



## **Rekomendacja nr 24/2021**

**z dnia 4 marca 2021 r.**

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Cholesterol Module we wskazaniu zespół Smitha-Lemliego-Opitza**

**Prezes Agencji rekomenduje** wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Cholesterol Module we wskazaniu zespół Smitha-Lemliego-Opitza 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 2020 r. poz. 357 z późn. zm.)

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Cholesterol Module we wskazaniu zespół Smitha-Lemliego-Opitza.

Technologia lekowa będąca przedmiotem niniejszej rekomendacji była już dwukrotnie poddawana ocenie Agencji (zakończona rekomendacją Prezesa Agencji w 2014 i 2017 r., odpowiednio Rekomendacja nr 61/2014 oraz Rekomendacja nr 92/2017). Ówczesne oceny pozytywnie odniosły się do wydawania zgód na refundację Cholesterol Module we wskazaniu zespół Smitha-Lemliego-Opitza.

Wzięto także pod uwagę, że odnalezione po dacie poprzedniego przeszukiwania baz informacji medycznej, publikacje uwzględniające opisy przypadków, wskazują na korzystny wpływ suplementacji cholesterolu na przebieg choroby. Opinie ekspertów klinicznych oraz odnalezione wytyczne kliniczne wskazują na suplementację cholesterolu jako rutynowe postępowanie w leczeniu zespołu Smitha-Lemliego-Opitza. Eksperti w ramach poprzednich ocen wskazywali, że oceniana technologia jest jedyną dostępną technologią umożliwiającą podawanie cholesterolu w proszku, co jest korzystniejsze, niż uzupełnianie cholesterolu poprzez dietę bogatą w cholesterol, ponieważ umożliwia precyzyjne dobranie dawki.



## **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Cholesterol Module we wskazaniu zespół Smitha-Lemliego-Opitza, 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 2020 r. poz. 357 z późn. zm.).

## **Problem zdrowotny**

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

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

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

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

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

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

## **Alternatywna technologia medyczna**

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

## Opis wnioskowanego świadczenia

Oceniana technologia, jaką jest środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego Cholesterol Module firmy Nutricia, ma stanowić źródło egzogenego cholesterolu dla pacjentów ze zdiagnozowanym SLOS. Producent preparatu zaleca dawkę 100 mg/kg masy ciała dziennie. Jest to wartość, która była podawana pacjentom w jednym z odnalezionych doniesień. W odnalezionych stanowiskach towarzystw i organizacji zajmujących się chorobami rzadkimi wskazuje się na niższe dawki, nie odnaleziono również źródła dla wartości wskazywanej przez producenta.

## Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Do niniejszego opracowania włączono:

- trzy publikacje będące opisami przypadków:
  - Rojare 2019 – opis dwóch przypadków z rozpoznaniem zespołem Smitha-Lemliego-Opitza, ilustrujący anomalie jamy ustnej i twarzy pacjentów, doświadczenia w jednym ośrodku klinicznym zlokalizowanym we Francji
  - Palm 2019 – analiza 488 próbek krwi 20 dzieci leczonych w ambulatorium przez medianę 9,8 lat (zakres 1,1-15). Wiek pacjentów rozpoczynających leczenie: 0,14-16 lat
  - Delvecchio 2020 – studium przypadku dwóch bliźniaków z rozpoznaniem zespołem Smitha-Lemliego-Opitza w dzieciństwie
- protokół przeglądu systematycznego biblioteki Cochrane, którego celem jest ocena skuteczności statyn w terapii SLOS w porównaniu do standardowego sposobu postępowania – suplementacja cholesterolem:

### *Skuteczność oraz bezpieczeństwo*

#### Rojare 2019

Doniesienie będące opisem dwóch przypadków zostało przedstawione w celu zobrazowania klinicznego obrazu choroby, głównie pod kątem problemów w obrębie twarzoczaszki. W obydwu przypadkach włączono standardową terapię kwasami żółciowymi wraz z doustną suplementacją cholesterolu m.in. preparatem Cholesterol Module. Pomimo zastosowania interwencji postęp choroby nie został zatrzymany. W części poświęconej na dyskusję wyników autorzy zwracają uwagę, że ze względu na bariery biologiczne, cholesterol dostarczany egzogenicznie, czyli wraz z pożywieniem, nie ma możliwości działania w obrębie układu nerwowego, rozważane jest włączenie do terapii pacjentów z SLOS jednej ze statyn – simwastatyna.

#### Palm 2019

Doniesienie będące abstraktem konferencyjnym przedstawiającym wyniki pochodzące od 20 dzieci z SLOS zostało przedstawione w celu zobrazowania możliwej efektywności klinicznej dla skojarzenia

simwastatyny z suplementacją cholesterolu. Wykazano, że stosowanie takiego schematu wiąże się z poprawą parametrów biochemicznych, przez co może być obiecującą opcją terapeutyczną. Brak odniesienia do publikacji pełnotekstowej zawierającej wyniki pozwalające na ocenę skuteczności, niemożliwa jest weryfikacja projektu próby klinicznej, brak informacji dotyczących szczegółów wykorzystanych interwencji.

#### Delvecchio 2020

Doniesienie jest opisem dwóch przypadków, w ramach niniejszej analizy zostało przedstawione w celu zobrazowania przebiegu leczenia pacjentów z SLOS. Analiza dotyczy zmian w stężeniu cholesterolu we krwi w zależności od dawki cholesterolu w suplementacji. Wyniki nie odnoszą się do skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania terapii, aczkolwiek wskazują na rolę potencjalnego markera biochemicznego postępu SLOS. Autorzy uznają za dyskusyjną rolę suplementacji cholesterolu oraz poddają pod wątpliwość zasadność wykorzystania statyn w tej grupie pacjentów z uwagi na bezpieczeństwo.

#### Ballout 2020

Protokół prac mających na celu opracowanie systematycznego przeglądu literatury, dotyczącego wykorzystania statyn w leczeniu SLOS. W uzasadnieniu podjęcia prac nad przeglądem wskazano, że obecnie nie ustalono zgodnego stanowiska odnośnie „optymalnej” standardowej terapii dla pacjentów z SLOS, częściowo ze względu na rzadki, a zatem słabo zbadany charakter tego schorzenia. Jednak w oparciu o mechanizm i danych empirycznych, suplementacja cholesterolu uważana jest za podstawę leczenia, pomimo ograniczonych korzyści. Wynika to przede wszystkim z niezdolności cholesterolu do przekraczania bariery krew-mózg i jego ograniczonego wchłaniania w jelitach po doustnym uzupełnieniu diety. Niemniej jednak kilka badań z udziałem dzieci z SLOS otrzymujących suplementację cholesterolu wykazało poprawę wzrostu fizycznego, objawy żołądkowo-jelitowe i tolerancję na infekcje oraz funkcję układu nerwowego. Wykazano również, że suplementacja cholesterolu zmniejsza wrażliwość na światło UV-A, klasycznie obserwowaną u osób z SLOS. Jednak nie przyniosła korzyści w łagodzeniu neurobehawioralnych przejawów zaburzenia. W rezultacie nadal potrzebne są terapie ukierunkowane na neurobehawioralny składnik SLOS. Obiecująca wydaje się być rola terapii statynami u dzieci z SLOS, kilka opublikowanych dotychczas opisów przypadków dokumentuje korzystne zmniejszenie poziomu 7-DHC i pożądany wzrost poziomu cholesterolu w osoczu, prowadząc do przyspieszonego wzrostu i złagodzenia nieprawidłowości behawioralnych.

#### Fliesler 2021

Publikacja jest podsumowaniem obecnego stanu wiedzy na temat leczenia SLOS ze wskazaniem na nową opcję terapeutyczną, polegającą na skojarzeniu suplementacji cholesterolu z jednoczesną podażą przeciwutleniaczy.

Obecnym standardem postępowania w leczeniu pacjentów z SLOS jest suplementacja cholesterolu; jednak to leczenie jest bardzo zmienne, w wielu przypadkach raczej nieprzynoszące korzyści. Zdaniem autora wydaje się rozsądne, że połączenie egzogennie dostarczanego cholesterolu z przeciwutleniaczem (-ami) zapewniłoby skuteczniejszą interwencję. Teoretycznie zapewniłoby to brakujący (lub zmniejszony) naturalny sterol potrzebny wszystkim komórkom i tkankom, a także zmniejszyłoby tworzenie toksycznych metabolitów 7-DHC; ponadto, poprzez hamowanie sprzężenia zwrotnego szlaku cholesterolu, można by oczekiwać, że zminimalizuje tworzenie się 7-DHC de novo. Obecnie trwają badania kliniczne mające na celu przetestowanie tego rodzaju leczenia na kohorcie dobrze udokumentowanych pacjentów z SLOS, w porównaniu z obecnym standardem opieki.

#### *Ograniczenia*

Głównym ograniczeniem przedstawionej analizy jest niska jakość dowodów naukowych oraz brak możliwości wnioskowania na temat skuteczności suplementacji cholesterolu w SLOS. Dodatkowym ograniczeniem we wnioskowaniu jest również brak punktów końcowych, których miara mogłaby

obrazować przebieg choroby (badania dotyczą głównie stężeń prekursorów, nieznane jest przełożenie na obraz kliniczny). Należy również wskazać, że z uwagi na biologiczne bariery dla cholesterolu dostarczanego doustnie ograniczona jest możliwość wpływu na postępujące opóźnienie rozwoju oraz niepełnosprawność ruchową.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

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

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

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

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

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł).*

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

Celem oszacowania kosztu terapii przyjęto średnią masę ciała pacjenta na poziomie 30 kg, dawka dzienna cholesterolu powinna wynieść 3 000 mg, co oznaczałoby sporządzenie roztworu ze 140 g proszku. Jedna puszka (opakowanie jednostkowe) zawiera 450 g proszku i kosztuje [REDACTED]

[REDACTED] (dane MZ), w związku z czym dzienny koszt terapii przyjmując preparat jako źródło cholesterolu wyniósłby około [REDACTED]

Wskazywanym źródłem cholesterolu w diecie zarówno w odnalezionych rekomendacjach dotyczących postępowania jak i w przedstawionych doniesieniach, są żółtka jaj kurzych. Zgodnie z oszacowaną wartością odżywczą wybranych produktów spożywczych i typowych potraw (Wydawnictwo Lekarskie PZWL) 100 g żółtka jaja kurzego zawiera 1 062 mg cholesterolu.

### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r. poz. 357)**

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

Nie dotyczy.

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

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

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

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

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

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



### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

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

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

Nie dotyczy.

## Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania niesystematycznego odnaleziono pięć publikacji, będących m.in. stanowiskami organizacji zrzeszających specjalistów i pacjentów z chorobami rzadkimi, które nie zostały przedstawione w poprzednich opracowaniach dotyczących omawianej technologii:

- Nowaczyk 2020;
- National Organization for Rare Disorders (NORD) 2007;
- Steiner 2021;
- Contact for families with disabled children (CONTACT) 2018;
- MyGeneFood 2020.

W stanowiskach zwraca się uwagę na stosowanie diety z wysoką zawartością cholesterolu (suplementacja) jako przyjęte, rutynowe postępowanie. Istotnym problemem jest brak możliwości pokonywania bariery krew-mózg przez cholesterol dostarczany doustnie w celu skorygowania zaburzeń neurorozwojowych.

Wspominana jest próba stosowania simwastatyny w celu leczenia SLOS (Wassif 2017), która pokonuje barierę biologiczną krew-mózg. Oczekuje się, że mechanizm działania tej substancji prowadzi do obniżenia stężenia 7-DHC. W badaniu odnotowano poprawę poziomów 7-DHC, lecz autorzy nie zalecają tej opcji terapeutycznej.

CONTACT 2018 podkreśla możliwość suplementacji przeciwutleniaczami w terapii SOLS, w Steiner 2021 wskazano również na suplementację hormonalną.

## Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dn. 15.01.2021 r. (znak pisma: PLD.45341.1575.2020.KW), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Cholesterol Module we wskazaniu zespół Smitha-Lemliego-Opitza, na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r. poz. 1398 z późn. zm.) oraz 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 2020 r. poz. 357 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 24/2021 z dnia 23 lutego 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Cholesterol Module

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

## Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 24/2021 z dnia 23 lutego 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Cholesterol Module
2. Raport nr OT.4211.4.2021. Cholesterol Module we wskazaniu zespół Smitha-Lemliego-Opitza. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację.