



Rekomendacja nr 147/2024

z dnia 20 grudnia 2024 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.

Jednocześnie **Prezes Agencji nie rekomenduje** wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lorenzo's Oil we wskazaniu: adrenoleukodystrofia u pacjentów w innym stanie klinicznym niż wyżej wymieniony.

Uzasadnienie rekomendacji

Aktualna ocena, podobnie jak poprzednia z września 2021 r., dotyczy oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych, środka spożywczego Lorenzo's Oil sprowadzanego z zagranicy, we wskazaniu adrenoleukodystrofia. Przeprowadzono aktualizację w zakresie istnienia nowych dowodów naukowych oraz wytycznych klinicznych względem poprzedniej rekomendacji. Pozytywna decyzja dotyczyła wówczas zawężonej populacji do bezobjawowych pacjentów bez lub z minimalnymi zmianami w obrazie rezonansu magnetycznego.

W wyniku aktualizacji dowodów naukowych zidentyfikowano abstrakt Fatouh 2022, w którym autorzy wskazują na możliwe korzystne działanie ocenianej technologii, gdy stosowana jest we wczesnym przebiegu choroby u dzieci bezobjawowych.

Wyniki badań jednoramiennych zidentyfikowanych w ramach wcześniejszych ocen wskazują, że podawanie Lorenzo's Oil ma działanie profilaktyczne u pacjentów bezobjawowych neurologicznie, jednocześnie nie wpływa istotnie na przebieg kliniczny choroby u pacjentów, u których wystąpiły już objawy neurologiczne (oraz zmiany widoczne w badaniu MRI).

Wśród ograniczeń oceny należy wskazać, że nie odnaleziono dowodów wysokiej jakości dotyczących stosowania Lorenzo's Oil w analizowanym wskazaniu. Wszystkie odnalezione dotychczas dowody stanowią badania bez grupy kontrolnej, dotyczą niewielkich grup pacjentów, z różnym stopniem niepełnosprawności i różnym fenotypem choroby.

Autorzy odnalezionych w ramach aktualizacji wytycznych klinicznych (Konsensus 2022) wskazują na brak wystarczających dowodów na skuteczność stosowania Lorenzo's Oil

w leczeniu ALD. Autorzy zauważają, że stosowanie Lorenzo's Oil wraz z niskotłuszczową dietą prowadzi do zmniejszenia poziomu bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych C26:0 w osoczu u większości pacjentów, jednak występuje brak badań wskazujących na poprawę w zakresie punktów końcowych.

Zauważalny jest wzrost ceny detalicznej produktu wobec poprzedniej oceny (o około 140%). Niemniej liczba pacjentów, dla których sprowadzany był Lorenzo's Oil zmalała ok. dwukrotnie względem danych z 2018 r. i pozostaje na podobnym poziomie jak w trakcie poprzedniej oceny z 2021 r. Zakładając, że jeśli cena produktu nie ulegnie dalszemu wzrostowi, a liczba pacjentów pozostanie na poziomie ok. 20, zgodnie z oszacowaniami prognozowana wielkość refundacji rocznej może wynieść około 2 mln zł. Prezes Agencji zwraca uwagę na potrzebę monitorowania wydatków, szczególnie w kontekście zmian ceny.

Mając na uwadze powyższe Prezes Agencji utrzymuje w mocy uprzednią ocenę rekomendując wydawanie zgód na refundację produktu Lorenzo's Oil sprowadzanego z zagranicy w trybie importu docelowego w określonej subpopulacji.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Lorenzo's Oil, płyn, butelka 500 ml, 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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

Produkt sprowadzany jest z zagranicy w oparciu o art. 29a ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz.U. z 2023 r. poz. 1448, 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.

Roczną zapadalność ocenia się na 1/20 000 urodzeń lub na kilka nowych zachorowań.

Zgodnie z danymi otrzymanymi w zleceniu MZ w 2023 roku produkt sprowadzono dla 21 chorych.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, w zależności od stanu klinicznego zalecane są różne opcje leczenia. Dla szybko postępującego mózgowego ALD (cALD) wskazują allogeniczny lub autologiczny przeszczep komórek hematopoetycznych, dla adrenomieloneuropatii (AMN) leczenie wspomagające (zmniejszające ból, spastyczność oraz podtrzymujące jakość i komfort życia), w przypadku niedoczynności nadnerczy - terapię zastępczą z użyciem glikokortykosteroidów lub mineralokortykoidów.

W opiniach ekspertów klinicznych ujętych w poprzednich ocenach, alternatywną technologią dla oleju Lorenzo 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 trójjerukanu 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 lub adrenomieloneuropatią (AMN), co jest wskazaniem szerszym niż wnioskowane.

Dawkowanie jest ustalane indywidualnie przez lekarza lub dietetyka. Wg ulotki producent produkt Lorenzo's Oil jest zazwyczaj podawany w połączeniu z dietą niskotłuszczową z ograniczoną ilością kwasu heksakozanowego (cerolowego) (C26:0). W ulotce wskazano, iż ze względu na eliminacyjny charakter diety konieczna może być suplementacja niezbędnymi nienasyconymi kwasami tłuszczowymi np. poprzez dodanie oleju z orzecha włoskiego.

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 aktualizacji dowodów naukowych odnaleziono abstrakt konferencyjny Fatouh 2022. W abstrakcie tym przedstawiono wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego w zakresie dowodów uzasadniających podanie Lorenzo's Oil u pacjentów z adrenoleukodystrofią (włączono 4 publikacje). Okres obserwacji w badaniach wahał się od jednego miesiąca do siedmiu lat. W żadnym z badań nie zastosowano randomizacji ze względu na charakter choroby i złe rokowanie, które utrudniało zaangażowanie grupy kontrolnej. Zgodnie z założeniami przeglądu Lorenzo's Oil miał być porównywany z placebo lub brakiem leczenia.

Skuteczność (kliniczna i praktyczna) i bezpieczeństwo

W przeglądzie analizowano wpływ na wyniki kliniczne i biochemiczne oraz ustalenie optymalnego czasu podawania suplementu w trakcie postępującego przebiegu choroby i uwzględnienia działań niepożądanych.

Zgodnie z wynikami przeglądu stosowanie Lorenzo's Oil było związane z niższymi poziomami C26:0 w osoczu w okresie stosowania.

Odniesiono się do wyników badań ujętych w przeglądzie.

W dużym otwartym badaniu, w którym 89 bezobjawowych chłopców stosowało Lorenzo's Oil, 74% z nich pozostało wolnych od objawów w okresie obserwacji. Wynik był korzystny w porównaniu z poprzednią grupą kontrolną.

W abstrakcie nie wskazano danych, które uzasadniałyby stwierdzenie autorów dotyczące korzyści w porównaniu do wcześniejszej grupy kontrolnej. Powołano się na publikację Moser 2005, w której przedstawiono wyniki retrospektywnej analizy objawów 443 pacjentów. W badaniu oszacowano, że u ok. 35% pacjentów objawy rozwijają się przed ukończeniem 10 roku życia. Należy mieć jednak na uwadze, iż autorzy badania wskazali na znaczne ograniczenia związane z porównywaniem obu grup, ze względu na: różnice w wieku pacjentów, inny okres obserwacji, brak badań MRI – w próbie historycznej badania MRI nie były dostępne, a zajęcie neurologiczne było oznaczone jako obecne tylko wtedy, gdy było ciężkie.

Ponadto w 2003 roku przeprowadzono dwa równoległe badania w USA i Europie, w których wzięło udział łącznie 105 bezobjawowych małych dzieci, którym podawano Lorenzo's Oil. Autorzy badania stwierdzili, że wcześniejsze rozpoczęcie stosowania Lorenzo's Oil wiązało się z lepszymi wynikami neurologicznymi i mniejszą liczbą zmian w mózgu w rezonansie magnetycznym.

W małym kontrolowanym badaniu Deon 2006 stwierdzono, iż stosowanie Lorenzo's Oil nie poprawia markerów stresu oksydacyjnego w osoczu ani nie wpływa na wytwarzanie wolnych rodników, których ilość jest wprost proporcjonalna do przebiegu choroby.

Autorzy abstraktu konkludując wskazali, że stosowanie Lorenzo's Oil może wykazywać korzystne działanie, gdy podawany jest we wczesnym przebiegu choroby u dzieci bezobjawowych. Nie stwierdzono żadnych poważnych działań niepożądanych poza przejściową małopłytkowością bez krwawienia.

Dodatkowe informacje z poprzednich ocen

W poprzednich Rekomendacjach (47/2014¹, 65/2018² oraz 110/2021³) przedstawiono dowody z badań obserwacyjnych o niskiej wiarygodności, liczbie pacjentów nie przekraczającej 100, opublikowanych w latach 1993-2005. Wyniki badań jednoramiennych opublikowanych w latach 1993-1999 wskazują, że u pacjentów, u których wystąpiły już objawy neurologiczne (oraz zmiany widoczne w badaniu MRI) podawanie oleju Lorentza nie wpływa istotnie na przebieg kliniczny choroby. 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 Lorentza 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.

¹https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/264/REK/RP_47_2014_LORENZOS_OIL.pdf (data dostępu: 16.12.2024r.)

²https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/090/REK/RP_65_2018.pdf (data dostępu: 16.12.2024 r.)

³https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/117/REK/2021%2009%2017%20BP%20Rekomendacja%20nr%20110_2021%20Lorenzo's%20Oil%20egz%20do%20BIP.pdf (data dostępu: 16.12.2024 r.)

Ograniczenia

Nie odnaleziono dowodów wysokiej jakości dotyczących stosowania Lorenzo's Oil w analizowanym wskazaniu.

Odnaleziony abstrakt konferencyjny stanowi dowód naukowy z najniższego poziomu wiarygodności według HTA. Badania włączone do przeglądu przedstawionego w ramach abstraktu charakteryzowały się heterogenicznością. Część badań ujętych w abstrakcie zostało uwzględnione w poprzednich ocenach Agencji.

Wszystkie odnalezione dotychczas dowody stanowią badania bez grupy kontrolnej. W badaniach brały udział niewielkie grupy pacjentów, w różnym wieku, z różnym stopniem niepełnosprawności i różnym fenotypem choroby.

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 217 641 zł/QALY (3 x 72 547 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 2 893,75 zł za opakowanie 500 ml. Roczny koszt stosowania wynosi około 100 tys. zł na pacjenta.

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 2024 r. poz. 930 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to cena zbytu netto 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 2023 r. roku sprowadzono w imporcie docelowym 700 opakowań środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Lorenzo's Oil o łącznej kwocie refundacji 2 025 625,00 zł dla 21 pacjentów.

Zakładając, że liczba pacjentów pozostanie na niezmiennym poziomie, około 20 rocznie oraz że nie ulegnie zmianie cena ŚSSPŻ szacuje się, że wydatki płatnika publicznego związane z refundacją wyniosą około 2 mln zł. Niemniej należy zwrócić uwagę, że cena środka spożywczego w przeciągu ostatnich kilku lat wzrosła z 1 162,36 zł w 2018 r. do 2 893,75 zł w 2023 r. (około 140%). Tym samym prognozowane oszacowania należy traktować jako poglądowe.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do 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 w odniesieniu do ocenianej technologii

Na potrzeby sporządzenia aktualizacji przeglądu wytycznych klinicznych odnaleziono 1 dokument dotyczący postępowania terapeutycznego w ALD (Konsensus 2022). Konsensus zaleca różne terapie zależnie od postaci ALD (postępująca adrenomieloneuropatia (AMN), szybko postępujące mózgowie ALD oraz niedoczynność nadnerczy).

W przypadku AMN stosuje się terapie wspomagające (zmniejszenie bólu: pregabaliny i gabapentyny, zmniejszenie spastyczności, utrzymanie funkcjonowania i jakości życia), natomiast w przypadku cALD – allogeniczne przeszczepienie komórek hematopoetycznych i autologiczny HCT oraz w przypadku niedoczynności nadnerczy – hormonalną terapię zastępczą (HTZ).

W przypadku dietoterapii wytyczne wskazują na brak dowodów na skuteczność Lorenzo's Oil jako leczenia modyfikującego przebieg choroby. Autorzy zauważają, że stosowanie Lorenzo's Oil wraz z niskotłuszczową dietą prowadzi do zmniejszenia poziomu bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych C26:0 w osoczu u większości pacjentów, jednak brakuje badań wskazujących na poprawę w zakresie punktów końcowych.

Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono rekomendacji.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 17 października 2024 r. (PLD.45341.668.2024.5.KSz) w sprawie ponownego zbadania zasadności wydawania zgód na refundację środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Lorenzo's Oil, płyn, butelka 500 ml; we wskazaniu: adrenoleukodystrofia po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 141/2024 z dnia 9 grudnia 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lorenzo's Oil we wskazaniu: adrenoleukodystrofia

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 141/2024 z dnia 9 grudnia 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lorenzo's Oil we wskazaniu: adrenoleukodystrofia
2. Raport nr OT.4211.37.2024, Lorenzo's Oil we wskazaniu: adrenoleukodystrofia; Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Aneks do opracowania nr: OT.4211.29.2021. Data ukończenia: 5 grudnia 2024 r.