



## Rekomendacja nr 43/2024

z dnia 17 maja 2024 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

**w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację**

**produktu leczniczego Chenodeoxycholic acid Lediand**

**(kwas chenodeoksycholowy)**

**we wskazaniu: żółtakowość mózgowo-ścięgniasta**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Chenodeoxycholic acid Lediand (kwas chenodeoksycholowy) we wskazaniu: żółtakowość mózgowo-ścięgniasta.

### Uzasadnienie rekomendacji

Przeprowadzona aktualizacja analizy klinicznej (badanie Kisa 2021 i Zaccai 2024) wykazała, iż leczenie kwasem chenodeoksycholowym może wpływać na zmniejszenie stężenia cholestanolu w osoczu, ustąpienie biegunek i stabilizację objawów neurologicznych. Analiza bezpieczeństwa wykazała rozwinięcie się zaburzeń zachowania/osobowości (zmienione zachowania seksualne, odhamowanie) u jednego pacjenta. U noworodków nie odnotowano zdarzeń medycznych, związanych z przyjmowaniem kwasu chenodeoksycholowego przez matkę podczas ciąży. Jednakże, ze względu na niewielką liczebność populacji ujętej w badaniach, przedstawienie wyników neurologicznych jako „ustabilizowanie” bez ich definicji oraz szczegółowego omówienia, niepewność związaną z zadeklarowaniem przez czterech autorów publikacji Zaccai 2024 konfliktu interesów i finansowaniem badania przez pomiot odpowiedzialny, wnioskowanie o skuteczności kwasu chenodeoksycholowego w przedmiotowym wskazaniu jest wysoce niepewne.

W wyniku aktualizacji wyszukiwania wytycznych klinicznych odnaleziono jeden dokument Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF 2022, poprzednia wersja AWMF 2017), który wymienia stosowanie kwasu chenodeoksycholowego jako jedyną opcję terapeutyczną w analizowanym wskazaniu. Dodatkowo, odnaleziono dwa dokumenty, zawierające konsensus ekspertów klinicznych na temat diagnozowania, leczenia i postępowania u pacjentów z żółtakowością mózgowo-ścięgniastą (Stelten 2021) oraz diagnostyki i leczenia postępujących ataksji (Ataxia UK 2016, zaktualizowane w 2019 r.). Oba dokumenty wskazują kwas chenodeoksycholowy w leczeniu żółtakowości mózgowo-ścięgniastej. Stelten 2021 wskazuje alternatywnie terapię skojarzoną, opartą na stosowaniu kwasu chenodeoksycholowego w połączeniu z inhibitorami reduktazy HMG-CoA oraz metodę LDL-aferezy.

Odnaleziono cztery rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianego produktu leczniczego (trzy pozytywne oraz jedną negatywną). Zorginstituut Nederland wydał w 2018 roku pozytywną rekomendację dotyczącą produktu leczniczego CDCA Leadiant® jednocześnie sugerując negocjacje ceny, ponieważ zarejestrowany lek jest wielokrotnie droższy od leku recepturowego dostępnego w Holandii. Haute Autorité de Santé w pozytywnej rekomendacji z 2018 roku stwierdził, że stosowanie kwasu chenodeoksycholowego w leczeniu ksantomatozy mózgowo-ścięgniastej przynosi niską korzyść kliniczną. Mimo to zaleca jego stosowanie w leczeniu wrodzonego zaburzenia syntezy pierwotnych kwasów żółciowych, spowodowanych niedoborem 27-hydroksylazy sterolowej u dorosłych i niemowląt od pierwszego miesiąca życia. Na podstawie przeglądu dowodów klinicznych przeprowadzonego przez National Institute for Health and Care Excellence (NICE), National Health Service England zaleca stosowanie kwasu cholowego i kwasu chenodeoksycholowego w monoterapii i w terapii skojarzonej. Scottish Medicines Consortium w 2019 roku nie rekomendował refundacji leku Chenodeoxycholic acid Leadiant®, ze względu na nieprzedłożenie informacji dotyczących tego produktu w tym ocenianym wskazaniu.

Oszacowany na podstawie danych przekazanych w zleceniu MZ średni roczny koszt leczenia jednego pacjenta preparatem Chenodeoxycholic acid Leadiant wynosi 682 000 PLN. Dane NFZ wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego, związany z finansowaniem ocenianej technologii, na przestrzeni kilku ostatnich lat. W roku 2020 zrealizowano 28 recept dla 4 pacjentów na kwotę 2,38 mln zł, w roku 2021 105 recept dla 12 pacjentów na kwotę 9,15 mln zł, w roku 2022 113 recept dla 13 pacjentów na kwotę 9,94 mln zł, a w roku ubiegłym 148 recept dla 17 pacjentów na kwotę 13,10 mln zł. Dane literaturowe przedstawione w publikacji Pramparo i wsp. (2023) wskazują, iż częstość występowania choroby w populacji europejskiej (nie-fińskiej) wynosi 1/400 tys. osób rasy kaukaskiej, co sugerowałoby ok. 95 chorych w Polsce. Tym samym populacja chorych i wpływ na budżet może znacznie przekraczać obecne szacunki i osiągać 64 790 000 zł rocznie. Należy jednak zaznaczyć, iż pełne oszacowanie wydatków płatnika publicznego, ze względu na niepewność związaną z wielkością populacji, u której zostanie zrefundowany w ramach importu docelowego produkt leczniczy Chenodeoxycholic acid Leadiant, nie jest możliwe.

Biorąc pod uwagę powyższe oraz Stanowisko Rady Przejrzystości, Prezes Agencji uznaje za niezasadne finansowanie produktu leczniczego Chenodeoxycholic acid Leadiant w ocenianym wskazaniu.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego:

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

we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgniasta, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2023, poz. 826 z późn. zm.).

### **Problem zdrowotny**

Żółtakowatość mózgowo-ścięgniasta (ang. *cerebrotendinous xanthomatosis*)

(inaczej ksantomatoza mózgowo-rdzeniowa lub zespół Bogaerta-Scherera-Epsteina)

Choroba o podłożu genetycznym, dziedziczona autosomalnie recesywnie. Jej przyczyną jest mutacja genu 27-hydroksylazy sterolu (CYP27), w wyniku której dochodzi do deficytu enzymu (27-hydroksylazy sterolu), a w konsekwencji do zaburzeń syntezy kwasów żółciowych i spichrzania cholestanolu oraz cholesterolu w tkankach, głównie w ścięgnach (np. ścięgno Achillesa) i układzie nerwowym (mózdzek, pień mózgu, rdzeń kręgowy).

Schorzenie manifestuje się niespecyficznymi przez różne objawy kliniczne: obustronna zaćma i przewlekła biegunka w dzieciństwie oraz zaburzenia neurologiczne w wieku dorosłym. Obraz kliniczny waha się od prawie bezobjawowego we wczesnym dzieciństwie do ciężkiej niepełnosprawności w wieku dorosłym. Pojawia się postępująca spastyczność i ataksja oraz zaburzenia mowy. Może wystąpić również neuropatia z zanikiem dystalnych mięśni, zaburzenia czucia, z objawem Babińskiego i porażeniem rzekomoopuszczkowym włącznie.

Markerem służącym do diagnostyki i monitorowania choroby jest stężenie cholestanolu w osoczu.

Wczesna diagnoza i leczenie mają zasadnicze znaczenie dla poprawy rokowania. Śmierć następuje zwykle w 4-6 dekadzie życia i powodowana jest przez zaburzenia neurologiczne lub zawał serca. Szacuje się, iż choroba występuje średnio u 1/50 000 osób.

Ankietowany przez Agencję ekspert kliniczny, na podstawie publikacji Pramparo i wsp. (2023) wskazał, iż częstość występowania choroby w populacji europejskiej (nie-fińskiej) wynosi 1/400 tys. osób rasy kaukaskiej, co sugerowałoby ok. 95 chorych w Polsce. Przytoczył także pracę Salen & Steiner (2017), w której wskazuje się, iż choroba, w populacji europejskiej, dotyka 1:135000- 1:461000 osób. Według publikacji Stelten i wsp. (2021), na świecie opisano > 400 przypadków tej choroby.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Według wytycznych klinicznych oraz opinii eksperta klinicznego, alternatywnymi technologiami, które mogą zostać zastosowane w przedmiotowym wskazaniu są inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-CoA oraz LDL-afereza.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Egzogenny kwas chenodeoksycholowy jest stosowany jako terapia zastępcza przy braku endogenego kwasu chenodeoksycholowego. Powoduje zmniejszenie produkcji cholestanolu i cholesterolu oraz produkcji atypowych alkoholi żółciowych i kwasów żółciowych poprzez przywrócenie inhibicji sprzężenia zwrotnego syntezy pierwotnych kwasów żółciowych.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Chenodeoxycholic acid Leadiant jest wskazany do stosowania w leczeniu wrodzonych błędów syntezy pierwotnych kwasów żółciowych, spowodowanych niedoborem 27-hydroksylazy sterolowej (co objawia się jako ksantomatoza mózgowo-ścięgnista) u niemowląt, dzieci i młodzieży w wieku od 1 miesiąca do 18 lat, i u osób dorosłych.

### **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 wyniku aktualizacji przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 publikacje:

- wielośrodkowe badanie przekrojowe Kisa 2021, którego celem była charakterystyka objawów klinicznych u pacjentów z ksantomatozą mózgowo-rdzeniową oraz określenie odpowiedzi na krótkotrwałe leczenie kwasem chenodeoksycholowym. Populacja: 11 pacjentów z ksantomatozą mózgowo-rdzeniową w wieku 9-51 lat (mediana: 14 lat), 8 mężczyzn i 3 kobiety, interwencja: kwas chenodeoksycholowy w dawce 15 mg/kg/dzień w populacji pediatrycznej oraz 750 mg/dzień w populacji dorosłych. Średni czas trwania leczenia wynosił  $20,4 \pm 7,6$  miesiąca.
- opis serii 19 przypadków ciąży u 9 kobiet z ksantomatozą mózgowo-rdzeniową, które w trakcie ciąży były leczone kwasem chenodeoksycholowym (11 ciąży u 7 kobiet) lub nie otrzymywały leczenia (leczenie było przerwane na czas ciąży, ciąża przed rozpoznaniem ksantomatozy mózgowo-rdzeniowej, ciąża przed rozpoczęciem leczenia- 8 ciąży u 3 kobiet) (Zaccai 2024).

### Skuteczność

#### Badanie Kisa 2021

Średnie stężenie cholestanolu w osoczu wynosiło  $35,7 \pm 5,7$   $\mu\text{g/ml}$  przed rozpoczęciem leczenia oraz  $9,0 \pm 4,8$   $\mu\text{g/ml}$  po roku leczenia (redukcja wynosiła od 32 do 90%, średnio 86%). W publikacji nie wskazano, czy przedstawiona różnica była istotna statystycznie.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w profilu lipidowym pacjentów (stężenie trójglicerydów, cholesterolu całkowitego, frakcji LDL i HDL cholesterolu) przed i po leczeniu za pomocą kwasu chenodeoksycholowego.

Po 1. miesiącu leczenia częstość wypróżnień zmniejszyła się u wszystkich pacjentów z biegunką.

Wykazano istotny statystycznie wzrost: masy ciała (MD=-13,4 [95%CI: -18,51; -8,42], p= 0,001), standaryzowanej masy ciała (MD=-1,09 [95%CI: -1,50; -0,69], p= 0,001), wysokości ciała (MD=- 8,5 [95%CI: -16,56; -0,58], p= 0,039), wskaźnika masy ciała (BMI, ang. *body mass index*) (MD=- 3,6 [95%CI: -5,54; -1,8], p= 0,003), oraz standaryzowanego BMI (MD=-1,36 [95%CI: -1,72; -1,01], p= 0,000), u dzieci po roku leczenia. Jednak ze względu na brak oceny codziennego stanu odżywienia pacjentów przed i w trakcie leczenia, nie można określić czy poprawa parametrów antropometrycznych jest związana ze zwiększonym spożyciem pokarmu i zmniejszoną biegunką. Natomiast u pacjentów dorosłych BMI przed leczeniem oraz po roku leczenia było podobne (odpowiednio  $21,23 \pm 1,43$   $\text{kg/m}^2$  oraz  $21,5 \pm 1,61$   $\text{kg/m}^2$ ).

W trakcie leczenia CDCA wyniki neurologiczne pozostały stabilne u wszystkich pacjentów, nie zaobserwowano napadów u pacjentów otrzymujących leczenie przeciwpadaczkowe.

Nie wykazano zmian w rezonansie magnetycznym głowy w porównaniu do wyników otrzymanych w momencie diagnozy.

#### Badanie Zaccai 2024

U kobiet, które otrzymywały kwas chenodeoksycholowy w trakcie ciąży stężenie cholestanolu w osoczu mieściło się w prawidłowym zakresie lub było nieznacznie podwyższone ( $\leq 10$   $\mu\text{g/ml}$ ).

Dla kobiet, które nie przyjmowały ocenianej interwencji w trakcie ciąży, w większości przypadków brakuje informacji na temat stężenia cholestanolu w osoczu w trakcie ciąży.

Dwie kobiety w trakcie ciąży przerwały leczenie. U jednej z nich doszło do pogorszenia stanu neurologicznego, nie udało się powrócić do stanu wyjściowego sprzed przerwania leczenia. Stężenie cholestanolu w osoczu oznaczone podczas ostatniego pomiaru przed zejściem w ciążę wynosiło 5,0  $\mu\text{g/ml}$ , natomiast krótko po porodzie wynosiło 18,9  $\mu\text{g/ml}$ .

W przypadku dwóch kobiet podano informację o ustąpieniu przewlekłych biegunek po rozpoczęciu leczenia.

U dzieci (noworodków) matek, które podczas ciąży nie przyjmowały kwasu chenodeoksycholowego wystąpiło podwyższone stężenie bilirubiny (które nie wymagało leczenia) kilka dni po urodzeniu, a u jednego dziecka w wieku 15 miesięcy wystąpiły mieszane zaburzenia ekspresyjno-receptywne rozwoju języka, które wymagały terapii mowy i języka.

#### *Bezpieczeństwo*

##### *Badanie Kisa 2021*

U jednego dorosłego pacjenta po 9 miesiącach stosowania kwasu chenodeoksycholowego rozwinęły się zaburzenia zachowania/osobowości (zmienione zachowania seksualne, odhamowanie).

U żadnego z pacjentów nie stwierdzono nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby związanych z leczeniem.

Zmniejszenie dawki kwasu chenodeoksycholowego z powodu zdarzeń niepożądanych nie było wymagane u żadnego z pacjentów.

##### *Badanie Zaccai 2024*

Nie odnotowano działań niepożądanych u kobiet, które przyjmowały kwas chenodeoksycholowy podczas ciąży.

Jedna kobieta była hospitalizowana z powodu stanu przedrzucawkowego występującego po porodzie.

U noworodków nie odnotowano zdarzeń medycznych, związanych z przyjmowaniem kwasu chenodeoksycholowego przez matkę podczas ciąży. Wszystkie noworodki urodziły się w terminie lub w okolicy terminu porodu, z prawidłową masą urodzeniową oraz punktacją w skali Apgar.

Nie zaobserwowano żadnych dowodów na hepatotoksyczność lub teratogenność dla rozwijających się płodów wynikającą z narażenia na kwas chenodeoksycholowy w okresie prenatalnym.

#### Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Najczęstszymi raportowanymi działaniami niepożądanymi były: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, odchylenia w parametrach badań (wg EDSADRR, ang. *European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports* - Europejska baza danych dotyczących zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków oraz WHO), a także zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (EDSADRR) lub zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania (WHO).

#### *Ograniczenia analizy*

Wśród głównych ograniczeń analizy klinicznej należy wymienić: niewielką liczebność populacji ujętej w badaniach, przedstawienie wyników neurologicznych jako „ustabilizowanie” bez ich definicji oraz szczegółowego omówienia, finansowanie jednej z publikacji (Zaccai 2024) przez Travere Therapeutics, Inc. (czterech autorów publikacji zgłosiło konflikt interesów).

#### **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.

Oszacowany próg opłacalności wynosi 190 380 PLN/QALY (3 x 63 460 PLN).

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 informacją zawartą w zleceniu, szacunkowa cena netto sprzedaży produktu leczniczego Chenodeoxycholic acid Leadiant do apteki, zawierająca marżę hurtową, wynosi 62 tys. zł za opakowanie 250 mg, 100 tabletek.

Oszacowany na podstawie danych przekazanych w zleceniu MZ średni roczny koszt leczenia 1 pacjenta preparatem Chenodeoxycholic acid Leadiant wynosi 682 000 PLN, a średnia liczba opakowań ww. produktu leczniczego przypadająca na jednego pacjenta wynosi 11 opakowań rocznie.

### **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 2023 r. poz. 826 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.

Uwzględniając dane NFZ za rok 2023, zrealizowano łącznie 148 recept dla 17 pacjentów, na kwotę 13,10 mln 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 w ocenianych wskazaniach.*

*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**

### *Wytyczne kliniczne*

W ramach aktualizacji rekomendacji klinicznych zidentyfikowano 1 dokument Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF 2022, poprzednia wersja AWMF 2017), który wymienia stosowanie kwasu chenodeoksycholowego jako jedyną opcję terapeutyczną w analizowanym wskazaniu.

Dodatkowo, odnaleziono 2 dokumenty, zawierające wytyczne konsensusu ekspertów klinicznych dot. diagnozowania, leczenia i postępowania z pacjentami z żółtakowością mózgowo-ścięgnistą (Stelten 2021) oraz Ataxia UK 2016 (zaktualizowane w 2019 r.) dotyczące diagnostyki i leczenia postępujących ataksji. Oba dokumenty wskazują kwas chenodeoksycholowy w leczeniu żółtakowości mózgowo-ścięgnistej. Stelten 2021 wskazuje również na możliwość terapii skojarzonej (kwas chenodeoksycholowy w połączeniu z inhibitorami reduktazy HMG-CoA) oraz metodę LDL-aferezy.

### *Rekomendacje refundacyjne we wskazaniu żółtakowość mózgowo-ścięgnista*

W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 3 pozytywne rekomendacje (Zorginstituut Nederland 2018, Haute Autorité de Santé 2018 oraz National Health Service England 2019a),
- 2 negatywne rekomendacje (Scottish Medicines Consortium 2019 i All Wales Medicines Strategy Group 2017).

Zorginstituut Nederland w 2018 roku uznał, iż finansowanie ocenianej technologii związane będzie z dodatkowymi wydatkami płatnika publicznego w wysokości około 7,8 mln EUR w pierwszym roku refundacji, a koszt leczenia produktem CDCA Leadiant® w przeliczeniu na jednego dorosłego pacjenta wyniesie rocznie 153 500 EUR, podczas gdy koszt leczenia lekiem recepturowym wynosi od 20 000 do 25 000 EUR rocznie. W związku z tym, sugerowano rozważenie negocjacji ceny produktu CDCA- Leadiant® i jej znaczne obniżenie.

Haute Autorité de Santé w 2018 roku stwierdził niską korzyść kliniczną ze stosowania kwasu chenodeoksycholowego w leczeniu ksantomatozy mózgowo-ścięgnistej. Trzy retrospektywne analizy dokumentacji medycznej pacjentów leczonych kwasem chenodeoksycholowym wykazały zmniejszenie stężenia cholestanolu we krwi, przy sprzecznych wynikach dotyczących objawów klinicznych.

Jednakże jest wskazywany jako lek pierwszego rzutu w leczeniu wrodzonego zaburzenia syntezy pierwotnych kwasów żółciowych spowodowanych niedoborem 27-hydroksylazy sterolowej u dorosłych i niemowląt od pierwszego miesiąca życia.

Na podstawie przeglądu dowodów klinicznych przeprowadzonego przez National Institute for Health and Care Excellence (NICE), National Health Service (England) zaleca stosowanie kwasu cholowego i kwasu chenodeoksycholowego w monoterapii i w terapii skojarzonej.

All Wales Medicines Strategy Group w 2017 roku i Scottish Medicines Consortium w 2019 roku nie rekomendowały refundacji leku Chenodeoxycholic acid Leadiant® ze względu na trwającą ocenę NICE oraz ze względu na fakt, iż podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, nie przedłożył informacji dotyczących tego produktu w tym ocenianym wskazaniu.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.394.2024.2.KSz), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Chenodeoxycholic acid Leadiant (kwas chenodeoksycholowy), kapsułki twarde 250 mg, we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgnista, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 41/2024 z dnia 29 kwietnia 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Chenodeoxycholic acid Leadiant (acidum chenodeoxycholicum) we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgnista.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 41/2024 z dnia 29 kwietnia 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Chenodeoxycholic acid Leadiant (acidum chenodeoxycholicum) we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgnista.
2. Raport nr WS.4211.7.2024. Chenodeoxycholic acid Leadiant (kwas chenodeoksycholowy) we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgnista. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację. Aneks do opracowania nr: OT.4211.6.2021. Data ukończenia: 24.04.2024 r.
3. Raport nr OT.4211.6.2021. Chenodeoxycholic acid Leadiant (kwas chenodeoksycholowy) we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgnista. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Data ukończenia: 11.02.2021 r.