości zaobserwowanych w badaniu MRI, a wystąpieniem nieprawidłowości neurologicznych wyniósł $2,1 \pm 1,3$ lata (średnia \pm SD).

Analiza wyników badań wskazuje, iż długoterminowe obniżenie poziomu VLCFA C26:0 może obniżyć ryzyko rozwoju nieprawidłowości potwierdzanych wynikiem badania MRI u pacjentów z bezobjawowym przebiegiem ALD. Autorzy wskazują na ograniczenia badania, które wiążą się ze stosunkowo krótkim okresem obserwacji (nie jest znana długość utrzymywania się efektu prewencyjnego w odniesieniu do mózgowej formy ALD oraz czy terapia wpływa na ryzyko rozwoju AMN w okresie dojrzałości) oraz brakiem pełnego zrozumienia czynników, które wpływają na znaczące różnice pomiędzy zapalnym (mózgowa ALD) i niezapalnym (AMN) fenotypem adrenoleukodystrofii.

Autorzy rekomendują rozważenie terapii olejem Lorenza u męskich pacjentów bez nieprawidłowości neurologicznych i w wynikach badania MRI, a którzy są obarczeni ryzykiem rozwoju mózgowej adrenoleukodystrofii

van Geel 1999

Celem badania była ocena skuteczności oleju Lorenza w terapii cięższych postaci fenotypowych adrenoleukodystrofii. W badaniu trwającym co najmniej 12 miesięcy (mediana 2,5 roku; zakres 1,0 – 6,0 lat) udział wzięło 22 pacjentów (2 – asymptotyczne ALD; 4 – fenotyp „tylko Addison” (AD) [pacjenci z X-ALD tylko z objawami niewydolności nadnerczy]; 13 – AMN; 3 – symptomatyczna żeńska postać choroby).

Stężenie VLCFA C26:0 w osoczu uległo normalizacji lub osiągnęło poziom bliski normy u 19 pacjentów (86%), natomiast u trzech pozostałych uległo znaczącemu spadkowi. Pomimo tego, stopień niepełnosprawności mierzony w oparciu o skalę EDSS wzrósł umiarkowanie (0,5 [95% CI: 0,25-1,0]) u 16 pacjentów z objawami neurologicznymi. Dodatkowo, u dwóch pacjentów (jeden pacjent z fenotypem „tylko Addison” i jeden z fenotypem AMN) rozwinęła się mózgową ALD, natomiast u jednego pacjenta z fenotypem AD rozwinęła się adrenomieloneuropatia. U jednego pacjenta z fenotypem AMN rozwinęła się niewydolność nadnerczy, natomiast u jednego pacjenta z asymptotyczną ALD i u dwóch z fenotypem AMN wystąpił hipogonadyzm.

Nie stwierdzono poprawy ocenianej za pomocą badań przewodności nerwów, potencjałów wywołanych lub MRI.

Autorzy wnioskują, iż stosowanie oleju Lorenza nie poprawia funkcji neurologicznych lub endokrynnych, jak również nie zatrzymuje postępu choroby. Dodatkowo, stosowanie preparatu często wywołuje działania niepożądane. W opinii autorów olej Lorenza nie powinien być rutynowo przepisywany pacjentom z X-ALD, u których stwierdzono deficyty neurologiczne.

Korenke 1995

Celem badania była ocena skuteczności terapii mieszaniną trójoleinianu glicerolu (GTO) i trójgerukanu glicerolu (GTE) u pacjentów ze zdiagnozowaną adrenoleukodystrofią. W badaniu uczestniczyło 16 pacjentów z diagnozą 4 fenotypów choroby: 6 – adrenoleukodystrofia (ALD), 3 – adrenomieloneuropatia (AMN), 2 – chorobę Addisona bez objawów neurologicznych (AD) i 5 – asymptotyczna postać choroby bez objawów neurologicznych i endokrynologicznych (ASY). Czas trwania terapii wyniósł od 6 do 35 miesięcy (mediana 22 miesiące, średnia $19,4 \pm 10$ miesięcy).

U wszystkich pacjentów zaobserwowano normalizację poziomu VLCFA w osoczu w ciągu 1-3 miesięcy po rozpoczęciu terapii. U żadnego z 7 asymptotycznych pacjentów (AD/ASY) nie zaobserwowano rozwoju objawów neurologicznych podczas terapii. Czterech pacjentów z tej grupy było w typowym wieku pojawienia się objawów dziecięcego ALD. U 6 pacjentów z grupy ALD/AMN zaobserwowano progresję choroby, a 3 pacjentów zmarło w ciągu roku od rozpoczęcia terapii. Stan jednego pacjenta z grupy ALD uległ znacznemu pogorszeniu do stanu wegetatywnego. U dwóch pacjentów z grupy AMN zaobserwowano stopniową progresję choroby, a u jednego z nich dodatkowo zaobserwowano pogorszenie funkcji intelektualnych.

U wszystkich pacjentów z grupy ALD zaobserwowano patologiczne zmiany w mózgu oceniane w oparciu o wyniki badania MRI. U dwóch pacjentów z grupy AMN i AD zmiany patologiczne stwierdzono przed rozpoczęciem terapii. U pozostałych pacjentów asymptotycznych nie zaobserwowano pogorszenia w trakcie terapii.

Autorzy wnioskują, iż terapia GTO/GTE powinna być zastosowana u pacjentów asymptotycznych przed pojawieniem się pierwszych objawów neurologicznych.

Aubourg 1993

Celem otwartego badania była ocena skuteczności mieszaniny trójoleinianu glicerolu i trójgerukanu glicerolu u mężczyzn z diagnozą adrenomieloneuropatii (n = 14), chłopców z przedkliniczną postacią adrenomieloneuropatii (n = 5) oraz objawową, żeńską postacią choroby (pacjentki z mniej poważną formą adrenoleukodystrofii) (n = 5). U wszystkich mężczyzn oraz kobiet zdiagnozowano mielopatię, u 11 mężczyzn i 2 kobiet lekką neuropatię. U żadnego z chłopców nie stwierdzono objawów neurologicznych. Średni okres obserwacji wyniósł 32,7 miesięcy w grupie mężczyzn z adrenomieloneuropatią (zakres: 18 – 48); 25,8 miesięcy w grupie kobiet (zakres: 18 – 38) i 29,6 miesiąca u chłopców z przedkliniczną postacią adrenomieloneuropatii (zakres: 18 – 36).

Do 10 tygodnia badania, stężenie bardzo długo-łańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCFA) uległo obniżeniu niemal do poziomu normy. Mimo to, w trakcie całego okresu obserwacji (33 miesiące) nie zaobserwowano poprawy klinicznej u żadnego z 14 mężczyzn z diagnozą adrenomieloneuropatii. U 9 mężczyzn zaobserwowano pogorszenie funkcjonalnego stanu pacjentów, z jednoczesnym wystąpieniem 4 nowych przypadków patologicznych zmian w mózgu (badanie MRI). U jednego pacjenta zaobserwowano redukcję mózgowej demielinacji, jednak nie miało to wpływu na poprawę stanu klinicznego. U jednego z pięciu pacjentów

asymptotycznych rozwinęła się mielopatia. Nie zaobserwowano zmiany stanu klinicznego w grupie żeńskiej. Zaobserwowano niewielką poprawę w przewodnictwie nerwu strzałkowego, jednak bez wykrywalnej poprawy klinicznej. Przewodnictwo do kory ciemieniowej uległo pogorszeniu, zarówno u symptomatycznych mężczyzn, jak i u chłopców z prekliniczną adrenomieloneuropatią. Nie zaobserwowano zmian w innych potencjałach somatosensorycznych lub słuchowych. U 6 pacjentów zaobserwowano bezobjawową trombocytopenię ($<100\ 000$ komórek/ mm^3).

Autorzy wnioskują, iż wyniki tego otwartego badania nie dostarczają dowodów istotnej klinicznie korzyści związanej ze stosowaniem oleju Lorenza u pacjentów z adrenomieloneuropatią.

7.3.2. Bezpieczeństwo

Moser 2005

Autorzy wskazali na brak występowania poważnych działań niepożądanych w badanej populacji.

van Geel 1999

Zaobserwowano częste występowanie działań niepożądanych, do których zaliczono: umiarkowany wzrost poziomu enzymów wątrobowych (55%), trombocytopenię (55%), zaburzenia układu pokarmowego (14%) oraz zapalenie dziąseł (14%). Zaobserwowano również umiarkowany spadek stężenia hemoglobiny i liczby leukocytów.

Korenke 1995

U 75% pacjentów rozwinęła się trombocytopenia (poziom trombocytów: $100\ 000 - 150\ 000/\text{mm}^3$ u 7 z 15 pacjentów, $60\ 000 - 100\ 000/\text{mm}^3$ u 2 pacjentów i $<60\ 000/\text{mm}^3$ u 3 pacjentów). Trombocytopenia była odwracalna poprzez redukcję ilości spożywanego GTE (obniżenie stosunku GTE/GTO z 0,25 do 0,1). Parametry hematologiczne były w normie przed i w trakcie całego okresu badania. Częstsze krwawienie z nosa u 2 pacjentów było jedyną kliniczną manifestacją skłonności do krwawienia.

Leukocytopenia ($<4\ 000\ \text{mm}^3$) wystąpiła u 5 z 15 pacjentów. U 3 z nich poziom leukocytów był niższy niż $3\ 000/\text{mm}^3$ z minimalnym poziomem wynoszącym $2\ 000/\text{mm}^3$. Stwierdzono obniżenie poziomu granulocytów i leukocytów, jednak nie wiązało się to zwiększeniem podatności na infekcje.

Wyniki badań elektrokardiograficznych i echokardiograficznych były w normie. Nie zaobserwowano efektów niepożądanych ze strony układu pokarmowego, a waga pacjentów nie uległa istotnej zmianie.

Aubourg 1993

U 23 z 24 pacjentów zaobserwowano spadek liczby płytek krwi, który nie był skorelowany z poziomem kwasu erukowego, arachidonowego i dokozaheksaenowego w osoczu. U 12 pacjentów poziom płytek zawierał się w przedziale $100\ 000 - 150\ 000/\text{mm}^3$, a u 6 poniżej $100\ 000/\text{mm}^3$. Najniższa wartość poziomu płytek krwi podczas terapii wyniosła $52\ 000/\text{mm}^3$. U żadnego z pacjentów nie zanotowano nieprawidłowych krwawień lub krwiaków. U trzech pacjentów stwierdzono bezobjawową neutropenię ($500 - 700$ komórek/ mm^3). U dwóch mężczyzn w grupie AMN stwierdzono nieznaczną asymetryczną hipertrofię przegrodową po 12 miesiącach terapii, jednak funkcje komorowe pozostały w normie. U żadnego z pacjentów nie zaobserwowano nieprawidłowości w wynikach badań elektro- i echokardiograficznych. U wszystkich pacjentów zaobserwowano spadek poziomu kwasu arachidonowego i dokozaheksaenowego w osoczu, jednak bez objawów deficytu niezbędnych kwasów tłuszczowych

8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Zgodnie z danymi otrzymanymi od Ministerstwa Zdrowia w okresie 2016-2018 zgody na refundację produktu Lorenzo Oil otrzymało 40 pacjentów. Brak informacji jakiego okresu dotyczą przedstawione dane. Z informacji przedstawionych przez MZ wynika, że baza danych dotycząca importów docelowych obejmuje okres od lipca 2016, jednak nie jest jasne kiedy przedstawione dane zostały wygenerowane i kiedy miała miejsce ostatnia aktualizacja bazy. W ww. okresie łącznie sprowadzono 2215 opakowań za 2,48 mln zł. Oznacza to średnią cenę opakowania Lorenzo Oil 500 ml na poziomie 1121,82 zł.

Należy zaznaczyć, że przedstawione wydatki na refundację najprawdopodobniej dotyczą poziomu hurtowni, tj. nie uwzględniają marży detalicznej. Przyjmując cenę hurtową na podstawie średniej ceny za opakowanie w wysokości 1121,82 zł można oszacować, że cena detaliczna opakowania wynosi 1162,36 zł. Przyjęto, że przedstawione przez MZ dane uwzględniają już 8% VAT oraz 10% marżę hurtową.

Koszt 2215 opakowań uwzględniający marżę detaliczną wynosi 2,57 mln zł. Należy zaznaczyć, że rzeczywista cena hurtowa mogła różnić się od oszacowanej średniej. Dopłata pacjentów wyniosła 7088 zł (3,20 zł za każde sprowadzone opakowanie).

Ponadto dla wskazania adrenoleukodystrofia wydana została 1 zgoda na sprowadzenia 36 opakowań środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Aldixyl (mieszanka GTO/GTE) dla jednego pacjenta (procedura wydania zgody na refundację w toku).

Tabela 8. Informacje dotyczące refundacji Lorenzo Oil sprowadzanego w ramach importu docelowego w okresie 2016-2018 we wskazaniu adrenoleukodystrofia

Liczba unikalnych numerów PESEL we wnioskach	Liczba wniosków (refundacja) rozpatrzonych pozytywnie	Liczba sprowadzonych opakowań	Łączna kwota zgód na refundację (bez marży detalicznej) [zł]
40	84	2215	2 484 820,43

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 18.05.2018 r., PLD.46434.2407.2018.AK (data wpływu do AOTMiT 21.05.2018 r.), Minister Zdrowia 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.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Lorenzo Oil, płyn, butelka à 500 ml we wskazaniu: adrenoleukodystrofia.

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. Dotychczas nie jest znany mechanizm, który prowadzi do demielinizacji, degeneracji aksonów w rdzeniu i niewydolności nadnerczy i jaka jest rola w tym procesie VLCFA. Adrenoleukodystrofia jest genetycznie uwarunkowaną chorobą dziedziczną w sposób recesywny. Zależnie od występujących objawów oraz momentu ich pojawienia się, można wyróżnić 6 postaci klinicznych choroby. Występuje również żeńska postać ALD. Chociaż u kobiet, które są nosicielkami mutacji genetycznej ALD choroba nie dotyka mózgu, niektóre z nich przejawiają łagodne symptomy chorobowe.

Alternatywne technologie medyczne

W literaturze w ostatnich latach donoszono o łagodzeniu objawów choroby przez stosowanie leczenia przeciwpalnego i immunosupresyjnego; od kilku lat jest również stosowany przeszczep szpiku. Na obecnym etapie doświadczeń uważa się, że przeszczep komórek macierzystych może być skuteczną metodą prowadzenia chorego z X-ALD/AMN tylko w najwcześniejszej fazie choroby, przed wystąpieniem objawów neurologicznych lub przy minimalnych zmianach demielinizacyjnych w AMN. W czystej AMN stosowanie HCT jest niewskazane.

W opinii eksperta klinicznego, [REDAKTOWANE], alternatywną technologią dla oleju Lorenza w leczeniu adrenoleukodystrofii jest stosowanie diety niskotłuszczowej lub brak leczenia. Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska, Konsultant Krajowa w dziedzinie pediatrii metabolicznej wskazuje, że u części pacjentów możliwe jest wykonanie HSCT, natomiast żadne inne technologie obecnie nie są dostępne. Dr hab. n. med. Jolanta Wierzba Konsultant Wojewódzka w dziedzinie pediatrii metabolicznej wskazuje także na allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych u niektórych pacjentów, a także, że stosowane są również przeszczepienia autologiczne z genetyczną modyfikacją (pierwsze doniesienia). Dodatkowo ekspert wskazuje przy towarzyszącej (zwykle występuje) niewydolności nadnerczy na terapię hormonalną.

Rekomendacje kliniczne

Rekomendacja Engelen 2012 wskazuje na potrzebę obserwacji pacjentów (płci męskiej) z adrenoleukodystrofią; 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. W przypadku stosowania oleju Lorenza, wyniki otwartych badań wskazują na postępowanie choroby pomimo normalizowania poziomu VLCFA związanego ze stosowaniem LO. Autorzy wnioskuje, iż dowody wspierające stosowanie LO są słabe i nie oferują tej terapii swoim pacjentom.

Rekomendacje refundacyjne


W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w dniu 01.06.2018 r. nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ocenianego produktu. Na stronie nowozelandzkiego PHARMAC odnaleziono jedynie informację o pozytywnej decyzji refundacyjnej w trybie przyspieszonym (ang. *Urgent Assessment*), jednak bez uzasadnienia. Zgody udzielono w ramach NPPA (ang. *Named Pharmaceutical Assessment*), czyli w ramach mechanizmu umożliwiającego dostęp do nier refundowanych leków dla indywidualnych pacjentów.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Wyniki serii badań jednoramiennych (Uziel 1991, Aubourg 1993, van Geel 1999) wskazują, że podawanie oleju Lorenza nie wpływa istotnie na przebieg kliniczny choroby u pacjentów, u których wystąpiły już objawy neurologiczne (oraz zmiany widoczne w badaniu MRI), natomiast olej ten wykazuje działanie profilaktyczne u pacjentów bezobjawowych neurologicznie, którzy mają normalny obraz rezonansu magnetycznego (MRI) – wskazano, iż długoterminowe obniżenie poziomu VLCFA C26:0 może obniżyć ryzyko rozwoju nieprawidłowości potwierdzanych wynikiem badania MRI u pacjentów z bezobjawowym przebiegiem ALD (Moser 2005).

Dodatkowo, w odnalezionej analizie z 2016 r. (wyniki opracowano na podstawie danych z jednoramiennego, otwartego badania dotyczącego 104 pacjentów) autorzy wskazują, że podawanie oleju Lorenza znacząco obniża nieprawidłowo wysokie stężenie C26:0 w osoczu u pacjentów z X-ALD, jednak potrzebne są dalsze badania oceniające wpływ tego oleju na prawdopodobieństwo wystąpienia nieprawidłowości MRI mózgu.

Opinie ekspertów

 wskazuje, że „Lorenzo Oil powinien być finansowany jako uzupełnienie terapii dietetycznej X-ALD. Jest to preparat o składzie tłuszczowym umożliwiającym obniżanie stężenia kwasu C26:0 w surowicy krwi”. Ekspert wskazuje jednak, że nie można stwierdzić, że obniżenie stężenia VLCFA w surowicy ma wpływ na przebieg kliniczny choroby, której obraz jest bardzo różnorodny

10. Źródła

Rekomendacje kliniczne	
Engelen 2012	Engelen M., Kemp S., et al. (2012) X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. <i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i> 7:51
Analiza kliniczna	
Ahmed 2016	Ahmed MA, Kartha RV et al. A model-based approach to assess the exposure-response relationship of Lorenzo's oil in adrenoleukodystrophy. <i>Br J Clin Pharmacol.</i> 2016 Jun;81(6):1058-66. doi: 10.1111/bcp.12897. Epub 2016 Apr 3.
Aubourg 1993	Aubourg P., Adamsbaum C., et al. (1993) A two-year trial of oleic and erucic acids ("Lorenzo's oil") as treatment for adrenomyeloneuropathy. <i>The New England Journal of Medicine</i> 329(11):745-52
Korenke 1995	Korenke G. C., Hunneman D. H., et al. (1995) Glyceroltrioleate/glyceroltrierucate therapy in 16 patients with X-chromosomal adrenoleukodystrophy/adrenomyeloneuropathy: effect on clinical, biochemical and neurophysiological parameters. <i>European Journal of Pediatrics</i> 154:64-70
Moser 2005	Moser H. W., Raymond G. V., et al. (2005) Follow-up of 89 Asymptomatic Patients With Adrenoleukodystrophy Treated With Lorenzo's Oil. <i>Archives of Neurology</i> 62:1073-80
Van Geel 1999	van Geel B. M., Assies J., et al. (1999) Progression of abnormalities in adrenomyeloneuropathy and neurologically asymptomatic X-linked adrenoleukodystrophy despite treatment with "Lorenzo's oil". <i>Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry</i> 67:290-9.
Uziel 1991	Uziel, G., Bertini, E., et al. (1991). Experience on therapy of adrenoleukodystrophy and adrenomyeloneuropathy. <i>Developmental Neuroscience</i> , 13, 274–279.
Pozostałe publikacje	
Stradomska 2010	Stradomska T. J. (2010) Choroby peroksysomalne. <i>Pediatrics Polska</i> 85(2):148-55.

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE via PubMed. Ostatnie wyszukiwanie 01.06.2018 r.

#	Hasła	Wyn ki
1	Search ("lorenzo's oil" OR "lorenzo oil" OR Lorenzo's)	125
2	Search ((glyceryl trioleate) OR glyceroltrierucate)) AND (((glyceryl trierucate) or Glyceroltrioleate)))	20
3	1 or 2	127
4	Search (Adrenoleukodystrophy[Title/Abstract] OR "Adrenoleukodystrophy"[Mesh])	2225
5	Search (((Adrenoleukodystrophy[Title/Abstract] OR "Adrenoleukodystrophy"[Mesh])) AND (((((glyceryl trioleate) OR glyceroltrierucate)) AND (((glyceryl trierucate) or Glyceroltrioleate)))))) OR (("lorenzo's oil") OR "lorenzo oil"))	110

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid. Ostatnie wyszukiwanie 01.06.2018 r.

#	Hasła	Wyn ki
1	Adrenoleukodystrophy.mp. or exp adrenoleukodystrophy/	3063
2	glyceroltrioleate.mp. or glyceryl trioleate.mp.	26
3	glyceryl trierucate.mp. or glyceroltrierucate.mp.	68
4	2 and 3	21
5	lorenzo's oil.mp. or exp Lorenzo oil/	232
6	4 or 5	237
7	1 and 6	219

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane. Ostatnie wyszukiwanie 01.06.2018 r.

#	Hasła	Wyn ki
1	"adrenoleukodystrophy":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	21
2	"Lorenzo's oil":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6
3	"Lorenzo":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	16
4	#2 or #3	16
5	#1 and #4	5

11.2. Diagram selekcji badań

