



Rekomendacja nr 110/2021

z dnia 17 września 2021 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lorenzo's Oil we wskazaniu: adrenoleukodystrofia

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lorenzo's Oil we wskazaniu: adrenoleukodystrofia w subpopulacji bezobjawowych pacjentów bez lub z minimalnymi zmianami w obrazie rezonansu magnetycznego.

Uzasadnienie rekomendacji

Rekomendacja dotyczy oceny zasadności kontynuacji finansowania ocenianej technologii medycznej względem dotychczasowej rekomendacji wydanej w 2018 r. Przeprowadzono aktualizację w zakresie istnienia nowych dowodów naukowych oraz wytycznych klinicznych względem rekomendacji z dnia 4 lipca 2018 roku nr 65/2018 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lorenzo's Oil we wskazaniu: adrenoleukodystrofia. Pozytywna decyzja dotyczyła wówczas zawężonej populacji do bezobjawowych pacjentów bez lub z minimalnymi zmianami w obrazie rezonansu magnetycznego.

W wyniku wyszukiwania nie zidentyfikowano nowych badań spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej. Nie odnaleziono również nowych wytycznych klinicznych odnoszących się do postępowania medycznego w analizowanej jednostce chorobowej. Aktualizacja dostępnych informacji podtrzymuje przyjęte dotychczas wnioski i rekomendację wskazującą na zasadność dalszego finansowania produktu Lorenzo's Oil w leczeniu adrenoleukodystrofii.

Choroba należy do ultraradkich, a produkt Lorenzo's Oil, według ekspertów klinicznych, jest jedyną opcją leczenia w przypadku braku możliwości zastosowania transplantacji komórek macierzystych układu krwiotwórczego.



Ponadto zgodnie otrzymanymi danymi dotyczącymi wielkości refundacji wnioskowanej technologii dalsze finansowanie produktu, w ramach importu docelowego, prawdopodobnie nie będzie skutkowało znacznym obciążeniem finansowym dla płatnika publicznego (w 2020 r. łączna wartość refundacji nie przekroczyła 1 mln zł).

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lorenzo's Oil, we wskazaniu adrenoleukodystrofia, 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 2021 r., poz. 523 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Adrenoleukodystrofia sprzężona z chromosomem X (X-ALD) jest najczęściej występującą chorobą peroksysomalną. Jest to ciężka, postępująca choroba demielinizacyjna ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, uszkadzająca również czynność nadnerczy. Choroba jest związana z mutacją w genie ABCD1, kodującym białko ALD. Prawdopodobnie rola tego białka polega na transportowaniu bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. very long chain fatty acids, VLCFA) lub acetylo-Co-A tych kwasów (VLCFA CO-A) do wnętrza peroksysomu, gdzie ma miejsce proces beta-oksydacji. Dotychczas nie jest znany mechanizm, który prowadzi do demielinizacji, degeneracji aksonów w rdzeniu i niewydolności nadnerczy i jaka jest rola w tym procesie VLCFA.

Zależnie od występujących objawów oraz momentu ich pojawienia się, można wyróżnić 6 postaci klinicznych choroby:

- mózgową postać dziecięcą;
- mózgową postać młodzieńczą;
- mózgową postać dorosłych;
- adrenomieloneuropatię (AMN);
- izolowaną niedoczynność kory nadnerczy (choroba Addisona);
- postać asymptomatyczną.

Występuje również żeńska postać ALD. Chociaż u kobiet, które są nosicielkami mutacji genetycznej ALD, choroba nie dotyka mózgu, niektóre z nich przejawiają łagodne objawy chorobowe. Symptomy te najczęściej pojawiają się po 35 roku życia i pierwotnie obejmują sztywnienie, słabość i paraliż kończyn dolnych, ból w stawach oraz problemy z oddawaniem moczu.

Według jednego z ekspertów w Polsce (opinia z 2018 roku) chorobę zdiagnozowano u 40 pacjentów, z czego 80% stosuje olej Lorentza. Roczną zapadalność ocenia się na 1/20 000 urodzeń lub na kilka nowych zachorowań rocznie.

Zgodnie z danymi otrzymanymi w zleceniu MZ w 2020 roku produkt sprowadzono dla 27 chorych.

Alternatywna technologia medyczna

W opinii ekspertów klinicznych, alternatywną technologią dla oleju Lorentza w leczeniu adrenoleukodystrofii jest stosowanie diety niskotłuszczowej, brak leczenia (postępowanie nierekomendowane) lub allogeniczna transplantacja komórek macierzystych układu krwiotwórczego (HSCT).

Opis wnioskowanego świadczenia

Lorenzo's Oil będący mieszaniną trójoleinianu glicerolu (GTO) i trójgerukanu glicerolu (GTE) to środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w postaci płynu doustnego.

Wskazania do stosowania to żywienie dietetyczne u dzieci i dorosłych z adrenoleukodystrofią (X-ALD) lub adrenomieloneuropatią (AMN), co jest wskazaniem szerszym niż wnioskowane.

Dawkowanie jest ustalane indywidualnie przez lekarza lub dietetyka.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

W ramach analizy klinicznej została przeprowadzona aktualizacja w zakresie istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem rekomendacji nr 65/2018 z dnia 4 lipca 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lorenzo's Oil we wskazaniu: adrenoleukodystrofia.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia opublikowanych po dacie wyszukiwania zastosowanej w raporcie z 2018 roku.

Skuteczność kliniczna

Wyniki badań jednoramiennych zidentyfikowanych w ramach wcześniejszego wyszukiwania (Uziel 1991, Aubourg 1993, van Geel 1999) wskazują, że podawanie oleju Lorenza nie wpływa istotnie na przebieg kliniczny choroby u pacjentów, u których wystąpiły już objawy neurologiczne (oraz zmiany widoczne w badaniu MRI).

W badaniu jednoramiennym Moser 2005 wykazano, iż olej ten ma działanie profilaktyczne u pacjentów bezobjawowych neurologicznie, którzy mają prawidłowy obraz rezonansu magnetycznego (MRI). W publikacji Moser 2005 i Korenke 1995 (badanie otwarte) wskazano, iż długoterminowe obniżenie poziomu VLCFA C26:0 może obniżyć ryzyko rozwoju nieprawidłowości potwierdzanych wynikiem badania MRI u pacjentów z bezobjawowym przebiegiem ALD.

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

Bezpieczeństwo

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi w badaniach były: trombocytopenia, leukocytopenia i wzrost poziomu enzymów wątrobowych.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z informacją o produkcie Lorenzo's Oil (Nutricia):

- produkt nie może stanowić wyłącznego źródła pożywienia;
- z powodu restrykcji dietetycznych, może wystąpić konieczność suplementacji diety produktami stanowiącymi źródło niezbędnych kwasów tłuszczowych np.: olejem z orzechów włoskich.

Ograniczenia analizy

Nie odnaleziono dowodów wysokiej jakości dotyczących stosowania oleju Lorenza w analizowanym wskazaniu. Wszystkie odnalezione dowody stanowią próby niekontrolowane. W badaniach brały udział niewielkie grupy pacjentów, w różnym wieku, z różnym stopniem niepełnosprawności i różnym fenotypem choroby. Należy jednak mieć na uwadze, iż adrenoleukodystrofia stanowi wskazanie ultrazadkie.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

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

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

Zgodnie z danymi otrzymanymi w zleceniu MZ, szacunkowa cena netto sprzedaży leku do apteki (zawierająca marżę hurtową) produktu Lorenzo's Oil wynosi 1 193,57 zł za opakowanie 500 ml.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523. z późn. zm.)

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

Nie dotyczy.

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

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

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

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

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

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

Zgodnie z danymi otrzymanymi w zleceniu MZ, w 2020 roku sprowadzono w imporcie docelowym 783 opakowania środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Lorenzo's Oil o łącznej kwocie refundacji 934 565,31 zł.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono oficjalnych wytycznych odnoszących się do analizowanej jednostki chorobowej.

Zidentyfikowano dwa artykuły w postaci konsensusów: Regelman 2018 (Pediatric Endocrine Society Drug and Therapeutics & Rare Diseases Committee) i Turk 2019. W publikacji Regelman 2018 w zakresie terapii wskazano jedynie, iż allo-HSCT stosowany w adrenoleukodystrofii nie zapobiega progresji niewydolności nadnerczy, prawdopodobnie z powodu nieodwracalnego nagromadzenia

VLCFA w korze nadnerczy. Nie odniesiono się do możliwości stosowania oleju Lorenza. Natomiast w konsensusie eksperckim Turk 2019 skoncentrowano się na zasadach monitorowania pacjentów, nie wskazując dostępnych form terapii.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45341.751.2021.1.AB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lorenzo's Oil we wskazaniu adrenoleukodystrofia 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 2021 r., poz. 523 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 110/2021 z dnia 13 września 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lorenzo's Oil we wskazaniu adrenoleukodystrofia.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 110/2021 z dnia 13 września 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lorenzo's Oil we wskazaniu adrenoleukodystrofia.
2. Raport nr OT.4211.29.2021, Lorenzo's Oil we wskazaniu: adrenoleukodystrofia, data ukończenia: 7 września 2021 r.