



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Lorenzo's Oil
we wskazaniu:
adrenoleukodystrofia

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.37.2024
(Aneks do opracowania nr:
OT.4211.29.2021)

Data ukończenia: 5 grudnia 2024 r.

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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem szarym** 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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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 – nie dotyczy.

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 2022 r., poz. 902) 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: nie dotyczy.

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

² podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Wykaz skrótów

ALD	adrenoleukodystrofia
Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AMN	adrenomieloneuropatia
cALD	mózgowe ALD (ang. cranial ALD)
HCT	przeszczep komórek hematopoetycznych (ang. hematopoetic cell transplantation)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
HTZ	hormonalna terapia zastępcza
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2024 r., poz. 686)
MRI	rezonans magnetyczny (ang. magnetic resonance imaging)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
śsspż	środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
VLCFA	bardzo długołańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. very long chain fatty acids)
X-ALD	adrenoleukodystrofia sprzężona z chromosomem X (ang. X-linked adrenoleukodystrophy)

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	4
1. Przedmiot i historia zlecenia	5
1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia	5
2. Rekomendacje kliniczne	6
3. Wskazanie dowodów naukowych	8
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	8
3.2. Opis badań włączonych do analizy	9
3.3. Wyniki badań	9
3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	10
3.5. Podsumowanie analizy klinicznej	10
4. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 11	
5. Podsumowanie	12
6. Źródła	14
7. Załączniki	15
7.1 Strategia wyszukiwania publikacji	15
7.1.1. Aktualizacja wyszukiwania	15

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. 2024 poz. 146 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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4211.29.2021³. Lorenzo's Oil trzykrotnie był przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu adrenoleukodystrofia. W 2014 roku uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa Agencji nr 47/2014⁴ oraz negatywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 51/2014⁵ u pacjentów z bezobjawową postacią choroby potwierdzoną badaniem neurologicznym i badaniem MRI. W rekomendacji zauważono, że u pacjentów z zaburzeniami neurologicznymi wpływ Lorenzo's Oil jest nieznaczny lub nie występuje. W stanowisku Rady Przejrzystości zwrócono uwagę na ograniczone i niejednoznaczne dowody u pacjentów bezobjawowych. W 2018 r.⁶ uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa Agencji nr 65/2018⁷ w subpopulacji bezobjawowych pacjentów bez lub z minimalnymi zmianami w MRI oraz pozytywną opinię Rady Przejrzystości nr 66/2018⁸. W czasie ponownej oceny w 2021 r. zarówno Prezes Agencji w rekomendacji nr 110/2021⁹ jak i Rada Przejrzystości w stanowisku nr 110/2021¹⁰ uznali za zasadne finansowanie Lorenzo's Oil we wskazaniu adrenoleukodystrofia w subpopulacji bezobjawowych pacjentów bez lub z minimalnymi zmianami w MRI.

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;
- wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia

Do pisma zlecającego MZ znak: PLD.45341.668.2024.5.KSz z dnia 17 października 2024 r. dołączono dane za 2023 r. obejmujące liczbę wydanych zgód na refundację produktu leczniczego Lorenzo's Oil, liczbę unikalnych nr PESEL we wnioskach oraz kwota, na jaką wydano zgody na refundację.

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu szacunkowa cena netto sprzedaży analizowanego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego do apteki, zawierająca marżę hurtową, wynosi 2 893,75 zł za 500 ml (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu z ZSMOPL z października 2024 r.).

Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lorenzo's Oil w 2024 r. został sprowadzony we wskazaniu adrenoleukodystrofia.

W 2023 r. wydano łącznie 32 zgody na refundację śsspż Lorenzo's oil dla 21 pacjentów. Łączna liczba zrefundowanych opakowań wyniosła 700, gdzie łączna kwota za refundację wynosiła ok. 2,03 mln zł. Nie sprowadzona innego produktu leczniczego lub śsspż w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu.

³https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/117/RPT/OT.4211.29.2021_Lorenzos%20Oil%20%E2%80%94%20BIP_REOPTR.pdf data dostępu: 26.11.2024 r.

⁴https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/264/REK/RP_47_2014_LORENZOS_OIL.pdf data dostępu: 9.11.2024 r.

⁵https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/264/SRP/U_6_87_140210_stanowisko_51_Lorenzos_Oil_X-ALD.pdf data dostępu: 9.11.2024 r.

⁶https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/090/RPT/OT.4311.24.2018_Lorenzo_Oil_BIP.pdf data dostępu 26.11.2024 r.

⁷https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/090/REK/RP_65_2018.pdf data dostępu: 9.11.2024 r.

⁸https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/rada/protokoly/2018_RP/20180625_protokol_RP_23_do_publikacji.pdf (publikacja przy protokole) data dostępu 2.12.2024 r.

⁹https://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: 9.11.2024 r.

¹⁰https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/117/SRP/U_43_250_13092021_s_110_Lorenzos_Oil_import_doc_zacz_REOPTR.pdf data dostępu: 9.11.2024 r.

2. Rekomendacje kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania terapeutycznego w ocenianych wskazaniach w dniach 1-3 listopada 2024 r. przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (<https://ptneuro.pl/>)
- Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych (PTND) (<https://ptnd.pl/>)
- American Academy of Neurology (AAN) (<https://www.aan.com/>)
- European Neuromuscular Centre (ENMC) (<https://www.enmc.org/>)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://nice.org.uk/>)

Do analizy włączano publikacje opublikowane po dacie wyszukiwania wytycznych w raporcie OT.4211.29.2021 tj. 23.08.2021 r. W ramach przeglądu wytycznych klinicznych przedstawiono jedno wytyczne spełniające kryteria włączenia dotyczące leczenia ALD.

Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie za pomocą wyszukiwarki Google oraz sprawdzono bibliografię odnalezionych publikacji, a także włączono publikacje odnalezione podczas wyszukiwania systematycznego w bazie danych PubMed. Wykorzystano hasła guidelines, recommendations, consensus, wytyczne oraz ALD, adrenoleukodystrofia, adrenoleukodystrophy, X-ALD, X-linked cerebral adrenoleukodystrophy, Addison's disease, adrenomyeloneuropathy.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 wytyczne dot. postępowania terapeutycznego w ALD: Konsensus 2022. Zależnie od postaci ALD, wytyczne wskazują różne terapie. Dla szybko postępującego mózgowego ALD (cALD) wskazują allogeniczny lub autologiczny przeszczep komórek hematopoetycznych, dla adrenomyeloneuropatii (AMN) – leczenie wspomagające (zmniejszające ból, spastyczność oraz podtrzymujące jakość i komfort życia) oraz dla niedoczynności nadnerczy – terapia zastępcza z użyciem glukokortykosteroidów lub mineralokortykoidowa. Autorzy wskazują na brak wystarczających dowodów na skuteczność stosowania Lorenzo's Oil w leczeniu ADL, mimo iż zmniejsza on poziom bardzo długłańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. very-long-chain fatty acid, VLCFA) w osoczu.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Konsensus 2022 (Międzynarodowe) <i>Konflikt interesów:</i> Autorzy zgłosili konflikt interesów <i>Źródło finansowania:</i> Blue Bird Bio, SwanBio Therapeutics, Minoryx</p>	<p><u>Wytyczne postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u pacjentów z ALD</u> Postępowanie terapeutyczne w przypadku ALD W ALD można wyróżnić 3 główne symptomy kliniczne: postępująca adrenomyeloneuropatia (AMN), szybko postępujące mózgowo ALD, (ang. cerebral ALD, cALD) oraz niedoczynność nadnerczy (ang. adrenal insufficiency). W przypadku AMN stosuje się terapie wspomagające, natomiast w przypadku cALD – przeszczep komórek hematopoetycznych (ang. hematopoietic cell transplantation, HCT) oraz w przypadku niedoczynności nadnerczy – hormonalna terapia zastępcza (HTZ). cALD:</p> <ul style="list-style-type: none"> • allogeniczne przeszczepienie komórek hematopoetycznych (ang. allogeneic hematopoietic cell transplantation, HCT) <ul style="list-style-type: none"> ○ standardowe leczenie w przypadku cALD, ○ może zatrzymać progresję choroby, ○ złe rokowanie w przypadku choroby zaawansowanej, • autologiczny HCT <ul style="list-style-type: none"> ○ terapia wektorem lentiwirusowym ex vivo, ○ brak długoterminowych danych nt. bezpieczeństwa. <p>AMN</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie wspomagające: <ul style="list-style-type: none"> ○ zmniejszenie bólu: pregabaliny i gabapentyny, ○ zmniejszenie spastyczności (wzmoczonego napięcia mięśni): leki rozkurczowe – baklofen, ○ utrzymanie funkcjonowania i jakości życia. <p>Brak konsensusu co do zasadności inwazyjnych terapii zmniejszających spastyczność (dooponowa terapia baklofenem i selektywna rizotomia grzbietowa) oraz nietrzymanie moczu.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Niedoczynność nadnerczy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia zastępcza z użyciem glukokortykosteroidów, • terapia mineralokortykoidowa <ul style="list-style-type: none"> ○ na podstawie aktywności reninowej osocza oraz zaburzeń poziomu elektrolitów, a nie jedynie symptomów. <p>Dietoterapia</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak dowodów na skuteczność Lorenzo's Oil jako leczenia modyfikującego przebieg choroby • mimo iż stosowanie Lorenzo's Oil wraz z niskotłuszczową dietą prowadzi do zmniejszenia poziomu bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. very long chain fatty acids, VLCFA) C26:0 w osoczu u większości pacjentów, to występuje brak badań wskazujących na poprawę w zakresie punktów końcowych. <p><u>Nie podano siły zaleceń i jakości dowodów.</u></p>

Skróty: ALD – adrenoleukodystrofia; cALD – mózgowa adrenoleukodystrofia (ang. cerebral ALD); AMN – adrenomieloneuropatia; HCT – (allogeniczny przeszczep komórek hematopoetycznych, ang. hematopoietic cell transplantation); HTZ – hormonalna terapia zastępcza; VLCFA – bardzo długołańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. very long chain fatty acids).

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Dnia 13 listopada analitycy przeprowadzili w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE (via Ovid) oraz Cochrane Library aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego we wcześniejszym opracowaniu (wskazano 2 daty: 1 czerwca oraz 13 sierpnia 2021 r.) w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Lorenzo's Oil w leczeniu adrenoleukodystrofii. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 1 czerwca 2021 r. (lub 1 stycznia 2021 r., w przypadku, gdy w bazie nie było możliwości zastosowania ograniczenia z dokładnością do dnia), tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4211.13.2021.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia badań do aktualizacji przeglądu.

Tabela 2. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej (aktualizacja)

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci chorujący na adrenoleukodystrofię.	Populacja inna niż zdefiniowano.
Interwencja	Lorenzo's Oil.	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
Komparatory	Nie ograniczono.	-
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa.	Doniesienia dotyczące wyłącznie mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia, farmakokinetyki i farmakodynamiki .
Typ badań	Badania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne Badania wtórne: <ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne/ metaanalizy W przypadku, gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych lub badań RCT włączano dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytycznych HTA, dotyczące skuteczności klinicznej, tj.: <ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane, • badania kliniczne jednoramienne, • badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, • badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej, • badania przekrojowe. 	Nie włączano opisów przypadków, serii przypadków, prac poglądowych, listów do redakcji.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim, w przypadku braku publikacji pełnotekstowej dopuszczano włączenie publikacji w formie abstraktu konferencyjnego, • publikacje opublikowane po 13 sierpnia 2021 r. 	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje w językach innych niż polski i angielski

3.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono wyłącznie 1 publikację spełniającą kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

- Fatouh 2022 – abstrakt konferencyjny raportujący wyniki przeglądu dot. stosowania Lorenzo's Oil u pacjentów pediatrycznych z adrenoleukodystrofią.

3.3. Wyniki badań

Tabela 3. Charakterystyka badań oraz wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Wyniki/Wnioski autorów
<p>Abstrakt konferencyjny Fatouh 2022</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Nie wskazano</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Nie wskazano</p>	<p>Przeprowadzono wyszukiwanie systematyczne w bazach Pubmed, Embase oraz Cochrane Library w celu odnalezienia badań randomizowanych oraz jednoramiennych dotyczących:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dowodów uzasadniających podanie Lorenzo's Oil jako interwencja dietetyczna dla pacjentów z x-ALD i wpływ jego podania na wyniki kliniczne i biochemiczne, • ustalenie optymalnego czasu podawania suplementu w trakcie postępującego przebiegu choroby i uwzględnienia działań niepożądanych. <p><u>Kryteria włączenia:</u> Populacja: pacjenci pediatryczni ze zdiagnozowanym x-ALD; Interwencja: Lorenzo's Oil Komparator: Placebo lub brak komparatora Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • poprawa lub opóźnienie zmian w MRI mózgu, • poprawa objawów neurologicznych, • poprawa markerów biochemicznych. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • badania inne niż prowadzone na ludziach, • publikacje w językach innych niż angielski, • pacjenci w wieku powyżej 18 lat, • badania obserwacyjne. <p><u>Komentarz analityków:</u> Należy mieć na uwadze, iż w abstrakcie przedstawiono jedynie jednego autora, tym samym występują wątpliwości, czy spełnione zostały kryteria przeprowadzenia przeglądu systematycznego (nie wskazano, czy przeprowadziły go co najmniej 2 niezależnie osoby, a także nie opisano sposobu postępowania w przypadku wystąpienia niezgodności pomiędzy analitykami przeprowadzającymi ww. przegląd).</p>	<p>Wyniki: Do opracowania włączono 4 publikacje. Stosowanie Lorenzo's Oil było związane z niższymi poziomami C26:0 w osoczu w okresie stosowania. 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.</p> <p><u>Komentarz analityków:</u> 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, iż 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Wnioski autorów: Okres obserwacji w badaniach włączonych do niniejszego przeglądu 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. W niniejszym przeglądzie wskazano, iż 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. Wskazane jest przeprowadzenie badania randomizowanego w celu zbadania skuteczności i bezpieczeństwa Lorenzo's Oil u dzieci z x-ALD.</p>

3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Ulotka Lorenzo's Oil (Nutricia)

Producent zaznacza, że produkt Lorenzo's Oil jest zazwyczaj podawany w połączeniu z dietą niskotłuszczową z ograniczoną ilością kwasu heksakozanowego (cerolowego)¹¹ (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.

3.5. Podsumowanie analizy klinicznej

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania aktualizującego odnaleziono wyłącznie abstrakt konferencyjny Fatouh 2022, w którym przedstawiono wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego w zakresie:

- dowodów uzasadniających podanie Lorenzo's Oil jako interwencji dietetycznej dla pacjentów z X-ALD i jego wpływ na wyniki kliniczne i biochemiczne, oraz
- ustalenia optymalnego czasu podawania suplementu w trakcie postępującego przebiegu choroby i uwzględnienia działań niepożądanych.

Autorzy przeglądu wskazują, iż 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.

Wyniki badań jednoramiennych zidentyfikowanych w ramach wcześniejszych raportów (Uziel 1991, Aubourg 1993, van Geel 1999) wskazują, że podawanie Lorenzo's Oil 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 Lorenzo's Oil 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 Lorenzo's Oil 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 rzadkie.

¹¹ Nasycony kwas tłuszczowy, w przebiegu adrenoleukodystrofii ulega spichrzaniu w płynach ustrojowych i tkankach, szczególnie w istocie białej OUN, korze nadnerczy i w jądrach.

4. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

W oszacowaniach wpływu na wydatki wykorzystano dane przekazane przez MZ za 2023 r. (szczegóły: rozdz. 1.1) i przyjęto, że:

- liczebność pacjentów oraz średnia liczba opakowań nie ulegnie zmianie,
- koszt Lorenzo's Oil, płyn, butelka à 500 ml, nie ulegnie zmianie i wyniesie 2 893,75 zł (wraz z uwzględnioną marżą detaliczną), Koszt za opakowanie z perspektywy płatnika wyniesie natomiast 2 890,55 zł (koszt po odjęciu opłaty pacjenta: 3,20 zł).

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Oszacowania wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Wskazanie	Liczba pacjentów, u których sprowadzono Lorenzo's Oil (unikalne numery PESEL)	Liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków	Ilość opakowań z wydaną zgodą na refundację	Średnia liczba opakowań przypadająca na pacjenta w 2023 r.	Koszt roczny płatnika [zł]
adrenoleukodystrofia	21	32	700	33,33	2 025 625

Oszacowany wpływ na wydatki wyniesie ok 2,03 mln zł rocznie.

Głównym ograniczeniem przeprowadzonych oszacowań jest przyjęcie założenia dotyczącego o utrzymaniu się kosztu za opakowanie oraz liczby opakowań z wydaną zgodą na refundację z roku 2023. Należy mieć jednak na uwadze, iż liczba zrefundowanych opakowań w roku 2020 była zbliżona – zrefundowano 783 opakowania (dla 27 pacjentów).

Ponadto, z uwagi na fakt, że oceniany śsspz stosowany jest jako uzupełnienie diety dla pacjentów w różnym wieku, co bezpośrednio przekłada się na jego dawkowanie, a także indywidualny czas stosowania w zależności od stanu klinicznego pacjenta, zalecanego leczenia dietetycznego oraz tolerancji, przy czym brak jest ww. danych w polskiej populacji pacjentów, dane MZ stanowią najbardziej wiarygodne źródło danych.

Uwagę zwraca wzrost kosztu za opakowanie produktu Lorenzo's Oil (wzrost o 142,3%) względem poprzednio wskazanego kosztu przez MZ w ramach prac nad raportem w 2020 r. Szczegółowe dane z poprzednich opracowań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Wpływ refundacji produktu Lorenzo's Oil na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych na podstawie danych MZ.

Dane MZ za rok (na podstawie wcześniejszych opracowań)	Liczba pacjentów, u których sprowadzono Lorenzo's Oil (unikalne numery PESEL)	Ilość opakowań z wydaną zgodą na refundację	Średnia liczba opakowań przypadająca na pacjenta	Cena detaliczna	Koszt roczny płatnika [mln zł]
2018	40	2215	55,38	1 162,36 zł.	2,48
2020	27	783	29,00	1 193,57	0,93
2023	21	700	33,33	2 893,75 zł	2,03

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. 2024 poz. 146 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 (tj. Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4211.29.2021¹². Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 110/2021¹³ oraz pozytywną Rekomendację Prezesa Agencji nr 110/2021¹⁴ w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lorenzo's Oil we wskazaniu adrenoleukodystrofia. W 2018 r. Lorenzo's Oil również był przedmiotem oceny Agencji (raport nr OT.4311.6.2018¹⁵), kiedy to otrzymał pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 66/2018 i pozytywną Rekomendację Prezesa nr 27/2018¹⁶. Natomiast w 2014 r. lek uzyskał pozytywną Rekomendację Prezesa Agencji¹⁷ oraz negatywne Stanowisko Rady Przejrzystości¹⁸.

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 oraz wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Wytyczne kliniczne

Od czasu ostatniego raportu odnaleziono 1 dokument mówiący o postępowaniu w przypadku ADL. Konsensus 2022 wyróżnia różne objawy kliniczne ALD i na ich podstawie zaleca różne terapie. W przypadku szybko postępującego mózgowego ALD stosuje się allogeniczny lub autologiczny przeszczep komórek hematopoetycznych. Dla adrenomielineuropatii zalecane jest leczenie wspomagające, natomiast dla niedoczynności nadnerczy – terapia zastępcza z użyciem glukokortykosteroidów lub mineralokortykoidowa. W wytycznych wskazano, że mimo iż Lorenzo's Oil zmniejsza stężenie VLCFA w osoczu, to obecnie brakuje dowodów na skuteczność w leczeniu ADL.

Wskazanie dowodów naukowych

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania aktualizującego odnaleziono wyłącznie abstrakt konferencyjny Fatouh 2022, w którym przedstawiono wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego w zakresie:

- dowodów uzasadniających podanie Lorenzo's Oil interwencją dietetyczną dla pacjentów z X-ALD i jego wpływ na wyniki kliniczne i biochemiczne, oraz
- ustalenia optymalnego czasu podawania suplementu w trakcie postępującego przebiegu choroby i uwzględnienia działań niepożądanych.

Autorzy przeglądu wskazują, iż 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.

Wyniki badań jednoramiennych zidentyfikowanych w ramach wcześniejszych raportów (Uziel 1991, Aubourg 1993, van Geel 1999) wskazują, że podawanie Lorenzo's Oil 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

¹²https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/117/RPT/OT.4211.29.2021_Lorenzos%20Oil%20E2%80%94%20BIP_REOPTR.pdf data dostępu: 9.11.2024 r.

¹³https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/117/SRP/U_43_250_13092021_s_110_Lorenzos_Oil_import_doc_zacz_REOPTR.pdf data dostępu: 9.11.2024 r.

¹⁴https://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: 9.11.2024 r.

¹⁵https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/090/RPT/OT.4311.6.2018_Lorenzo_Oil_BIP.pdf data dostępu 26.11.2024 r.

¹⁶https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/090/REK/RP_65_2018.pdf data dostępu: 9.11.2024 r.

¹⁷https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/264/REK/RP_47_2014_LORENZOS_OIL.pdf data dostępu: 9.11.2024 r.

¹⁸https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/264/SRP/U_6_87_140210_stanowisko_51_Lorenzos_Oil_X-ALD.pdf data dostępu: 9.11.2024 r.

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 Lorenzo's Oil 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.

Nie odnaleziono dowodów wysokiej jakości dotyczących stosowania Lorenzo's Oil 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 rzadkie.

Wpływ na wydatki z budżetu płatnika publicznego

W 2023 r. wydano łącznie 32 zgody na refundację śsspż Lorenzo's oil dla 21 pacjentów. Łączna liczba zrefundowanych opakowań wyniosła 700, gdzie łączna kwota za refundację wynosiła ok. 2,03 mln zł. Nie sprowadzona innego produktu leczniczego lub śsspż w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu.

Oszacowany wpływ na wydatki wyniesie ok 2,03 mln zł rocznie.

Uwagę zwraca wzrost kosztu za opakowanie produktu Lorenzo's Oil (wzrost o 142,3%) względem poprzednio wskazanego kosztu przez MZ w ramach prac nad raportem w 2020 r.

Głównym ograniczeniem przeprowadzonych oszacowań jest przyjęcie założenia dotyczącego o utrzymaniu się kosztu za opakowanie oraz liczby opakowań z wydaną zgodą na refundację z roku 2023. Należy mieć jednak na uwadze, iż liczba zrefundowanych opakowań w roku 2020 była zbliżona – zrefundowano 783 opakowania (dla 27 pacjentów).

6. Źródła

Badania wtórne

- Fatouh 2022 Fatouh M. 486 Is Lorenzo's oil effective for the treatment of children with X-linked adrenoleukodystrophy? A systematic review of the literature Archives of Disease in Childhood 2022;107:A199-A200. https://adc.bmj.com/content/107/Suppl_2/A199 (data dostępu: 26.11.2024 r.)

Rekomendacje kliniczne

- Konsensus 2022 Engelen, Marc et al. "International Recommendations for the Diagnosis and Management of Patients With Adrenoleukodystrophy: A Consensus-Based Approach." Neurology vol. 99,21 (2022): 940-951 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36175155/> (data dostępu: 26.11.2024 r.)

Pozostałe publikacje

- Ulotka Lorenzo's Oil (Nutricia) <https://nutricia.com.au/paediatrics/product/lorenzos-oil/#> (data dostępu: 1.11.2024 r.)

7. Załączniki

7.1 Strategia wyszukiwania publikacji

7.1.1. Aktualizacja wyszukiwania

Tabela 6. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. Lorenzo's Oil – aktualizacja wyszukiwania w bazie Medline (data wyszukiwania: 13 listopada 2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"Lorenzo's oil" [Supplementary Concept]	93
2	Lorenzo's oil[Title/Abstract]	105
3	Lorenzos oil[Title/Abstract]	100
4	erucic acid[Title/Abstract]	811
5	oleic acid[Title/Abstract]	19 694
6	glycero*[Title/Abstract]	80 163
7	Trioleate[Title/Abstract]	302
8	Trierucate[Title/Abstract]	27
9	glyceroltri*[Title/Abstract]	85
10	#6 AND #7	127
11	#6 AND #8	13
12	C18:1[Title/Abstract]	3 631
13	C21:1[Title/Abstract]	26
14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	23 624
15	adrenoleukodystrophy[MeSH Terms]	1 966
16	adrenoleukodystrophy[Title/Abstract]	2 431
17	ADL[Title/Abstract]	14 774
18	X ALD[Title/Abstract]	576
19	X Linked Adrenoleukodystrophy[Title/Abstract]	1 185
20	X-linked cerebral adrenoleukodystrophy[Title/Abstract]	9
21	Addison Disease[Title/Abstract]	365
22	"Addison Disease"[Mesh]	4 973
23	Siemerling Creutzfeldt Disease[Title/Abstract]	2
24	Bronze Schilder Disease[Title/Abstract]	0
25	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	22 603
26	#14 AND #25	173
27	#14 AND #25 from 2021 - 2024	12

Tabela 7. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. Lorenzo's Oil – aktualizacja wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania: 13 listopada 2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp Lorenzo oil/	222
2	Lorenzos oil.ab,kf,ti.	148
3	Lorenzo's oil.ab,kf,ti.	148
4	erucic acid.ab,kf,ti.	592

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
5	oleic acid.ab,kf,ti.	20325
6	"glycero*" .ab,kf,ti.	74482
7	Trioleate.ab,kf,ti.	293
8	Trierucate.ab,kf,ti.	28
9	"glyceroltri*" .ab,kf,ti.	82
10	6 and 7	113
11	6 and 8	14
12	C18:1.ab,kf,ti.	52 240
13	C21:1.ab,kf,ti.	3 162
14	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	75 238
15	exp adrenoleukodystrophy/	3 976
16	adrenoleukodystrophy.ab,kf,ti.	2 978
17	ADL.ab,kf,ti.	23 152
18	X ALD.ab,kf,ti.	817
19	X Linked Adrenoleukodystrophy.ab,kf,ti.	1 592
20	X-linked cerebral adrenoleukodystrophy.ab,kf,ti.	12
21	Addison Disease.ab,kf,ti.	503
22	exp Addison disease/	4 927
23	Bronze Schilder Disease.ab,kf,ti.	0
24	Siemerling Creutzfeldt Disease.ab,kf,ti.	0
25	15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24	32 252
26	14 and 25	308
27	limit 26 to yr="2021 -Current"	21

Tabela 8. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. Lorenzo's Oil – aktualizacja wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 13 listopada 2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Lorenzo's oil):ti,ab,kw	6
#2	(Lorenzos oil):ti,ab,kw	1
#3	MeSH descriptor: [] explode all trees	0
#4	(erucic acid):ti,ab,kw	30
#5	(oleic acid):ti,ab,kw	913
#6	(glycero*):ti,ab,kw	2 570
#7	(Trioleate):ti,ab,kw	12
#8	(Trierucate):ti,ab,kw	4
#9	(glyceroltri*):ti,ab,kw	30
#10	#7 AND #8	4
#11	#7 AND #9	0
#12	(C181):ti,ab,kw	3
#13	("C211"):ti,ab,kw	7
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	978
#15	MeSH descriptor: [Adrenoleukodystrophy] explode all trees	30
#16	(adrenoleukodystrophy):ti,ab,kw	54
#17	(ADL):ti,ab,kw	5 192
#18	(X ALD):ti,ab,kw	36

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#19	(X Linked Adrenoleukodystrophy):ti,ab,kw	23
#20	(X-linked cerebral adrenoleukodystrophy):ti,ab,kw	10
#21	(Addison Disease):ti,ab,kw	157
#22	MeSH descriptor: [Addison Disease] explode all trees	70
#23	(Bronze Schilder Disease):ti,ab,kw	0
#24	(Siemerling Creutzfeldt Disease):ti,ab,kw	0
#25	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	5 422
#26	#14 AND #25 with Cochrane Library publication date Between Jun 2021 and Dec 2024	0