

## Rekomendacja nr 22/2021

z dnia 19 lutego 2021 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu lecniczego Chenodeoxycholic acid Leadiant, Acidum chenodeoxycholicum, kapsułki twarde á 250 mg, we wskazaniu: żółtakowość mózgowo-ścięgnista

**Prezes Agencji rekomenduje** wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Chenodeoxycholic acid Leadiant, Acidum chenodeoxycholicum, kapsułki twarde á 250 mg, we wskazaniu żółtakowość mózgowo-ścięgnista.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Chenodeoxycholic acid Leadiant, Acidum chenodeoxycholicum, kapsułki twarde á 250 mg, we wskazaniu żółtakowość mózgowo-ścięgnista, w trybie określonym w art. 39 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.).

Jednocześnie należy podkreślić, że w zbliżonym przypadku (Rekomendacja nr 140/2013 z dnia 14 października 2013 r.) została wydana pozytywna opinia na finansowanie preparatu leczniczego Xenbilox (kwas chenodeoksycholowy) w analizowanym schorzeniu, które dla wspomnianego leku było stosowaniem poza wskazaniami (off-label).

Odnalezione wytyczne kliniczne w leczeniu żółtakowości mózgowo-ścięgnistej zalecają stosowanie kwasu chenodeoksycholowego (CDCA), który ma zastąpić niedobór pierwotnych kwasów żółciowych, co umożliwia osiągnięcie normalizacji metabolizmu oraz częściowej regresji objawów.

Do przeglądu systematycznego włączono badania kohortowe retrospektywne CDCA-STUK-15-001–NL oraz CDCA-STRCH-CR-14-001-IT. Stosowanie kwasu chenodeoksycholowego wykazało wpływ na poprawę wskaźników biochemicznych, np. zmniejszenie średniego stężenia cholestanolu w surowicy. W badaniu CDCA-STUK-15-001–NL u większości pacjentów stwierdzono ustąpienie objawów podmiotowych i przedmiotowych choroby lub ich poprawę/stabilizację, dotyczy to m.in. biegunki, upośledzenia psychicznego, zaburzeń piramidowych oraz dotyczących mózdzku.

W odnalezionych publikacjach wskazywano również, że jak najwcześniejsze rozpoczęcie leczenia ma znaczenie dla zapobiegania uszkodzeniom neurologicznym i progresji choroby.

Należy wspomnieć, iż żółtakowatość mózgowo-ścięgniasta należy do chorób rzadkich, co ogranicza ilość opcji terapeutycznych dostępnych dla pacjentów.

Biorąc pod uwagę powyższe, brak refundowanych opcji terapeutycznych, istotność stanu klinicznego oraz możliwość zaspokojenia potrzeb pacjentów, refundowanie wnioskowanej technologii uznaje się za zasadne.

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego

- Chenodeoxycholic acid Leadiant, Acidum chenodeoxycholicum, kapsułki twarde á 250 mg

we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgniasta, 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 i istotność stanu klinicznego**

Żółtakowatość mózgowo-ścięgniasta (ksantomatoza mózgowo-rdzeniowa CTX (ang. cerebrotendinous xanthomatosis); zespół Bogaerta-Scherera-Epsteina) jest chorobą o podłożu genetycznym, dziedziczną autosomalnie recesywnie.

Żółtakowatość mózgowo-ścięgniasta występuje u 1 osoby na 50 000 mieszkańców. Ponad 300 pacjentów zostało do tej pory zdiagnozowanych na świecie (Lorincz 2005). W populacji hiszpańskiej szacuje się występowanie choroby na 1/1 800 000.

W chorobie spastyczność i ataksja są nasilone i mają charakter postępujący. Współistnieją zaburzenia mowy. Mogą wystąpić także neuropatie z zanikiem dystalnych mięśni, zaburzenia czucia i objaw Babińskiego. W końcowym etapie choroby rozwija się porażenie rzekomoopuszkowe. Pacjenci z chorobą spichrzania cholestanolu wykazują często zaburzenia rozwoju umysłowego o wczesnym początku.

Leczeniem z wyboru jest podawanie kwasu chenodeoksycholowego (CDCA) jako terapii zastępczej. Jeżeli niemożliwe jest uzyskanie kontroli choroby w monoterapii CDCA, do leczenia można włączyć inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-CoA (HMG-CoA).

Wczesna diagnoza i leczenie mają zasadnicze znaczenie dla poprawy rokowania w CTX (Sekijima 2018). Śmierć następuje zwykle w 4-6 dekadzie życia i powodowana jest przez zaburzenia neurologiczne lub zawał serca.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Aktualnie w Polsce nie są refundowane żadne produkty lecznicze w ocenianym wskazaniu.

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, w analizowanym wskazaniu nie sprowadzono innych produktów refundowanych w ramach importu docelowego.

Podsumowując, mając pod uwagę powyższe oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

## Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Chenodeoxycholic acid Leadiant jako substancję czynną zawiera kwas chenodeoksycholowy, który jest pierwotnym kwasem żółciowym syntetyzowanym z cholesterolu przez komórki wątroby.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt leczniczy Chenodeoxycholic acid Leadiant jest stosowany w poniższym wskazaniu:

- wrodzone błędy syntezy pierwotnych kwasów żółciowych, spowodowane niedoborem 27-hydroksylazy sterolowej (co objawia się jako ksantomatoza mózgowo-ścięgniasta (CTX)) u niemowląt, dzieci i młodzieży w wieku od 1 miesiąca do 18 lat, i u osób dorosłych.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych ocenianego leku.

Lek Chenodeoxycholic acid Leadiant jest dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, jednak nie jest dostępny w obrocie.

## Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 badania retrospektywne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo kwasu chenodeoksycholowego (CDCA) u pacjentów z żółtakowatością mózgowo-ścięgniastą (CTX):

- CDCA-STUK-15-001 – NL study – badanie kohortowe jednośrodkowe z Holandii. 35 pacjentów otrzymywało CDCA doustnie w dawce 750 mg/dobę dorośli lub 15 mg/kg/dobę dzieci. Średni czas trwania leczenia wyniósł  $10,74 \pm 6,66$  lat (mediana 9,00 lat, zakres 0,4-26,3 lat). Liczba pacjentów: 35 osób.
- CDCA-STRCH-CR-14-001 - IT study - badanie kohortowe jednośrodkowe z Włoch. 28 pacjentów otrzymywało CDCA doustnie w dawce 750 mg/dobę. Mediana czasu obserwacji 5,75 lat (zakres 0-25 lat). Liczba pacjentów: 28 osób (25 osób ukończyło badanie).

oraz 10 publikacji (Brass 2020, Duell 2018, Stelten 2018, Stelten 2017, Ginanneschi 2013, Yahalom 2013, Pilo-de-la-Fuente 2011, Dotti 1991, Waterreus 1987, Berginger 1984) dotyczących leczenia kwasem chenodeoksycholowym CDCA we wskazaniu ksantomatoza mózgowo-ścięgniasta.

W ramach analizy klinicznej uwzględniono również dodatkowe informacje odnalezione na podstawie danych rejestracyjnych z EPAR Chenodeoxycholic acid sigma-tau.

### Skuteczność

#### Badanie CDCA-STUK-15-001 - NL

Leczenie pacjentów z CTX kwasem chenodeoksycholowym 750–1000 mg/dzień u dorosłych lub 5–15 mg/kg mc. na dobę u niemowląt i dzieci wiązało się ze statystycznie istotnym zmniejszeniem średniego stężenia cholestanolu w surowicy od momentu rozpoczęcia badania do czasu po rozpoczęciu badania w ogólnej populacji oraz w dwóch podgrupach pacjentów w wieku < 21 lat lub ≤ 21 lat w momencie leczenia po raz pierwszy.

Stwierdzono zmniejszenie stężenia alkoholu żółciowego w moczu.

Neurologiczne punktowe skale niepełnosprawności (Rankin i Expanded Disability Status Scale (EDSS)) uległy stabilizacji lub stwierdzono poprawę wyniku do czasu aktualnej wizyty klinicznej odpowiednio u 84,6% i 76,9% pacjentów. Średnie wyniki punktowe w skalach Rankin i EDSS pokazały bardzo niewielki wzrost (pogorszenie) od momentu rozpoczęcia badania klinicznego do aktualnej wizyty klinicznej, rzędu  $0,08 \pm 0,74$  i  $0,27 \pm 1,24$  w ogólnej populacji, jednak wzrost ten nie był istotny statystycznie. Nastąpiła istotna statystycznie ( $p = 0,04$ ) poprawa (spadek rzędu  $-0,31 \pm 0,48$ ) w średnim wyniku punktowym w skali Rankin dla podgrupy wiekowej  $< 21$  lat.

U większości pacjentów w trakcie badania objawy podmiotowe i przedmiotowe choroby ustąpiły lub stwierdzono poprawę lub stabilizację. Biegunka ustąpiła u 100% (23/23 pacjentów) pacjentów, u których występował ten objaw w momencie rozpoczęcia badania. Stwierdzono ustąpienie, poprawę lub stabilizację u 88,9% (16/18) pacjentów z zaburzeniami poznawczymi. Padaczka ustąpiła u 100% (3/3 pacjentów), a polineuropatia uległa stabilizacji lub poprawie u 100% (11/11) pacjentów. Zaburzenia piramidowe uległy poprawie lub stabilizacji u 60% (10/15), a zaburzenia dotyczące mózdzku u 88,7% (12/14) pacjentów. Upośledzenie psychiczne ustąpiło, uległo poprawie lub stabilizacji u 85,7% (6/7) pacjentów.

Nie stwierdzono jednak reakcji na leczenie w odniesieniu do objawów parkinsonowskich, rzadkich manifestacji/przejawów choroby, które wystąpiły zaledwie u 2 pacjentów w trakcie badania.

#### Badanie CDCA-STUK-15-001 - IT

Leczenie pacjentów chorujących na CTX kwasem chenodeoksycholowym w dawce 750 mg/dobę, z medianą czasu podawania rzędu 5,75 lat, wiązało się ze statystycznie istotnym zmniejszeniem średniego stężenia cholestanolu w surowicy od momentu rozpoczęcia badania do jakiegokolwiek wizyty po rozpoczęciu badania. Średnie poziomy 7 $\alpha$ -hydroksy-4-cholesten-3-onu uległy istotnemu zmniejszeniu od momentu rozpoczęcia badania do czasu wizyt 1 i 2 po rozpoczęciu badania. Stężenie witaminy D i PTH zmniejszyło się od momentu rozpoczęcia badania do obu wizyt po zakończeniu leczenia, a średnie stężenie pirogronianu zmniejszyło się od momentu rozpoczęcia badania do pierwszej wizyty po zakończeniu leczenia.

Wyniki w skali Rankin i EDSS pozostały stabilne odpowiednio u 61,5% i 50% pacjentów, jednak nie stwierdzono ogólnego pogorszenia średniego wyniku punktowego od momentu rozpoczęcia badania. Zwiększenie gęstości mineralnej kości (wynik punktowy Z) obserwowano w odcinku lędźwiowym kręgosłupa po obu wizytach po zakończeniu leczenia oraz w całym stawie biodrowym w okresie po zakończeniu leczenia na wizycie 2 po zakończeniu leczenia. Objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby pozostały stabilne u większości pacjentów. Biegunka uległa poprawie lub ustąpiła u 64,3% pacjentów, u których występował ten objaw w momencie rozpoczęcia badania.

Podsumowanie analizowanych publikacji (Brass 2020, Duell 2018, Stelten 2018, Stelten 2017, Ginanneschi 2013, Yahalom 2013, Pilo-de-la-Fuente 2011, Dotti 1991, Waterreus 1987, Berginger 1984)

Do badań włączono: od 10 do 77 pacjentów, w wieku od 10 dni do 71 lat. Kwas chenodeoksycholowy CDCA zwykle podawano w dawce 750 mg / dobę co jest zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem.

W 3 badaniach (Pilo-de-la-Fuente 2011, Dotti 1991, Berginger 1984) zaobserwowano, że leczenie kwasem chenodeoksycholowym ksantomatozy mózgowo-ścięgniastej skutkowało zmniejszeniem stężenia cholestanolu w osoczu.

W publikacjach wskazywano, że jak najwcześniejsze rozpoczęcie leczenia CDCA ma znaczenie dla zapobiegania rozwojowi i progresji choroby. W publikacji Stelten 2018, wskazano, że leczenie CDCA rozpoczęte we wczesnym wieku może zapobiec rozwojowi objawów neurologicznych w CTX. W publikacji Yahalom 2013 podkreślono, że rozpoczęcie jak najwcześniej leczenia CDCA ma kluczowe znaczenie dla zapobiegania uszkodzeniom neurologicznym i progresji choroby CTX. W publikacji Berginger 1984 wskazano, że długotrwała terapia kwasem chenodeoksycholowym może korygować nieprawidłowości biochemiczne, a także zatrzymywać rozwój ksantomatozy mózgowo-ścięgniastej.

### *Bezpieczeństwo*

#### Badanie CDCA-STUK-15-001 – NL

Ogółem zarejestrowano 76 zdarzeń niepożądanych (Adverse Event - AE) u 26 pacjentów (74,3%). Zdarzenia niepożądane najczęściej występowały w następujących grupach zgodnie z SOC (System Organ Classes – Klasyfikacja Układów i Narządów): zabiegi chirurgiczne i medyczne (18 AE u 11 pacjentów - 31,4%), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (7 AE u 6 pacjentów - 17,1%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (5 AE u 5 pacjentów - 14,3%) oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (5 AE u 5 pacjentów - 14,3%).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były: operacja zaćmy (6 AE u 5 pacjentów - 14,3%) oraz zmęczenie (4 AE u 4 pacjentów - 11,4%). Ciężkie zdarzenie niepożądane (Serious Adverse Event (SAE)) to zmęczenie, które nie było związane ze stosowaną terapią. Trzy AE związane z leczeniem to: zaparcia (2 AE u 2 pacjentów - 5,7%) i toksyczne zapalenie wątroby (1 AE u 1 pacjenta - 2,9%). Żadne z tych d nie było poważne.

Ogółem odnotowano 9 SAE u 7 pacjentów (20,0%). Były to m.in.: gastrostomia, reumatoidalne zapalenie stawów, nietrzymanie moczu, depresja, złamanie kości ramiennej, dusznica bolesna, operacja stopy, odma opłucnowa i operacja zaćmy. Żadne z SAE nie było związane z badanym lekiem.

#### Badanie CDCA-STUK-15-001 – IT

Ogółem zarejestrowano 16 AE u 9 pacjentów (32,1%). Żadne AE nie było związane z badanym lekiem.

AE i SAE zgłoszono u 9 pacjentów (32,1%). Zdarzenia niepożądane o łagodnym nasileniu zgłoszono u 1 pacjenta (3,6%), a zdarzenia niepożądane o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu wystąpiły u 5 pacjentów (17,9%).

Zdarzenia niepożądane najczęściej występowały w następujących grupach zgodnie z SOC (System Organ Classes – Klasyfikacja Układów i Narządów): zabiegi chirurgiczne i medyczne (9 AE u 6 pacjentów - 21,4%) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (2 AE u 2 pacjentów).

W badaniu wystąpiło jedno zdarzenie śmiertelne (rak okrężnicy), które nie było związane z badanym lekiem.

łącznie odnotowano 15 SAE u 9 pacjentów (32,1%). Nie zarejestrowano zgonów ani SAE związanych z leczeniem u żadnego pacjenta po leczeniu CDCA.

### *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa*

Na stronach instytucji monitorujących bezpieczeństwo leków (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejska Agencja Leków (EMA)) nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa analizowanego produktu leczniczego.

### Informacje na podstawie ChPL Chenodeoxycholic acid Leadiant

W ramach badania leku Chenodeoxycholic acid Leadiant poddano analizie dokumentację medyczną 35 pacjentów z ksantomatozą mózgowo-ścięgnistą, którzy przyjmowali lek przez około 9 lat. W grupie 23 pacjentów, dla których dostępne były dane dotyczące poziomu kwasów żółciowych we krwi, u wszystkich poziom ich był obniżony (średnio o 56–69  $\mu\text{mol/l}$ ). W grupie 14 pacjentów, dla których dostępne były dane dotyczące poziomu kwasów żółciowych w moczu, u 79% (u 11 z 14 osób) ostatnie badanie wykazało obniżenie ich poziomu. U większości pacjentów również objawy choroby zostały złagodzone: wszyscy zgłosili złagodzenie objawów biegunki, u 89% pacjentów nastąpiła poprawa zdolności umysłowych, u 60% – sprawności ruchowej, a u 85% i 77% zaobserwowano poprawę stanu psychicznego ocenianą na podstawie dwóch różnych systemów punktacji.

Skuteczność i bezpieczeństwo badano w dwóch badaniach retrospektywnych w dwóch ośrodkach w Europie. Średni wiek populacji pacjentów w badaniu głównym był młodszy i wynosił 25,8 lat w porównaniu do populacji badanej w badaniu towarzyszącym, gdzie wynosił 35 lat, co odzwierciedlało również poziom niepełnosprawności obecnej w obu grupach przed rozpoczęciem leczenia, przy czym w badaniu towarzyszącym odnotowano wyższy wynik punktowy niepełnosprawności w momencie rozpoczęcia badania.

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane u pacjentów (dorosłych i dzieci) otrzymujących kwas chenodeoksycholowy mają nasilenie zazwyczaj łagodne do umiarkowanego. Zdarzenia miały charakter przemijający i nie kolidowały z terapią.

Do działań niepożądanych należą: zaburzenia żołądka i jelit (zaparcie) – częstość nieznana oraz zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (działania niepożądane ze strony wątroby - częstość nieznana). Częstość nieznana oznacza, że wartość ta nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

W dwóch badaniach nieinterwencyjnych dotyczących kwasu chenodeoksycholowego zgłoszono w sumie trzy działania niepożądane, u trzech z 63 pacjentów (populacja bezpieczeństwa). Wszystkie trzy działania niepożądane nie były ciężkie. Wystąpił jeden przypadek łagodnych okresowych zaparć u osoby dorosłej oraz drugiego przypadku u dziecka. Wystąpił jeden przypadek działań niepożądanych ze strony wątroby u dwutygodniowego niemowlęcia, u którego zdiagnozowano CTX, i jest to omówione w poniższym punkcie.

W dwóch badaniach interwencyjnych dotyczących kwasu chenodeoksycholowego leczono ogółem 14 dzieci z CTX za pomocą kwasu chenodeoksycholowego: 1 niemowlę (0 do < 2 lat), 6 dzieci (2 do < 12 lat) i 7 nastolatków (12 do < 18 lat). U wszystkich pacjentów pediatrycznych stosowano dawkę 15 mg/kg mc. na dobę jako dawkę początkową.

U jedynego niemowlęcia biorącego udział w badaniu stwierdzono podwyższone wyniki testów czynnościowych wątroby w ciągu sześciu tygodni od rozpoczęcia leczenia. Czynność wątroby u noworodka uległa normalizacji po tymczasowym zakończeniu leczenia kwasem

chenodeoksycholowym. Suplementację kwasu chenodeoksycholowego wznowiono i utrzymywano w niższej dawce 5 mg/kg mc. na dobę bez dalszych powikłań.

To wystąpienie działań niepożądanych ze strony wątroby u niemowlęcia było powiązane z wieloma czynnikami zakłócającymi, takimi jak współistniejące zakażenie parechowirusem, jednoczesne podawanie leków mogących mieć wpływ na czynność wątroby (acyklowir i fenobarbital) oraz obecność hiperbilirubinemii po urodzeniu.

Prezentowane informacje dotyczące bezpieczeństwa w odniesieniu do działań niepożądanych ze strony wątroby pochodzą od dzieci i młodzieży. Ze względu na rzadkość występowania CTX dostępna literatura nie jest wystarczająca do wykrycia różnic w bezpieczeństwie podawania kwasu chenodeoksycholowego w obrębie pediatrycznych grup wiekowych lub pomiędzy dziećmi a dorosłymi.

#### *Ograniczenia analizy*

Do najważniejszych ograniczeń wpływających na wiarygodność wnioskowania należą następujące kwestie:

- Brak randomizowanych badań odnoszących się zarówno do skuteczności jak i bezpieczeństwa stosowania leku Chenodeoxycholic acid Leadiant we wskazaniu żółtaczka wątrobowo-mózgowa.
- Brak wyników z wysokiej jakości badań klinicznych dla długich okresów obserwacji. W związku z tym do analizy klinicznej włączono badania o niższym stopniu wiarygodności (badania retrospektywne, jednoramienne).
- Badania dotyczą chorób rzadkich, dlatego liczba pacjentów włączonych do badań jest niewielka.
- W badaniach CDCA-STUK-15-001 większość wyników przedstawiono jako poprawę, ustabilizowanie lub pogorszenie choroby bez ich definicji.
- Wyniki z badań odnotowywano podczas pierwszej, drugiej oraz ostatniej wizyty uczestników, jednak brakuje danych odnośnie ich dokładnych terminów.
- W badaniach część pacjentów otrzymywała dodatkowe leczenie oprócz kwasu chenodeoksycholowego.
- Wyniki analiz dotyczące dzieci są ograniczone.
- Brak jest danych dotyczących osób z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.
- W wynikach badania CDCA-STUK-15-001 – NL study brakuje danych dla ponad 25% pacjentów. W badaniu uczestniczyło 15 pacjentów (42,9%) <21 lat i 20 pacjentów (57,1%) ≥ 21 lat (wiek podczas pierwszego leczenia). Dane były dostępne dla 35 pacjentów podczas wstępnej wizyty przesiewowej i wizyty początkowej, dla 32 pacjentów (91,4%) do pierwszej wizyty po leczeniu i dla 33 pacjentów (94,3%) podczas drugiej wizyty po leczeniu.
- Zgodnie z EPAR dla analizowanego produktu leczniczego nie ma pewności, co do korzystnych efektów terapii.
- Brak jest długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii.

### **Ocena konkurencyjności cenowej**

W ramach oceny konkurencyjności cenowej przedstawiono koszty wnioskowanego produktu sprowadzanego w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu.

Zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia koszt opakowania Chenodeoxycholic acid Leadiant (100 kapsułek) wynosi 62 300 PLN netto.

Z danych przekazanych przez MZ wynika, że w 2020 r. dla 5 pacjentów zrefundowano łącznie 34 opakowania leku. Łączna kwota refundacji w 2020 r. wyniosła 2 118 200 PLN.

Z informacji przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia wynika, że we wskazaniu żółtakowatość mózgowo-ścięgnowa w ramach importu docelowego nie sprowadzono innych produktów leczniczych.

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

Zgodnie z informacjami otrzymanymi z Ministerstwa Zdrowia, wniosek o zapotrzebowanie na sprowadzenie z zagranicy w ramach importu docelowego produktu Xenbilox (Rekomendacja Prezesa nr 140/2013), również zawierającego kwas chenodeoksycholowy stosowany we wskazaniu żółtakowatość mózgowo-ścięgnowa, w latach 2012-2013 złożyło 3 pacjentów. Cena za 1 opakowanie wyniosła ok. 3 327 – 3 913,4 PLN.

W 2020 r. sprowadzono lek w ramach importu docelowego dla 5 pacjentów, co wskazuje na zwiększenie liczby pacjentów.

Zgodnie z ChPL Chenodeoxycholic acid Leadiant: „Dawka początkowa u osób dorosłych wynosi 750 mg/dobę (...) pod warunkiem, że jest to wystarczające do normalizacji stężenia cholestanolu w surowicy i ( lub) alkoholi żółciowych w moczu. Dzienna dawka może być następnie zwiększana przyrostowo po 250 mg, maksymalnie do 1000 mg/dobę, jeśli stężenie cholestanolu w surowicy i ( lub) alkoholi żółciowych w moczu pozostaje podwyższone.” W zleceniu MZ przedstawiono informację, że lek sprowadzono dla pacjentów powyżej 40 roku życia, dlatego też w analizie przyjęto powyższe dawkowanie.

Oszacowany na podstawie dostępnych danych oraz opisanych powyżej założeń, roczny koszt leczenia 1 pacjenta preparatem Chenodeoxycholic acid Leadiant wynosi od 423,64 tys. PLN do 682,65 tys. PLN.

### **Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii**

Uwzględniono 3 wytyczne kliniczne odnoszące się do ocenianych wskazań:

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) 2017
- OrphanAnesthesia 2019
- Global Leukodystrophy Initiative (GLIA) 2016

Wszystkie rekomendacje wyszczególniają w leczeniu żółtakowatości mózgowo-ścięgnowej stosowanie kwasu chenodeoksycholowego. Dodatkowo rekomendacje światowe wyróżniają także inhibitory reduktazy HMG-CoA (np. statyny).



### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 20.01.2021 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.4625.2019.KW) odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Chenodeoxycholic acid Leadiant, Acidum chenodeoxycholicum, kapsułki twarde á 250 mg we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgnista., 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.), na podstawie Stanowiska Rady Przejrzystości nr 22/2021 z dnia 15 lutego 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Chenodeoxycholic acid Leadiant (kwas chenodeoksycholowy) we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgnista) oraz raportu nr OT.4211.6.2021 „Chenodeoxycholic acid Leadiant (kwas chenodeoksycholowy) we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgnista”, data ukończenia: 11.02.2021 r.