



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Chenodeoxycholic acid Leadiant  
(kwas chenodeoksycholowy)  
we wskazaniu:**

**żółtakowość mózgowo-ścięgnowa**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności  
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.6.2021

Data ukończenia: 11 lutego 2021 r.

## 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 (nie dotyczy).

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 695 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 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 (nie dotyczy).

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 695 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 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 2020 r., poz. 695 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:** nie dotyczy.

## Wykaz skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>CDCA</b>	kwas chenodeoksycholowy (ang. chenodeoxycholic acid)
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CTX</b>	ksantomatozę mózgowo-rdzeniową (ang. cerebrotendinous xanthomatosis)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja ds. Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>GLIA</b>	Global Leukodystrophy Initiative
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944 z późn. zm.)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>6</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	6
2.2. Historia zlecenia .....	6
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>7</b>
3.1. Problem zdrowotny.....	7
3.2. Liczebność populacji .....	8
3.2.1. Opinie ekspertów klinicznych.....	8
3.2.2. Dane otrzymane z MZ .....	8
<b>4. Interwencja oceniana .....</b>	<b>9</b>
4.1. Technologia oceniana – opis .....	9
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	11
<b>5. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>12</b>
<b>6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....</b>	<b>13</b>
<b>7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....</b>	<b>14</b>
<b>8. Alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>15</b>
<b>9. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>16</b>
9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	16
9.2. Wyniki przeglądu systematycznego Agencji .....	16
9.2.1. Opis badań włączonych do przeglądu .....	16
9.2.2. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa .....	18
9.2.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	30
9.3. Ograniczenia badań i analizy .....	31
<b>10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 32</b>	<b>32</b>
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	32
10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....	32
<b>11. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>35</b>
<b>12. Źródła.....</b>	<b>38</b>
<b>13. Załączniki.....</b>	<b>40</b>
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	40

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego	20.01.2021 r. PLD.46434.4625.2019.KW
---	---

---

*Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):*

produkt leczniczy Chenodeoxycholic acid Leadiant (kwas chenodeoksycholowy), kapsułki twarde á 250 mg, sprowadzany z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2020 r., poz. 944, z późn. zm.).

---

*Typ zlecenia:* art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2020 r., poz. 1398 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 2020 r., poz. 357 z późn. zm.)

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

---

*Analizowana technologia medyczna:*

- Chenodeoxycholic acid Leadiant (kwas chenodeoksycholowy), kapsułki twarde á 250 mg
- 

*Do finansowania we wskazaniu:*

- żółtakowatość mózgowo-ścięgniasta
-

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 19.01.2021 r., znak PLD.46434.4625.2019.KW (data wpływu do AOTMiT: 20.01.2021 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 2020 r. poz. 357, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego:

- Chenodeoxycholic acid Leadiant (kwas chenodeoksycholowy), kapsułki twarde á 250 mg

we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgnowa.

Dodatkowo Agencja otrzymała z MZ informację, z prośbą o pilną realizację zlecenia.

### 2.2. Historia zlecenia

Przedmiotowa technologia medyczna nie była wcześniej oceniana w Agencji. W 2013 r. produkt leczniczy Xenbilox (kwas chenodeoksycholowy) oceniany był we wskazaniu żółtakowatość mózgowo-ścięgnowa. Zarówno Rada jak i Prezes Agencji rekomendował wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Xenbilox (kwas chenodeoksycholowy) we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgnowa (SRP nr [213/2013](#), RP nr [140/2013](#)).

## 3. Problem zdrowotny

### 3.1. Problem zdrowotny

Żółtakowatość mózgowo-ścięgniasta zwana jest również w literaturze ksantomatozą mózgowo-rdzeniową CTX (ang. cerebrotendinous xanthomatosis) lub zespołem Bogaerta-Scherera-Epsteina (źródło: Raport AOTMiT Nr: AOTM-RK-431-19/2013).

#### Epidemiologia

Szacuje się, iż choroba 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 (Pilo-de-la-Fuente 2011) (źródło: Raport AOTMiT Nr: AOTM-RK-431-19/2013).

#### Etologia i czynniki ryzyka

Choroba o podłożu genetycznym, dziedziczona autosomalnie recesywnie. Powodowana jest występowaniem mutacji genu 27-hydroksylazy sterolu (CYP27). W wyniku deficytu enzymu (27 – hydroksylazy sterolu) spichrzany jest dihydrocholesterol (cholestanol) i cholesterol (Rowland 2008) (źródło: Raport AOTMiT Nr: AOTM-RK-431-19/2013).

#### Obraz kliniczny

U pacjentów mogą występować różne objawy kliniczne: obustronna zaćma i przewlekła biegunka w dzieciństwie, a następnie pojawienie się neurologicznych objawów w wieku dorosłym - zaburzenia poznawcze, zaburzenia motoryczne (źródło: Mandia 2019).

Obraz kliniczny waha się od prawie bezobjawowego we wczesnym dzieciństwie do ciężkiej niepełnosprawności w wieku dorosłym. Biegunka niemowlęca i zaćma młodzieńcza to najwcześniejsze objawy pojawiające się w dzieciństwie (źródło: Stelten 2017).

Spastyczność i ataksja są nasilone i postępujące. Współistnieją zaburzenia mowy. Mogą wystąpić także neuropatia z zanikiem dystalnych mięśni, zaburzenia czucia i objaw Babińskiego. W końcu rozwija się porażenie rzekomoopuszkowe. Mimo że pacjenci z chorobą spichrzania cholestanolu wykazują często zaburzenia rozwoju umysłowego o wczesnym początku, ustalenie rozpoznania w pierwszej dekadzie życia utrudnia to, że pozostałe objawy: zaćma, żółtaki ścięgien i postępująca spastyczność, zazwyczaj skojarzone z ataksją, zwykle nie występują przed osiągnięciem wieku młodzieńczego lub wczesnego wieku dorosłego. U niektórych pacjentów pozostaje zachowana sprawność intelektualna (Rowland 2008) (źródło: Raport AOTMiT Nr: AOTM-RK-431-19/2013).

#### Diagnostyka

Żółtaki ścięgien są prawie zawsze obecne w ścięgnie Achillesa, a także mogą się pojawić w innych obszarach. Półkule mózdzku zawierają duże (do 1,5 cm), żółtawe, ziarniniakowe, żółtakowe zmiany z rozległą demielinizacją istoty białej. W badaniu mikroskopowym stwierdza się torbielowate pola martwicy i jasne szczeliny w kształcie igieł zawierające dwójłomny materiał otoczony makrofagami z piankową wodniczkową cytoplazmą i wielojądrzastymi komórkami olbrzymimi. Proces chorobowy może obejmować pień mózgu i rdzeń kręgowy. Stwierdza się zwiększenie stężenia cholestanolu w osoczu, mózgu i żółtakach ścięgien. Zawartość cholesterolu jest zwiększona w żółtakach ścięgien, ale jego stężenie w osoczu krwi pozostaje zwykle prawidłowe. Dochodzi do zwiększenia stężenia cholestanolu w żółci, ale kwas chenodeoksycholowy (główny składnik prawidłowej żółci) jest nieobecny (Rowland 2008) (źródło: Raport AOTMiT Nr: AOTM-RK-431-19/2013).

Cholestanol w osoczu jest używany jako marker diagnostyczny CTX i do monitorowania odpowiedzi na leczenie (źródło: Mandia 2019).

#### Leczenie

Leczenie kwasami żółciowymi może okazać się skuteczne (Rowland 2008). 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), (Medscape 2011) (źródło: Raport AOTMiT Nr: AOTM-RK-431-19/2013).

Opublikowane rzadkie doniesienia sugerują również potencjalną skuteczność kwasu cholowego (CA) u pacjentów z CTX (źródło: Mandia 2019).

### Rokowanie

Wczesna diagnoza i leczenie mają zasadnicze znaczenie dla poprawy rokowania w CTX (źródło: Sekijima 2018). Śmierć następuje zwykle w 4-6 dekadzie życia i powodowana jest przez zaburzenia neurologiczne lub zawał serca (Rowland 2008) (źródło: Raport AOTMiT Nr: AOTM-RK-431-19/2013).

## 3.2. Liczebność populacji

### 3.2.1. Opinie ekspertów klinicznych

W związku z pilnym charakterem zlecenia, w trakcie prac odstąpiono od występowania o opinie ekspertów klinicznych.

### 3.2.2. Dane otrzymane z MZ

W zleceniu MZ dodatkowo otrzymano dane dotyczące liczebność populacji w imporcie docelowym produktu leczniczego Chenodeoxycholic acid Lediand (Acidum chenodeoxycholicum), kapsułki twarde á 250 mg, opakowanie á 100 kapsułek, we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgnista w 2020 r.

**Tabela 1. Liczebność populacji w imporcie docelowym produktu leczniczego Chenodeoxycholic acid Lediand (Acidum chenodeoxycholicum) we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgnista w 2020 r.**

Nazwa produktu (postać, dawka, wielkość opakowania)	Chenodeoxycholic acid Lediand, Acidum chenodeoxycholicum, kapsułki twarde á 250 mg, opakowanie á 100 kapsułek
liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach	5
liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków	8
wiek pacjentów	40;5x44;45;48



## 4. Interwencja oceniana

### 4.1. Technologia oceniana – opis

Tabela 2. Informacje o ocenianej technologii [ChPL Chenodeoxycholic acid Leadiant]

Nazwa produktu	Chenodeoxycholic acid Leadiant <sup>^</sup>
Postać, dawka i droga podania	kapsułki twarde á 250 mg, opakowanie á 100 kapsułek, do stosowania doustnego
Substancja czynna	kwas chenodeoksycholowy
Wnioskowana cena	62 300 PLN*
Wskazania zarejestrowane	Kwas chenodeoksycholowy jest wskazany w leczeniu wrodzonych błędów syntezy pierwotnych kwasów żółciowych, spowodowanych niedoborem 27-hydroksylazy sterolowej (co objawia się jako ksantomatoza mózgowo-ścięgnowa (CTX)) u niemowląt, dzieci i młodzieży w wieku od 1 miesiąca do 18 lat, i u osób dorosłych.
Wskazanie wnioskowane	żółtakowatość mózgowo-ścięgnowa
Dawkowanie	<p><i>Pacjenci dorośli</i></p> <p>Dawka początkowa u osób dorosłych wynosi 750 mg/dobę, w trzech dawkach podzielonych, pod warunkiem, że jest to wystarczające do normalizacji stężenia cholesterolu 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 cholesterolu w surowicy i (lub) alkoholi żółciowych w moczu pozostaje podwyższone.</p> <p><i>Dzieci i młodzież (1 miesiąc – 18 lat)</i></p> <p>Dawka początkowa u dzieci wynosi 5 mg/kg mc. na dobę, w trzech dawkach podzielonych. W przypadku, gdy obliczona dawka nie jest wielokrotnością 250 mg, należy wybrać najbliższą dawkę poniżej wartości maksymalnej 15 mg/kg mc. na dobę, pod warunkiem, że jest wystarczająca do normalizacji stężeń cholesterolu w surowicy i (lub) alkoholi żółciowych w moczu.</p> <p><i>Noworodki poniżej pierwszego miesiąca życia</i></p> <p>Nie ustalono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania u noworodków w wieku poniżej jednego miesiąca życia. Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa.</p> <p><i>Szczególne grupy pacjentów</i></p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku (≤ 65 lat)</i></p> <p>Dostosowanie dawki nie jest konieczne.</p>
Mechanizm działania	<p>Egzogenny kwas chenodeoksycholowy jest stosowany jako terapia zastępcza w celu przywrócenia hamowania zwrotnego, którego brak spowodowany był niedoborem/brakiem endogennego kwasu chenodeoksycholowego. W CTX defekt genu CYP27A1 skutkuje powstaniem wadliwego enzymu mitochondrialnego -27-hydroksylazy sterolowej. Ten niedobór blokuje syntezę pierwotnych kwasów żółciowych za pomocą szlaku klasycznego (szlaku obojętnego) oraz szlaku alternatywnego (kwasowego). Natomiast kwas cholowy jest wciąż tworzony z wykorzystaniem alternatywnego szlaku mikrosomalnego. Wynikiem netto jest całkowita pula kwasu żółciowego, która wykazuje poważny niedobór kwasu chenodeoksycholowego, ale jest stosunkowo wzbogacona w kwas cholowy.</p> <p>W CTX niedobór kwasu chenodeoksycholowego powoduje brak sprzężenia zwrotnego ze strony 7-alfa-hydroksylazy cholesterolowej (CYP7A1) oraz reduktazy HMG-Co-A, co skutkuje zwiększeniem produkcji atypowych kwasów żółciowych, alkoholi żółciowych oraz cholesterolu, co powoduje z kolei wystąpienie patologicznych konsekwencji choroby. Dostarczenie egzogennego zamiennika kwasu chenodeoksycholowego inhibuje CYP7A1 (za pośrednictwem receptora jądrowego, FXR) oraz reduktazę HMG-CoA, przywracając tym samym inhibicję sygnału zwrotnego.</p> <p>Główne działania farmakodynamiczne kwasu chenodeoksycholowego to: 1. Zmniejszona produkcja cholesterolu: zmniejsza stężenie cholesterolu w surowicy (oddziaływanie na reduktazę HMG-CoA). 2. Zmniejszona produkcja cholesterolu: zmniejsza stężenie cholesterolu w surowicy (oddziaływanie na reduktazę HMG-CoA oraz CYP7A1). 3. Zmniejszona produkcja atypowych alkoholi żółciowych oraz kwasów żółciowych: poprzez przywrócenie inhibicji sprzężenia zwrotnego syntezy pierwotnych kwasów żółciowych (oddziaływanie na CYP7A1)..</p>
Podmiot odpowiedzialny	Leadiant GmbH, Niemcy
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/16/1110/001

Lek sierocy	od 16.12.2014 r.
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	10.04.2017 r.

Źródło: ChPL Chenodeoxycholic acid Leadiant (dostęp 07.02.2021); <sup>^</sup>Chenodeoxycholic acid Leadiant znany był wcześniej pod nazwą Chenodeoxycholic acid Sigma-Tau (firma Sigma-Tau Pharmaceuticals przekształciła się w firmę Leadiant Biosciences); \* na podstawie zlecenia MZ - cena produktu leczniczego Chenodeoxycholic acid Leadiant to szacunkowa cena netto sprzedaży leku do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z hurtowni farmaceutycznej Komtur z dnia 15.01.2021 r.)

Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych (Committee for Orphan Medicinal Products, COMP) w dniu 22 czerwca 2017 roku (nr decyzji EMA/39662/2017 Rev. 1<sup>1</sup>) zalecił utrzymanie statusu leku dla produktu leczniczego Chenodeoxycholic acid sigma-tau (obecnie nazwa produktu leczniczego to: Chenodeoxycholic acid Leadiant). Oznacza to, że w ciągu 10 lat od jego dopuszczenia do obrotu na terenie UE nie można wprowadzać podobnych produktów w tym samym wskazaniu terapeutycznym<sup>2</sup>.

Odnaleziono informacje na podstawie publikacji Sheldon 2018<sup>3</sup>, że szpital w Amsterdamie rozpoczął własną produkcję leku, stanowiącego wersję leku sierociego Chenodeoxycholic acid Leadiant, czyli kwasu żółciowego stosowanego w leczeniu rzadkich dziedzicznych zaburzeń metabolicznych, ksantomatozy mózgowo-ścięgnowej CTX, po tym jak producent podniósł cenę więcej niż pięciokrotnie. Wzrost ceny nastąpił po zatwierdzeniu przez Europejską Agencję Leków dopuszczenia leku do obrotu ze wskazaniem do CTX (EMA / 241528/2017). Ponadto firma Leadiant Biosciences zdecydowała o podwyższeniu ceny z 30 000 EUR (26 450 GBP; 35 800 USD) na pacjenta rocznie do około 170 000 EUR. W związku z tym apteka w amsterdamskim Academic Medical Centrum wykorzystywała surowce importowane z Chin do produkcji kapsułek kwasu chenodeoksycholowego, jako leku przepisanego zgodnie z art. 3 dyrektywy 2001/83, co oznacza, że jest on przygotowywany w aptece zgodnie z zaleceniem lekarza dla indywidualnego pacjenta. Przygotowanie leku kosztuje od 20 000 do 25 000 EUR na pacjenta rocznie, a szpital zamierza wydać swój lek 50 pacjentom z CTX. Apteka nie może dostarczać leku do innych szpitali, ale może wydawać lek na recepty pacjentom z innych miejsc. Profesorka Carla Hollak podkreśliła, że celem jest zapewnienie „pacjentom dostępu do leczenia” a kwas chenodeoksycholowy jest opcją leczenia CTX od lat 70. XX wieku. Produkt Xenbilox, produkowany przez firmę Sigma-Tau a następnie przez firmę Leadiant był stosowany we wskazaniu „off-label”, za około 30 000 euro.

Kwas chenodeoksycholowy CDCA jest sprzedawany w Holandii przez firmę Leadiant od lipca 2017 roku w cenie 140 euro za kapsułkę lub 153 300 euro na pacjenta rocznie. CDCA jest lekiem tanim w produkcji i był na rynku od 1976 do co najmniej 2008 roku pod nazwą handlową Chenofalk stosowanym w leczeniu kamieni żółciowych. Produkt został wycofany z rynku w 2015 roku po nabyciu praw do preparatu Chenofalk przez firmę Sigma-Tau Pharmaceuticals (która później przekształciła się w firmę Leadiant Biosciences). Produkt Chenofalk od 1999 r. był stosowany we wskazaniu „off label” do leczenia CTX, lek kosztował 0,28 € za kapsułkę, a cena rocznego leczenia wynosiła 308 EUR. W 2017 roku Europejska Agencja Leków zatwierdziła produkt CDCA Leadiants do leczenia CTX, zatem firma wprowadziła produkt z powrotem na rynek i podniosła cenę do 153 300 EUR na pacjenta rocznie. Ponieważ firma Leadiant uzyskała dla produktu oznaczenie leku sierociego, firma od kilkunastu lat ma wyłączność na rynku Unii Europejskiej. W sierpniu szpital zawiesił produkcję leku po tym, jak holenderski inspektorat sanitarny poinformował o problemach dotyczących jakości produktu. Dochodzenie inspekcji sanitarnej zostało przeprowadzone na wniosek firmy Leadiant<sup>4</sup>.

Zgodnie ze stanowiskiem EPAR<sup>5</sup> Chenodeoxycholic acid Leadiant znany był wcześniej pod nazwą Chenodeoxycholic acid Sigma-Tau. Jest lekiem sierocym od 2014 roku dopuszczonym do obrotu w wyjątkowych okolicznościach. Chenodeoxycholic acid Leadiant jest lekiem hybrydowym, oznacza to, że jest on podobny do leku referencyjnego zawierającego tę samą substancję czynną. Lekiem referencyjnym dla produktu

<sup>1</sup> źródło: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-review/recommendation-maintenance-orphan-designation-time-marketing-authorisation-chenodeoxycholic-acid\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-review/recommendation-maintenance-orphan-designation-time-marketing-authorisation-chenodeoxycholic-acid_en.pdf) - dostęp: 11.02.2021 r.

<sup>2</sup> źródło: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3141406> - dostęp: 11.02.2021 r.

<sup>3</sup> źródło: publikacja Sheldon 2018, strona: <https://www.bmj.com/content/361/bmj.k2103.full> - dostęp 10.02.2021 r.

<sup>4</sup> źródło: <https://www.ip-watch.org/2018/08/27/new-dutch-foundation-address-high-medicines-pricing-announces-plan-file-complaint-competition-authority/> - dostęp 10.02.2021 r.

<sup>5</sup> źródło: <EMA/241528/2017>, <EMEA/H/C/004061> - dostęp 10.02.2021 r.

Chenodeoxycholic acid Lediand jest Xenbilox. Xenbilox różni się jednak od leku Chenodeoxycholic acid Lediand tym, że jest zatwierdzony do innego zastosowania (rozpuszczanie cholesterolowych kamieni żółciowych).

Na podstawie raportu AOTMiT z 2013 r. nr AOTM-RK-431-19/2013 dotyczącego zbadania zasadności wydawania zgody na refundację sprowadzanego z zagranicy produktu leczniczego Xenbilox (kwas chenodeoksycholowy) kapsułki 250 mg, we wskazaniu żółtakowatość mózgowo-ścięgnista, oszacowana cena za opakowanie wynosiła 3 327 - 3 913,4 PLN na podstawie danych dotyczących importu docelowego za 2012 i 2013 rok. Odnaleziona cena produktu leczniczego Xenbilox (kwas chenodeoksycholowy) za opakowanie 100 tabletek 250 mg wynosi €4 758,0<sup>6</sup> (około 21 320 PLN<sup>7</sup>).

Firma Sigma-Tau nabyła produkt Chenix (kwas chenodeoksycholowy) od firmy Solvay Pharmaceuticals, Inc., a następnie starała się o jego zatwierdzenie jako lek na rzadką chorobę genetyczną CTX<sup>8</sup>.

Odnaleziona cena produktu leczniczego Chenodal (tabletki Chenodiolu) za opakowanie 100 tabletek po 250 mg wynosi \$49 390,7<sup>9</sup> (około 182 612 PLN).

Produkt Chenodeoxycholic acid - Lediand ma alternatywne zamienniki<sup>10</sup>, m.in.: Chenix, Chenodiol, Chenofalk, Xenbilox. Firma Lediand ma wyłączne prawo do komercyjnej produkcji kwasu chenodeoksycholowego CDCA w UE<sup>11</sup>.

Leki generyczne zawierające kwas chenodeoksycholowy: Aylehning (Tajwan), Aylehning 250 mg x 30, Aylehning 250 mg x 500, Chebil (Portugalia), Chelobil (Hiszpania), Chendol (Wielka Brytania, Irlandia), Chenix (Stany Zjednoczone); Chenodiol 250 mg, Chenocol (Włochy), Chenocolic (Hiszpania), Chenodeoxycholic Acid Lediand (Estonia, Holandia, Szwecja, Szwajcaria), Kwas Chenodeoxycholic Sigma-Tau (Polska), Chenodex (Francja), Chenofalk (Niemcy, Izrael, Luksemburg, Holandia, Turcja), Kwas Chenodeoxycholic 250 mg (Farmasa), Chenonine (Tajwan), Chenonina 125 mg, Chenoracha 250, Chenossil (Włochy), Chino (Japonia), Cholit-Chenosan (Niemcy), Fluibil (Brazylia, Włochy), Hekbilin (Niemcy), Quenobilan (Hiszpania), Quenocol (Hiszpania), Regalen (Japonia), Soluston (Izrael), Sulisou (Tajwan), Sulisou 250 mg, Sulobil (Meksyk), Kwas chenodeoksycholowy 50 mg (Atlantis), Theramatic (Grecja), Xebyl (Portugalia), Xenbilox (Niemcy)<sup>12</sup>.

Należy podkreślić, że odnalezione ceny należy interpretować z dużą ostrożnością.

## 4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Przedmiotowa technologia medyczna nie była wcześniej oceniana w Agencji.

<sup>6</sup> Źródło: <https://mozazon.com/en/by-order-prescription/52260-xenbilox-250-mg-100-capsules.html> - dostęp 10.02.2021 r.)

<sup>7</sup> Źródło: kurs walut NBP 1 \$ = 3,6973 PLN, 1 euro = 4,4809 PLN <https://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/kursya.html> - dostęp 10.02.2021 r.

<sup>8</sup> Źródło: <https://www.biospace.com/article/ip3o-price-increase-in-eu-calls-comparisons-between-lediant-biosciences-and-martin-shkreli/> - dostęp 10.02.2021 r.

<sup>9</sup> Źródło: <https://www.drugs.com/price-guide/chenodal> - dostęp 10.02.2021 r.

<sup>10</sup> Źródło: <https://adisinsight.springer.com/drugs/800031649> - dostęp 10.02.2021 r.

<sup>11</sup> Źródło: <https://mosaicscience.com/story/price-essential-orphan-drug-self-compounding-pharmacy-Lediand-Amsterdam-UMC-CTX-CDCA/> - dostęp 10.02.2021 r.

<sup>12</sup> Źródło: <https://www.ndrugs.com/> - dostęp 08.02.2021 r.

## **5. Opinie ekspertów klinicznych**

W związku z pilnym charakterem zlecenia, w trakcie prac odstąpiono od występowania o opinie ekspertów klinicznych.

## 6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianym wskazaniu w dniach 04- 05.02.2021 r. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Guidelines International Network (<https://g-i-n.net/>);
- Turning Research into Practice – TRIP (<https://www.tripdatabase.com/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk/guidance/>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk/>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>);
- National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- New Zealand Guidelines Group (<https://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group>);
- strony towarzystw naukowych.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej. Wykorzystano słowa kluczowe: Cerebrotendinous xanthomatosis, Van Bogaert Scherer Epstein Diseases, Leukodystrophy.

W ramach wyszukiwania odnaleziono 3 dokumenty z rekomendacjami dotyczącymi leczenia żółtakowatością (ksantomatozą) mózgowo-ścięgniastą: niemieckie AWMF 2014, światowe OrphanAnesthesia 2019 (projekt Niemieckiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii) oraz GLIA (Global Leukodystrophy Initiative) 2016. Poniżej przedstawiono informacje dotyczące jedynie zleconego wskazania.

**Tabela 3. Przegląd interwencji rekomendowanych**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>AWMF 2017 (Niemcy)</b>	<p><u>Rekomendacje dotyczą dystrofii i dziedzicznych leukencefalopatii u dorosłych</u></p> <p>Ksantomatoza (żółtakowatość) mózgowo-ścięgniasta</p> <p>Zaleca się stosowanie kwasu chenodeoksycholowego (CDCA) w dawce 15 mg/kg m.c. na dobę podzieloną na trzy pojedyncze dawki. CDCA może zastąpić niedobór pierwotnych kwasów żółciowych i doprowadzić do normalizacji metabolizmu, stabilizacji obrazu klinicznego i częściowej regresji objawów.</p> <p>W 2018 r. przedłużono wytyczne do 29.11.2021 r.</p> <p><u>Siła zaleceń/poziom dowodów: nie wskazano</u></p>
<b>OrphanAnesthesia 2019 (Niemcy/Świat)</b>	<p><u>Zalecenia dotyczące znieczulenia pacjentów z ksantomatozą mózgowo-ścięgniastą (CTX)</u></p> <p>Leczenie kwasem chenodeoksycholowym (CDCA) koryguje stężenie cholestanolu w osoczu do prawie zgodnego z normą. Wykazano, że wczesne leczenie CDCA stabilizuje chorobę lub nawet zapobiega wystąpieniu objawów, gdy choroba rozpoczyna się w młodym wieku. Poziom cholestanolu we krwi można dodatkowo obniżyć, dodając inhibitory reduktazy HMG-CoA (np. statyny).</p> <p>Przewlekłe leczenie CDCA prowadzi do biegunki i zaburzeń odżywiania.</p> <p><u>Siła zaleceń/poziom dowodów: nie wskazano</u></p>
<b>GLIA 2016 (Świat)</b>	<p><u>The Global Leukodystrophy Initiative (GLIA) consensus recommendations</u></p> <p>Rekomendacje dotyczą klinicznego podejścia do diagnostyki pacjentów z leukodystrofią i leukoencefalopatią</p> <p>W leczeniu pacjentów z ksantomatozą mózgowo-ścięgniastą wykorzystuje się kwas chenodeoksycholowy oraz inhibitory reduktazy HMG-CoA (np. statyny).</p> <p><u>Siła zaleceń/poziom dowodów: nie wskazano</u></p>

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

## **7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych**

W związku z pilnym charakterem zlecenia w trakcie prac odstąpiono od wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej technologii medycznej.

## **8. Alternatywne technologie medyczne**

Ministerstwo Zdrowia przekazało informację, że brak jest innych produktów refundowanych w analizowanym wskazaniu sprowadzanych w ramach importu docelowego.

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

## 9. Wskazanie dowodów naukowych

### 9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących zastosowania kwasu chenodeoksycholowego u pacjentów z żółtakowością mózgowo-ścięgnistą wykonano przeszukanie bazy informacji medycznej: Medline (via PubMed). Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 04.02.2021 r. Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 13.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

**Tabela 4. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	pacjenci z żółtakowością mózgowo-ścięgnistą	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
Interwencja (I)	kwas chenodeoksycholowy	
Komparator (C)	dowolny	
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, m.in. dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	<p>W pierwszej kolejności włączano dowody naukowe z najwyższego poziomu wiarygodności, zgodnie z wytycznymi Agencji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy),</li> <li>• eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją,</li> <li>• eksperymentalne badania kliniczne bez randomizacji,</li> <li>• prospektywne badania obserwacyjne;</li> <li>• badania retrospektywne;</li> <li>• serie i opisy przypadków.</li> </ul>	<p>Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym: prace pogładowe, listy, przeglądy niesystematyczne.</p> <p>W przypadku serii i opisów przypadków włączano badania zawierające powyżej 10 pacjentów.</p>
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacje dostępne w pełnym tekście,</li> <li>• publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim</li> </ul>	<p>Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania dostępne jedynie w postaci abstraktów/posterów konferencyjnych;</li> <li>• badania opublikowane jedynie w postaci protokołów z badań (opisujące wyłącznie metodykę badania).</li> </ul>

### 9.2. Wyniki przeglądu systematycznego Agencji

#### 9.2.1. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 badania kohortowe, retrospektywne. Badanie CDCA-STUK-15-001 – NL study z ośrodka w Holandii oraz badanie towarzyszące CDCA-STRCH-CR-14-001 - IT study z ośrodka we Włoszech (publikacja Verrips 2020). Badania dotyczyły oceny skuteczności i bezpieczeństwa kwasu chenodeoksycholowego (CDCA) u pacjentów z żółtakowością (ksantomatoza) mózgowo-ścięgnistą (CTX).

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

W poniższej tabeli skrótowo przedstawiono charakterystykę badań włączonych do analizy.



Tabela 5. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Badania	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>CDCA-STUK-15-001 – NL study</b> (na podstawie Verrips 2020, EPAR Chenodeoxycholic acid sigma-tau)</p> <p><i>Brak informacji o źródle finansowania</i></p>	<p>Badanie retrospektywne, kohortowe, jednoramienne</p> <p>Badanie odbywało się w 1 ośrodku w Holandii.</p> <p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa kwasu chenodeoksycholowego (CDCA) u pacjentów z żółtawkowością mózgowo-ścięgnistą (CTX).</p> <p>Pierwsza wizyta pacjenta odbyła się 27 listopada 1981 r., a ostatnia 3 czerwca 2015 r.</p> <p>W przedstawionych analizach uwzględniono tylko tych pacjentów, którzy mogli uczestniczyć w wizytach szpitalnych.</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <p>Pacjenci otrzymywali CDCA doustnie w dawce 750 mg/dobę dorośli lub 15 mg/kg/dobę dzieci.</p> <p>Średni (<math>\pm</math> SD) czas trwania leczenia wyniósł 10,74 <math>\pm</math> 6,66 lat (mediana 9,00 lat, zakres 0,4-26,3 lat). Średnia (<math>\pm</math> SD) dawka podczas wizyty przesiewowej wynosiła 661,2 <math>\pm</math> 177,4 mg (mediana 750,0 mg, zakres 225-1000 mg).</p> <p>Część pacjentów przyjmowała także inne leczenie, jednak liczba osób i rodzaj leczenia nie zostały jasno określone.<sup>13</sup></p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek w zakresie 2-75 lat;</li> <li>• Diagnoza CTX (choroba trwająca min. rok);</li> <li>• Przyjmowanie terapii CDCA (750 mg/day or 15 mg/kg/day) doustnie przez <math>\geq</math>1 rok;</li> <li>• Pacjenci musieli mieć <math>\geq</math>1 cholestanol i/lub poziomu alkoholu w żółci w moczu <math>\leq</math>3 miesiące przed leczeniem CDCA oraz <math>\geq</math> 1 w ciągu 2 lat od rozpoczęcia leczenia CDCA.</li> <li>• Przeczytanie „Informacji dla Pacjenta” i uzyskanie podpisanego Formularza Świadomej Zgody.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> w protokole badania nie zdefiniowano z góry określonych kryteriów wykluczenia.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 35 osób (w przypadku niektórych wyników brakowało danych u ponad 25% uczestników)</p>	<p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• poziom cholestanolu w surowicy;</li> <li>• ocena alkoholi żółciowych w moczu (ang. urinary bile alcohols assessments);</li> <li>• oznaki i objawy choroby;</li> <li>• ocena w skali niepełnosprawności neurologicznej (skala Rankina, skala EDSS). Skala Rankina mierzy poziom niepełnosprawności / uzależnienia i waha się od 0 (doskonały stan zdrowia bez objawów) do 6 (śmierć). Skala EDSS również ocenia niepełnosprawność i waha się od 0 do 10, (co 0,5 jednostki, które reprezentują wyższy stopień niepełnosprawności).</li> <li>• wydajność poznawcza;</li> <li>• parametry elektrofizjologiczne;</li> <li>• dodatkowe testy laboratoryjne, jeśli są dostępne.</li> <li>• Punkty końcowe dot. bezpieczeństwa m.in. zdarzenia niepożądane.</li> </ul>
<p><b>CDCA-STRCH-CR-14-001 - IT study</b> (na podstawie Verrips 2020, EPAR Chenodeoxycholic acid sigma-tau)</p> <p><i>Brak informacji o źródle finansowania</i></p>	<p>Badanie retrospektywne, kohortowe, jednoramienne</p> <p>Badanie odbywało się w 1 ośrodku we Włoszech.</p> <p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa kwasu chenodeoksycholowego (CDCA) u pacjentów z żółtawkowością mózgowo-ścięgnistą (CTX).</p> <p>Ostatnia data badania to 22 października 2014 r.</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <p>Pacjenci otrzymywali CDCA doustnie w dawce 750 mg/dobę</p> <p>Średnia (<math>\pm</math> SD) dawka CDCA podczas wizyty przesiewowej wynosiła 741,1 <math>\pm</math> 47,2 mg (mediana 750,0 mg, zakres 500-750 mg).</p> <p>Mediana czasu obserwacji 5,75 lat (zakres 0-25 lat).</p> <p>Część pacjentów przyjmowała także inne leczenie, jednak liczba osób i rodzaj leczenia nie zostały jasno określone.<sup>13</sup></p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek w zakresie 2-75 lat;</li> <li>• Diagnoza CTX (choroba trwająca min. rok);</li> <li>• Przyjmowanie terapii CDCA;</li> <li>• Pacjenci musieli mieć <math>\geq</math>1 cholestanol <math>\leq</math>3 miesiące przed leczeniem CDCA i jednej wartości po leczeniu w ciągu 2 lat od rozpoczęcia terapii CDCA;</li> <li>• Przeprowadzenie co najmniej 1 rutynowej oceny laboratoryjnej nie wcześniej niż 3 miesiące przed leczeniem CDCA i co najmniej 1 oceny laboratoryjnej po leczeniu w ciągu 2 lat od rozpoczęcia terapii CDCA;</li> <li>• Przeczytanie „Informacji dla Pacjenta” i uzyskanie podpisanego Formularza Świadomej Zgody.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak informacji.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 28 osób (25 osób ukończyło badanie)</p>	<p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• poziom cholestanolu w surowicy;</li> <li>• ocena w skali niepełnosprawności neurologicznej (skala Rankina, skala EDSS);</li> <li>• wydajność poznawcza;</li> <li>• parametry elektrofizjologiczne;</li> <li>• gęstość mineralna kości;</li> <li>• dodatkowe testy laboratoryjne, jeśli są dostępne;</li> <li>• badania fizyczne;</li> <li>• zdarzenia niepożądane.</li> </ul>

<sup>13</sup> <https://www.england.nhs.uk/commissioning/wp-content/uploads/sites/12/2019/07/Evidence-Review-chenodeoxycholic-acid.pdf>

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono dodatkowo 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-ścięgnista, do których 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.

## 9.2.2. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa

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

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

i wizyty w obecnym stanie klinicznym. Badanie ukończyło 35 pacjentów (100,0%). W badaniu uczestniczyło 15 pacjentów (42,9%) <21 lat i 20 pacjentów (57,1%) ≥ 21 lat (wiek podczas pierwszego leczenia).

Tabela 6. Wyniki poziomu cholestanolu (µmol/l)

	Baseline	Post-treatment Visit 1	Change from baseline
n	n=23	n=23	n=23
Mean (SD)	75.809 ± 39.313	19.422 ± 14.295	-56.387 ± 39.535
95% CI			-73.483 to -39.291
p value (paired t-test)			<0.001
	Baseline	Post-treatment Visit 2	Change from baseline
n	n=25	n=25	n=25
Mean (SD)	76.348 ± 40.007	7.728 ± 3.564	-68.620 ± 39.595
95% CI			-84.964 to -52.276
p value (paired t-test)			<0.001
	Baseline	Clinical current condition Visit	Change from baseline
n	n=23	n=23	n=23
Mean (SD)	72.104 ± 38.413	9.096 ± 6.538	-63.009 ± 39.560
95% CI			-80.116 to -45.902
p value (paired t-test)			<0.001

n = number of observations

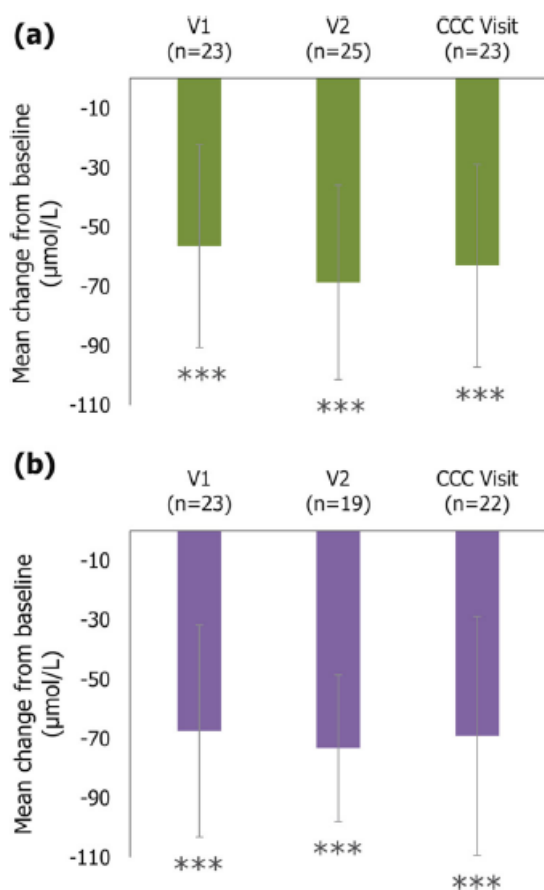
Źródło: EPAR Chenodeoxycholic acid sigma-tau (chenodeoxycholic acid)

Tabela 7. Wyniki poziomu cholestanolu - analiza subgrup

Age subgroup	Visit 1 Mean change from baseline (95% CI)	Visit2 Mean change from baseline (95% CI)	Current Visit Mean change from baseline (95% CI)
< 21 years	-34.792 (-47.190, -22.393)	-52.754 (-69.821, -35.687)	-48.750 (-69.264, -28.236)
≥21 years	-79.945 (-108.839, -51.052)	-85.808 (-113.725, -57.891)	-78.564 (-106.956, -50.171)

Źródło: EPAR Chenodeoxycholic acid sigma-tau (chenodeoxycholic acid)

Średnie poziomy cholestanolu w surowicy znacząco spadły od wartości wyjściowej do wartości podczas wszystkich wizyt (p <0,001). Spadek w stosunku do wartości wyjściowej wahał się od 56,39 do 68,01 µmol/l. Wyniki analizy subgrup (<21 lat i ≥ 21 lat) były zbliżone z analizą główną.



**Rycina 1. Średnia zmiana poziomu cholestanolu w surowicy od wizyty początkowej (a) badanie NL (N = 31), (b) badanie IT (N = 26).** Słupki błędów przedstawiają 95% przedziały ufności; \*\*\* p < 0,001. We włoskim badaniu pierwotnie stosowano wartości w mg/dl, które zostały tutaj przeliczone na µmol/l. Pierwotne średnie wartości (95% CI) dla każdej wizyty w tym badaniu wynosiły: V1, -2,620 mg/dl (-3,313, -1,928); V2, -2,844 mg/dl (-3,324, -2,365); Wizyta CCC, -2,683 mg/dl (-3,463, -1,902). Skróty: CCC: Aktualny stan kliniczny; IT: Włochy; NL: Holandia; V1: Wizyta 1 po leczeniu; V2: Wizyta 2 po leczeniu [Verrips 2020]

Tabela 8. Ocena poziomu alkoholu żółciowego w moczu

Post-treatment visits	Baseline visit				Total
	Elevated	Mildly elevated	Normal	Missing/not done	
n=31					
<b>Post-treatment visit 1</b>					
Elevated	3 (9.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (9.7%)
Mildly elevated	12 (38.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	12 (38.7%)
Normal	6 (19.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (19.4%)
Missing/not done	8 (25.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (6.5%)	10 (32.3%)
Total	29 (93.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (6.5%)	31 (100.0%)
<b>p-value (Test of symmetry): &lt;0.001</b>					
n=31					
<b>Post-treatment visit 2</b>					
Elevated	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Mildly elevated	7 (22.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	7 (22.6%)
Normal	10 (32.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (6.5%)	12 (38.7%)
Missing/not done	12 (38.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	12 (38.7%)
Total	29 (93.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (6.5%)	31 (100.0%)
<b>p-value (Test of symmetry): &lt;0.001</b>					
n=31					
<b>Clinical current condition Visit</b>					
Elevated	3 (9.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (9.7%)
Mildly elevated	4 (12.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (12.9%)
Normal	6 (19.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.2%)	7 (22.6%)
Missing/not done	16 (51.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.2%)	17 (54.8%)
Total	29 (93.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (6.5%)	31 (100.0%)
<b>p-value (Test of symmetry): &lt;0.001</b>					

n = number of observations  
Source: Section 14, Table T14.2-2.1

Źródło: EPAR Chenodeoxycholic acid sigma-tau (chenodeoxycholic acid)

Tabela 9. Ocena poziomu alkoholu żółciowego w moczu – analiza subgroup

Age subgroup	Visit 1 % improved*	Visit2 Mean change % improved*	Current Visit % improved*
< 21 years	69% (9/13)	54% (7/13)	38% (5/13)
>=21 years	56% (9/16)	62% (10/16)	31% (5/16)

\*Mildly elevated or normal level.

Źródło: EPAR Chenodeoxycholic acid sigma-tau (chenodeoxycholic acid)

W powyższych wynikach brakuje danych dla ponad 25% pacjentów. Wszyscy pacjenci mieli podwyższony poziom alkoholu żółciowego w moczu na początku badania. U większości pacjentów badany poziom zmniejszył się lub został znormalizowany na wszystkich wizytach po leczeniu. W sumie 86% (18/21), 100% (19/19) i 79% (11/14) pacjentów poprawiło się odpowiednio podczas wizyty 1, 2 i ostatniej, a wyniki były statystycznie istotne ( $p < 0,001$ ). U około 10% pacjentów poziom alkoholu żółciowego w moczu pozostawał podwyższony.

W przypadku analizy podgrup, w co najmniej jednej trzeciej pacjentów w obu grupach nastąpiła poprawa. Efekt leczenia był podobny w obu grupach wiekowych.

Tabela 10. Choroba i objawy przedmiotowe i podmiotowe na początku badania, podczas pierwszej i drugiej wizyty po leczeniu oraz podczas końcowej wizyty oceniającej stan kliniczny pacjenta - n (%)

	Baseline	Post-treatment Visit 1	Post-treatment Visit 2	Current clinical condition Visit
<b>Diarrhoea</b>				
Absent	8 (25.8%)	27 (87.1%)	27 (87.1%)	31 (100.0%)
Present	23 (74.2%)	2 (6.5%)	3 (9.7%)	0 (0.0%)
<i>Worsened</i>		1 (3.2%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)
<i>Stable</i>		0 (0.0%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)
<i>Improved</i>		1 (3.2%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)
<b>Xanthomas</b>				
Absent	23 (74.2%)	21 (67.7%)	22 (71.0%)	21 (67.7%)
Present	8 (25.8%)	8 (25.8%)	8 (25.8%)	10 (32.3%)
<b>Cataract</b>				
Absent	21 (67.7%)	7 (22.6%)	5 (16.1%)	11 (35.5%)
Present	10 (32.3%)	6 (19.4%)	4 (12.9%)	0 (0.0%)
Removed		16 (51.6%)	21 (67.7%)	20 (64.5%)
<b>Cognitive impairment</b>				
Absent	13 (41.9%)	12 (38.7%)	12 (38.7%)	15 (48.4%)
Present	18 (58.1%)	17 (54.8%)	18 (58.1%)	16 (51.6%)
<i>Improved</i>		1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)
<i>Worsened</i>		1 (3.2%)	2 (6.5%)	0 (0.0%)
<i>Stable</i>		15 (48.4%)	15 (48.4%)	15 (48.4%)
<b>Psychiatric impairment</b>				
Absent	25 (80.6%)	25 (80.6%)	24 (77.4%)	26 (83.9%)
Present	6 (19.4%)	4 (12.9%)	6 (19.4%)	5 (16.1%)
<i>Improved</i>		0 (0.0%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)
<i>Stable</i>		4 (12.9%)	5 (16.1%)	4 (12.9%)
<b>Neurological impairment</b>				
Absent	11 (35.5%)	12 (38.7%)	11 (35.5%)	14 (45.2%)
Present	20 (64.5%)	17 (54.8%)	19 (61.3%)	17 (54.8%)

Source: Section 14, [Extra-Table T14.1-5.1](#)

Źródło: EPAR Chenodeoxycholic acid sigma-tau (chenodeoxycholic acid)

Wyjściowo u 74,2% (23/31) pacjentów wystąpiła biegunka (ang. diarrhoea), która ustąpiła u wszystkich osób podczas ostatniej wizyty, tj. 100% odpowiedzi. Zmniejszenie liczby pacjentów z zaćmą wynikało głównie z faktu, że 64,5% pacjentów miało usuniętą zaćmę. Odsetek pacjentów z pozostałymi klinicznymi objawami podmiotowymi i przedmiotowymi choroby różniły się nieznacznie od wartości wyjściowych. W zaburzeniach poznawczych, psychicznych i neurologicznych liczba pacjentów się nieznacznie zmniejszyła, a w przypadku występowania żółtaków/kępek żółtych odsetek pacjentów zwiększył się z 25,8% do 32,3%.

Tabela 11. Wyniki w skali Rankina

	Baseline	Post-treatment Visit 1	Change from baseline
n	n=25	n=25	n=25
Mean (SD)	1.20 ± 1.29	1.32 ± 1.28	0.12 ± 0.33
95% CI			-0.02 to 0.26
Median (range)	1.00 (0 to 4)	1.00 (0 to 4)	0.00 (0 to 1)
p value (paired t-test)			0.083
	Baseline	Post-treatment Visit 2	Change from baseline
n	n=22	n=22	n=22
Mean (SD)	1.32 ± 1.32	1.55 ± 1.34	0.23 ± 0.53
95% CI			-0.01 to 0.46
Median (range)	1.00 (0 to 4)	1.00 (0 to 4)	0.00 (0 to 2)
p value (paired t-test)			0.057
	Baseline	Clinical current condition Visit	Change from baseline
n	n=26	n=26	n=26
Mean (SD)	1.04 ± 1.15	1.12 ± 1.34	0.08 ± 0.74
95% CI			-0.22 to 0.38
Median (range)	1.00 (0 to 4)	0.50 (0 to 4)	0.00 (-1 to 2)
p value (paired t-test)			0.603

n = number of observations

Source: Section 14, Table T14.2-3

Źródło: EPAR Chenodeoxycholic acid sigma-tau (chenodeoxycholic acid)

Spośród 26 pacjentów (83,9%) stwierdzono poprawę u 15,4% (n = 4), stabilizację u 69,2% (n = 18) i pogorszenie u 15,4% (n = 4) pacjentów w skali Rankina, jednakże nie było różnicy w medianie od wizyty początkowej do wizyty CCC (0,0; zakres: -1–2). Średni wynik w skali Rankina nieznacznie wzrósł (tj. nieznacznie się pogorszył) od wizyty początkowej do każdej wizyty po rozpoczęciu leczenia. Wzrost w stosunku do wartości wyjściowej nie był istotny statystycznie.

Tabela 12. Wyniki w skali EDSS.

	Baseline	Post-treatment Visit 1	Change from baseline
n	n=25	n=25	n=25
Mean (SD)	1.98 ± 2.19	2.10 ± 2.21	0.12 ± 0.48
95% CI			-0.08 to 0.32
Median (range)	1.50 (0.0 to 7.5)	1.50 (0.0 to 8.0)	0.00 (-1.0 to 2.5)
p value (paired t-test)			0.228
	Baseline	Post-treatment Visit 2	Change from baseline
n	n=22	n=22	n=22
Mean (SD)	2.18 ± 2.24	2.43 ± 2.48	0.25 ± 0.83
95% CI			-0.12 to 0.62
Median (range)	1.75 (0.0 to 7.5)	1.75 (0.0 to 8.0)	0.00 (-0.5 to 2.5)
p value (paired t-test)			0.171
	Baseline	Clinical current condition Visit	Change from baseline
n	n=26	n=26	n=26
Mean (SD)	1.62 ± 1.88	1.88 ± 2.59	0.27 ± 1.24
95% CI			-0.23 to 0.77
Median (range)	1.25 (0.0 to 6.5)	0.00 (0.0 to 8.5)	0.00 (-2.0 to 3.0)
p value (paired t-test)			0.280

n = number of observations

Source: Section 14, Table T14.2-3

Źródło: EPAR Chenodeoxycholic acid sigma-tau (chenodeoxycholic acid)

Spośród 26 pacjentów (83,9%) stwierdzono poprawę u 23,1% (n = 6), stabilizację u 53,8% (n = 14) i pogorszenie u 23,1% (n = 6) pacjentów w skali EDSS. Mediana zmiany wyniku EDSS od wizyty początkowej wyniosła 0,0 na każdej wizycie po rozpoczęciu leczenia.

Średni wynik w skali EDSS nieznacznie wzrósł (tj. nieznacznie się pogorszył) od wizyty początkowej do dowolnej wizyty po rozpoczęciu leczenia. Wzrost w stosunku do wartości wyjściowej nie był istotny statystycznie.

#### Badanie CDCA-STRCH-CR-14-001 (badanie IT)

28 pacjentów odbyło zarówno wstępną wizytę przesiewową, jak i wizytę początkową. 26 pacjentów (92,9%) odbyło pierwszą wizytę po leczeniu, 21 (75,0%) drugą wizytę po leczeniu, a 26 (92,9%) wizytę końcową dot. aktualnego stanu klinicznego. 25 pacjentów (89,3%) ukończyło badanie, a u 3 osób (10,7%) leczenie zostało przerwane.

**Tabela 13. Wyniki poziomu cholestanolu (mg/dl).**

	Baseline	Post-treatment Visit 1	Change from baseline
n	n=23	n=23	n=23
Mean (SD)	3.351 ± 1.614	0.731 ± 0.357	-2.620 ± 1.601
95% CI			-3.313 to -1.928
p value (paired t-test)			<0.001
	Baseline	Post-treatment Visit 2	Change from baseline
n	n=19	n=19	n=19
Mean (SD)	3.379 ± 1.094	0.535 ± 0.238	-2.844 ± 0.994
95% CI			-3.324 to -2.365
p value (paired t-test)			<0.001
	Baseline	Clinical current condition Visit	Change from baseline
n	n=22	n=22	n=22
Mean (SD)	3.626 ± 1.492	0.943 ± 1.276	-2.683 ± 1.761
95% CI			-3.463 to -1.902
p value (paired t-test)			<0.001

n = number of observations  
Source: Section 14, Table T14.2-1.1

Źródło: EPAR Chenodeoxycholic acid sigma-tau (chenodeoxycholic acid)

Wyniki wskazują na obniżenie poziomu cholestanolu w surowicy w porównaniu do wartości wyjściowej (p <0,001). Spadek w stosunku do wartości wyjściowej wahał się od 2,62 do 2,84 mg/dl.

**Tabela 14. Choroba i objawy (przedmiotowe i podmiotowe) na początku badania, podczas pierwszej i drugiej wizyty po leczeniu oraz podczas końcowej wizyty oceniającej stan kliniczny pacjenta - n (%)**

	Baseline	Post-treatment Visit 1	Post-treatment Visit 2	Current clinical condition Visit
<b>Diarrhoea</b>				
Absent	12 (46.1%)	15 (57.7%)	14 (53.8%)	15 (57.7%)
Present	14 (53.9%)	11 (42.3%)	7 (26.9%)	11 (42.3%)
<i>Worsened</i>		1 (9.1%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)
<i>Stable</i>		5 (45.4%)	6 (85.7%)	9 (81.8%)
<i>Improved</i>		5 (45.4%)	1 (14.3%)	1 (9.1%)
<b>Xanthomas</b>				
Absent	5 (19.2%)	5 (19.2%)	3 (11.5%)	5 (19.2%)
Present	21 (80.8%)	21 (80.8%)	18 (69.2%)	21 (80.8%)
<i>Worsened</i>		3 (14.3%)	1 (5.6%)	6 (28.6%)
<i>Stable</i>		18 (85.7%)	17 (94.4%)	15 (71.4%)
<b>Cataract</b>				
Absent	3 (11.5%)	3 (11.5%)	1 (3.8%)	3 (11.5%)
Present	23 (88.5%)	23 (88.5%)	20 (76.9%)	23 (88.5%)
<i>Worsened</i>		2 (8.7%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)
<i>Stable</i>		21 (91.3%)	20 (100.0%)	22 (95.7%)
<b>Cognitive impairment</b>				
Absent	6 (23.1%)	5 (19.2%)	5 (19.2%)	4 (15.4%)
Present	20 (76.9%)	21 (80.8%)	16 (61.5%)	22 (84.6%)
<i>Worsened</i>		2 (9.5%)	1 (6.2%)	6 (27.3%)
<i>Stable</i>		18 (85.7%)	14 (87.5%)	16 (72.7%)
<i>Improved</i>		1 (4.8%)	1 (6.2%)	0 (0.0%)
<b>Psychiatric impairment</b>				
Absent	13 (50.0%)	13 (50.0%)	10 (38.5%)	13 (50.0%)
Present	13 (50.0%)	13 (50.0%)	11 (42.3%)	13 (50.0%)
<i>Worsened</i>		2 (15.4%)	0 (0.0%)	1 (7.7%)
<i>Stable</i>		9 (69.2%)	10 (90.9%)	12 (92.3%)
<i>Improved</i>		2 (15.4%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)
<b>Neurological impairment</b>				
Absent	6 (23.1%)	6 (23.1%)	6 (23.1%)	6 (23.1%)
Present	20 (76.9%)	20 (76.9%)	15 (57.7%)	20 (76.9%)
<i>Worsened</i>		7 (35.0%)	2 (13.3%)	11 (55.0%)
<i>Stable</i>		10 (50.0%)	12 (80.0%)	9 (45.0%)
<i>Improved</i>		3 (15.0%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)

Source: Section 14, Table T14.1-5

Źródło: EPAR Chenodeoxycholic acid sigma-tau (chenodeoksycholowy)

Odsetek pacjentów z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi choroby lub bez podczas wizyt końcowych jest porównywalny z wynikami wyjściowymi. W przeciwieństwie do badania głównego, biegunka występowała nadal u 42,3% (11/26) pacjentów podczas wizyty końcowej. W przypadku zaburzeń poznawczych odsetek pacjentów zwiększył się od początku badania do końca (76,9% vs 84,6%). Żółtaczka/żółta kęпка, zaćma, zaburzenia psychiczne oraz neurologiczne występowały u takiego samego odsetka pacjentów od wizyty początkowej do wizyty ostatniej (odpowiednio 80,8%, 88,5%, 50%, 76,9%).



Tabela 15. Wyniki w skali Rankina

	Baseline	Post-treatment Visit 1	Change from baseline
n	n=26	n=26	n=26
Mean (SD)	2.0 ± 1.2	2.3 ± 1.3	0.3 ± 0.5
95% CI			0.1 to 0.5
Median (range)	2.0 (0-4)	2.0 (0-4)	0.0 (0-2)
p value (paired t-test)			0.016
	Baseline	Post-treatment Visit 2	Change from baseline
n	n=21	n=21	n=21
Mean (SD)	1.8 ± 1.2	2.0 ± 1.2	0.1 ± 0.4
95% CI			-0.0 to 0.3
Median (range)	2.0 (0-4)	2.0 (0-4)	0.0 (0-1)
p value (paired t-test)			0.083
	Baseline	Clinical current condition Visit	Change from baseline
n	n=26	n=26	n=26
Mean (SD)	2.0 ± 1.2	2.5 ± 1.4	0.5 ± 0.6
95% CI			0.2 to 0.7
Median (range)	2.0 (0-4)	2.5 (0-4)	0.0 (0-2)
p value (paired t-test)			0.001

n = number of observations

Source: Section 14, Table T14.2-2

Źródło: EPAR Chenodeoxycholic acid sigma-tau (chenodeoxycholic acid)

Nie stwierdzono pogorszenia wyniku w skali Rankina u 61,5% pacjentów w trakcie badania (zakres obserwacji tych pacjentów wynosił 0,5-13,6 lat). Średni wynik w skali Rankina wzrósł (tj. pogorszył się) od wizyty początkowej do dowolnej wizyty po rozpoczęciu leczenia. Średnie ( $\pm$  SD) zmiany w stosunku do wartości wyjściowej wyniosły  $0,3 \pm 0,5$  (95% CI, 0,1 do 0,5;  $p = 0,016$ ) podczas pierwszej wizyty po leczeniu,  $0,1 \pm 0,4$  (95% CI, -0,0 do 0,3;  $p = 0,083$ ) podczas drugiej wizyty i  $0,5 \pm 0,6$  (95% CI, 0,2 do 0,7;  $p = 0,001$ ) podczas wizyty w obecnym stanie klinicznym. Mediana zmiany w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła 0,0 podczas każdej wizyty po rozpoczęciu leczenia.

Tabela 16. Wyniki w skali EDSS

	Baseline	Post-treatment Visit 1	Change from baseline
n	n=26	n=26	n=26
Mean (SD)	3.50 ± 1.53	3.90 ± 1.86	0.40 ± 0.74
95% CI			0.11 to 0.70
Median (range)	3.5 (0.0-7.0)	3.75 (0.0-9.0)	0.0 (0.0-2.5)
p value (paired t-test)			0.010
	Baseline	Post-treatment Visit 2	Change from baseline
n	n=21	n=21	n=21
Mean (SD)	3.19 ± 1.40	3.50 ± 1.69	0.31 ± 0.66
95% CI			0.01 to 0.61
Median (range)	3.0 (0.0-6.0)	3.5 (0.0-8.0)	0.0 (-0.5-2.0)
p value (paired t-test)			0.044
	Baseline	Clinical current condition Visit	Change from baseline
n	n=26	n=26	n=26
Mean (SD)	3.50 ± 1.53	4.40 ± 2.20	0.90 ± 1.13
95% CI			0.45 to 1.36
Median (range)	3.5 (0.0-7.0)	4.0 (0.0-8.0)	0.5 (-0.5-4.0)
p value (paired t-test)			<0.001

n = number of observations

Source: Section 14, Table T14.2-2

Źródło: EPAR Chenodeoxycholic acid sigma-tau (chenodeoxycholic acid)

Nie stwierdzono pogorszenia wyników w skali EDSS u 50% pacjentów w trakcie trwania badania (zakres obserwacji tych pacjentów wynosił 0,5-13,6 lat). Średni wynik w skali EDSS znacznie wzrósł (tj. pogorszył się) od wizyty początkowej do jakiegokolwiek wizyty po rozpoczęciu leczenia. Średnie ( $\pm$  SD) zmiany w stosunku

do wartości wyjściowej wyniosły  $0,40 \pm 0,74$  (95% CI, 0,11 do 0,70;  $p = 0,010$ ) podczas pierwszej wizyty po leczeniu,  $0,31 \pm 0,66$  (95% CI, 0,01 do 0,61;  $p = 0,044$ ) podczas drugiej wizyty i  $0,90 \pm 1,13$  (95% CI, 0,45 do 1,36;  $p < 0,001$ ) podczas wizyty w obecnym stanie klinicznym. Mediana zmian w stosunku do wartości początkowej wynosiła 0,0 podczas pierwszej i drugiej wizyty po leczeniu oraz 0,50 podczas wizyty w obecnym stanie klinicznym.

### Analiza bezpieczeństwa

Tabela 17. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych w badaniach rejestracyjnych

	NL badanie (N=35)		IT badanie (N=28)	
	n(%)	Liczba zdarzeń	n(%)	Liczba zdarzeń
<b>AEs ogółem</b>	26 (74,3)	76	9 (32,1)	16
<b>Łagodne AEs</b>	23 (65,7)	53	1 (3,6)	1
<b>Umiarkowane AEs</b>	15 (42,9)	22	5 (17,9)	6
<b>Ciężkie AEs</b>	1 (2,9)	1	5 (17,9)	9
<b>Przerwanie leczenia związane z AEs</b>	-	-	1 (3,6)	1
<b>AEs związane z leczeniem</b>	3 (8,6)	3	0 (0)	0
<b>Poważne AEs (SAE)</b>	7 (20)	9	9 (32,1)	15

#### Badanie CDCA-STUK-15-001 (badanie NL)

Ogółem zarejestrowano 76 zdarzeń niepożądanych 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 AE to zmęczenie, które nie było związane ze stosowaną terapią. Trzy AEs związane z leczeniem to: zaparcia (2 AEs u 2 pacjentów - 5,7%) i toksyczne zapalenie wątroby (1 AE u 1 pacjenta - 2,9%). Żadne z tych AEs nie było poważne.

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

#### Badanie CDCA-STRCH-CR-14-001 (badanie 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.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono dodatkowo 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 ksantomatozy mózgowo-ścięgniej. W 3 badaniach Pilo-de-la-Fuente 2011, Publikacja Dotti 1991, Berginger 1984 zaobserwowano, że leczenie kwasem chenodeoksycholowym ksantomatozy mózgowo-ścięgniej skutkowało zmniejszeniem stężenia cholestanolu w osoczu. W 3 publikacjach wskazano, że rozpoczęcie jak najwcześniej leczenia CDCA ma znaczenie dla zapobiegania rozwojowi i progresji choroby. W publikacjach Stelten 2018, wskazano, że leczenie CDCA rozpoczęte we wczesnym wieku może zapobiec rozwojowi objawów neurologicznych w CTX, w publikacjach Yahalom 2013 podkreślono, że rozpoczęcie jak najwcześniej leczenia CDCA ma kluczowe znaczenie dla zapobiegania uszkodzeniom neurologicznym i progresji choroby CTX, w publikacji Berginger 1984 długotrwała terapia kwasem chenodeoksycholowym może korygować nieprawidłowości biochemiczne a także zatrzymywać rozwój ksantomatozy mózgowo-ścięgniej. Poniżej przedstawiono opis odnalezionych badań.

### **Publikacja Brass 2020**

Retrospektywny przegląd zapisów medycznych 33 pacjentów z CTX potwierdzone genetycznie w którym przedstawiono odpowiedzi na terapię CDCA (15 mg / kg / dobę do 750 mg / dobę) oraz wyodrębniono charakterystykę biegunki. Średni wiek pacjentów na początku badania wynosił 27 lat. Dwudziestu pięciu z 33 pacjentów (76%) miało biegunkę udokumentowaną na początku badania. Pacjenci u których występowały biegunki byli w wieku  $25 \pm 13$  lat (N = 25), a wiek pacjentów bez objawów biegunki wynosił  $33 \pm 16$  lat (N = 8). Pacjenci byli obserwowani przez średnio 9 lat (zakres: 1-25 lat). Do jakościowej charakterystyki stolca zastosowano Bristol Stool Scale (BSS).

Wyniki: Dwudziestu pięciu pacjentów miało biegunkę udokumentowaną na początku badania (76%). Odsetek odpowiedzi dla CDCA w przypadku ustąpienia biegunki wyniósł 100% na podstawie co najmniej jednej wizyty i 95% podczas pierwszej wizyty po rozpoczęciu badania. W 68% przypadków ustąpienie było całkowite i trwałe, ponieważ nie udokumentowano epizodów biegunki w okresie obserwacji do 25 lat.

Wniosek: Przewlekła biegunka utrzymująca się przez lata bez samoistnej remisji jest częstą cechą CTX w momencie rozpoznania. Kwas chenodeoksycholowy jest skutecznym sposobem leczenia objawowego łagodzenia biegunki u pacjentów z CTX.

### **Publikacja Duell 2018**

Przeprowadzono u 43 pacjentów z CTX w celu oceny rozpoznania i wyników leczenia CDCA. Średni wiek w chwili rozpoznania wynosił 32 lata; średni okres obserwacji wynosił 8 lat. CDCA podawanej zwykle w dawce 250 mg doustnie trzy razy dziennie. Średni wiek pacjentów w chwili rozpoznania wynosił 32 lata (zakres 8-55 lat), a średni okres obserwacji wynosił 8 lat (zakres 0-35 lat).

Wyniki: U pacjentów odnotowano: u 53% przewlekła biegunka, u 74% zaburzenia poznawcze, u 70% przedwczesna zaćma, u 77% żółtaki ścięgien, u 81% choroba neurologiczna i u 7% przedwczesna choroba sercowo-naczyniowa (CVD). Średnie stężenie cholesterolu w surowicy wynosiło 190 mg / dl; średni poziom cholestanolu w osoczu wynosił 32 mg / l (norma  $<5,0$  mg / l), która zmniejszyła się do 6,0 mg / l (-81%) przy terapii. Spośród badanych podczas leczenia 63% osiągnęło poziom cholestanolu  $<5,0$  mg / l; 91% miało normalne poziomy enzymów wątrobowych, żaden z nich nie miał istotnych problemów z wątrobą po dostosowaniu dawki. Leczenie wpływało na poprawę objawów u 57% pacjentów, a u 20% pacjentów z zaawansowaną chorobą zaobserwowano pogorszenie. CDCA zostało zatwierdzone w USA we wskazaniu dotyczącym rozpuszczania kamieni żółciowych.

Wnioski: U młodych pacjentów z ksantomatozą mózgowo-ścięgniastą CTX z żółtakami ścięgien i stosunkowo normalnym poziomem cholesterolu, zwłaszcza u osób z zaćmą i problemami z nauką, powinno się rozważyć możliwość leczenia kwasem chenodeoksycholowym CDCA.

### **Publikacja Stelten 2018**

Badanie retrospektywne kohortowe, którego celem była ocena wpływu leczenia kwasem chenodeoksycholowym na progresję choroby wśród 56 holenderskich pacjentów (z 36 rodzin) z ksantomatozą mózgowo-ścięgniastą CTX przy medianie czasu obserwacji 8 lat (6 miesięcy – 31,5 lat). Pacjenci w momencie rozpoznania choroby i mieli wiek od 10 dni do 51 lat (średni wiek  $25,6 \pm 14,6$  lat). Dwudziestu czterech pacjentów (43%) zdiagnozowano

przed 24 rokiem życia (wiek 10 dni – 21 lat, średni wiek  $10,5 \pm 5,4$  lat) i 32 pacjentów (57%) po 24 latach (wiek 24–51 lat, średnia  $36,9 \pm 6,7$  lat). Wiek w momencie rozpoznania był skorelowany z charakterystyką kliniczną oraz z wynikami w Skali Zmodyfikowanej mRS (ang. Rankin) i Skali rozszerzonej niepełnosprawności EDSS (ang. Disability Status Scale) (poprawa, stabilizacja, lub pogorszenie).

Pacjenci zdiagnozowani i leczeni przed 24 rokiem życia mieli znacznie lepsze wyniki niż pacjenci leczeni po 24 roku życia. Biorąc pod uwagę tylko pacjentów z dobrym przestrzeganiem leczenia ( $n = 43$ ), objawy neurologiczne (jeśli były obecne), zniknęły u wszystkich pacjentów, którzy zostali zdiagnozowani przed 24 rokiem życia i leczeni od tego czasu. Ponadto leczenie zapobiegło rozwojowi nowych objawów neurologicznych. Natomiast u 61% pacjentów, u których rozpoznano chorobę i leczono po 24. roku życia, wykazywało pogorszenie objawów neurologicznych, z parkinsonizmem jako cechą oporną na leczenie. Zaobserwowano poprawę i stabilizację choroby u pacjentów zdiagnozowanych i leczonych przed 24 rokiem życia, w porównaniu z tymi, którzy byli leczeni po 24 roku życia: 100% i 58% wyników w skali EDSS i 100% vs 50% dla wyników EDSS.

Zdaniem autorów publikacji leczenie rozpoczęte we wczesnym wieku może zapobiec rozwojowi objawów neurologicznych w CTX, a badanie podkreśla znaczenie wczesnej diagnozy w CTX i dostarcza uzasadnienia dla włączenia CTX do programów badań przesiewowych dla noworodków.

### **Publikacja Stelten 2017**

Retrospektywne badanie 77 pacjentów holenderskich, u których potwierdzono genetycznie CTX, które przeprowadzono w celu określenia częstości występowania zaburzeń ze spektrum autyzmu ASD (ang. Autism spectrum disorder) oraz porównania poziomu cholestanolu w osoczu pacjentów z CTX z ASD i bez rozpoznania ASD. W kohorcie pacjentów z CTX zidentyfikowano 10 pacjentów (13% 9 dzieci i 1 pacjent dorosły) z ASD. Mediana wieku w chwili rozpoznania CTX u wynosiła 11 lat (5– 43 lata). Mediana czasu obserwacji wynosiła 70 miesięcy (12–101 miesięcy).

Wyniki: W momencie rozpoznania ASD u większości pacjentów występowały jedynie objawy biegunki i/lub niepełnosprawności intelektualnej, bez objawów neurologicznych. Nie stwierdzono korelacji między obecnością ASD a poziomem cholestanolu lub genotypu CYP27A1. U wszystkich pacjentów pediatrycznych problemy behawioralne ustabilizowały się lub uległy poprawie po rozpoczęciu leczenia kwasem cheenodeoksycholowym (CDCA).

Wnioski: Autorzy wnioskują, że ASD jest wczesną i prawdopodobnie cechą CTX. Badanie przesiewowe w kierunku CTX powinno być przeprowadzone u pacjentów z ASD, gdy towarzyszy im biegunka, niepełnosprawność intelektualna, młodzieńcza zaćma i / lub zajęcie neurologiczne.

### **Publikacja Ginanneschi 2013**

Retrospektywne badanie oceniające wpływ długookresowej terapii zastępczej CDCA na leczenie polineuropatii towarzyszącej CTX w grupie 35 pacjentów o średnim wieku 42,2 lata zakres (15-67 lat). Pacjenci otrzymywali doustne leczenie CDCA w dawce 750 mg / dobę.

Wyniki: U 26 osób (74,2%) stwierdzono występowanie nieprawidłowości nerwu obwodowego (głównie polineuropatia aksonalna, 76,9% pacjentów) o łagodnym przebiegu). Wśród pacjentów z polineurpatią, u których zastosowano leczenie CDCA, odnotowano poprawę elektrofizjologicznych parametrów przewodzenia, niezależnie od czasu trwania leczenia. Poprawa dotyczyła głównie szybkości przewodnictwa nerwowego, podczas gdy większość amplitud nerwowych pozostała bez zmian. Wynik badań wykazały, iż leczenie CDCA nie wpływa na liczbę aktywowanych aksonów, lecz zwiększa szybkość przewodzenia włókna. Autorzy badania konkludują, iż efekt leczenia może zatem zależeć w dużej mierze od stopnia nieodwracalnego, strukturalnego uszkodzenia aksonów.

### **Publikacja Yahalom 2013**

Przekrojowe badanie obserwacyjne (ang. cross sectional observational) pacjentów leczonych w przychodniach szpitalnych w latach 2003-2012, mające na celu przedstawienie wyników neurologicznych chorych na ksantomatozę mózgowo-ścięgnistą (CTX) po kilkuletnim leczeniu kwasem chenodeoksycholowym (CDCA). Początkowe leczenie doustnie CDCA było w dawce 750 mg dziennie, podzielone na 3 dawki. Średnia wieku wyniosła 35,0–9,2 lat (zakres: 16–45 lat).

Wyniki: Do badania włączono osiemnastu 18 pacjentów (10 mężczyzn) z 11 rodzin. Analizą objęto szesnastu pacjentów (2 pacjentów miało niską zgodność leczenia). Po rozpoznaniu w wieku 22,6 lat 10,8 lat, wszyscy chorzy byli leczeni CDCA. Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie po 25 roku życia mieli gorsze wyniki i byli znacznie bardziej ograniczeni w poruszaniu się ( $p = 0,004$ ) i bardziej upośledzeni poznawczo ( $p = 0,047$ ). Stan pięciu pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie po 25. roku życia nadal pogarszał się pomimo leczenia CDCA.

Wnioski: Jak najwcześniejsze rozpoczęcie leczenia CDCA ma kluczowe znaczenie dla zapobiegania uszkodzeniom neurologicznym i progresji choroby CTX. Po stwierdzeniu istotnej patologii neurologicznej efekt leczenia jest ograniczony i może postępować pogorszenie.

#### **Publikacja Pilo-de-la-Fuente 2011**

Analiza retrospektywna 25 pacjentów z 19 niespokrewnionych rodzin ze zdiagnozowaną żółtakowatością mózgowo-ścięgnistą, mieszkańców Hiszpanii. Średnia wieku pacjentów w momencie diagnozy wyniosła 51 lat, a oszacowane opóźnienie diagnozy wyniosło 35 lat (23-44) w grupie pacjentów, którzy zmarli w trakcie badania (5 pacjentów). Średni okres obserwacji wynosił 7 lat. W grupie pacjentów żyjących średnia wieku w momencie diagnozy wyniosła 35 lat, a oszacowane opóźnienie diagnozy wyniosło średnio 15 lat (2-34). U 24% pacjentów zastosowano CDCA w monoterapii, a 72% pacjentów CDCA w skojarzeniu ze statyną. Pomimo uzyskania znacznej redukcji stężenia cholestanolu w osoczu, u większości pacjentów nie uzyskano istotnej klinicznie poprawy. U 28% pacjentów uzyskano stabilizację choroby (1 pacjent otrzymywał monoterapię CDCA, 6 pacjentów otrzymywało terapię złożoną), stan 60% pacjentów pogarszał się (5 pacjentów otrzymywało monoterapię CDCA, a 9 terapię złożoną), 5 pacjentów (20%) zmarło w trakcie badania (średnia wieku 52 lata).

#### **Publikacja Dotti 1991**

Publikacja przedstawia wyniki kliniczne u 10 włoskich pacjentów z ksantomatoza ścięgniastej mózgu (CTX). Oprócz objawów neurologicznych, podkreślono obecność objawów psychiatrycznych i osteopenii. Leczenie kwasem chenodeoksycholowym skutkowało zmniejszeniem stężenia cholestanolu w osoczu poziomy i poprawę niektórych parametrów neurofizjologicznych ośrodkowych i obwodowych.

#### **Publikacja Waterreus 1987**

Badanie 20 holenderskich pacjentów cierpiących na ksantomatozę mózgowo-ścięgnistą (CTX), wrodzoną wadę metabolizmu w syntezie kwasów żółciowych. W momencie rozpoznania wiek pacjentów wahał się od 26 do 71 lat. Początek choroby nastąpił w drugiej lub trzeciej dekadzie. Obraz kliniczny w czasie badania składał się z kombinacji dwóch lub więcej z następujących objawów: zaćma (19), żółtak ścięgniasty (17), pogorszenie stanu opon mózgowych (14), objawy z dróg piramidowych (13), objawy mózdzku (12) i padaczka (8). Upośledzenie umysłowe odnotowano u (16) chorych. Badanie CT wykazało hipodensywność mózdzku u 8 z 16 pacjentów, ale cecha ta nie korelowała dobrze z objawami mózdzku. EEG był nieprawidłowy u wszystkich pacjentów z wyjątkiem jednego. Leczenie kwasem chenodeoksycholowym spowodowało normalizację EEG i nieprawidłowości biochemicznych, ale nie objawów klinicznych. Kwas cholowy był równie skuteczny, ale miał znacznie mniej skutków ubocznych. Podkreśla się znaczenie diagnozy we wczesnym okresie życia, a także badania klinicznie zdrowych heterozygotycznych krewnych.

#### **Publikacja Berginger 1984**

Badanie 17 pacjentów z ksantomatoza mózgowo-ścięgniasta u których stosowano kwas chenodeoksycholowy. Wiek pacjentów wahał się od 14 do 59 lat. Przed leczeniem pacjenci mieli objawy, m.in.: żółtaki ścięgniaste Achillesa (ang. Achilles tendon xanthomas) (u 15 z 17), zaćma (u 12 z 17), demencja (u 13 z 17), objawy ze strony układu piramidowego (ang. pyramidal tract signs) (u wszystkich 17), dysfunkcja mózdzku (u 13 z 17), łagodna neuropatia obwodowa (u 7 z 17). Po co najmniej roku leczenia kwasem chenodeoksycholowym (750 mg dziennie), demencja ustąpiła u 10 spośród 13 pacjentów. Obwodowe neuropatia nie była już wykrywana u sześciu z 7 pacjentów. Średnie stężenie cholestanolu w osoczu zmniejszyło się trzykrotnie, a także zostało zahamowana nieprawidłowe wydzielanie kwasu żółciowego. Autorzy publikacji wnioskują, że długotrwała terapia kwas chenodeoksycholowy może korygować nieprawidłowości biochemiczne a także zatrzymywać rozwój ksantomatozy mózgowo-ścięgniastej.

### 9.2.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

#### 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; główne obserwowane reakcje podano w poniższej tabeli. Zdarzenia miały charakter przemijający i nie kolidowały z terapią”.

Do działań niepożądanych należy: zaburzenia żołądka i jelit (zaparcie) – częstość nieznana oraz zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (działania niepożądane ze strony wątroby - częstość nieznana). Częstość nieznana - 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”.

### 9.3. Ograniczenia badań i analizy

- brak randomizowanych badań z grupą kontrolną – dostępne i omówione w niniejszym raporcie dowody pochodzą z badań retrospektywnych, jednoramiennych;
- ze względu na bardzo rzadki charakter choroby liczebność pacjentów w badaniach była niewielka;
- większość wyników przedstawiono jako poprawę, ustabilizowanie lub pogorszenie choroby bez ich definicji;
- wyniki z badań odnotowano podczas wizyty pierwszej, drugiej oraz ostatniej, jednak brakuje danych odnośnie ich dokładnych terminów;
- w badaniach część pacjentów otrzymywała dodatkowe leczenie oprócz kwasu chenodeoksycholowego<sup>14</sup>;
- wyniki analiz dotyczące dzieci są ograniczone;
- brak 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<sup>15</sup>.

<sup>14</sup> <https://www.england.nhs.uk/commissioning/wp-content/uploads/sites/12/2019/07/Evidence-Review-chenodeoxycholic-acid.pdf>

<sup>15</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/chenodeoxycholic-acid-sigma-tau-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/chenodeoxycholic-acid-sigma-tau-epar-public-assessment-report_en.pdf)

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

### 10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Według Obwieszczenia MZ z dnia 21 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r. produkt leczniczy Chenodeoxycholic acid Leadiant nie jest finansowany w ramach listy refundacyjnej. Brak jest środków refundowanych w analizowanym wskazaniu.

Zgodnie ze Zleceniem MZ produkt leczniczy Chenodeoxycholic acid Leadiant sprowadzany jest z zagranicy na zasadzie importu docelowego. Razem ze Zleceniem MZ przekazano Agencji informacje na temat refundacji w imporcie docelowym produktów leczniczych we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgniasta w 2020 r. Jedynie produkt leczniczy Chenodeoxycholic acid Leadiant jest refundowany w przedmiotowym wskazaniu, brak jest innych produktów refundowanych w analizowanym wskazaniu w ramach importu docelowego.

**Tabela 18. Import docelowy produktu leczniczego Chenodeoxycholic acid Leadiant we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgniasta - dane MZ za rok 2020**

Nazwa produktu (postać, dawka, wielkość opakowania)	Koszt za opakowanie produktu	Liczebność populacji	Łączna liczba zrefundowanych opakowań	Łączna kwota zgód na refundację
Chenodeoxycholic acid Leadiant (acidum Chenodeoxycholicum) kapsułki twarde á 250 mg, opakowanie á 100 kapsulek	62 300 PLN*	<ul style="list-style-type: none"><li>•liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach: 5</li><li>•liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 8</li><li>•wiek pacjentów: 40;5x44;45;48</li></ul>	34 opakowania	2 118 200 PLN

\* Cena produktu leczniczego Chenodeoxycholic acid Leadiant to szacunkowa cena netto sprzedaży leku do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z hurtowni farmaceutycznej Komtur z dnia 15.01.2021 r.)

Informacji na temat finansowania ocenianego produktu leczniczego w ramach importu docelowego we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgniasta w 2020 r. wskazują, iż łącznie sfinansowano 34 opakowania leku za kwotę 2 118 200 PLN. Koszt za jedno opakowanie leku wyniósł 62 300 PLN. Wnioski na import docelowy dotyczyły pięciu pacjentów (pięć unikalnych nr PESEL).

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

#### Dane MZ

Łącznie ze Zleceniem MZ wskazano, iż cena 1 opak. produktu leczniczego Chenodeoxycholic acid Leadiant netto sprzedaży leku do apteki w 2020 r. wynosiła 62 300 PLN. W 2020 r. sprowadzono do kraju 34 opakowania leku za łączną kwotę 2 118 200 PLN.

W Rekomendacja Prezesa AOTM nr 140/2013<sup>16</sup> z dnia 14 października 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Xenbilox (zawierającego substancję czynną: CDCA) we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgniasta przedstawiono dane MZ na temat liczby pacjentów (unikalne nr PESEL), kosztów jednostkowych za opakowanie leku oraz łącznej kwoty refundacji leku Xenbilox:

„Zgodnie z informacją otrzymaną z Ministerstwa Zdrowia wniosek o zapotrzebowanie na sprowadzenie z zagranicy w ramach importu docelowego produktu Xenbilox w III kwartale 2012 r. dotyczył 5 wniosków (liczba sprowadzonych opakowań: 18 op. á 100 kaps.<sup>17</sup>). Łączna kwota wydanych zgód refundacyjnych wyniosła 127 240 – 136 085 PLN. W 2013 r. (II kwartał) wydano 7 zgód (36 op. á 100 kaps.) na łączną kwotę

<sup>16</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/252/REK/RP\\_140\\_2013\\_xenbilox.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/252/REK/RP_140_2013_xenbilox.pdf) [dostęp: 10.02.2021 r.]

<sup>17</sup> W dawce 250 mg.



127 240 – 136 085 PLN. Wnioski złożone o sprowadzenie leku w ramach importu docelowego dotyczyły leczenia 3 pacjentów (unikalnych peseli). Cena za 1 opakowanie wyniosła ok. 3 327 – 3 913,4 PLN.”

Tym samym można wskazać, iż koszt jednostkowy za jedno opakowanie leku zawierającego 100 kaps. w dawce 250 mg CDCA uległ podwyższeniu. Wskazywana liczba pacjentów, dla których sprowadzano z zagranicy w ramach importu docelowego preparaty CDCA wzrosła z liczby 3 pacjentów w roku 2013 (II kwartał) do 5 pacjentów w 2020 roku. Biorąc powyższe pod uwagę wzrósł również łączny koszt kwoty refundacji z 127 240 – 136 085 PLN w roku 2013 (II kwartał) do 2 118 200 PLN w 2020 roku.

W przedmiotowym Zleceniu MZ nie wskazano planowanej do sprowadzenia ilości leku.

### Epidemiologia

W kwestii liczebności populacji w dokumencie EPAR produktu leczniczego Chenodeoxycholic acid Lediand wskazano, iż szacuje się, że choroba występuje u 1 osoby na 50 000 mieszkańców. Nie odnaleziono informacji na temat częstości występowania choroby w Polsce.

Uwzględniając dane GUS<sup>18</sup> (Główny Urząd Statystyczny) z 30.06.2020 r. roku wskazujące na liczbę ludności w Polsce wynoszącą 38 354 000 osób można szacować, że populacja pacjentów z żółtakowatością mózgowo-ścięgnistą w Polsce może wynosić ok. 767 osób. Oszacowana w powyższy sposób liczebność populacji jest wielokrotnie wyższa od liczby pacjentów dla których sprowadzano w ramach importu docelowego produkty lecznicze zawierające kwas chenodeoksycholowy (3-5 osób).

W toku prac nie wystąpiono do ekspertów klinicznych celem określenia liczebności populacji pacjentów cierpiących na: żółtakowatość mózgowo-ścięgnistą w Polsce.

### Koszt leczenia jednego pacjenta

Dotąd w ramach oszacowań wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców, przedstawiono koszty leczenia pojedynczego pacjenta przez okres jednego roku, z uwzględnieniem dawkowania przedstawionego w ChPL Chenodeoxycholic acid Lediand, dawkowania leku raportowanego w głównym badaniu rejestracyjnym oraz kosztów jednostkowych produktu leczniczego Chenodeoxycholic acid Lediand dołączonych do Zlecenia MZ. Określone w powyższy sposób wartości zestawiono z kosztem leczenia jednego pacjenta obliczonym na podstawie dołączonych do Zlecenia MZ danych.

Należy również wskazać, że zgodnie z art. 39 ust. 1 ustawy o refundacji (Dz.U. z 2020 r. poz. 357, z późn. zm.) dany lek lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego może być wydany po wniesieniu przez świadczeniobiorcę opłaty ryczałtowej, która wynosi 3,20 PLN. Biorąc pod uwagę relatywnie wysoki koszt omawianego produktu leczniczego, w stosunku do opłaty ryczałtowej, pominięto jej uwzględnienie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 19. Koszt leczenia pacjenta za pomocą Chenodeoxycholic acid Lediand w skali roku**

Źródło danych nt. dawkowania	Koszt za 1 mg CDCA [PLN]	Dawka dzienna CDCA [mg]	Koszty roczny leczenia pacjenta [tys. PLN]	Uwagi
Dane MZ	2,4920*	465,4	423,64	Dawkę dzienną oszacowano na podstawie danych dołączonych do Zlecenia MZ
ChPL Chenodeoxycholic acid Lediand		750,0	682,65	„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.”

<sup>18</sup> Główny Urząd Statystyczny, Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2020 r. Stan w dniu 30 czerwca. Warszawa 2020 <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosc-i-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stan-w-dniu-30-06-2020,6.28.html> [dostęp: 10.02.2021 r.]

Źródło danych nt. dawkowania	Koszt za 1 mg CDCA [PLN]	Dawka dzienna CDCA [mg]	Koszty roczny leczenia pacjenta [tys. PLN]	Uwagi
				Przyjęto dawkowanie dla osób dorosłych, gdyż w Zleceniu MZ przedstawiono informację, że lek jest sprowadzany dla pacjentów powyżej 40 rż.
<b>Badanie CDCA-STUK-15-001 [EPAR Chenodeoxycholic acid sigma-tau]</b>		661,2	601,83	Średnia dawka stosowana podczas wizyty przesiewowej (ang. screening visit). Do badania włączano pacjentów w wieku: 2-75 lat. Średni wiek populacji pacjentów w podczas rozpoczęcia udziału w badaniu wynosił 36,6 lat.

Przyjęto, że w jednym roku jest 365,25 dni.

\* Oszacowano na podstawie danych dołączonych do Zlecenia MZ

Cena produktu leczniczego Chenodeoxycholic acid Leadiant to szacunkowa cena netto sprzedaży leku do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z hurtowni farmaceutycznej Komtur z dnia 15.01.2021 r.)

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.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 19.01.2021 r., znak PLD.46434.4625.2019.KW (data wpływu do AOTMiT: 20.01.2021 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 2020 r. poz. 357, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego:

- Chenodeoxycholic acid Lediart (kwas chenodeoksycholowy), kapsułki twarde á 250 mg

we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgnowa.

Dodatkowo Agencja otrzymała z MZ informację, z prośbą o pilną realizację zlecenia.

Przedmiotowa technologia medyczna nie była wcześniej oceniana w Agencji.

### Problem zdrowotny

Żółtakowatość mózgowo-ścięgnowa zwana jest również w literaturze ksantomatozą mózgowo-rdzeniową CTX (ang. cerebrotendinous xanthomatosis) lub zespołem Bogaerta-Scherera-Epsteina. Choroba o podłożu genetycznym, dziedziczona autosomalnie recesywnie.

Żółtakowatość mózgowo-ścięgnowa 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.

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

### Rekomendacje kliniczne i technologie alternatywne

W ramach wyszukiwania odnaleziono 3 dokumenty z rekomendacjami dotyczącymi leczenia żółtakowatością (ksantomatozą) mózgowo-ścięgnową: niemieckie AWMF 2014, światowe OrphanAnesthesia 2019 (projekt Niemieckiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii) oraz GLIA (Global Leukodystrophy Initiative) 2016. Poniżej przedstawiono informacje dotyczące jedynie zleconego wskazania.

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

### Rekomendacje refundacyjne

W związku z pilnym charakterem zlecenia w trakcie prac odstąpiono od wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej technologii medycznej.

### Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 badania kohortowe, retrospektywne. Badanie CDCA-STUK-15-001 – NL study z ośrodka w Holandii oraz badanie towarzyszące CDCA-STRCH-CR-14-001 - IT study z ośrodka we Włoszech (publikacja Verrips 2020). Badania dotyczyły oceny skuteczności i bezpieczeństwa kwasu chenodeoksycholowego (CDCA) u pacjentów z żółtakowatością (ksantomatozą) mózgowo-ścięgnową (CTX).

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

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.

W badaniu głównym CDCA-STUK-15-001 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 rozpoczęcia 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 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, a 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.

W badaniu towarzyszącym CDCA-STRCH-CR-14-001 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.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono dodatkowo 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 ksantomatozy mózgowo-ścięgniastej, do których 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, Publikacja Dotti 1991, Berginger 1984 zaobserwowano, że leczenie kwasem chenodeoksycholowym ksantomatozy mózgowo-ścięgniastej skutkowało zmniejszeniem stężenia cholestanolu w osoczu. W 3 publikacjach wskazano, że rozpoczęcie jak najwcześniej leczenia CDCA ma znaczenie dla zapobiegania rozwojowi i progresji choroby. W publikacjach Stelten 2018, wskazano, że leczenie CDCA rozpoczęte we wczesnym wieku może zapobiec rozwojowi objawów neurologicznych w CTX, w publikacjach Yahalom 2013 podkreślono, że rozpoczęcie jak najwcześniej leczenia CDCA ma kluczowe znaczenie dla zapobiegania uszkodzeniom neurologicznym i progresji choroby CTX, w publikacji Berginger 1984 długotrwała terapia kwasem chenodeoksycholowym może korygować nieprawidłowości biochemiczne a także zatrzymywać rozwój ksantomatozy mózgowo-ścięgniastej. Poniżej przedstawiono opis odnalezionych badań.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

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) alkoholu 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.” Przyjęto dawkowanie dla osób dorosłych, gdyż w Zleceniu MZ przedstawiono informację, że lek jest sprowadzany dla pacjentów powyżej 40 rż

Łącznie ze Zleceniem MZ wskazano, iż cena 1 opak. produktu leczniczego Chenodeoxycholic acid Leadiant netto sprzedaży leku do apteki w 2020 r. wynosiła 62 300 PLN. W 2020 r. sprowadzono do kraju 34 opakowania leku za łączną kwotę 2 118 200 PLN.

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.

Należy podkreślić, że na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie wielkości wydatków na refundację, a otrzymane wyniki należy traktować z ostrożnością. Powyższe obliczenia mają charakter poglądowy, a przyjęte założenia cechują się wieloma ograniczeniami. Rzeczywista kwota refundacji może się znacząco różnić – w zależności od rzeczywistej ceny w/w produktów oraz liczby pacjentów wnioskujących o wydanie zgody na ich refundację w trybie art. 39 ustawy o refundacji.

### **Opinie ekspertów**

W związku z pilnym charakterem zlecenia, w trakcie prac odstąpiono od występowania o opinie ekspertów klinicznych.

## 12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Berginer 1984	Berginer V.M. et all. Long-term treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with chenodeoxycholic acid. N Engl J Med. 1984 Dec 27;311(26):1649-52. doi: 10.1056/NEJM198412273112601.
Brass 2020	Brass E. P et all. Cerebrotendinous xanthomatosis-associated diarrhea and response to chenodeoxycholic acid treatment. JIMD Reports. 2020;1–7. DOI: 10.1002/jmd2.12163
Dotti 1991	Dotti M.T. et all. Cerebrotendinous xanthomatosis as a multisystem disease mimicking premature age ing. Dev Neurosci. 1991;13(4-5):371-6. doi: 10.1159/000112187.
Duell 2018	Duell et all. P.B. et all. Diagnosis, Treatment and Clinical Outcomes in 43 Cases with Cerebrotendinous Xanthomatosis. Journal of Clinical Lipidology. DOI: 10.1016/j.jacl.2018.06.008
Ginanneschi 2013	Ginanneschi F. et all. Polyneuropathy in cerebrotendinous xanthomatosis and response to treatment with chenodeoxycholic acid. J Neurol (2013) 260:268–274 DOI 10.1007/s00415-012-6630--3
Pilo-de-la-Fuentea 2011	Pilo-de-la-Fuentea B. et all. Cerebrotendinous xanthomatosis in Spain: clinical, prognostic, and genetic survey. European Journal of Neurology 2011, 18: 1203–121. doi:10.1111/j.1468-1331.2011.03439.x
Stelten 2017	Stelten B. M. L. et all. Autism spectrum disorder: an early and frequent feature in cerebrotendinous xanthomatosis. J Inherit Metab. Received: 21 May 2017/Revised: 23 August 2017/Accepted: 25 August 2017 . Dis DOI 10.1007/s10545-017-0086-7
Stelten 2018	Stelten B.M.L. et all. Long-term treatment effect in cerebrotendinous xanthomatosis depends on age at treatment start. Published Ahead of Print on December 7, 2018 as 10.1212/WNL.0000000000006731.
Verrips 2020	Verrips A. et all. The safety and effectiveness of chenodeoxycholic acid treatment in patients with cerebrotendinous xanthomatosis: two retrospective cohort studies. Neurological Sciences (2020) 41:943–949 <a href="https://doi.org/10.1007/s10072-019-04169-8">https://doi.org/10.1007/s10072-019-04169-8</a> .
Waterreus 1987	Waterreus R.J. et all. Cerebrotendinous xanthomatosis (CTX): A clinical survey of the patient population in the Netherlands. Clin Neurol Neurosurg 1987. Vol. 89-2.
Yahalom 2013	Yahalom G. et all. Neurological Outcome in Cerebrotendinous Xanthomatosis Treated With Chenodeoxycholic Acid: Early Versus Late Diagnosis. Clinical Neuropharmacology & Volume 36, Number 3, May/June 2013
Rekomendacje kliniczne	
AWMF 2017	Leukodystrophien und hereditäre Leukencephalopathien im Erwachsenenalter. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie DGN 2017.
GLIA 2016	Parikh S. et all. A clinical approach to the diagnosis of patients with leukodystrophies and genetic leukoencephalopathie. Mol Genet Metab. 2015 April ; 114(4): 501–515. doi:10.1016/j.ymgme.2014.12.434.
OrphanAnesthesia 2019	Bronchopulmonary dysplasia Cerebrotendinous xanthomatosis. Supplement nr. 11   2019. 60. Jahrgang   September 2019. Anästh Intensivmed 2019;60:S456–S463 Aktiv Druck & Verlag GmbH
Pozostałe publikacje	
AOTM-RK-431-19/2013 Xenbilox	Xenbilox (kwas chenodeoksycholowy) kapsułki á 250 mg, we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgniasta Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego.
ChPL Chenodeoxycholic acid Lediand	Charakterystyka Produktu Leczniczego Chenodeoxycholic acid Lediand (dostęp 04.02.2021 r.)
EMA/241528/2017 EMA/H/C/004061	Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa. Chenodeoxycholic acid Lediand (kwas chenodeoksycholowy). European Medicines Agency 2017.
EMA/650359/2016	Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Chenodeoxycholic acid sigma-tau. International non-proprietary name: chenodeoxycholic acid. Procedure No. EMA/H/C/004061/0000. 15 September 2016. European Medicines Agency 2017.
Mandia 2019	Mandia D. et all. Cholic acid as a treatment for cerebrotendinous xanthomatosis in adults. Received: 16 January 2019 / Revised: 29 April 2019 / Accepted: 15 May 2019 Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019
Sekijima 2018	Sekijima Y. et all. Nationwide survey on cerebrotendinous xanthomatosis in Japan. Journal of Human Genetics <a href="https://doi.org/10.1038/s10038-017-0389-4">https://doi.org/10.1038/s10038-017-0389-4</a>
Sheldon 2018	Sheldon T. Dutch hospital makes own drug for rare condition after manufacturer hikes price to €170 000. BMJ 2018;361:k2103 doi: 10.1136/bmj.k2103 (Published 10 May 2018).
Strony internetowe	

<https://adisinsight.springer.com/drugs/800031649> - dostęp 10.02.2021 r.  
<https://mosaicscience.com/story/price-essential-orphan-drug-self-compounding-pharmacy-Lediand-Amsterdam-UMC-CTX-CDCA/>-  
dostęp 10.02.2021 r.  
<https://www.bmj.com/content/361/bmj.k2103.full> - dostęp 10.02.2021 r.  
<https://www.ip-watch.org/2018/08/27/new-dutch-foundation-address-high-medicines-pricing-announces-plan-file-complaint-competition-authority/> - dostęp 10.02.2021 r.  
<https://mozazon.com/en/by-order-prescription/52260-xenbilox-250-mg-100-capsules.html> - dostęp 10.02.2021 r.)  
kurs walut NBP 1 \$ = 3,6973 PLN, 1 euro = 4,4809 PLN <https://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/kursya.html> - dostęp 10.02.2021 r.  
<https://www.biospace.com/article/ip3o-price-increase-in-eu-calls-comparisons-between-lediant-biosciences-and-martin-shkreli/> -  
dostęp 10.02.2021 r.  
<https://www.drugs.com/price-guide/chenodal> - dostęp 10.02.2021 r.  
<https://www.ndrugs.com/> - dostęp 08.02.2021 r.  
<https://www.england.nhs.uk/commissioning/wp-content/uploads/sites/12/2019/07/Evidence-Review-chenodeoxycholic-acid.pdf> Główny  
[https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosc-i-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-  
stan-w-dniu-30-06-2020,6,28.html](https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosc-i-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-<br/>stan-w-dniu-30-06-2020,6,28.html) - dostęp: 10.02.2021 r.  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-review/recommendation-maintenance-orphan-designation-time-marketing-  
authorisation-chenodeoxycholic-acid\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-review/recommendation-maintenance-orphan-designation-time-marketing-<br/>authorisation-chenodeoxycholic-acid_en.pdf) - dostęp: 11.02.2021 r.  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3141406> - dostęp: 11.02.2021 r.

## 13. Załączniki

### 13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 04.02.2021 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#7	#3 and #6	223
#6	#4 or #5	724
#5	cerebrotendinous xanthomatosis[MeSH Terms]	348
#4	cerebrotendinous xanthomatosis[Title/Abstract]	681
#3	#1 or #2	5234
#2	chenodeoxycholic acid[MeSH Terms]	3924
#1	chenodeoxycholic acid[Title/Abstract]	2752