



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Aldixyl, płyn
we wskazaniu:
adrenoleukodystrofia

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4311.33.2018

Data ukończenia: 5 listopada 2018 r.

Wykaz skrótów

Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ALD/X-ALD	Adrenoleukodystrofia (ang. <i>adrenoleukodystrophy</i>)
ALDp	Białko transportujące kwasy tłuszczowe do wnętrza peroksysonu
AMN	Adrenomielineuropatia (ang. <i>adrenomyeloneuropathy</i>)
CLA	Sprzężony kwas linolowy (ang. <i>conjugated linoleic acid</i>)
CSF	Płyn mózgowo-rdzeniowy (ang. <i>cerebrospinal fluid</i>)
EFSA	Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności (ang. <i>European Food Safety Authority</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	A amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GTE	Trierukan glicerolu (ang. <i>glycerol trierucate</i>)
GTO	Trioleinian glicerolu (ang. <i>glycerol trioleate</i>)
HCT	Przeszczep komórek macierzystych szpiku (ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IL-6	Interleukina 6
LO	Olej Lorenza (ang. <i>Lorenzo's Oil</i>)
MRI	Rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	Nie dotyczy
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
RP	Rada Przejrzystości
ŚSSPM	Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego
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 o refundacji
TGCLA	Triglicerydy sprzężonego kwasu linolowego (ang. <i>triglycerides of conjugated linoleic acid</i>)
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 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
VLCFA	Bardzo długołańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. <i>very long chain fatty acids</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. Z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

Wykaz skrótów	2
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
3. Problem zdrowotny	7
3.1. Problem zdrowotny.....	7
3.2. Liczebność populacji	8
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	9
4.1. Technologia oceniana – Aldixyl.....	9
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	9
5. Opinie ekspertów klinicznych	11
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych	12
6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	12
6.2. Alternatywne technologie medyczne.....	13
7. Wskazanie dowodów naukowych	14
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	14
7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	14
7.2.1. Opis badań włączonych do analizy.....	14
7.2.2. Wyniki analizy skuteczności	14
7.2.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	15
7.3. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa	15
7.4. Komentarz do analizy klinicznej	15
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	17
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	17
8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	17
9. Kluczowe informacje i wnioski	18
10. Źródła.....	20
11. Załączniki.....	21
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	21
11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania produktu Aldixyl w analizowanych wskazaniach	23

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR)

25.07.2018

i znak pism zlecających

PLD.46434.2459.2018.4.AD

Pełna nazwa świadczeń opieki zdrowotnej (z pism zlecających):

- Aldixyl, płyn, butelka á 300 ml, sprowadzane z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211 z późn. zm.).

Typ zlecenia: art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 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

Analizowane technologie medyczne:

- Aldixyl, płyn, butelka á 300 ml

Do finansowania we wskazaniach:

- Adrenoleukodystrofia
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 23.07.2018 r., znak PLD.46434.2459.2018.4.AD (data wpływu do AOTMiT: 25.07.2018 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 zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego¹ Aldixyl, płyn, butelka á 300 ml, we wskazaniu: adrenoleukodystrofia.

Powyższy produkt nie został wprowadzony do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej. Podstawą prawną importu środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego jest art. 29a ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 roku o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz. U. z 2018 r., poz. 1541 z późn. zm.). Środki te sprowadzane są z zagranicy na podstawie zapotrzebowania wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzonego przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Zgodnie z art. 39 ustawy o refundacji na wniosek świadczeniobiorcy Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego. Jest on wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe.

Pismem z dnia 13.08.2018 r., znak OT.4311.24.2018.A1S.3, zwrócono się do Ministerstwa Zdrowia z prośbą o weryfikację zasadności procedowania zlecenia w trybie 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.). Podstawą wystosowania prośby był fakt wydania przez Agencję pozytywną rekomendacji dla środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Lorenzo's Oil (Rekomendacja nr 65/2018 z dnia 04.07.2018), który posiada to samo wskazanie do stosowania co preparat Aldixyl oraz bardzo zbliżony skład.

Minister Zdrowia pismem z dnia 27.08.2018 r., znak PLD.46434.2459.2018.5.AD (data wpływu do AOTMiT: 31.08.2018 r.), zwrócił się ponownie o zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Aldixyl, płyn, butelka á 300 ml, we wskazaniu: adrenoleukodystrofia.

¹ w zleceniu MZ stosowana jest nieaktualna nomenklatura – zamiast nazwy żywność specjalnego przeznaczenia medycznego w zleceniu posłużono się nieaktualnym określeniem: środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego.

Od dnia 20 lipca 2016 r. obowiązują przepisy rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 609/2013 z dnia 12 czerwca 2013 r. w sprawie żywności przeznaczonej dla niemowląt i małych dzieci oraz żywności specjalnego przeznaczenia medycznego i środków spożywczych zastępujących całodzienną dietę, do kontroli masy ciała oraz uchylające dyrektywę Rady 92/52/WE, dyrektywy Komisji 96/8/WE, 1999/21/WE, 2006/125/WE i 2006/141/WE, dyrektywę Parlamentu Europejskiego i Rady 2009/39/WE oraz rozporządzenia Komisji (WE) nr 41/2009 i (WE) nr 953/2009.

Rozporządzenie (UE) nr 609/2013 z dniem 20 lipca 2016 r. uchyliło dyrektywę Parlamentu Europejskiego i Rady 2009/39/WE z dnia 6 maja 2009 r. w sprawie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego. Oznacza to, że od 20 lipca 2016 r. te przepisy, które zostały przeniesione z dyrektywy 2009/39/WE do ustawy o bezpieczeństwie żywności i żywienia oraz rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, nie obowiązują.

Od dnia 20 lipca 2016 r. nie funkcjonuje określenie, definicja i kategoria „środek spożywczy (żywność) specjalnego przeznaczenia żywieniowego” oraz „żywność dietetyczna”. W związku z tym w dalszej części raportu stosowane będzie określenie „żywność specjalnego przeznaczenia medycznego” (ŻSPM) lub „środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego” (ŚSSPM)

<https://gis.gov.pl/zywnosc/suplementy-diety-zywnosc-wzbogacana-i-specjalnego-przeznaczenia/wymagania-szczegolowe/72-zywnosci-specjalnego-przeznaczenia>

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja

Adrenoleukodystrofia (ICD-10: E71.3) 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. Zaburzenie związane jest z ciężką chorobowością i wysoką śmiertelnością w populacji dotkniętych nim pacjentów.

Etiologia i patogenezę

Choroba jest związana z mutacją w genie ABCD1, należącym do rodziny ABC, białkowych transporterów błonowych (ang. *protein ABC transporter superfamily*), kodującym białko ALDp, zlokalizowane w błonie peroksysomalnej. Gen ABCD1 umiejscowiony jest na chromosomie X. Prawdopodobnie rola białka ALDp 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 peroksysomu, gdzie ma miejsce proces beta-oksydacji. Upośledzenie funkcji białka skutkuje akumulacją VLCFA w układzie nerwowym, co w konsekwencji prowadzi do postępującej demielinizacji i degeneracji aksonów.

Rozpoznanie choroby

Obecnie diagnostyka choroby jest możliwa już u noworodków. Opiera się ona na pomiarze ilości C26:0 lizofosfatydylocholino (26:0-lyso-PC) w wysuszonych plamkach krwi. Umożliwia to identyfikację pacjentów, którzy nie posiadają jeszcze objawów choroby. Jeśli X-ALD jest podejrzewana u mężczyzn z objawami neurologicznymi podstawę do rozpoznania stanowi podwyższone stężenie VLCFA w osoczu krwi. U kobiet testem z wyboru jest analiza mutacji w genie ABCD1, ponieważ 15% kobiet z X-ALD posiada normalny poziom VLCFA w osoczu.

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

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.

Jedną z najczęściej rozpoznawanych postaci jest mózgową postać dziecięcą. Dotyka ona chłopców między 3. a 10. rokiem życia (nigdy przed skończeniem 2,5 roku życia) i stanowi od 31% do 35% wszystkich przypadków adrenoleukodystrofii. Postać młodzieńcza rozpoczyna się między 10. a 21. rokiem życia i odpowiada za 6–12% przypadków. O postaci dorosłej mówimy wtedy, gdy początek zachorowania przypada po 21. roku życia.

Odmiennym wariantem jest adrenomieloneuropatia (AMN) rozpoznawana w 40–46% przypadków X-ALD. Dotyka ona głównie mężczyzn między 21. a 35. rokiem życia. W odróżnieniu od postaci mózgowych, zmiany demielinizacyjne przede wszystkim zajmują rdzeń kręgowy (zazwyczaj bez towarzyszących im zmian zapalnych).

Mimo iż choroba, z powodu sposobu dziedziczenia, powinna dotyczyć jedynie mężczyzn, w piśmiennictwie spotykane są opisy kobiet z dolegliwościami przypominającymi łagodną lub umiarkowaną postać AMN lub rzadziej inne postaci X-ALD (tylko u ok. 2% kobiet pojawiają się objawy mózgowie).

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Częstość występowania adrenoleukodystrofii sprzężonej z chromosomem X szacowana jest na około 1:16 800 żywych urodzeń (męskich i żeńskich), przez co uznawana jest za najczęstszą chorobę peroksysomalną oraz najczęstszą dziedziczną chorobę istoty białej centralnego układu nerwowego. Spotyka się ją we wszystkich regionach świata. Dzięki dostępowi do nowoczesnych metod diagnostycznych może okazać się, że rzeczywiste rozpowszechnienie choroby jest wyższe.

W opinii ekspertów klinicznych, ankietowanych przez analityków przy opracowaniu raportu Lorenzo's Oil 2018, w Polsce na adrenoleukodystrofię choruje 40 pacjentów. Roczną zapadalność ocenili oni na 1-2 przypadki.

Aktualne postępowanie medyczne

Do dziś nie udało się opracować w pełni skutecznej metody leczenia przyczynowego adrenoleukodystrofii. Na obecnym etapie doświadczeń uważa się, że przeszczep komórek macierzystych szpiku (ang. *hematopoietic stem cell transplantation*, HCT) 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.

Inną terapią jest metoda leczenia oparta na diecie eliminacyjnej oraz przyjmowaniu oleju Lorenza (trioleinianu glicerolu i trierukanu glicerolu) w dawce pokrywającej 20% dziennego zapotrzebowania kalorycznego. Dieta eliminacyjna zalecana jest najczęściej u chłopców między 3. a 6. rokiem życia, u których nie stwierdza się jeszcze objawów neurologicznych ani odchyłeń w badaniu MRI lub gdy zmiany te są minimalne. Pomimo dużych nadziei wiązanych z tą terapią kilka otwartych badań pokazało, że choroba postępuje nawet gdy poziom VLCFA w osoczu został unormowany.

Obecnie duże nadzieje wiąże się z transplantacjami autologicznymi z wykorzystaniem terapii genowej. Metoda ta polega na pobraniu komórek macierzystych z krwi pacjenta, a następnie wprowadzeniu za pomocą wektora lentivirusowego, będącego pochodną HIV, do ich genomu czynnej kopii genu produkującej prawidłowe białko ALDp. Aktualnie trwają badania oceniające skuteczność tej terapii.

Źródła: Raport Lorenzo's Oil 2018 (nr OT.4311.24.2018), Engelen 2012, Morski 2012, Ryan 2013, NIH Genetics Home Reference

3.2. Liczebność populacji

Populacja pacjentów została przyjęta na podstawie opinii ekspertów ankietowanych w toku przygotowania raportu Agencji dotyczącego produktu Lorenzo's Oil w czerwcu 2018. Liczbę pacjentów w Polsce z adrenoleukodystrofią eksperci oszacowali na 40 osób, z roczną zapadalnością na poziomie 1-2 przypadków. Dane te są zbieżne z opinią prof. Janusza Książyka (40-50 chorych z ok. 2 nowymi przypadkami w ciągu roku). Dr hab. Robert Śmigiel zauważył, że brak jest oficjalnych danych nt. liczby chorych w Polsce, jednak na podstawie informacji z bazy OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) może ona wynosić nawet ok. 500 osób.

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Technologia oceniana – Aldixyl

Status rejestracyjny i refundacyjny

Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego Aldixyl nie jest dostępny w Polsce. W tabeli poniżej przedstawiono informacje o ŚSSPM Aldixyl.

Tabela 1. Informacje dotyczące ocenianej technologii

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie	Aldixyl, płyn, butelka á 300 ml
Kod ATC	nd
Skład	trioleinian glicerolu (GTO), trierukan glicerolu (GTE), triglicerydy sprzężonego kwasu linolowego (TGCLA), Alfaxyl (kwas α -liponowy, L-zredukowany glutation, witamina E), aromat naturalny
Wnioskowane wskazanie	Adrenoleukodystrofia
Wskazania zarejestrowane	Adrenoleukodystrofia, adrenomieloneuropatia
Dawkowanie	Zgodnie z zaleceniami lekarza
Mechanizm działania	Wydaje się, że GTO i GTE zawarte w preparacie zmniejsza syntezę VLCFA poprzez kompetycyjne blokowanie enzymu odpowiedzialnego za wydłużanie nasyconych kwasów tłuszczowych i w ten sposób hamuje procesy neurodegeneracyjne związane z ich odkładaniem się.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	nd
Podmiot odpowiedzialny	Pharmaelle S.R.L

Skróty: GTO – trioleinian glicerolu; GTE – trierukan glicerolu; TGCLA - triglicerydy sprzężonego kwasu linolowego; VLCFA – bardzo długołańcuchowe kwasy tłuszczowe

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Wnioskowana technologia, tj. Aldixyl sprowadzany w ramach importu docelowego, nie był dotychczas oceniany przez AOTMiT. Jednakże w 2014 oraz w 2018 r. (w obu przypadkach w procedurze importu docelowego) była oceniana zbliżona technologia, tj. Lorenzo's Oil (dieta eliminacyjna), płyn á 500 ml we wskazaniu adrenoleukodystrofia (X-ALD). Produkt Lorenzo's Oil to mieszanina GTO i GTE, czyli dwóch głównych składników preparatu Aldixyl. Oprócz ww. składników produkt Aldixyl posiada dodatkowo triglicerydy sprzężonego kwasu linolowego (TGCLA), Alfaxyl (kwas α -liponowy, L-zredukowany glutation, witamina E) oraz aromat naturalny. W tabeli poniżej przedstawiono dotychczasowe stanowiska RP/rekomendacje Prezesa odnośnie produktu Lorenzo's Oil.

Tabela 2. Wcześniejsze rekomendacje Agencji dotyczące produktu Lorenzo's Oil

Nr i data wydania	Stanowiska RP/Rekomendacja Prezesa
<p>Rekomendacja Prezesa nr 65/2018 z dnia 4 lipca 2018 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lorenzo Oil we wskazaniu adrenoleukodystrofia, w subpopulacji bezobjawowych pacjentów bez lub z minimalnymi zmianami w obrazie rezonansu magnetycznego.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe oraz opinie ekspertów klinicznych, uzasadniają finansowanie ze środków publicznych ocenianą technologią medyczną we wskazaniu adrenoleukodystrofia, jednak jedynie wśród pacjentów asymptomatycznych, przed pojawieniem się pierwszych objawów neurologicznych oraz bez lub z minimalnymi nieprawidłowościami w wyn kach obrazu rezonansu magnetycznego.</p>
<p>Stanowisko RP nr 66/2018 z dnia 25 czerwca 2018 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lorenzo Oil we wskazaniu adrenoleukodystrofia, w subpopulacji bezobjawowych pacjentów bez lub z minimalnymi zmianami w badaniu MRI.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Dostępne wyniki jednoramiennych badań klinicznych (Uziel 1991, Aubourg 1993, van Geel 1999) wskazują, że podawanie oleju Lorenza u pacjentów z obecnymi zmianami demielinizacyjnymi w MRI nie wpływa na przebieg choroby. Pozytywne działanie profilaktyczne zaobserwowano natomiast w przypadku stosowania oleju u bezobjawowych pacjentów z prawidłowym wynikiem badania MRI (Moser 2005).</p> <p>Zdaniem ekspertów klinicznych poproszonych o opinię, stosowanie oleju Lorenza w leczeniu pacjentów z adrenoleukodystrofią, pomimo braku w pełni przekonujących dowodów, że w wyniku leczenia dochodzi do zatrzymania procesów demielinizacji, stanowi wraz z dietą ubogotłuszczową standardowe postępowanie terapeutyczne u pacjentów w Polsce. Zwracają też uwagę, że podgrupą pacjentów, która może odnieść największą korzyść ze stosowanego leczenia są bezobjawowi pacjenci bez istotnych zmian demielinizacyjnych w badaniu MRI, a także na fakt, że jest to w chwili obecnej jedyna opcja terapeutyczna dla znacznej większości pacjentów z adrenoleukodystrofią.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa nr 47/2014 z dnia 10 lutego 2014 r.</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 á 500 ml we wskazaniu: adrenoleukodystrofia (X-ALD), u pacjentów z bezobjawową postacią choroby potwierdzoną badaniem neurologicznym i badaniem MRI.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></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 nieznacznym 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). Powyższa rekomendacja jest zgodna ze zdaniem odrębnym złożonym przez Przewodniczącego Rady Przejrzystości.</p>
<p>Stanowisko RP nr 51/2014 z dnia 10 lutego 2014 r.</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><u>Uzasadnienie</u></p> <p>U chorych z występującymi zaburzeniami neurologicznymi wpływ oleju Lorenza na postęp objawów jest nieznacznym 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>

5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac Agencja otrzymała opinie od 2 ekspertów dotyczące stosowania produktu Aldixyl. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. Odpowiedzi eksperta prezentuje poniższa tabela.

Eksperci przedstawili odmienne opinie odnośnie wyższej skuteczności preparatu Aldixyl w porównaniu do preparatu Lorenzo's Oil. Prof. Janusz Książyk wskazuje na brak danych świadczących o korzyści klinicznej, natomiast dr hab. Robert Śmigiel podkreśla dodatkowe korzyści związane ze stosowaniem preparatu Aldixyl. Co więcej, problem ewentualnych wysokich kosztów wnioskowanej technologii został zauważony tylko przez jednego z nich. Technologia opcjonalną wskazywaną przez obu ekspertów jest stosowanie oleju Lorenza.

Tabela 3. Opinie ekspertów dotyczące ocenianej technologii

Ekspert	Prof. dr hab. Janusz Książyk Kierownik Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych w Instytucie „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”	Dr hab. Robert Śmigiel Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej
Technologie opcjonalne	<i>Olej Lorenza (technologia najtańsza) lub przeszczep komórek macierzystych szpiku (technologia najskuteczniejsza) u chorych ze zmianami w OUN, ale bez istotnego upośledzenia.</i>	<i>Olej Lorenza lub preparat Adrenomix, który jest wzbogaconym o CLA olejem Lorenza. Obie technologie ekspert ocenił jako najtańsze.</i>
Skuteczność produktu Aldixyl w porównaniu do preparatu Lorenzo's Oil	<i>Brak jest danych, że dodatkowa (w porównaniu do Lorenzo's Oil) suplementacja w inne składniki ma znaczenie kliniczne, przy stosowaniu prawidłowej diety.</i>	<i>Aldixyl oprócz działania zasadniczego normalizującego poziom VLCFA działa znacznie szerzej i lepiej chroni białka przed procesem utleniania oraz zapobiega powstaniu dysfunkcji energetycznej.</i>
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	<i>Technologia może być zbyt droga.</i>	<i>Brak specjalnych problemów.</i>
Możliwość nadużyć/niewłaściwego zastosowania związanego z objęciem refundacją ocenianej technologii	<i>Praktycznie nie ma takich zagrożeń, gdyż produkt jest dedykowany w wybranych chorobach rzadkich.</i>	<i>Brak.</i>

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w adrenoleukodystrofii w dniu 10.10.2018 r. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov);
- Baza TRIP (https://www.tripdatabase.com);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- New Zealand Guidelines Group (www.nzgg.org.nz/search);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), (www.ahrq.gov);
- strona Polskiego Towarzystwa Wrodzonych Wad Metabolizmu
- wyszukiwarka google.com.

W trakcie wyszukiwania wykorzystano słowa kluczowe: adrenoleukodystrofia; adrenoleukodystrophy; guidelines.

Ze względu na to, iż nie odnaleziono żadnych nowych rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania w adrenoleukodystrofii w tabeli poniżej przedstawiono wytyczne zamieszczone w raporcie Lorenzo's Oil z czerwca 2018.

Tabela 4. Rekomendacje kliniczne postępowania w adrenoleukodystrofii

Organizacja, rok (kraj, region)	Rekomendowane interwencje
<p>Engelen 2012 (Holandia, Francja) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Rekomendacje odnoszące się do postępowania klinicznego wskazują na potrzebę obserwacji pacjentów (płci męskiej) z adrenoleukodystrofią z dwóch głównych przyczyn: wczesnego wykrycia niewydolności kory nadnerczy (choroba Addisona) oraz wczesnego wykrycia mózgowej postaci ALD, której pojawienie się powinno być wskazaniem do przeprowadzenia allogenicznego przeszczepu komórek krwiotwórczych.</p> <p>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).</p> <p>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.</p> <p>Według autorów, aktualnie nie jest dostępna skuteczna terapia modyfikująca przebieg AMN (będącej jedną z postaci klinicznych ALD). W przypadku stosowania oleju Lorenza, wyniki otwartych badań wskazują na postępowanie choroby pomimo normalizowania poziomu VLCFA związanego ze stosowaniem oleju Lorenza. Autorzy wnioskują, iż dowody wspierające stosowanie oleju Lorenza są słabe i nie oferują tej terapii swoim pacjentom.</p> <p><i>Brak siły rekomendacji i poziomu dowodów.</i></p>

6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych preparatu Aldixyl, płyn, butelka á 300 ml, we wskazaniu adrenoleukodystrofia przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>

- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w dniu 10.10.2018 z użyciem słów kluczowych: aldixyl, nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ocenianego produktu.

6.2. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w odnalezionej literaturze nie ma obecnie w pełni skutecznej metody leczenia przyczynowego adrenoleukodystrofii. W opinii eksperta prof. Janusza Książka, jako technologie alternatywne w stosunku do wnioskowanej wskazać można stosowanie oleju Lorenza (jako technologię najtańszą) lub przeszczep komórek macierzystych szpiku (jako technologię najskuteczniejszą) w terapii chorych ze zmianami w OUN, ale bez istotnego upośledzenia. Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej, dr hab. Robert Śmigiel jako potencjalną technologię alternatywną wymienił także stosowanie preparatu Adrenomix (mieszanina trioleinianu glicerolu i trierukanu glicerolu z dodatkiem sprzężonego kwasu linolowego), który nie jest dostępny w Polsce i jednocześnie nie odnaleziono informacji, że jest on stosowany w populacji polskich pacjentów.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ w latach 2016-2018 zgodę na refundację produktu Lorenzo's Oil (mieszanina trioleinianu glicerolu i trierukanu glicerolu) zmniejszającego syntezę VLCFA poprzez kompetycyjne blokowanie enzymu odpowiedzialnego za wydłużanie nasyconych kwasów tłuszczowych otrzymało 40 pacjentów. Jednocześnie cała populacja pacjentów chorujących na ALD została przez ekspertów oszacowana na 40-50 osób, co pozwala uznać wyżej wymienioną technologię za dostępną i stosowaną w populacji chorych na X-ALD w Polsce pomimo braku jej wprowadzenia do obrotu na terytorium naszego kraju i potraktować ją jako komparator w stosunku do technologii wnioskowanej. Alternatywne postępowanie może również obejmować dietę niskotłuszczową.

Uważa się, że na wczesnym etapie choroby (przed wystąpieniem objawów neurologicznych lub przy minimalnych zmianach demielinizacyjnych) skuteczną metodą leczenia może być przeszczep komórek macierzystych szpiku (ang. *hematopoietic stem cell transplantation*, HCT). Świadczenie autologiczny lub allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych jest finansowane w ramach koszyka świadczeń gwarantowanych „leczenie szpitalne”. Ponieważ nie odnaleziono informacji, że HCT stanowi praktykę kliniczną w ocenianym wskazaniu, nie uwzględniono HCT jako komparatora w niniejszym opracowaniu. Trwają również badania nad transplantacjami autologicznymi z wykorzystaniem terapii genowej, jednak na chwilę obecną terapia ta nie jest zalecana u pacjentów z adrenoleukodystrofią.

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianej technologii przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano w dniu 15.10.2018 r.

Podczas wyszukiwania wykorzystano strategie opisane w załączniku 11.1. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono natomiast względem komparatorów. Prace prowadzono dwuetapowo – najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji.

Do analizy klinicznej włączano badania spełniające kryteria przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 5. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z adrenoleukodystrofią	Pacjenci bez adrenoleukodystrofii
Interwencja	Aldixyl (płyn) lub interwencja składająca się co najmniej z trioleinianu glicerolu i trierukanu glicerolu	Pozostałe interwencje
Komparatory	Nie ograniczono	Nie ograniczono
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji	Ocena farmakodynamiki i farmakokinetyki, inne punkty końcowe
Typ badań	Badania eksperymentalne, obserwacyjne	Inne badania
Inne kryteria	Publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim	Abstrakty oraz postery konferencyjne

7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

7.2.1. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań dla produktu Aldixyl. W raporcie zdecydowano się uwzględnić badanie Cappa 2011, w którym stosowano interwencję najbardziej zbliżoną do ocenianego ŚSSPM, tj. terapię olejem Lorenza (LO) w połączeniu ze sprzężonym kwasem linolowym (CLA), których mieszanina jest częścią preparatu Aldixyl. Należy jednak zauważyć, że interwencja stosowana w badaniu Cappa 2011, nie jest w pełni zgodna z interwencją ocenianą (nie zawiera kwasu α -liponowego, L-zredukowanego glutationu, witaminy E).

7.2.2. Wyniki analizy skuteczności

Cappa 2011

W badaniu 5 kobietom (z łagodnymi objawami choroby lub asymptomatycznym) podawano mieszaninę oleju Lorenza (40 g/dzień) oraz CLA (5 g/dzień) przez okres 2 miesięcy. Żadna z kobiet nie była leczona LO przez rozpoczęciem badania. Ocenianymi punktami końcowymi było stężenie kwasu heksakozanowego (jeden z VLCFA, w publikacji oznaczany jako 26:0) w osoczu, stosunek stężeń kwasu heksakozanowego do kwasu dokozanowego (26:0/22:0), poziom markerów stanu zapalnego w płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF) oraz przewodzenie potencjałów nerwowych.

W publikacji nie oceniano punktów końcowych dotyczących przeżycia całkowitego i jakości życia.

Surogatowe punkty końcowe

U wszystkich pacjentek obniżeniu uległo stężenie 26:0 oraz stosunek 26:0/22:0 w osoczu. Oba te parametry brane są pod uwagę przy ocenie aktywności elongacyjnej w odniesieniu do VLCFA (korzystny spadek stężenia

26:0 oraz wzrost stężenia 22:0 świadczący o spadku aktywności enzymu). U 3 pacjentek w CSF obniżyło się stężenie interleukiny 6 (IL-6), jednego z głównych markerów stanu zapalnego. Nie było różnicy w amplitudach i czasach reakcji przewodzenia potencjałów pomiędzy prawostronną i lewostronną stymulacją nerwu środkowego i piszczelowego zarówno na początku jak i po 2 miesiącach terapii. U 4 pacjentek przewodzenie potencjałów dla nerwu piszczelowego uległo znacznej poprawie względem wartości początkowych.

Autorzy badania sugerują, że CLA może stymulować peroksyosomalną beta-oksydację lipidów w tkankach obwodowych i mózgu. Proces ten ma wpływ na degradację eikozanoidów odpowiedzialnych w głównej mierze za rozwój stanu zapalnego, będącego kluczowym czynnikiem w patogenezie ALD.

7.2.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Zgony

W badaniu nie odnotowano zgonów.

Działania niepożądane

W badaniu nie raportowano działań niepożądanych.

7.3. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa

URPL, EMA, FDA, EFSA, WHO

Na stronach URPL, EMA, FDA, EFSA i WHO nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Aldixyl.

Na stronie producenta wyraźnie zaznaczono, że produkt Aldixyl może być stosowany wyłącznie pod nadzorem lekarza. Można go przyjmować tylko doustnie, nie wolno podawać parenteralnie ani w żaden inny sposób. W przypadku przedawkowania należy skonsultować się z lekarzem. Produkt nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

7.4. Komentarz do analizy klinicznej

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych badań dla produktu Aldixyl. Do analizy klinicznej włączono badanie Cappa 2011, w którym stosowano interwencję najbardziej zbliżoną do ocenianego ŚSSPM, tj. terapię olejem Lorenza (LO) w połączeniu ze sprzężonym kwasem linolowym (CLA).

W badaniu Cappa 2011 nie badano wpływu GTO/GTE + CLA na istotne klinicznie punkty końcowe u pacjentów z adrenoleukodystrofią. Wynikiem terapii było obniżenie poziomu VLCFA i markera stanu zapalnego oraz poprawa w przewodzeniu potencjałów nerwowych. W opinii ekspertów istotnymi klinicznie punktami końcowymi jest zahamowanie postępu choroby oraz zatrzymanie degradacji układu nerwowego.

Główne ograniczenie analizy stanowi fakt, że nie odnaleziono żadnego badania, w którym oceniano skuteczność interwencji o składzie identycznym jak interwencja oceniana, a jedyne odnalezione badanie jest opisem leczenia wyłącznie 5 osób. Dodatkowo należy zaznaczyć, że kobiety cierpiące na ALD stanowią specyficzną populację chorych z odmienną manifestacją i przebiegiem choroby, w związku z czym wyników badania Cappa 2011 nie można przenosić na całą populację osób ze zdiagnozowanym ALD.

Nie odnaleziono również badań porównujących skuteczność wnioskowanej technologii z komparatorem, tj. z Olejem Lorenza. Szczegółowe wyniki badań dla komparatora opisano w raporcie Lorenzo's Oil 2018, stanowiącym załącznik do niniejszego raportu. Wyniki serii badań jednoramiennych (Uziel 1991, Aubourg 1993, van Geel 1999) przedstawionych w raporcie Lorenzo's Oil 2018 według jego autorów 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 na potrzeby opracowania raportu Lorenzo's Oil 2018 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.

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

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z danymi zawartymi w zleceniu Ministra Zdrowia do momentu jego wpłynięcia do AOTMiT (25.07.2018) nie została wydana żadna zgoda na refundację ŚSSPM Aldixyl, płyn, butelka á 300 ml. W dniu wpływu zlecenia było prowadzone jedno postępowanie o ponowne rozpatrzenie sprawy o wydanie zgody na refundację ŚSSPM Aldixyl w ilości 36 opakowań po 300 ml. Zgodnie z informacją przedstawioną w zleceniu szacunkowa cena za jedno opakowanie to około 1511,17 zł. W raporcie przyjęto, że jest to cena hurtowa brutto, tj. uwzględniająca 8% VAT oraz 10% marżę hurtową.

8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Wg ekspertów klinicznych ankietowanych w raporcie Agencji OT.4311.24.2018 dotyczącego produktu Lorenzo's Oil populacja pacjentów z adrenoleukodystrofią w Polsce to około 40 osób, z zapadalnością na poziomie 1-2 nowe przypadki rocznie. Wg ekspertów ok. 80% z nich będzie stosowało wnioskowaną technologię (32 osoby).

Zgodnie z informacjami zawartymi na stronie internetowej producenta Aldixyl należy przyjmować według zaleceń lekarza w jednej lub kilku dawkach dziennie. Odnalezione na niemieckiej stronie internetowej, <http://fitmedios.info/aldixyl-l-f-r-adrenoleukodystrophie-und-amn-300-ml-ii> informacje wskazują na średnie dawkowanie ok. 40 ml Aldixylu dziennie. Średnie dawkowanie Lorenzo's Oil wynosi 1ml/kg masy ciała wg informacji odnalezionych na stronie <https://chorobyrazadkie.blogspot.com/2015/04/adrenoleukodystrofia-sprzezona-z-pcia.html>. Ponieważ choroba dotyczy zarówno dzieci jak i osób dorosłych przyjęto średnią masę ciała na poziomie 40 kg i średnie dawkowanie oleju Lorenza na poziomie 40 ml dziennie.

Ceny opakowania Aldixylu 300 ml przyjęto na podstawie zlecenia MZ, natomiast cenę Lorenzo's Oil przyjęto wg raportu Lorenzo Oil 2018. Zgodnie z art. 6 ust. 4 ustawy o refundacji przyjęto, że zarówno Aldixyl, jak i Lorenzo's Oil będą wydawane pacjentowi z odpłatnością ryczałtową za opakowanie jednostkowe.

Tabela 1. Ceny ocenianych środków spożywczych

Produkt	CHB [zł]	CD [zł]	Cena dla płatnika [zł]	Cena dla pacjenta [zł]	Koszt 1 ml [zł] dla płatnika
Aldixyl 300 ml	1 511,17	1 558,56	1 555,36	3,20	5,18
Lorenzo's Oil 500 ml	1 121,82	1 162,36	1 159,16	3,20	3,86

Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet wskazują, że koszt rocznej terapii jednego pacjenta z perspektywy płatnika publicznego wyniesie ok. 76 tys. zł w przypadku ocenianego ŚSSPM i 56 tys. zł w przypadku terapii olejem Lorenza. Roczny koszt terapii w populacji docelowej wyniesie z perspektywy płatnika publicznego ok. 2,4 mln zł w przypadku ocenianego ŚSSPM i 1,8 mln zł w przypadku terapii olejem Lorenza.

Tabela 2. Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet

Scenariusz	Aldixyl	Lorenzo's Oil
Koszt rocznej terapii 1 pacjenta [zł]	75 694	56 413
Populacja docelowa	32	
Koszt rocznej terapii populacji docelowej [zł]	2 422 213	1 805 199

Komentarz analityków Agencji

Powyższe obliczenia obarczone są znaczną niepewnością ze względu na brak wiarygodnych danych dotyczących dawkowania zarówno Aldixylu jak i produktu Lorenzo's Oil.

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 23.07.2018 r., znak PLD.46434.2459.2018.4.AD (data wpływu do AOTMiT: 25.07.2018 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 zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Aldixyl, płyn, butelka á 300 ml, we wskazaniu: adrenoleukodystrofia.

Powyższy produkt nie został wprowadzony do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej i jest sprowadzany do Polski na podstawie art. 29a ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 roku o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz. U. z 2018 r., poz. 1541 z późn. zm.). Zgodnie z art. 39 ustawy o refundacji w przypadku wydania pozytywnej decyzji o objęciu refundacją sprowadzonego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego jest on wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe.

ŚSSPM Aldixyl nie był dotychczas oceniany przez AOTMiT. W 2014 oraz w 2018 r. w adrenoleukodystrofii była oceniana zbliżona technologia, tj. Lorenzo's Oil (dieta eliminacyjna, mieszanina GTO i GTE), płyn á 500 ml. Produkt Lorenzo's Oil otrzymał pozytywne rekomendacje Prezesa Agencji w subpopulacji pacjentów z bezobjawową postacią choroby potwierdzoną badaniem neurologicznym i badaniem MRI. Stanowisko Rady Przejrzystości było pozytywne w 2018 roku w ww. subpopulacji i negatywne w 2014 roku (ze względu na ogólne sformułowanie ocenianego wskazania – adrenoleukodystrofia).

Oprócz składników zawartych w Lorenzo's Oil produkt Aldixyl posiada dodatkowo triglicerydy sprzężonego kwasu linolowego (TGCLA), Alfaxyl (kwas α -liponowy, L-zredukowany glutation, witamina E) oraz aromat naturalny.

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. Proces degeneracyjny spowodowany jest przez odkładanie się VLCFA w tkankach i mózgu wskutek ich upośledzonego transportu do wnętrza peroksysomu, gdzie zachodzi proces beta-oksydacji. 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.

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 1 rekomendację kliniczną dotyczącą leczenia adrenoleukodystrofii (Engelgen 2012). Autorzy rekomendacji koncentrują się głównie na szybkim zdiagnozowaniu choroby, co powinno być wskazaniem do przeprowadzenia allogenicznego przeszczepu komórek krwiotwórczych.

Według autorów, aktualnie nie jest dostępna skuteczna terapia modyfikująca przebieg AMN (będącej jedną z postaci klinicznych ALD). Zdaniem autorów rekomendacji w przypadku stosowania oleju Lorenza, wyniki otwartych badań wskazują na postępowanie choroby pomimo normalizowania poziomu VLCFA związanego ze stosowaniem oleju Lorenza i nie oferują tej terapii swoim pacjentom.

Alternatywne technologie medyczne

Podstawowym komparatorem dla preparatu Aldixyl jest dieta niskotłuszczowa, która redukuje stężenie VLCFA w osoczu lub zastosowanie produktu Lorenzo's Oil (mieszanina trioleinianu glicerolu i trierukanu glicerolu) zmniejszającego syntezę VLCFA poprzez kompetycyjne blokowanie enzymu odpowiedzialnego za wydłużanie nasyconych kwasów tłuszczowych. Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ w latach 2016-2018 zgodę na refundację tego produktu otrzymało 40 pacjentów, co pozwala uznać wyżej wymienioną technologię za dostępną i stosowaną w populacji chorych na X-ALD w Polsce pomimo braku jej wprowadzenia do obrotu na terytorium naszego kraju.

U części chorych możliwe jest przeprowadzenie przeszczepu komórek macierzystych szpiku (HCT). Ponieważ nie odnaleziono informacji, że HCT stanowi praktykę kliniczną w ocenianym wskazaniu, nie uwzględniono HCT

jako komparatora w niniejszym opracowaniu. Bardziej zaawansowane technologie, jak terapia genowa, są ciągle jeszcze w fazie badań.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W toku wyszukiwania informacji na temat skuteczności klinicznej produktu Aldixyl odnaleziono badanie Cappa 2011, badające wpływ łącznego podawania oleju Lorenza (mieszanka GTO/GTE) oraz sprężonego kwasu linolowego (CLA).

W badaniu Cappa 2011 nie badano wpływu GTO/GTE + CLA na istotne klinicznie punkty końcowe u pacjentów z adrenoleukodystrofią. Wynikiem terapii było obniżenie poziomu VLCFA i markera stanu zapalnego oraz poprawa w przewodzeniu impulsów nerwowych.

Główne ograniczenie analizy stanowi fakt, że nie odnaleziono żadnego badania, w którym oceniano skuteczność interwencji o składzie identycznym jak interwencja oceniana, a jedyne odnalezione badanie jest opisem leczenia wyłącznie 5 osób. Dodatkowo należy zaznaczyć, że kobiety cierpiące na ALD stanowią specyficzną populację chorych z odmienną manifestacją i przebiegiem choroby, w związku z czym wyników badania Cappa 2011 nie można przenosić na całą populację osób ze zdiagnozowanym ALD.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla produktu Aldixyl.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z danymi zawartymi w zleceniu Ministra Zdrowia do momentu jego wpłynięcia do AOTMiT (25.07.2018) nie została wydana żadna zgoda na refundację ŚSSPM Aldixyl, płyn, butelka á 300 ml.

Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet wskazują, że koszt rocznej terapii populacji docelowej (32 osoby) wyniesie z perspektywy płatnika publicznego ok. 2,4 mln zł w przypadku ocenianego ŚSSPM i 1,8 mln zł w przypadku terapii olejem Lorenza.

Powyższe obliczenia obarczone są znaczną niepewnością ze względu na brak wiarygodnych danych dotyczących dawkowania zarówno Aldixylu jak i produktu Lorenzo's Oil.

Opinie ekspertów

Zgodnie z opinią prof. Książyka, Kierownika Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych w Instytucie „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” brak jest danych, że dodatkowa (w porównaniu do Lorenzo's Oil) suplementacja w inne składniki ma znaczenie kliniczne, przy stosowaniu prawidłowej diety. Odmienną opinię przedstawił dr hab. Robert Śmigiel, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej, który dostrzega dodatkowe korzyści zdrowotne ze stosowania produktu Aldixyl w postaci pełniejszej niż w przypadku oleju Lorenza ochrony białek przed procesem utleniania oraz zapobiegania powstawaniu dysfunkcji energetycznej.

10. Źródła

Badania pierwotne

Cappa 2011 Cappa et al.: A mixture of oleic, erucic and conjugated linoleic acids modulates cerebrospinal fluid inflammatory markers and improve somatosensorial evoked potential in X-linked adrenoleukodystrophy female carriers. *J Inherit Metab Dis* (2012) 35:899–907

Rekomendacje kliniczne

Engelen 2012 Engelen et al.: X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2012 7:51.

Pozostałe źródła

Morski 2012 Jacek Morski. Adrenoleukodystrofia sprzężona z chromosomem X. Objawy, diagnostyka i leczenie oraz opis przypadku. *Neurologia Dziecięca* Vol. 21/2012, nr 43

NIH Genetics Home Reference <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/x-linked-adrenoleukodystrophy>

Ryan 2013 Ryan J., Bolster F., Crosbie I., Ryan S. (2013, Feb. 1). Adrenoleukodystrophy {Online}. URL: <http://www.eurorad.org/case.php?id=10675>

Raport Lorenzo's Oil 2018 Raport AOTMiT nr OT.4311.24.2018

Strona producenta <https://www.pharmaelle.com/en/aldixyl>

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 6. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. Aldixylu w bazie Medline (data wyszukiwania: 15.10.2018)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search "Triolein"[Mesh]	1660
#2	Search (((glycerol trioleate[Title/Abstract]) OR glicerol trioleate[Title/Abstract]) OR glycerine trioleate[Title/Abstract]) OR glycerin trioleate[Title/Abstract]	99
#3	Search ((((((glycerol trioleate[Title/Abstract]) OR glicerol trioleate[Title/Abstract]) OR glycerine trioleate[Title/Abstract]) OR glycerin trioleate[Title/Abstract])) OR "Triolein"[Mesh])	1721
#4	Search (((glycerol trierucate[Title/Abstract]) OR glicerol trierucate[Title/Abstract]) OR glycerine trierucate[Title/Abstract]) OR glycerin trierucate[Title/Abstract]	12
#5	Search glycerol trierucate[MeSH Terms]	0
#6	Search (((((((glycerol trioleate[Title/Abstract]) OR glicerol trioleate[Title/Abstract]) OR glycerine trioleate[Title/Abstract]) OR glycerin trioleate[Title/Abstract])) OR "Triolein"[Mesh])) OR glycerol trierucate[MeSH Terms]	1721
#7	Search Aldixyl	0
#8	Search (((adrenoleukodystrophy[Title/Abstract]) OR adrenoleucodystrophy[Title/Abstract]) OR ALD[Title/Abstract]) OR X-ALD[Title/Abstract]	6262
#9	Search (((((((glycerol trioleate[Title/Abstract]) OR glicerol trioleate[Title/Abstract]) OR glycerine trioleate[Title/Abstract]) OR glycerin trioleate[Title/Abstract])) OR "Triolein"[Mesh])) AND (((((((glycerol trioleate[Title/Abstract]) OR glicerol trioleate[Title/Abstract]) OR glycerine trioleate[Title/Abstract]) OR glycerin trioleate[Title/Abstract])) OR "Triolein"[Mesh])) OR glycerol trierucate[MeSH Terms]	1721
#10	Search ((((((((((glycerol trioleate[Title/Abstract]) OR glicerol trioleate[Title/Abstract]) OR glycerine trioleate[Title/Abstract]) OR glycerin trioleate[Title/Abstract])) OR "Triolein"[Mesh])) OR glycerol trierucate[MeSH Terms])) AND (((adrenoleukodystrophy[Title/Abstract]) OR adrenoleucodystrophy[Title/Abstract]) OR ALD[Title/Abstract]) OR X-ALD[Title/Abstract])	83

Tabela 7. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. Aldixylu w bazie Embase (data wyszukiwania: 15.10.2018)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	glycerol trioleate.af.	70
2	glycerine trioleate.af.	2
3	glycerol trierucate.af.	12
4	glycerine trierucate.af.	0
5	1 or 2	72
6	3 or 4	12
7	exp triolein/	1638
8	5 or 7	1668
9	6 and 8	12
10	aldixyl.af.	0
11	adrenoleukodystrophy.af.	3121
12	ALD.af.	7345
13	X-ALD.af.	581

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
14	exp adrenoleukodystrophy/	2874
15	11 or 12 or 13 or 14	9393
16	9 and 15	12

Tabela 8. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. Aldixylu w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 15.10.2018)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	("glycerol trioleate"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3
#2	MeSH descriptor: [Triolein] explode all trees	20
#3	("glycerol trierucate"):ti,ab,kw	0
#4	#1 OR #2	23
#5	#4 AND #3	0
#6	("adrenoleukodystrophy"):ti,ab,kw	21
#7	MeSH descriptor: [Adrenoleukodystrophy] explode all trees	17
#8	#6 OR #7	21
#9	(aldixyl):ti,ab,kw	0
#10	#4 AND #8	4

11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania produktu Aldixyl w analizowanych wskazaniach

