



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Lorenzo's Oil
we wskazaniu: adrenoleukodystrofia
Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.29.2021
(Aneks do opracowania nr: OT.4311.24.2018)

Data ukończenia: 7.09.2021

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 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 (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 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: dane osobowe.

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. 2176) 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: dane osobowe.

Spis treści

1	Przedmiot i historia zlecenia	4
1.1	Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia	5
2	Rekomendacje kliniczne	6
3	Wskazanie dowodów naukowych	7
3.1	Wyszukiwanie dowodów naukowych	7
3.2	Adrenoleukodystrofia.....	7
3.2.1	Opis i wyniki badań włączonych do analizy	7
3.3	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	8
3.4	Podsumowanie.....	9
4	Opinie ekspertów klinicznych	10
5	Podsumowanie	11
6	Źródła.....	13
7	Załączniki.....	14
7.1	Strategia wyszukiwania publikacji	14

1 Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.24.2018 (nr zlecenia w BIP 90/2018).

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Na podstawie opracowania z 2018 r. wydano pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości nr 66/2018 z dnia 2 czerwca 2018 r i rekomendację Prezesa Agencji nr 65/2018 z dnia 4 lipca 2018 r. dla środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lorenzo's Oil we wskazaniu: adrenoleukodystrofia, w subpopulacji bezobjawowych pacjentów bez lub z minimalnymi zmianami w obrazie rezonansu magnetycznego.

W uzasadnieniu dla stanowiska RP wskazano, iż przeprowadzona analiza wykazała, że w chwili obecnej dowody na efektywność kliniczną oleju Lorenza we wnioskowanym wskazaniu są słabe. Nie ma również przekonujących danych, że obserwowane obniżenie poziomu VLCFA (bardzo długo-łańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. very long chain fatty acids) (C26:0) przekłada się na zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań neurologicznych i zmian demielinizacyjnych w obrazie MRI. Niemniej, niektóre badania wskazują, że stosowanie oleju Lorenza u pacjentów bez nieprawidłowości neurologicznych i brakiem (lub niewielkimi) zmian w badaniu MRI (rezonans magnetyczny, ang. magnetic resonance imaging), mogą odnieść korzyść z takiej terapii (tzn. może obniżyć ryzyko rozwoju nieprawidłowych zmian w mózgu i tym samym progresji choroby). Ponadto, eksperci kliniczni, pomimo wątpliwości dotyczących jakości dowodów na skuteczność leczenia olejem Lorenza, wskazują, że w warunkach polskich stosowanie go jest standardową metodą postępowania, wobec braku alternatywnych metod leczenia. Należy także zauważyć, że w związku z dużą heterogennością choroby (postaci i przebiegu klinicznego) wiarygodna ocena skuteczności leczenia jest bardzo trudna.

W rekomendacji Prezesa Agencji wskazano m.in., że dostępne dowody naukowe oraz opinie ekspertów klinicznych, uzasadniają finansowanie ze środków publicznych ocenianą technologię medyczną we wskazaniu adrenoleukodystrofia, jednak jedynie wśród pacjentów asymptomatycznych, przed pojawieniem się pierwszych objawów neurologicznych oraz bez lub z minimalnymi nieprawidłowościami w wynikach obrazu rezonansu magnetycznego. W ramach analizy klinicznej odnaleziono jedynie badania jednoramienne, których autorzy wskazują, że wyniki sugerują skuteczność zapobiegania rozwojowi choroby wśród pacjentów, u których objawy jeszcze nie zostały zaobserwowane, a obraz rezonansu magnetycznego (MRI) jest prawidłowy. U pacjentów odnotowywano obniżenie zbyt wysokiego poziomu bardzo długo łańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. very long chain fatty acids – VLCFA), jednak określenie związku między obniżeniem poziomu VLCFA oraz objawami choroby wymaga dalszych badań. Równocześnie badania te nie wskazują, na wpływ oleju Lorenza na przebieg kliniczny choroby wśród pacjentów, u których zidentyfikowano objawy neurologiczne lub zmiany widoczne w badaniu MRI. (...)

Z uwagi na brak dokładnych danych o liczebności populacji docelowej, precyzyjnych danych na temat kosztów produktu oraz indywidualnego dawkowania nie było możliwe wiarygodne oszacowanie prognozowanych wydatków płatnika publicznego z tytułu wydawania zgód na refundację. Prawdopodobnym jednak wydaje się, że wydatki płatnika z tytułu wydawania zgód na refundację ocenianego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego pozostaną na dotychczasowym poziomie.

Lorenzo's Oil był również przedmiotem oceny Agencji w 2014 r. Stanowisko Rady Przejrzystości i Rekomendacja Prezesa Agencji były wówczas rozbieżne. Rada Przejrzystości zaznaczyła, iż u chorych z występującymi zaburzeniami neurologicznymi wpływ oleju Lorenza na postęp objawów jest nieznaczny lub w ogóle nie występuje, a dane na temat skuteczności oleju Lorenza u chorych bez objawów z ośrodkowego układu nerwowego są ograniczone i niejednoznaczne. Rekomendacja Prezesa Agencji była pozytywna dla pacjentów z bezobjawową postacią choroby potwierdzoną badaniem neurologicznym i badaniem MRI. W uzasadnieniu rekomendacji Prezes Agencji wskazał, iż *rekomendacja jest zgodna ze zdaniem odrębnym złożonym przez przewodniczącego Rady Przejrzystości. W przypadku pacjentów bez objawów neurologicznych i bez patologicznych zmian w mózgu, badania wskazują, iż długoterminowe stosowanie oleju Lorenza może obniżyć ryzyko rozwoju nieprawidłowych zmian w mózgu i tym samym progresji choroby. U chorych z występującymi*

zaburzeniami neurologicznymi wpływ oleju Lorenzo na postęp objawów jest nieznaczny lub w ogóle nie występuje. Różniące się postaci choroby i znaczna nieprzewidywalność jej przebiegu bardzo utrudniają wiarygodną ocenę określonych form terapii.

1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia

Do pisma zlecającego MZ nr PLD.45341.751.2021.1.AB dołączono dane obejmujące liczbę wydanych zgód na refundację produktu Lorenzo's Oil wraz z kwotą refundacji.

Zgodnie z informacjami zawartymi w zleceniu cena produktu Lorenzo's Oil wynosi 1 193,57 PLN za opakowanie 500 ml. Jest to szacunkowa cena netto sprzedaży leku do apteki, zawierająca marżę hurtową.

Łączna kwota zgód na refundację produktu Lorenzo's Oil w 2020 r. wyniosła ok. 934,5 tys. PLN natomiast liczba osób ubiegających się o refundację wyniosła 27.

Otrzymane dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Refundacja w imporcie docelowym środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Lorenzo's Oil, płyn w roku 2020

Wskazanie	Ilość opakowań z wydaną zgodą na refundację	Unikalne numery PESEL / pozytywnie rozpatrzone wnioski o refundację	Kwota na jaką wydano zgody na refundację [PLN]
Adrenoleukodystrofia	783	27	934 565,31

2 Rekomendacje kliniczne

W dniu 23.08.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2018 roku. Do analizy włączano publikacje opublikowane po dacie wyszukiwania wytycznych w raporcie OT.4311.24.2018.

Przeszukano następujące źródła:

- strony internetowe wybranych polskich organizacji:
 - Polskie Towarzystwo Neurologiczne (<https://www.ptchnm.org.pl/>)
 - Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych (PTND) (<https://ptnd.pl/>)
- strony internetowe wybranych zagranicznych organizacji:
 - American Academy of Neurology (AAN) (<https://www.aan.com/>)
 - European Neuromuscular Centre (ENMC) (<https://www.enmc.org/>)
 - Guidelines International Network (G-I-N) (<https://g-i-n.net/>)
 - Mayo Stratification (<https://www.mayocliniclabs.com/>)
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://nice.org.uk/>)
 - National Organization for Rare Disorders (NORD) (<https://rarediseases.org/>)

Korzystano również z wyszukiwarki Google.

W ramach wyszukiwania poszukiwano słowa kluczowego: adrenoleukodystrofia, adrenoleukodystrophy.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono oficjalnych wytycznych odnoszących się do analizowanej jednostki chorobowej. Niemniej zidentyfikowano dwa artykuły w postaci konsensusów: Regelman 2018 (Pediatric Endocrine Society Drug and Therapeutics & Rare Diseases Committee) i Turk 2019.

W ramach wyszukiwania przeprowadzonego w 2013 r. autorzy raportu uwzględnili 1 publikację – Engelen 2012, w której wskazano, iż pomimo wysokiego ryzyka zgonu związanego z zabiegiem przeszczepu szpiku, jest to jedyna znana obecnie interwencja terapeutyczna pozwalająca na zatrzymanie procesu demielinizacji w przebiegu mózgowej formy adrenoleukodystrofii (ALD), szczególnie gdy jest przeprowadzona bardzo wcześnie (brak lub niewielkie objawy z powodu choroby demielinizacyjnej mózgu). Według autorów, aktualnie nie jest dostępna skuteczna terapia modyfikująca przebieg adrenomieloneuropatii (AMN). W przypadku stosowania oleju Lorenzo, wyniki otwartych badań wskazują na postęp choroby pomimo normalizowania poziomu VLCFA związanego ze stosowaniem oleju Lorenzo. Dowody wspierające stosowanie oleju Lorenzo są słabe i autorzy dokumentu nie oferują tej terapii swoim pacjentom.

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 Lorenzo.

W konsensusie eksperckim Turk 2019 skoncentrowano się na zasadach monitorowania pacjentów, nie wskazując dostępnych form terapii.

3 Wskazanie dowodów naukowych

3.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w czerwcu 2018 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Lorenzo's Oil w leczeniu adrenoleukodystrofii. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 13 sierpnia 2021 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 1.06.2018 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu nr OT.4311.24.2018.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci chorujący na adrenoleukodystrofię.

Interwencja: Lorenzo's Oil.

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania Lorenzo's Oil w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: nie włączano opisów przypadków, serii przypadków, prac poglądowych, listów do redakcji.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 7.1 do niniejszego opracowania.

3.2 Adrenoleukodystrofia

3.2.1 Opis i wyniki badań włączonych do analizy

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy w zakresie leczenia adrenoleukodystrofii (ALD) przy zastosowaniu Lorenzo's Oil opublikowanych po 1 czerwca 2018 r.

W ramach wyszukiwania przeprowadzonego w 2014 i 2018 r. odnaleziono 6 publikacji raportujących wyniki z badań obserwacyjnych dotyczących stosowania oleju Lorenza w terapii ALD. We włączonych badaniach uczestniczyli pacjenci z różnymi postaciami adrenoleukodystrofii, w tym: objawową ALD, AMN, adrenoneuropatią z objawami endokrynologicznymi (fenotyp choroba Addisona, AD), bezobjawową ALD oraz żeńską postacią ALD. Okres obserwacji w badaniach wyniósł od 6 miesięcy do ponad 7 lat. Ocena skuteczności we włączonych badaniach była przeprowadzana w oparciu o: parametry biochemiczne, w tym zmianę poziomu bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. very long chain fatty acids, VLCFA); stopień progresji choroby w oparciu o wyniki badania rezonansem magnetycznym (MRI); ocenę neurologiczną; badania elektroneurograficzne oraz ocenę stopnia niepełnosprawności i upośledzenia.

W opracowaniu z 2018 r. opisano jednoramienne badanie Ahmed 2016 (104 pacjentów), którego celem była ocena wpływu podawania oleju Lorenza na stężenie VLCFA (C26:0) w osoczu i określenie czy istnieje związek pomiędzy stężeniem kwasu erukowego w osoczu lub C26:0, a prawdopodobieństwem wystąpienia nieprawidłowości w obrazie MRI mózgu u bezobjawowych chłopców z X-ALD. Wyniki przeprowadzonej analizy, wykazały, że każdy wzrost stężenia o 1 mg/l kwasu erukowego i stężenia kwasów C26:0 w osoczu były związane odpowiednio z nieistotną statystycznie redukcją o 3,7% i zwiększeniem o 753% ryzyka wystąpienia nieprawidłowości w obrazie MRI (NS (odpowiednio: $p=0,5344$; $p=0,1509$)). Autorzy analizy wskazali, że podawanie oleju Lorenza znacząco obniża nieprawidłowo wysokie stężenie C26:0 w osoczu.

Jednocześnie odniesiono się do wyników nieopisanego wcześniej badania Uziel 1991 (N=20), w którym w wyniku zastosowania oleju Lorenza (mieszanka 80% GTO/ 20% GTE w dawce 35 mg/dzień) i diety ubogołuszczowej u wszystkich pacjentów stężenie VLCFA (C26:0) zmniejszyło się niemal do prawidłowych wartości. Pomimo dobrej odpowiedzi biochemicznej i braku poważniejszych działań niepożądanych terapii, nie zaobserwowano istotnych wyników dotyczących obserwacji klinicznej. U pacjentów bezobjawowych po ponad roku leczenia objawy nadal nie występowały, natomiast u pacjentów z objawami nie wystąpiła poprawa lub następowało pogorszenie stanu.

Wyniki badań jednoramiennych włączonych do analizy w 2014 r. (Aubourg 1993 (N=24, w tym 5 chłopców z adrenomieloneuropatią, van Geel 1999 (N=22, w tym 2 asymptotycznych pacjentów), Korenke 1995 (N=16, w tym 5 asymptotycznych pacjentów i 2 pacjentów bez objawów neurologicznych z chorobą Addisona), Moser 2005 (N=89 – chłopcy z bezobjawową ALD)) wskazały, że podawanie oleju Lorenzo nie wpływa istotnie na przebieg kliniczny choroby u pacjentów, u których wystąpiły już objawy neurologiczne (oraz zmiany widoczne w badaniu MRI).

W badaniu Moser 2005 (prospektywne, kohortowe badanie) wśród pacjentów przyjmujących olej Lorenzo u 66/89 pacjentów (74%) nie stwierdzono nieprawidłowych wyników badań MRI i oceny neurologicznej. U 21/89 pacjentów (24%) stwierdzono nieprawidłowości w wynikach badania MRI, a u 10 pacjentów (11%) rozwinęły się nieprawidłowości neurologiczne – spośród nich, u 8 pacjentów stwierdzono nieprawidłowości neurologiczne oraz w wynikach badania MRI. We wnioskach z badania wskazano, iż olej ten wykazuje działanie profilaktyczne u pacjentów bezobjawowych neurologicznie, którzy mają normalny obraz rezonansu magnetycznego (MRI) – wskazano, iż długoterminowe obniżenie poziomu VLCFA C26:0 może obniżyć ryzyko rozwoju nieprawidłowości potwierdzanych wynikiem badania MRI u pacjentów z bezobjawowym przebiegiem ALD. Jako ograniczenia badania wskazano stosunkowo krótki okres obserwacji (nie jest znana długość utrzymywania się efektu prewencyjnego w odniesieniu do mózgowej formy ALD oraz czy terapia wpływa na ryzyko rozwoju AMN w okresie dojrzałości).

W badaniu van Geel 1999 nie stwierdzono poprawy ocenianej za pomocą badań przewodności nerwów, potencjałów wywołanych lub MRI u włączonych pacjentów. Autorzy przedstawili wnioski, iż stosowanie oleju Lorenzo nie poprawia funkcji neurologicznych lub endokrynnych, jak również nie zatrzymuje postępu choroby. Dodatkowo, stosowanie preparatu często wywołuje działania niepożądane. W opinii autorów olej Lorenzo nie powinien być rutynowo przepisywany pacjentom z X-ALD, u których stwierdzono deficyty neurologiczne.

W badaniu Korenke 1995 u żadnego z 7 asymptotycznych pacjentów (AD/ASY) nie zaobserwowano rozwoju objawów neurologicznych podczas terapii. Autorzy przedstawili wniosek, iż terapia olejem Lorenzo powinna być zastosowana u pacjentów asymptotycznych przed pojawieniem się pierwszych objawów neurologicznych.

We wnioskach z badania Auborough 1993, w którym w trakcie całego okresu obserwacji (33 miesiące) nie zaobserwowano poprawy klinicznej u żadnego z 14 mężczyzn z diagnozą adrenomieloneuropatii, a u jednego z pięciu pacjentów asymptotycznych rozwinęła się mielopatia, wskazano, iż nie dostarcza ono dowodów istotnej klinicznie korzyści związanej ze stosowaniem oleju Lorenzo u pacjentów z adrenomieloneuropatią.

3.3 Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Podsumowanie informacji o bezpieczeństwie na podstawie badań z raportu OT.4311.24.2018

Wyniki bezpieczeństwa na podstawie badań dotyczących stosowania oleju Lorenzo u pacjentów z adrenoleukodystrofią włączone do raportu z 2014 i 2018 r.:

- W badaniu van Geel 1999 raportowano częste działania niepożądane: umiarkowany wzrost poziomu enzymów wątrobowych (55%), trombocytopenię (55%), zaburzenia układu pokarmowego (14%) oraz zapalenie dziąseł (14%). Zaobserwowano również umiarkowany spadek stężenia hemoglobiny i liczby leukocytów.
- W badaniu Korenke 1995 u 75% (12 z 15 pacjentów) wystąpiła trombocytopenia (odwracalna dzięki redukcji spożytego glicerolu), a u 33% (5 z 15 pacjentów) leukocytopenia.
- W badaniu Aubourg 1993 u 23 z 24 pacjentów zaobserwowano spadek liczby płytek krwi, u 3 z 24 bezobjawową neutropenię, u 2 z 24 stwierdzono nieznaczną asymetryczną hipertrofię. U wszystkich pacjentów nastąpił spadek poziomu kwasu arachidonowego i dokozaheksaenowego w osoczu, jednak bez objawów deficytu niezbędnych kwasów tłuszczowych.

W pozostałych badaniach włączonych do raportów nie przedstawiono informacji w zakresie bezpieczeństwa.

Informacje na podstawie informacji 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.

Na stronach URPL, FDA i EMA nie zidentyfikowano dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania oleju Lorenzo.

3.4 Podsumowanie

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono dowodów opublikowanych po dacie przeglądu przeprowadzonego w 2018 r.

Wyniki badań jednoramiennych zidentyfikowanych w ramach wcześniejszych raportów (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 Moser 2005 wykazano, iż olej ten ma działanie profilaktyczne u pacjentów bezobjawowych neurologicznie, którzy mają normalny obraz rezonansu magnetycznego (MRI). W publikacji Moser 2005 i Korenke 1995 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.

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

Ograniczenia analizy klinicznej

Nie odnaleziono dowodów wysokiej jakości dotyczących stosowania oleju Lorenza w analizowanym wskazaniu. Wszystkie odnaleziony 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.

4 Opinie ekspertów klinicznych

Ze względu na fakt, iż w ramach obecnego zlecenia nie dokonano zmian w analizowanym wskazaniu, nie zwrócono się z prośbą o opinie eksperckie.

W ramach analizy z 2018 r. otrzymano opinię od 3 ekspertów – dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej – Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii metabolicznej, dr hab. n. med. Jolanty Wierzby – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie pediatrii metabolicznej i [REDACTED].

W ramach argumentów za finansowaniem ocenianej technologii dr hab. Jolanta Sykut-Cegielska wskazała m.in. *„choć dotychczas opublikowane doniesienia z wyników badań klinicznych prowadzonych na świecie co do skuteczności tego leczenia, są niejednoznaczne, część z nich wskazuje na efektywność kliniczną terapii preparatem Lorenzo's Oil. Udowodniono natomiast redukcję stężenia bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych we krwi, co może mieć potencjalne znaczenie kliniczne. Dodatkowo dla pacjentów niespełniających kryteriów do przeszczepienia komórek macierzystych, olej Lorenzo jest jedyną opcją terapeutyczną”*.

[REDACTED] wskazał, iż stosowanie „Lorenzo's Oil u chorych z adrenoleukodystrofią (X-ALD) prowadzi do obniżenia stężenia VLCFA (very long chain fatty acids) (...). Nie można stwierdzić, że obniżenie stężenia VLCFA w surowicy ma wpływ na przebieg kliniczny choroby, której obraz jest bardzo różnorodny.” Niemniej ekspert wskazał, iż Lorenzo's Oil „powinien być finansowany jako uzupełnienie terapii dietetycznej X-ALD.”

Dr hab. Jolanta Wierzba podsumowała, iż istnieją doniesienia o korzystnym wpływie na obniżenie stężenia C26:0. Populacja docelowa jest niewielka, a cena produktu relatywnie niewysoka. *„Długoletnie obserwacje kliniczne oraz biochemiczne w połączeniu z badaniami obrazowymi wskazują na znaczące obniżenie stężenia długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (zwłaszcza C26:0) w surowicy chorych, nie ma jednak ostatecznych dowodów, że zatrzymuje on proces demielinizacji i skuteczność terapii jest dyskutowana w przypadkach kiedy pojawią się objawy neurologiczne. Jednak są pojedyncze doniesienia o wpływie na opóźnienie wystąpienia objawów neurologicznych, a nawet regresja zmian widoczna w badaniu NMR mózgowia jeśli terapia była rozpoczynana bardzo wcześnie, u asymptomatycznych pacjentów (Moser 2005). Terapia stosowana jest także wówczas kiedy rozpoznanie stawiane jest dość późno, pacjent nie kwalifikuje się do przeszczepiania a progresja objawów jest znacząco rozłożona w czasie.”*

Wszyscy eksperci wypowiedzieli się za refundacją produktu Lorenzo's Oil.

5 Podsumowanie

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.24.2018 (nr zlecenia w BIP 90/2018).

Ocenianą technologię stanowi produkt Lorenzo's Oil we wskazaniu adrenoleukodystrofia.

W ramach niniejszego opracowania przeprowadzono aktualizację danych zawartych w raporcie z 2018 r. w zakresie wytycznych praktyki klinicznej oraz dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Produkt Lorenzo's Oil podlegał ocenie Agencji dwukrotnie. W 2018 r. wydano pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości i rekomendację Prezesa Agencji dla środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lorenzo's Oil we wskazaniu: adrenoleukodystrofia, w subpopulacji bezobjawowych pacjentów bez lub z minimalnymi zmianami w obrazie rezonansu magnetycznego.

W ocenie przeprowadzonej w 2014 r. Stanowisko Rady Przejrzystości i Rekomendacja Prezesa Agencji były rozbieżne. Rada Przejrzystości zaznaczyła, iż u chorych z występującymi zaburzeniami neurologicznymi wpływ oleju Lorena na postęp objawów jest nieznaczny lub w ogóle nie występuje, a dane na temat skuteczności oleju Lorena u chorych bez objawów z ośrodkowego układu nerwowego są ograniczone i niejednoznaczne. Rekomendacja Prezesa Agencji była pozytywna. Zaznaczono w niej, że jest ona zgodna ze *zdaniem odrębnym złożonym przez przewodniczącego Rady Przejrzystości. W przypadku pacjentów bez objawów neurologicznych i bez patologicznych zmian w mózgu, badania wskazują, iż długoterminowe stosowanie oleju Lorena może obniżyć ryzyko rozwoju nieprawidłowych zmian w mózgu i tym samym progresji choroby (...).*

Rekomendacje kliniczne

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono oficjalnych wytycznych odnoszących się do analizowanej jednostki chorobowej. Niemniej zidentyfikowano dwa artykuły w postaci konsensusów: Regelman 2018 (Pediatric Endocrine Society Drug and Therapeutics & Rare Diseases Committee) i Turk 2019.

W ramach wyszukiwania przeprowadzonego w 2013 r. autorzy raportu uwzględnili 1 publikację – Engelen 2012, w której wskazano, iż aktualnie nie jest dostępna skuteczna terapia modyfikująca przebieg AMN. W przypadku stosowania oleju Lorena, wyniki otwartych badań wskazują na postępowanie choroby pomimo normalizowania poziomu VLCFA związanego ze stosowaniem oleju Lorena. Autorzy wnioskuje, iż dowody wspierające stosowanie oleju Lorena są słabe i autorzy dokumentu nie oferują tej terapii swoim pacjentom.

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 Lorena.

W konsensusie eksperckim Turk 2019 nie przedstawiono informacji o dostępnych formach leczenia.

Wskazanie dowodów naukowych

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono dowodów opublikowanych po dacie przeglądu przeprowadzonego w 2018 r.

Wyniki badań jednoramiennych zidentyfikowanych w ramach wcześniejszych raportów (Uziel 1991, Aubourg 1993, van Geel 1999) wskazują, że podawanie oleju Lorena nie wpływa istotnie na przebieg kliniczny choroby u pacjentów, u których wystąpiły już objawy neurologiczne (oraz zmiany widoczne w badaniu MRI). W badaniu Moser 2005 wykazano, iż olej ten ma działanie profilaktyczne u pacjentów bezobjawowych neurologicznie, którzy mają normalny obraz rezonansu magnetycznego (MRI) – wskazano, iż długoterminowe obniżenie poziomu VLCFA C26:0 może obniżyć ryzyko rozwoju nieprawidłowości potwierdzanych wynikiem badania MRI u pacjentów z bezobjawowym przebiegiem ALD. Dodatkowo, w publikacji Ahmed 2016 (wyniki opracowano na podstawie danych z jednoramiennego, otwartego badania dotyczącego 104 pacjentów) autorzy wskazują, że podawanie oleju Lorena 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.

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

Opinie ekspertów klinicznych

W ramach analizy z 2018 r. otrzymano 3 pozytywne opinie ekspertów – dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej – Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii metabolicznej, dr hab. n. med. Jolanty Wierzby – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie pediatrii metabolicznej i [REDACTED].

[REDACTED]. Wszyscy eksperci wypowiedzieli się za refundacją produktu Lorenzo's Oil.

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy.

6 Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Ahmed 2016** Ahmed MA, Kartha RV et al. A model-based approach to assess the exposure-response relationship of Lorenzo's oil in adrenoleukodystrophy. *Br J Clin Pharmacol.* 2016 Jun;81(6):1058-66. doi: 10.1111/bcp.12897. Epub 2016 Apr 3
- Aubourg 1993** Aubourg P., Adamsbaum C., et al. (1993) A two-year trial of oleic and erucic acids ("Lorenzo's oil") as treatment for adrenomyeloneuropathy. *The New England Journal of Medicine* 329(11):745-52
- Korenke 1995** Korenke G. C., Hunneman D. H., et al. (1995) Glyceroltrioleate/glyceroltrierucate therapy in 16 patients with X-chromosomal adrenoleukodystrophy/adrenomyeloneuropathy: effect on clinical, biochemical and neurophysiological parameters. *European Journal of Pediatrics* 154:64-70
- Moser 2005** Moser H. W., Raymond G. V., et al. (2005) Follow-up of 89 Asymptomatic Patients With Adrenoleukodystrophy Treated With Lorenzo's Oil. *Archives of Neurology* 62:1073-80
- Van Geel 1999** van Geel B. M., Assies J., et al. (1999) Progression of abnormalities in adrenomyeloneuropathy and neurologically asymptomatic X-linked adrenoleukodystrophy despite treatment with "Lorenzo's oil". *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 67:290-9.
- Uziel 1991** Uziel, G., Bertini, E., et al. (1991). Experience on therapy of adrenoleukodystrophy and adrenomyeloneuropathy. *Developmental Neuroscience*, 13, 274–279

Rekomendacje kliniczne

- Engelen 2012** Engelen M., Kemp S., et al. (2012) X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 7:51
- Turk 2019** Turk B, M. E., Adang L. (2019). Consensus Guidelines: MRI Surveillance of Children with Presymptomatic Adrenoleukodystrophy *Neurology* 92, 46-47
- Regelmann 2018** Regelmann, M. O. et al. (2018) Adrenoleukodystrophy: Guidance for Adrenal Surveillance in Males Identified by Newborn Screen. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 103, 4324-4331, doi:10.1210/jc.2018-00920

Pozostałe publikacje

- Charakterystyka Lorenzo's Oil** <https://nutricia.com.au/paediatrics/product/lorenzos-oil/#> [dostęp 24.08.2021]

7 Załączniki

7.1 Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 2. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 01.06.2021 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 13.08.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search: adrenoleukodystrophy[MeSH Terms]	1,782
#2	Search: adrenoleukodystrophy[Title/Abstract]	2,172
#3	Search: (adrenoleukodystrophy[MeSH Terms]) OR (adrenoleukodystrophy[Title/Abstract])	2,512
#4	Search: Lorenzo's oil[Title/Abstract]	99
#5	Search: Lorenzo oil[Title/Abstract]	4
#6	Search: Lorenzo's[Title/Abstract]	108
#7	Search: ((Lorenzo's oil[Title/Abstract]) OR (Lorenzo oil[Title/Abstract])) OR (Lorenzo's[Title/Abstract])	112
#8	Search: glycerol trioleate[Title/Abstract]	86
#9	Search: glyceroltrioleate[Title/Abstract]	11
#10	Search: (glyceroltrioleate[Title/Abstract]) OR (glycerol trioleate[Title/Abstract])	94
#11	Search: glycerol trierucate[Title/Abstract]	9
#12	Search: glyceroltrierucate[Title/Abstract]	7
#13	Search: (glycerol trierucate[Title/Abstract]) OR (glyceroltrierucate[Title/Abstract])	16
#14	Search: ((glyceroltrioleate[Title/Abstract]) OR (glycerol trioleate[Title/Abstract])) AND ((glycerol trierucate[Title/Abstract]) OR (glyceroltrierucate[Title/Abstract]))	15
#15	Search: (((Adrenoleukodystrophy[Title/Abstract]) OR "Adrenoleukodystrophy"[Mesh])) AND (((((glyceryl trioleate) OR glyceroltrierucate)) AND (((((glyceryl trierucate) or Glyceroltrioleate)))))) OR ("lorenzo's oil" OR "lorenzo oil")	129
#16	Search: (((Adrenoleukodystrophy[Title/Abstract]) OR "Adrenoleukodystrophy"[Mesh])) AND (((((glyceryl trioleate) OR glyceroltrierucate)) AND (((((glyceryl trierucate) or Glyceroltrioleate)))))) OR ("lorenzo's oil" OR "lorenzo oil" Filters: from 2018 - 2021	11

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 01.06.2021 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 13.08.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp adrenoleukodystrophy/	3,344
#2	adrenoleukodystrophy.ab,kw,ti.	2,560
#3	1 or 2	3,607
#4	exp Lorenzo oil/	207
#5	Lorenzo's oil.ab,kw,ti.	138
#6	Lorenzo oil.ab,kw,ti.	5
#7	4 or 5 or 6	250
#8	glyceryl trierucate.ab,kw,ti.	13
#9	glyceryl trioleate.ab,kw,ti.	67
#10	8 and 9	12
#11	7 or 10	251
#12	3 and 11	232
#13	Specific Year Range: 2018-2021	15

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 01.06.2021 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 13.08.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(adrenoleukodystrophy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	33
#2	(Lorenzo's oil):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6
#3	(Lorenzo oil):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6
#4	(Lorenzo):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	29
#5	#2 OR #3 OR #4	29
#6	(glycerol trioleate):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4
#7	(glycerol trierucate):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#8	#1 AND #5 OR #6	9