



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 44/2024 z dnia 13 maja 2024 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka
spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Cholesterol
Module we wskazaniu: zespół Smitha-Lemliego-Opitza.

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Cholesterol Module, puszka 450 g we wskazaniu: zespół Smitha-Lemliego-Opitza.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Zbadanie zasadności wydawania zgody na dalszą refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Cholesterol Module, proszek, puszka 450 g, we wskazaniu: zespół Smitha-Lemliego-Opitza. Wyżej wymieniony środek spożywczy – był już opiniowany przez Radę Przejrzystości w tym wskazaniu w latach 2014, 2017 i 2021.

Dowody naukowe

Zespół Smitha-Lemliego-Opitza (SLOS) jest chorobą nieuleczalną. Terapia, której celem jest złagodzenie objawów choroby i poprawa komfortu życia, polega głównie na rehabilitacji. Bardzo ważnym jej elementem jest gimnastyka mięśni odpowiedzialnych za żucie, ponieważ osoby cierpiące na zespół Smitha-Lemliego-Opitza mają problemy z przyjmowaniem pokarmów.

Już od roku 1993, kiedy zidentyfikowano podłoże biochemiczne tego zaburzenia, prowadzone są próby normalizacji zaburzeń stosunku cholesterolu do jego prekursorów poprzez stosowanie diety bogatej w cholesterol. Efekt tej terapii jest jednak różny i dotąd nie ma jednoznacznej opinii na temat jej efektywności, aczkolwiek coraz częściej podkreśla się brak poprawy klinicznej w obiektywnych testach. Podobne, niejednoznaczne wyniki uzyskano wśród polskich pacjentów, u których stosowano dietę bogatocholesterolową. Pomimo uzyskania poprawy w analizowanych parametrach antropometrycznych (głównie u pacjentów najmłodszych), wykładniki biochemiczne choroby nie u wszystkich uległy normalizacji, a ocena psychologiczna i neurologiczna nie wykazały istotnego przyspieszenia tempa rozwoju.

W światowych ośrodkach, zajmujących się diagnostyką i leczeniem chorych z zespołem SLO, suplementacja cholesterolu jest zalecana i rozważana w przypadku wszystkich chorych. Może ona bowiem prowadzić do poprawy klinicznej przy minimalnych skutkach ubocznych. Szacowane dzienne zapotrzebowanie na cholesterol przyjmowany w diecie jest zależne od wieku i wynosi: ok. 30–40 mg/kg mc/d w okresie niemowlęcym, po czym spada do ok. 10 mg/kg mc/d u osób dorosłych. Dawki stosowane w suplementacji u chorych z zespołem SLO wynoszą od 50 do 100, a nawet 300 mg/kg mc/d cholesterolu, zarówno w naturalnej postaci (żółtka jaj, śmietana, wątroba, czerwone mięso), jak i cholesterolu oczyszczonego w postaci proszku czy listków. W raporcie AOTMiT, przedstawionym Radzie Przejrzystości, suplementacja cholesterolu (poprzez dietę lub zastosowanie suplementów) została wskazana we wszystkich odnalezionych zaleceniach. W większości zaleceń wskazano na jej ograniczoną skuteczność w leczeniu pacjentów z SLOS (CONTACT 2024, GeneFood 2023, Steiner 2023, GTND 2021), chociaż u niektórych osób po zastosowaniu suplementacji cholesterolu zaobserwowano poprawę w zakresie wzrastania i/lub kontroli zachowania (CONTACT 2024, NORD 2021), obniżenie poziomu 7-DHC oraz pokrewnych, potencjalnie toksycznych półproduktów cholesterolu (Steiner 2023). Pojedyncze publikacje zalecają spożywanie pokarmów bogatych w cholesterol tj. żółtka jaja, śmietana, masło (Steiner 2023).

Spśród pozostałych metod leczenia SLOS najczęściej wskazuje się na próby stosowania terapii simwastatyną (CONTACT 2024, GeneFood 2023, Steiner 2023, GTND 2021) oraz leczenie chirurgiczne (CONTACT 2024, Steiner 2023, NORD 2021). Podobnie do suplementacji cholesterolem skuteczność stosowania simwastatyny w leczeniu SLOS pozostaje ograniczona (CONTACT 2024, Steiner 2023), aczkolwiek u części pacjentów z łagodną postacią choroby po zastosowaniu statyny odnotowano obniżenie poziomu 7-dehydrocholesterolu (CONTACT 2024, GeneFood 2023, GTND 2021, NORD 2021), zmniejszenie nasilenia objawów behawioralnych u pacjentów z łagodnym lub typowym SLOS (m.in. drażliwości) (Steiner 2023, GTND 2021, NORD 2021), zwiększenie poziomu cholesterolu u osób z funkcjonalną kopią genu DHCR7 (GeneFood 2023) oraz poprawę kliniczną i normalizację stosunku dehydrocholesterolu do całkowitego sterolu w surowicy krwi (Steiner 2023). Nie wykazano jednak długotrwałych korzyści z leczenia simwastatyną (CONTACT 2024), a jej stosowanie u pacjentów z SLOS nie stanowi postępowania o potwierdzonej użyteczności terapeutycznej (Steiner 2023).

Zalecenia postępowania u pacjentów z SLOS wymieniają również stosowanie suplementacji przeciwutleniaczy (CONTACT 2024, GeneFood 2023), korzystanie z konsultacji specjalistycznych (Steiner 2023, GTND 2021), ograniczenie ekspozycji na światło słoneczne wraz ze stosowaniem dużych ilości filtrów

przeciwnonecznych (Steiner 2023, GTND 2021), uzupełniające stosowanie suplementów kwasów żółciowych (Steiner 2023, NORD 2021) oraz leczenie i monitorowanie innych zaburzeń towarzyszących chorobie (GTND 2021, NORD 2021).

W przeglądzie systematycznym biblioteki Cochrane – Ballout 2022 zwrócono uwagę na porównanie skuteczności i bezpieczeństwa statyn ± innych terapii niebędących statynami (np. suplementacja cholesterolem, kwasami żółciowymi lub witaminami) w porównaniu z suplementacją cholesterolem ± innymi terapiami niebędącymi statynami (np. kwasy żółciowe lub witaminy) u pacjentów z SLOS.

Do przeglądu systematycznego włączono 6 badań, w tym 1 badanie z randomizacją typu cross-over (Wassif 2017; N=18) oraz 5 badań obserwacyjnych: 3 prospektywne badania kohortowe (Chan 2009, Haas 2008, Rouillet 2012; N=20) i 2 retrospektywne badania kohortowe (Haas 2007, Oláh 2013a; N=22).

We wszystkich włączonych do przeglądu badaniach w ramach interwencji stosowano terapię statynami jako terapię dodaną (add-on) do suplementacji cholesterolem, natomiast suplementacja cholesterolem stanowiła grupę kontrolną. Wszystkie włączone badania w ramach terapii statynami uwzględniały simwastatynę, poza 1 badaniem (Oláh 2013a), w którym stosowano simwastatynę lub atorwastatynę. Dawki, czas trwania leczenia i formuacja zastosowanych statyn oraz suplementacji cholesterolu różniły się znacznie pomiędzy poszczególnymi badaniami.

W żadnym z badań pierwotnych włączonych do przeglądu Ballout 2022 nie raportowano wyników w zakresie przeżycia całkowitego (OS) oraz jakości życia (QoL). W 1 RCT wykazano istotną statystycznie różnicę w zakresie nasilenia drażliwości mierzonej za pomocą podskali drażliwości w skali ABC-C u dzieci z SLOS otrzymujących simwastatynę jako terapię add-on do suplementacji cholesterolem, w porównaniu z dziećmi otrzymującymi samą suplementację cholesterolem ($p=0,017$), jednak wnioskowanie w tym zakresie jest wysoce niepewne ze względu na bardzo niską jakość/pewność dowodów.

W zakresie działań niepożądanych związanych z leczeniem statynami w ramach badań obserwacyjnych wykazano znamienne statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w grupie przyjmującej statynę (jako terapię add-on do suplementacji cholesterolem) w porównaniu z grupą przyjmującą wyłącznie suplementację cholesterolu (RR=13,00; 95% CI: 1,85; 91,49; $p=0,010$; dowody o niskiej jakości/pewności). W przypadku RCT nie wykazano znamienych różnic w ramach zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem statynami pomiędzy grupami badania. Nie wykazano również znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami interwencji i komparatora w ramach zmiany parametrów wzrastania oraz zmiany parametrów biochemicznych,

dodatkowo wnioskowanie obarczone wysoką niepewnością ze względu na niską/bardzo niską jakość dowodów. Wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie suplementacji cholesterolem jest ograniczone ze względu na projekt przeglądu, którego cel był ukierunkowany na ocenę statyn (jako terapii dodanej do innych terapii niebędących statynami tj. suplementacji cholesterolu).

Ponadto, należy wziąć pod uwagę ograniczenia przeglądu systematycznego Ballout 2022 obejmujące m.in.: znaczące zróżnicowanie badań pod względem dawek, czasu trwania leczenia i formulacji zastosowanych statyn oraz suplementacji cholesterolem oraz charakterystyki pacjentów włączonych do badań, próby o ograniczonej wielkości populacji oraz jakości (niekompletne dane, selektywność raportowania wyników, niespójne skale/techniki pomiarowe oraz sposób przedstawienia wyników).

Problem ekonomiczny

Dane dotyczące częstości zespołu SLO są bardzo rozbieżne. Na świecie choroba występuje z częstością od ok. 1:20 000 do 1:60 000, jednak badania populacyjne prowadzone w Europie Środkowej, m.in. w Czechach i Słowacji, wskazują na znacznie częstsze jego występowanie (ok.1:10 000).

Przeprowadzone w Zakładzie Genetyki Medycznej IP-CZD badania przesiewowe wykazały, że częstość nosicielstwa wszystkich mutacji wywołujących zespół SLO w populacji polskiej wynosi od 1 na 26 do 1 na 32, natomiast częstość homozygot - od 1 na 2 646 do 1 na 4 065. Badania te należą do trzech tego typu badań na świecie i uzupełniają dane dotyczące nosicielstwa i częstości choroby uzyskiwane w skali globalnej. Wysoki współczynnik nosicielstwa (3,14%-3,89%) pozwala przypuszczać, że częstość SLO stwierdzanych w Polsce jest znacznie niższa od oczekiwanej ich liczby i pozostaje w jawnej sprzeczności z danymi uzyskanymi z badań nad częstością nosicielstwa mutacji w genie DHCR7 w populacji polskiej.

W przedmiotowym wskazaniu w 2023 roku w ramach importu docelowego wydano 25 zgód na refundację Cholesterol Module, tj. środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego dla 20 pacjentów na łączną liczbę 565 opakowań (na podstawie danych zawartych w Systemie Obsługi Importu Docelowego (SOID)).

Cena ww. środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego wynosi 1333,97 zł za 1 puszkę 450 g (szacunkowa cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową – dane nt. ceny śsspz pochodzą z raportu z ZSMOPL z marca 2024 r.). Biorąc pod uwagę powyższe dane, łączny koszt refundacji w imporcie docelowym śsspz Cholesterol Module w 2023 r. (dla 20 pacjentów) wyniósł około 753 693 zł.

Główne argumenty decyzji:

- *zespół Smitha-Lemliego-Opitza jest to choroba nieuleczalna, a celem leczenia jest łagodzenie objawów choroby i poprawa komfortu życia pacjentów. Elementami terapii jest leczenie dietetyczne (suplementacja cholesterolu) i rehabilitacja;*
- *leczenie przyczynowe nie istnieje, brak jest też innych refundowanych technologii mogących zastąpić Cholesterol Module w Zespole Smitha-Lemliego-Opitza;*
- *pozytywne opinie ekspertów w sprawie dostępności i wyższości technologii umożliwiającej podawanie cholesterolu w proszku niż uzupełnianie cholesterolu poprzez dietę bogatą w cholesterol z uwagi na możliwość precyzyjnego doboru dawki;*
- *brak nowych dowodów umożliwiających bezpośrednio wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie suplementacji cholesterolu, a tym samym zmieniających dotychczasowe wnioskowanie w tym zakresie;*
- *niewielka liczba przypadków i mały wpływ na budżet płatnika.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 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.), z uwzględnieniem opracowania nr: WS.4211.9.2024 „Cholesterol Module we wskazaniu zespół Smitha-Lemliego-Opitza” data ukończenia opracowania 8 maja 2024 r., stanowiącego aneks do opracowania nr: OT.4211.4.2021