



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Chenodeoxycholic Acid Leadiant
(kwas chenodeoksycholowy)
we wskazaniu:
żółtakowatość mózgowo-ścięgnowa**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: WS.4211.12.2024

(Aneks do opracowań nr: OT.4211.6.2021, WS.4211.7.2024)

Data ukończenia: 09 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 o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy (nie dotyczy)

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).

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 o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy (nie dotyczy).

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).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 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: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CA	kwas cholowy
CDCA	kwas chenodeoksycholowy (ang. <i>chenodeoxycholic acid</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CTX	ksantomatoza mózgowo-rdzeniowa (ang. <i>cerebrotendinous xanthomatosis</i>)
DB	podwójnie zaślepienie (ang. <i>double blind</i>)
EDSADRR	europejskiej bazy danych dotyczącej zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków (ang. <i>European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports</i>)
EDSS	skala EDSS (ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944 z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCA	krajowy organ ochrony konkurencji (ang. <i>national competition authority</i>)
OL	badanie otwarte (ang. <i>open label</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)
TID	trzy razy dziennie (łac. <i>ter in die</i>)
UE	Unia Europejska
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146 z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści.....	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
3. Interwencja oceniana	9
4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	12
5. Wskazanie dowodów naukowych	13
5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	13
5.2. Wyniki przeglądu systematycznego Agencji.....	13
5.2.1. Opis badań włączonych do przeglądu.....	13
5.2.2. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa.....	15
5.2.2.1. RCT.....	15
5.2.2.2. Badania retrospektywne (jednoramienne).....	17
5.2.2.3. Analiza dodatkowa	19
5.2.2.4. Podsumowanie analizy klinicznej poprzednich opracowań analitycznych Agencji	19
5.3. Ograniczenia badań i analizy	22
6. Opinie ekspertów klinicznych	23
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.....	24
8. Kluczowe informacje i wnioski.....	25
9. Źródła	28
10. Załączniki	30
10.1. Strategie wyszukiwania publikacji	30
10.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań	31

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR)
i znak pisma zlecającego

28.11.2024 r.
PLD.45340.394.2024.5.KSz

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

produkt leczniczy Chenodeoxycholic Acid Leadiant (kwas chenodeoksycholowy), kapsułki twarde, 250 mg, sprowadzany z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2024 r. poz. 686, z późn. zm.)

Typ zlecenia: art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. 2024 poz. 146) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Analizowana technologia medyczna:

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

Do finansowania we wskazaniu:

- żółtakowatość mózgowo-ścięgniasta

2. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 28 listopada 2024 r., znak PLD.45340.394.2024.5.KSz (data wpływu do AOTMiT: 28.11.2024 r.), Minister Zdrowia 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 2024 r. poz. 930, z późn. zm.), zlecił ponowne zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego

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

srowadzanego z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2024 r. poz. 686, z późn. zm.) we wskazaniu żółtakowatość mózgowo-ścięgniasta (ang. *cerebrotendinous xanthomatosis*, dalej jako „CTX”), ze względu na nieścisłości zawarte w treści Rekomendacji Prezesa AOTMiT nr 43/2024 z dnia 17 maja 2024 r.

Agencja otrzymała z MZ informację z prośbą o realizację przedmiotowego zlecenia w nieprzekraczalnym terminie do dnia 10 grudnia 2024 r.

W 2013 r. produkt leczniczy Xenbilox (kwas chenodeoksycholowy) oceniany był we wskazaniu żółtakowatość mózgowo-ścięgniasta. Zarówno Rada jak i Prezes Agencji rekomendował wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Xenbilox (kwas chenodeoksycholowy) we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgniasta (SRP nr 213/2013¹, RP nr 140/2013²).

W 2021 r. produkt leczniczy Chenodeoxycholic acid Leadiant był przedmiotem oceny Agencji. Na podstawie opracowania analitycznego Agencji nr OT.4211.6.2021 wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 22/2021 z dnia 15 lutego 2021 roku³ oraz pozytywną Rekomendację Prezesa AOTMiT nr 22/2021 z dnia 19 lutego 2021 roku⁴ w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Chenodeoxycholic acid Leadiant, Acidum chenodeoxycholicum, kapsułki twarde á 250 mg, we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgniasta.

W kwietniu 2024 r., na podstawie aktualizacji informacji do wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu Agencji z 2021 r. i odnalezionych dodatkowych 2 dokumentów wytycznych klinicznych, przygotowano opracowanie analityczne nr WS.4211.7.2024 na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Chenodeoxycholic acid Leadiant (kwas chenodeoksycholowy), kapsułki 250 mg, we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgniasta. Na podstawie opracowania wydano negatywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 41/2024 z dnia 29 kwietnia 2024⁵ roku oraz negatywną Rekomendację Prezesa AOTMiT nr 43/2024 z dnia 17 maja 2024 roku⁶ w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Chenodeoxycholic acid Leadiant (kwas chenodeoksycholowy) we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgniasta.

Niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania analitycznego nr WS.4211.7.2024 i związane jest z aktualizacją danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

¹ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 213/2013 z dnia 14 października 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Xenbilox (kwas chenodeoksycholowy) we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgniasta [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/252/SRP/U_30_482_131004_stanowisko_213_Xenbilox\(kwas_chenodeoksycholowy\)_zoltakowatosc.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/252/SRP/U_30_482_131004_stanowisko_213_Xenbilox(kwas_chenodeoksycholowy)_zoltakowatosc.pdf) (dostęp: 19.04.2024 r.)

² Rekomendacja nr 140/2013 z dnia 14 października 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Xenbilox (kwas chenodeoksycholowy) we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgniasta https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/252/REK/RP_140_2013_xenbilox.pdf (dostęp: 19.04.2024 r.)

³ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 22/2021 z dnia 15 lutego 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Chenodeoxycholic acid Leadiant (kwas chenodeoksycholowy) we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgniasta https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/015/SRP/U_7_54_15022021_s_22_Chenodeoxycholic.pdf (dostęp: 19.04.2024 r.)

⁴ Rekomendacja nr 22/2021 z dnia 19 lutego 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Chenodeoxycholic acid Leadiant, Acidum chenodeoxycholicum, kapsułki twarde á 250 mg, we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgniasta <https://bipold.aotm.gov.pl>.

⁵ 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-ścięgniasta https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/027/SRP/U_100_20240429_s_41_Chenodeoxycholic%20acid%20Leadiant_import_zacz_REOPTR.pdf (dostęp: 03.12.2024 r.)

⁶ 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 Leadiant (kwas chenodeoksycholowy) we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgniasta https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/027/REK/2024%2005%2017%20BP%20Rekomendacja%20nr%2043_2024_CDCA_publikacja.pdf (dostęp: 03.12.2024 r.)

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

Poniżej zamieszczono krótki opis ww. problemu zdrowotnego wraz z omówieniem sposobu leczenia (na podstawie opracowania OT.4211.6.2021).

Żółtakowość mózgowo-ścięgnista zwana jest również w literaturze ksantomatozą mózgowo-rdzeniową CTX (ang. *cerebrotendinous xanthomatosis*) lub zespołem Bogaerta-Scherera-Epsteina.

Epidemiologia

Szacuje się, iż choroba występuje u 1 osoby na 50 000 mieszkańców. W populacji hiszpańskiej szacuje się występowanie choroby na 1/1 800 000. Nie odnaleziono informacji na temat częstości występowania choroby w Polsce.

W toku prac analitycznych pozyskano dane sprawozdawczo-rozliczeniowe SWIAD-NFZ dotyczące liczby unikalnych pacjentów (niepowtarzający się numer PESEL) z rozpoznaniem ICD-10: E75.5 – Inne zaburzenia spichrzania lipidów (rozpoznanie główne lub współistniejące) w latach 2018-2023 (I półrocze). Ilość pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: E75.5 w Polsce w latach 2018-2023 (pierwsze półrocze) według danych NFZ na podstawie bazy danych SWIAD wynosi 614. Należy zaznaczyć, że do kodu ICD-10 E75.5 przypisana jest większa liczba jednostek chorobowych niż w analizowanym wskazaniu, tj.: cholesteroloza mózgowo-ścięgnowa [van Bogaerta-Scherera-Epsteina] oraz choroba Wolmana.

Etologia i czynniki ryzyka

Choroba o podłożu genetycznym, dziedziczona autosomalnie recesywnie. Powodowana jest występowaniem mutacji genu 27-hydroksylazy sterolu (CYP27). W wyniku deficytu enzymu (27 – hydroksylazy sterolu) spichrzany jest dihydrocholesterol (cholestanol) i cholesterol.

Obraz kliniczny

U pacjentów mogą występować różne objawy kliniczne: obustronna zaćma i przewlekła biegunka w dzieciństwie, a następnie pojawienie się neurologicznych objawów w wieku dorosłym - zaburzenia poznawcze, zaburzenia motoryczne.

Obraz kliniczny waha się od prawie bezobjawowego we wczesnym dzieciństwie do ciężkiej niepełnosprawności w wieku dorosłym. Biegunka niemowlęca i zaćma młodzieńcza to najwcześniejsze objawy pojawiające się w dzieciństwie.

Spastyczność i ataksja są nasilone i postępujące. Współistnieją zaburzenia mowy. Mogą wystąpić także neuropatia z zanikiem dystalnych mięśni, zaburzenia czucia i objaw Babińskiego. W końcu rozwija się porażenie rzekomoopuszkowe. Mimo że pacjenci z chorobą spichrzania cholestanolu wykazują często zaburzenia rozwoju umysłowego o wczesnym początku, ustalenie rozpoznania w pierwszej dekadzie życia utrudnia to, że pozostałe objawy: zaćma, żółtaki ścięgien i postępująca spastyczność, zazwyczaj skojarzone z ataksją, zwykle nie występują przed osiągnięciem wieku młodzieńczego lub wczesnego wieku dorosłego. U niektórych pacjentów pozostaje zachowana sprawność intelektualna.

Diagnostyka

Żółtaki ścięgien są prawie zawsze obecne w ścięgnie Achillesa, a także mogą się pojawić w innych obszarach. Półkule mózdzku zawierają duże (do 1,5 cm), żółtawe, ziarniniakowe, żółtakowe zmiany z rozległą demielinizacją istoty białej. W badaniu mikroskopowym stwierdza się torbielowate pola martwicy i jasne szczeliny w kształcie igieł zawierające dwójłomny materiał otoczony makrofagami z piankową wodniczkową cytoplazmą i wielojądrzastymi komórkami olbrzymimi. Proces chorobowy może obejmować pień mózgu i rdzeń kręgowy. Stwierdza się zwiększenie stężenia cholestanolu w osoczu, mózgu i żółtakach ścięgien. Zawartość cholesterolu jest zwiększona w żółtakach ścięgien, ale jego stężenie w osoczu krwi pozostaje zwykle prawidłowe. Dochodzi do zwiększenia stężenia cholestanolu w żółci, ale kwas chenodeoksycholowy (główny składnik prawidłowej żółci) jest nieobecny.

Cholestanol w osoczu jest używany jako marker diagnostyczny CTX i do monitorowania odpowiedzi na leczenie.

Leczenie

Leczenie kwasami żółciowymi może okazać się skuteczne (Rowland 2008). Leczeniem z wyboru jest podawanie kwasu chenodeoksycholowego (CDCA) jako terapii zastępczej. Jeżeli niemożliwe jest uzyskanie kontroli choroby w monoterapii CDCA, do leczenia można włączyć inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-CoA (HMG- CoA). Opublikowane rzadkie doniesienia sugerują również potencjalną skuteczność kwasu cholowego (CA) u pacjentów z CTX.

Rokowanie

Wczesna diagnoza i leczenie mają zasadnicze znaczenie dla poprawy rokowania w CTX. Śmierć następuje zwykle w 4-6 dekadzie życia i powodowana jest przez zaburzenia neurologiczne lub zawał serca.

3. Interwencja oceniana

Tabela 1. Informacje o ocenianej technologii na podstawie ChPL [Chenodeoxycholic acid Leadiant]

Nazwa produktu	Chenodeoxycholic acid Leadiant [^]
Postać, dawka, podanie	kapsułki twarde 250 mg, opakowanie 100 kapsulek, do stosowania doustnego
Substancja czynna	kwas chenodeoksycholowy
Wskazania zarejestrowane	Kwas chenodeoksycholowy jest wskazany w leczeniu wrodzonych błędów syntezy pierwotnych kwasów żółciowych, spowodowanych niedoborem 27-hydroksylazy sterolowej (co objawia się jako ksantomatoza mózgowo-ścięgnowa (CTX)) u niemowląt, dzieci i młodzieży w wieku od 1 miesiąca do 18 lat, i u osób dorosłych.
Dawkowanie	<p><i>Dorośli</i></p> <p>Dawka początkowa u osób dorosłych wynosi 750 mg/dobę, w trzech dawkach podzielonych, pod warunkiem, że jest to wystarczające do normalizacji stężenia cholestanolu w surowicy i (lub) alkoholi żółciowych w moczu. Dzienna dawka może być następnie zwiększana przyrostowo po 250 mg, maksymalnie do 1000 mg/dobę, jeśli stężenie cholestanolu w surowicy i (lub) alkoholi żółciowych w moczu pozostaje podwyższone.</p> <p><i>Dzieci i młodzież (1 miesiąc – 18 lat)</i></p> <p>Dawka początkowa u dzieci wynosi 5 mg/kg mc. na dobę, w trzech dawkach podzielonych. W przypadku, gdy obliczona dawka nie jest wielokrotnością 250 mg, należy wybrać najbliższą dawkę poniżej wartości maksymalnej 15 mg/kg mc. na dobę, pod warunkiem, że jest wystarczająca do normalizacji stężeń cholestanolu w surowicy i (lub) alkoholi żółciowych w moczu.</p> <p><i>Noworodki poniżej pierwszego miesiąca życia</i></p> <p>Nie ustalono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania u noworodków w wieku poniżej jednego miesiąca życia. Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa.</p> <p><i>Szczególne grupy pacjentów</i></p> <p><u>Osoby w podeszłym wieku (≤ 65 lat)</u></p> <p>Dostosowanie dawki nie jest konieczne.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>Brak jest danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Jednak należy uważnie monitorować stan tych pacjentów, a dawkę ustalać indywidualnie.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>Brak jest danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Jednak należy uważnie monitorować stan tych pacjentów, a dawkę ustalać indywidualnie.</p>
Mechanizm działania	<p>Egzogenny kwas chenodeoksycholowy jest stosowany jako terapia zastępcza w celu przywrócenia hamowania zwrotnego, którego brak spowodowany był niedoborem/brakiem endogennego kwasu chenodeoksycholowego. W CTX defekt genu CYP27A1 skutkuje powstaniem wadliwego enzymu mitochondrialnego -27-hydroksylazy sterolowej. Ten niedobór blokuje syntezę pierwotnych kwasów żółciowych za pomocą szlaku klasycznego (szlaku obojętnego) oraz szlaku alternatywnego (kwasowego). Natomiast kwas cholowy jest wciąż tworzony z wykorzystaniem alternatywnego szlaku mikrosomalnego. Wynikiem netto jest całkowita pula kwasu żółciowego, która wykazuje poważny niedobór kwasu chenodeoksycholowego, ale jest stosunkowo bogata w kwas cholowy.</p> <p>W CTX niedobór kwasu chenodeoksycholowego powoduje brak sprzężenia zwrotnego ze strony 7-alfa-hydroksylazy cholesterolowej (CYP7A1) oraz reduktazy HMG-Co-A, co skutkuje zwiększeniem produkcji atypowych kwasów żółciowych, alkoholi żółciowych oraz cholestanolu, co powoduje z kolei wystąpienie patologicznych konsekwencji choroby. Dostarczenie egzogennego zamiennika kwasu chenodeoksycholowego inhibuje CYP7A1 (za pośrednictwem receptora jądrowego, FXR) oraz reduktazę HMG-CoA, przywracając tym samym inhibicję sygnału zwrotnego.</p> <p>Główne działania farmakodynamiczne kwasu chenodeoksycholowego to:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zmniejszona produkcja cholesterolu: zmniejsza stężenie cholestanolu w surowicy (oddziaływanie na reduktazę HMG-CoA). 2. Zmniejszona produkcja cholestanolu: zmniejsza stężenie cholestanolu w surowicy (oddziaływanie na reduktazę HMG-CoA oraz CYP7A1). 3. Zmniejszona produkcja atypowych alkoholi żółciowych oraz kwasów żółciowych: poprzez przywrócenie inhibicji sprzężenia zwrotnego syntezy pierwotnych kwasów żółciowych (oddziaływanie na CYP7A1).
Podmiot odpowiedzialny	Leadiant GmbH, Niemcy
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/16/1110/001
Lek sierocy	od 16.12.2014 r.
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	10.04.2017 r.

Źródło: ChPL Chenodeoxycholic acid Lediand (dostęp 15.04.2024);

^Chenodeoxycholic acid Lediand znany był wcześniej pod nazwą Chenodeoxycholic acid Sigma-Tau (firma Sigma-Tau Pharmaceuticals przekształciła się w firmę Lediand Biosciences).

Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR Chenodeoxycholic acid Lediand znany był wcześniej pod nazwą Chenodeoxycholic acid Sigma-Tau. Jest lekiem sierocym od 2014 roku, dopuszczonym do obrotu w wyjątkowych okolicznościach. Chenodeoxycholic acid Lediand jest lekiem hybrydowym, oznacza to, że jest on podobny do leku referencyjnego zawierającego tę samą substancję czynną. Lekiem referencyjnym dla produktu Chenodeoxycholic acid Lediand jest Xenbilox. Xenbilox różni się jednak od leku Chenodeoxycholic acid Lediand tym, że jest zatwierdzony do innego zastosowania (rozpuszczanie cholesterolowych kamieni żółciowych) [opracowanie OT.4211.6.2021].

Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych (Committee for Orphan Medicinal Products, COMP) w dniu 22 czerwca 2017 roku (nr decyzji EMA/39662/2017 Rev. 1) zalecił utrzymanie statusu leku dla produktu leczniczego Chenodeoxycholic acid sigma-tau (obecnie nazwa produktu leczniczego to: Chenodeoxycholic acid Lediand). Oznacza to, że w ciągu 10 lat od jego dopuszczenia do obrotu na terenie UE nie można wprowadzać podobnych produktów w tym samym wskazaniu terapeutycznym [opracowanie OT.4211.6.2021].

CDCA jest lekiem tanim w produkcji i był na rynku od 1976 do co najmniej 2008 roku pod nazwą handlową Chenofalk stosowanym w leczeniu kamieni żółciowych. Produkt został wycofany z rynku w 2015 roku po nabyciu praw do preparatu Chenofalk przez firmę Sigma-Tau Pharmaceuticals (która później przekształciła się w firmę Lediand Biosciences). Produkt Chenofalk od 1999 r. był stosowany we wskazaniu „off label” do leczenia CTX, lek kosztował 0,28 EUR za kapsułkę, a cena rocznego leczenia wynosiła 308 EUR. W 2017 roku Europejska Agencja Leków zatwierdziła produkt CDCA Lediand do leczenia CTX, zatem firma wprowadziła produkt z powrotem na rynek i podniosła cenę do 153 300 EUR na pacjenta rocznie. Ponieważ firma Lediand uzyskała dla produktu oznaczenie leku sierocego, firma od kilkunastu lat ma wyłączność na rynku Unii Europejskiej [opracowanie OT.4211.6.2021].

W 2013 r. oceniano zasadność wydawania zgody na refundację sprowadzanego z zagranicy produktu leczniczego Xenbilox (kwas chenodeoksycholowy) kapsułki 250 mg, we wskazaniu żółtakowatość mózgowo-ścięgnista. Na podstawie raportu AOTMiT z 2013 r. nr AOTM-RK-431-19/2013, oszacowana cena za opakowanie wynosiła 3 327 - 3 913 PLN (na podstawie danych dotyczących importu docelowego za 2012 i 2013 rok). W 2017 roku firma Lediand zaprzestała sprzedaży leku Xenbilox.

Produkt Chenodeoxycholic acid - Lediand ma alternatywne zamienniki: Chenodiol i Chenodal (USA).⁷ Firma Lediand ma wyłączne prawo do komercyjnej produkcji kwasu chenodeoksycholowego CDCA w UE.

Odnaleziona cena produktu leczniczego Chenodal za opakowanie 100 tabletek po 250 mg wynosi ok. \$ 52 805⁸ (około 213 tys. PLN).

Polityka cenowa firmy Lediand w zakresie leczenia chorób rzadkich doprowadziła do szeregu decyzji podjętych przez krajowe organy ochrony konkurencji (*ang. national competition authorities, NCAs*). W latach 2021-2022 holenderskie, włoskie i hiszpańskie NCAs przyjęły decyzje stwierdzające, że Lediand nadużył swojej pozycji na rynku, poprzez pobieranie zawyżonej ceny leku na receptę Chenodeoxycholic Acid Lediand (CDCA) i nałożyły na firmę Lediand grzywnę (19,6 mln EUR w Holandii, 3,5 mln EUR we Włoszech, 10,25 mln EUR w Hiszpanii).

Krajowe NCAs ustaliły, że ceny CDCA stosowane przez Lediand były nadmiernie wygórowane oraz nieuczciwe. NCAs zbadały głównie kryteria jakościowe, takie jak: charakter produktu (CDCA-Lediand, produkt o statusie leku sierocego, jest równoważny poprzedniemu produktowi Lediand, Xenbilox, również opartemu na CDCA i stosowanemu poza wskazaniami w leczeniu CTX, który nie miał statusu leku sierocego); niskie inwestycje w badania i rozwój oraz niskie ryzyko handlowe związane z produktem Lediand. Co ważne, NCAs wzięły pod uwagę kontekst oznaczenia leku sierocego i pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (Lediand zarejestrował CDCA dla CTX, ale nie wprowadził żadnego innowacyjnego produktu, ponieważ produkt Lediand nie miał terapeutycznej wartości dodanej w porównaniu z poprzednimi lekami opartymi na CDCA). Krajowe organy ds. konkurencji stwierdziły, że nieuczciwość cen CDCA Lediand wynikała również z faktu, że cena ta była znacznie wyższa niż ceny Chenofalku i Xenbiloxu kilka lat wcześniej, mimo że były identyczne pod względem chemicznym.

⁷ Źródło: <https://go.drugbank.com/drugs/DB06777> - dostęp 19.04.2024 r.

⁸ Źródło: <https://www.drugs.com/price-guide/chenodal> - dostęp 19.04.2024 r.

Ustalono również, że Leadiant nałożył klauzulę wyłączności na jedyne autoryzowanego dostawcę aktywnego składnika farmaceutycznego, który był w stanie dostarczać CDCA w odpowiednich ilościach i jakości, uniemożliwiając tym samym pojawianie się technologii alternatywnych, zarówno przemysłowych, jak i w postaci leków recepturowych. Brak ograniczeń ze strony konkurencji i klientów, umożliwiło firmie Leadiant pobieranie lub utrzymywanie zawyżonych cen. W decyzjach wszystkich trzech NCAs cena pobierana przez firmę Leadiant na ich rynkach krajowych stanowi nadużycie pozycji dominującej. Ponadto w decyzji hiszpańskiego krajowego organu ochrony konkurencji NCA uznano, że umowy o wyłączności zawarte z dostawcą stanowią również nadużycie pozycji dominującej.⁹

Instytut Badawczy Amsterdam UMC (*ang. University Medical Centers*) w 2018 r. rozpoczął samodzielną produkcję tabletek CDCA, jednak po proteście ze strony Leadiant i kontroli przeprowadzonej przez Inspektorat ds. Opieki Zdrowotnej i Młodzieży (*nl. Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd, IGJ*) wstrzymano produkcję, ponieważ zakupiony przez szpital surowiec był zanieczyszczony. Produkcja została wznowiona na początku 2020 roku. Obecnie koszt produkcji tabletek wynosi około 30 tys. EUR na pacjenta rocznie. To mniej niż jedna ósma ceny, którą ustaliła firma Leadiant¹⁰.

⁹ źródło: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52024DC0036> (dostęp: 17.04.2024 r.)

¹⁰ źródło: <https://amsterdamumc.org/nl/vandaag/cdca-een-onwaarschijnlijke-prijsstijging.htm> (dostęp: 17.04.2024 r.)

4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 03.12.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2024 roku (nr: WS.4211.7.2024).

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od kwietnia 2024 roku przeszukano następujące źródła:

- Guidelines International Network (<https://g-i-n.net/>);
- Turning Research into Practice – TRIP (<https://www.tripdatabase.com/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk/guidance/>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk/>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>);
- National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- New Zealand Guidelines Group (<https://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group>);
- strony towarzystw naukowych.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej. Wykorzystano słowa kluczowe: *Cerebrotendinous xanthomatosis*, *Van Bogaert Scherer Epstein Disease*, *Leukodystrophy*.

W ramach przeszukiwania do niniejszego opracowania nie zidentyfikowano nowych wytycznych praktyki klinicznej.

Do opracowania OT.4211.6.2021 włączono trzy rekomendacje dotyczące leczenia CTX: niemieckie AWMF 2017, światowe OrphanAnesthesia 2019 (projekt Niemieckiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii) oraz GLIA (Global Leukodystrophy Initiative) 2016.

W ramach prac analitycznych związanych z przygotowaniem opracowania nr WS.4211.7.2024 zidentyfikowano jedną aktualizację do wytycznych AWMF 2017. Wytyczne AWMF 2022 dotyczą dystrofii i dziedzicznych leukencefalopatii u dorosłych, a treść dotycząca zaleceń w przypadku ksantomatozy (żółtakowości) mózgowo-ścięgnowej nie zmieniła się (stosowanie kwasu chenodeoksycholowego jest wymieniane jako jedyna opcja terapeutyczna w analizowanym wskazaniu). Dodatkowo odnaleziono dwie wytyczne kliniczne: opinie ekspertów na temat diagnozowania, leczenia i postępowania z pacjentami z CTX (Stelten 2021) oraz Ataxia UK 2016 (zaktualizowane w 2019 r.) dotyczące diagnostyki i leczenia postępujących ataksji.

Wszystkie wytyczne wskazują na stosowanie kwasu chenodeoksycholowego w leczeniu żółtakowości mózgowo-ścięgnowej. Dodatkowo rekomendacje światowe wyróżniały także inhibitory reduktazy HMG-CoA (np. statyny) (GLIA 2016). Wytyczne Stelten 2021 wskazują na możliwość leczenia CDCA w połączeniu z inhibitorami reduktazy HMG-CoA (78% konsensusu) oraz LDL-aferezą (71% konsensusu), przy czym pozycjonują je poniżej monoterapii CDCA (100% konsensusu).

5. Wskazanie dowodów naukowych

5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego z kwietnia 2024 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kwasu chenodeoksycholowego u pacjentów z żółtaczkością mózgowo-ścięgieną. Wyszukiwanie przeprowadzono 2 grudnia 2024 r. w trzech głównych bazach informacji medycznych: MEDLINE (via PubMed), EMBASE (via Ovid) oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 08.04.2024 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu nr: WS.4211.7.2024. Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 10.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 2. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	pacjenci z żółtaczkością mózgowo-ścięgieną	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
Interwencja (I)	kwas chenodeoksycholowy	
Komparator (C)	dowolny	
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, m.in. dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	<p>W pierwszej kolejności włączano dowody naukowe z najwyższego poziomu wiarygodności, zgodnie z wytycznymi Agencji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy), • eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją, • eksperymentalne badania kliniczne bez randomizacji, • prospektywne badania obserwacyjne; • badania retrospektywne; • serie i opisy przypadków. 	<p>Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym: badania na zwierzętach, badania na liniach komórkowych, opisy przypadków, analizy ekonomiczne, badania kliniczne I fazy, prace poglądowe, przeglądy niesystematyczne opublikowane jako artykuły, listy do redakcji</p> <p>W przypadku serii i opisów przypadków włączano badania zawierające powyżej 10 pacjentów.</p>
Inne	<p>publikacje dostępne w pełnym tekście,</p> <p>publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim</p>	<p>Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania dostępne jedynie w postaci abstraktów/posterów konferencyjnych; • badania opublikowane jedynie w postaci protokołów z badań (opisujące wyłącznie metodykę badania).

5.2. Wyniki przeglądu systematycznego Agencji

5.2.1. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono trzy nowe publikacje:

- **Camelo-Filho 2024** – przegląd systematyczny, którego celem było przeanalizowanie częstości występowania, objawów klinicznych oraz opcji terapeutycznych polineuropatii wśród pacjentów z CTX. Do przeglądu włączono badania z udziałem pacjentów, u których zdiagnozowano CTX i u których rozwinęła się neuropatia obwodowa. Nie zastosowano ograniczeń dotyczących wieku, wcześniejszych chorób, płci lub pochodzenia etnicznego.
- **Yilmaz 2024** – badanie retrospektywne przeprowadzone wśród 12 pacjentów w Turcji z potwierdzoną w badaniach genetycznych CTX, u których stosowano CDCA. Populacja dorosłych stosowała CDCA w dawce 750 mg/dzień. W populacji pediatrycznej leczenie rozpoczynano od dawki 5 mg/kg/dzień i zwiększano do 15 mg/kg/dzień. W okresie badania pacjenci nie przyjmowali innych produktów leczniczych poza CDCA. Do badania włączono pacjentów z CTX w wieku od 7 do 32 lat, u których stwierdzono kliniczne objawy CTX i u których ostatecznie postawiono diagnozę w wyniku analizy genów.

Z badania zostały wykluczone kobiety w ciąży, a także osoby niespełniające powyższych kryteriów włączenia.

- **Salardaine 2024** - retrospektywna analiza kart pacjentów z CTX (CTX potwierdzona za pomocą badań genetycznych) z dwóch ośrodków z Francji, którego celem był opis zaburzeń poznawczych wśród pacjentów z CTX.

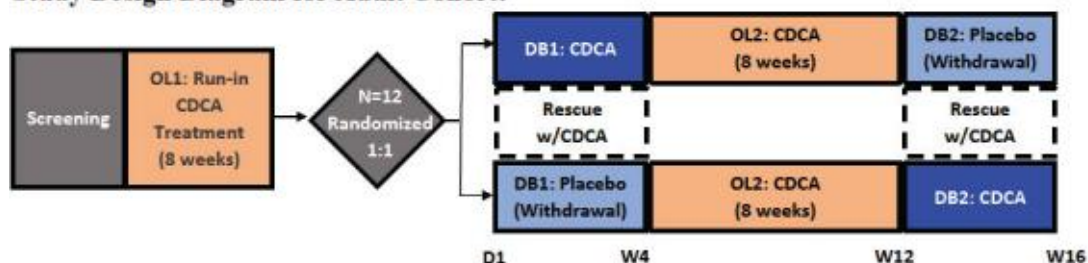
W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono abstrakt konferencyjny DeBarber 2024 przedstawiający wyniki randomizowanego **badani RESTORE**. Opis badania oraz jego wyniki zostały następnie odszukane na stronie *clinicaltrials.gov* i włączone do analizy Agencji. Badanie RESTORE jest badaniem trzeciej fazy wykonanym w celu oceny działania CDCA u dorosłych i dzieci z CTX. Badanie zostało przeprowadzone w dwóch kohortach:

- w populacji dorosłych: RCT trzeciej fazy, podwójnie zaślepienie, w układzie naprzemiennym wśród pacjentów ≥ 16 r.ż.
- w populacji pediatrycznej: badanie otwarte (*open-label dose titration study*) wśród pacjentów w wieku ≥ 1 miesiąca życia oraz < 16 r.ż.

Schemat badań w obu kohortach oraz charakterystykę badania przedstawiono poniżej (Tabela 3, Rycina 1) (*clinicaltrials.gov*).

Rycina 1. Schemat badania RESTORE w populacji dorosłych oraz populacji pediatrycznej na podstawie protokołu badania (*clinicaltrials.gov*)

Study Design Diagram for Adult Cohort:



CDCA = chenodeoxycholic acid; D = day; DB1 = double-blind period 1; DB2 = double-blind period 2; OL1 = open-label period 1; OL2 = open-label period 2; W = Week.

Note 1: Patients will be contacted (via telephone call) 30 (± 7) days after the last dose of study medication to ascertain patient safety.

Note 2: Patients randomized to placebo will receive blinded CDCA rescue if biochemical criteria are triggered and open-label CDCA if new or worsening CTX-related symptoms trigger rescue during DB1 or DB2. Patients randomized to CDCA will continue to receive blinded CDCA rescue if triggered by biochemical criteria and will receive open-label CDCA rescue if new or worsening CTX-related symptoms are present.

Study Design Diagram for Pediatric Cohort:



D = day; W = Week.

Tabela 3. Charakterystyka badania RESTORE (*clinicaltrials.gov*)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe	Ograniczenia
RESTORE Kraj: Stany Zjednoczone (9 ośrodków),	<u>Typ badania:</u> <ul style="list-style-type: none"> • RCT podwójnie zaślepienie (DB) w układzie naprzemiennym 	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 1 miesiąca życia, • kliniczna diagnoza CTX z potwierdzeniem biochemicznym. <u>Kryteria wykluczenia:</u>	<u>Pierwszorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana stężenia 23S-pentolu w moczu podczas dwóch okresów DB 	<ul style="list-style-type: none"> • wyniki nie zostały opublikowane w recenzowanym czasopiśmie (metodyka badania oraz wyniki opracowano na

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe	Ograniczenia
Brazylia (3 ośrodki) Źródło finansowania: Mirum Pharmaceuticals, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> Jednoramienne badanie otwarte (OL), <i>dose-titration</i> <p>Interwencja: CDCA 250 mg TID (populacja dorosłych), CDCA w dawce zależnej od wagi (<i>weight-based dose</i>) TID (populacja pediatryczna)</p> <p>Komparator: placebo</p> <p>Leczenie ratunkowe: CDCA 250 mg TID</p> <p>Czas obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> populacja dorosłych: 16 tygodni populacja pediatryczna: 24 tygodnie 	<ul style="list-style-type: none"> badania genetycznie niepotwierdzające CTX, zaburzenia wchłaniania lub stan zapalny przewodu pokarmowego, udokumentowana historia niewydolności serca, leczenie lekami wpływającymi na wchłanianie kwasów żółciowych, leczeni lekami zawierającymi kwas cholowy, ciąża, planowanie zajścia w ciążę w trakcie badania lub karmienie piersią, pozytywny wynik badania w kierunku HIV lub markerów wskazujących na ostre lub przewlekłe zakażenie WZW typu B lub WZW typu C. <p>Liczba pacjentów: populacja dorosłych: 13 (6 pacjentów w sekwencji AB oraz 7 pacjentów w sekwencji BA) populacja pediatryczna: 5</p> <p>Utrata pacjentów z badania: populacja dorosłych: n=0 populacja pediatryczna: n=1</p> <p>Wiek [średnia (SD)]: pacjenci w sekwencji AB: 43 (7,4) lata pacjenci w sekwencji BA: 38,6 (11,73) lat populacja pediatryczna: 8,2 (3,96) lat</p> <p>Płeć: pacjenci w sekwencji AB: F- 16,7%, M - 83,3%, pacjenci w sekwencji BA: F - 57,1%, M - 42,9% populacja pediatryczna: F - 100%</p>	<p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana stężenia cholestanolu w osoczu podczas dwóch okresów DB, zmiana stężenia 7αC4 w osoczu podczas dwóch okresów DB, odsetek uczestników, którzy otrzymali leczenie ratunkowe podczas dwóch okresów DB 	<p>podstawie clinicaltrials.gov);</p> <ul style="list-style-type: none"> mała liczebność populacji; większość punktów końcowych odnosi się jedynie do parametrów biochemicznych oznaczanych w moczu i osoczu; krótki okres obserwacji; brak informacji o przyczynach konieczności rozpoczęcia leczenia ratunkowego; badanie sponsorowane przez Mirum Pharmaceuticals, Inc.;

Wykaz skrótów: CDCA, kwas chenodeoksycholowy (ang. *chenodeoxycholic acid*); CTX, ksantomatoza mózgowo-rdzeniowa (ang. *cerebrotendinous xanthomatosis*); DB, podwójnie zaślepienie (ang. *double blind*); F, płeć żeńska; M, płeć męska; OL, badanie otwarte (ang. *open label*); RCT; badanie kliniczne z randomizacją; TID, trzy razy dziennie (łac. *ter in die*); SD, odchylenie standardowe; sekwencja AB, sekwencja DB1:CDCA, OL2: CDCA, DB2: placebo; sekwencja BA, sekwencja DB1: placebo, OL2: CDCA, DB2:CDCA; WZW, wirusowe zapalenie wątroby.

5.2.2. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa

5.2.2.1. RCT

Badanie randomizowane RESTORE

Ocenę skuteczności w badaniu ograniczono do surogatowych punktów końcowych (parametry biochemiczne z krwi i/lub moczu) oraz konieczności zastosowania leczenia ratunkowego CDCA. Wyniki przedstawiono w Tabeli 4 i Tabeli 5.

Wykazano istotne statystycznie różnice między CDCA TID vs. placebo TID w zakresie:

- zmiany stężenia 23S-pentolu w moczu (MD=-3,06; 95% CI: od -3,794 do -2,331; p= <0,0001),
- zmiany stężenia cholestanolu w osoczu (MD=-1,02; 95% CI: od -1,640 do -0,399; p=0,0083),
- zmiany stężenia 7αC4 w osoczu (MD=-3,70; 95% CI: od -4,193 do -3,207; p=<0,0001).

Tabela 4. Zmiana parametrów biochemicznych u pacjentów z CTX w badaniu RESTORE (*clinicaltrials.gov*)

Ramię	CDCA TID	Placebo TID
Całkowita liczba uczestników	13	13
Skumulowane parametry wyjściowe DB		
Stężenie 23S-pentolu w moczu, średnia (SD) [log naturalny ng/ml]	7,18(0,797)	6,96(1,076)
Stężenie cholestanolu w osoczu, średnia (SD) [log naturalny ng/ml]	1,13(0,791)	1,14(0,534)

Ramię	CDCA TID	Placebo TID
Stężenie 7αC4 w osoczu, średnia (SD) [log naturalny ng/ml]	4,02(0,519)	4,00(0,526)
Skumulowane wyniki z ostatniej obserwacji DB		
Stężenie 23S-pentolu w moczu, średnia (SD) [log naturalny ng/ml]	7,45(0,675)	10,34(0,788)
Stężenie cholestanolu w osoczu, średnia (SD) [log naturalny ng/ml]	1,10(0,728)	1,88(0)
Stężenie 7αC4 w osoczu, średnia (SD) [log naturalny ng/ml]	3,97(0,572)	7,60(0,511)
Różnica z obserwacji skumulowanych		
Stężenie 23S-pentolu w moczu, średnia (SD) [log naturalny ng/ml]	0,20(0,732)	3,38(1,111)
Stężenie cholestanolu w osoczu, średnia (SD) [log naturalny ng/ml]	-0,12(0,542)	0,75(0,865)
Stężenie 7αC4 w osoczu, średnia (SD) [log naturalny ng/ml]	-0,08(0,717)	3,60(0,742)

Wykaz skrótów: CDCA, kwas chenodeoksycholowy (ang. *chenodeoxycholic acid*); DB, podwójnie zaślepienie (ang. *double blind*); TID, trzy razy dziennie (łac. *ter in die*); SD, odchylenie standardowe.

Tabela 5. Liczba uczestników, którzy otrzymali leczenie ratujące w okresie dwóch DB w badaniu RESTORE (clinicaltrials.gov)

Ramię	CDCA TID	Placebo TID
Całkowita liczba uczestników	13	13
Pierwszy okres DB (<i>Double Blind Period 1</i>)		
Liczba uczestników	6	7
Liczba uczestników, którzy otrzymali leczenie ratujące	0	2
Drugi okres DB (<i>Double Blind Period 2</i>)		
Liczba uczestników	7	6
Liczba uczestników, którzy otrzymali leczenie ratujące	1	6
Wartości skumulowane		
Liczba uczestników	13	13
Liczba uczestników, którzy otrzymali leczenie ratujące	1	8

Wykaz skrótów: CDCA, kwas chenodeoksycholowy (ang. *chenodeoxycholic acid*); DB, podwójnie zaślepienie (ang. *double blind*); TID, trzy razy dziennie (łac. *ter in die*).

Bezpieczeństwo:

Wyniki w zakresie wybranych zdarzeń niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 6).

Tabela 6. Bezpieczeństwo CDCA wśród pacjentów z CTX określone w badaniu RESTORE (clinicaltrials.gov)

Zdarzenia niepożądane	CDCA	Placebo	Populacja pediatria
Śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny	0/13 (0,00%)	0/13 (0,00%)	0/5 (0,00%)
Ciężkie zdarzenia niepożądane			
Ogółem	0/13 (0,00%)	1/13 (7,69%)	0/5 (0,00%)
Zaburzenia chodu	0/13 (0,00%)	1/13 (7,69%)	0/5 (0,00%)
Pozostałe zdarzenia niepożądane			
Ogółem	13/13 (100,00%)	13/13 (100,00%)	5/5 (100,00%)
Biegunka	0/13 (0,00%)	1/13 (7,69%)	1/5 (20,00%)
Zaparcia	0/13 (0,00%)	2/13 (15,38%)	0/5 (0,00%)
Zapalenie żołądka i jelit	0/13 (0,00%)	0/13 (0,00%)	1/5 (20,00%)
Dyspepsja	1/13 (7,69%)	0/13 (0,00%)	0/5 (0,00%)
Zmęczenie	1/13 (7,69%)	1/13 (7,69%)	0/5 (0,00%)
Zaburzenia chodu	0/13 (0,00%)	2/13 (15,38%)	0/5 (0,00%)
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	0/13 (0,00%)	0/13 (0,00%)	1/5 (20,00%)
Zwiększenie aktywności aminotransferaz	0/13 (0,00%)	0/13 (0,00%)	1/5 (20,00%)
Zwiększenie stężenia bilirubiny	0/13 (0,00%)	1/13 (7,69%)	1/5 (20,00%)
Nieprawidłowy elektroencefalogram	1/13 (7,69%)	0/13 (0,00%)	0/5 (0,00%)
Nieprawidłowy wynik <i>tandem gait test</i>	0/13 (0,00%)	1/13 (7,69%)	0/5 (0,00%)
Ból głowy	1/13 (7,69%)	0/13 (0,00%)	0/5 (0,00%)

Drżenie	1/13 (7,69%)	1/13 (7,69%)	0/5 (0,00%)
Ataksja	1/13 (7,69%)	1/13 (7,69%)	0/5 (0,00%)
Zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego	1/13 (7,69%)	0/13 (0,00%)	1/5 (20,00%)
Zaburzenia uwagi	1/13 (7,69%)	0/13 (0,00%)	0/5 (0,00%)
Dysuria	1/13 (7,69%)	0/13 (0,00%)	0/5 (0,00%)
Nadciśnienie	1/13 (7,69%)	0/13 (0,00%)	0/5 (0,00%)

Wykaz skrótów: CDCA, kwas chenodeoksycholowy (ang. *chenodeoxycholic acid*).

5.2.2.2. Badania retrospektywne (jednoramienne)

Publikacja Yilmaz 2024

Do badania włączono 12 pacjentów z CTX z pięciu różnych rodzin. Mediana wieku w momencie diagnozy wynosiła 16,5 lat (od 7. do 32 r.ż.), przy czym w populacji pediatrycznej wynosiła 13,5 lat (od 7. do 15 r.ż.), natomiast w populacji pacjentów dorosłych wyniosła 23,5 lat (od 18 do 32 r.ż.). Kobiety stanowiły 58,3% badanej populacji (7/12 pacjentów). Mediana wieku w momencie rozpoczęcia leczenia za pomocą CDCA wynosiła 13 lat (od 8. do 16 r.ż.) w populacji pediatrycznej oraz 24 lata (od 19 do 33 r.ż.) w populacji dorosłych. Mediana czasu trwania leczenia wynosił dziewięć miesięcy (od 4. do 17 miesięcy) w populacji pediatrycznej oraz siedem miesięcy (od 4. do 29 miesięcy) w populacji dorosłych. W badaniu wykazano istotne statystycznie zmniejszenie stężenia cholestanolu w trakcie leczenia za pomocą CDCA do stężenia mieszczącego się w prawidłowym zakresie (0–6 µg/ml), zarówno w populacji pediatrycznej jak i dorosłych. Wyniki w zakresie stężenia cholestanolu w osoczu przed rozpoczęciem leczenia oraz po leczeniu za pomocą CDCA przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Wyniki w zakresie stężenia cholestanolu w osoczu pacjentów z CTX przed i po leczeniu za pomocą CDCA (Yilmaz 2024)

	Stężenie cholestanolu w momencie diagnozy [µg/ml]	Stężenie cholestanolu podczas ostatniego pomiaru w trakcie leczenia [µg/ml]	p value
Populacja pediatryczna	25,16 (21,93–28,96)	2,72 (2,08–12,6)	0,043
Populacja dorosłych	29,83 (18,2–74,04)	4,9 (2,91–11)	0,043
Ogółem	25,29 (18,2–74,04)	3,63 (2,08–12,6)	0,005

Wykazano istotny statystycznie wzrost w zakresie mediany masy ciała w populacji pediatrycznej. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic przed leczeniem i po leczeniu za pomocą CDCA w zakresie pozostałych parametrów antropometrycznych (BMI, wskaźnik odchylenia standardowego masy ciała, wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu, wskaźnik odchylenia standardowego BMI SDS) w populacji pediatrycznej. Wyniki w zakresie istotności statystycznej różnicy w zakresie mediany wzrostu są niespójne (w zależności od miejsca w publikacji wyniki są przedstawione jako nieistotne bądź istotne statystycznie).

Drżenie rąk (w parkinsonizmie) występowało u 4/6 pacjentów pediatrycznych oraz 6/6 pacjentów dorosłych. W wyniku leczenia za pomocą CDCA zaobserwowano pełne wyzdrowienie w tym zakresie u pięciu pacjentów, częściowe wyzdrowienie u trzech pacjentów oraz progresję u dwóch pacjentów.

Wysypka rumieniowata (ang. *malar rash*) występowała u 4/6 pacjentów pediatrycznych oraz 5/6 pacjentów dorosłych. W wyniku leczenia za pomocą CDCA zaobserwowano pełne wyzdrowienie w tym zakresie u dwóch pacjentów, częściowe wyzdrowienie u dwóch pacjentów, stabilizację u trzech pacjentów oraz progresję u dwóch pacjentów.

Ataksja i niedowład spastyczny występowały u 3/6 pacjentów pediatrycznych oraz 5/6 pacjentów dorosłych. W wyniku leczenia za pomocą CDCA zaobserwowano częściowe wyzdrowienie w zakresie ataksji u dwóch pacjentów, stabilizację u jednego pacjenta oraz progresję u trzech pacjentów. W przypadku niedowładu spastycznego zaobserwowano częściowe wyzdrowienie u dwóch pacjentów, stabilizację u trzech pacjentów oraz progresję u jednego pacjenta.

Drżenie tułowia (ang. *truncal titubation*; w parkinsonizmie) występowało u 1 pacjenta pediatrycznego, u którego zaobserwowano częściowe wyzdrowienie w wyniku leczenia za pomocą CDCA.

Objawy neurologiczne nasiliły się u dwóch pacjentów, którzy odmówili leczenia oraz u jednego pacjenta, który był najstarszy spośród włączonych do badania.

U trzech spośród 12 pacjentów odnotowano wzrost aktywności AST i ALT w trakcie leczenia za pomocą CDCA. U tych pacjentów zmniejszono dawkę CDCA z 15 mg/kg/dzień do 10 mg/kg/dzień.

Wyniki dla poszczególnych pacjentów przedstawiono poniżej (Rycina 2).

Rycina 2. Dane dotyczące leczenia za pomocą CDCA oraz jego wyniki dla poszczególnych pacjentów z CTX (Yilmaz 2024)

Patient No.	Family I				Family II			Family III		Family IV		Family V
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Age of initiation of CDCA therapy (year)	15	8	N/A	N/A	19	19	16	13	8	28	24	33
Duration of CDCA therapy (month)	17	17	N/A	N/A	4	4	4	9	9	7	7	29
Alterations in cholestanol levels												
Cholestanol level at diagnosis (µg/ml)	21,93	25,84	24,74	23,37	18,2	20,36	28,96	27,78	24,47	34,92	56,24	74,04
Cholestanol level under therapy (µg/ml)	2,72 17thmth	2,08 17thmth	N/A	N/A	9,84 4th mth	11 4thmth	12,6 4th mth	3,52 8th mth	2,08 8th mth	3,74 6th mth	2,91 6th mth	4,9 19thmth
Changes in clinical findings with CDCA treatment												
Full recovery	HT MRsh	∅	∅	∅	∅	∅	∅	HT	∅	HT, MRsh	HT	Dia HT
Partial recovery	∅	∅	∅	∅	HT	HT	HT	TT, SP, Atx, MRsh	∅	∅	Atx, SP, MRsh	∅
Stabilization	ID	∅	∅	∅	SP, PN, ID, MRsh	SP, PN, ID, SD, MRsh	SP, Atx, ID, MRsh	∅	∅	∅	ID, PN	PN
Progression	∅	∅	HT, SD, Atx, ID, PN, MRsh	HT, Atx, ID, PN, MRsh	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	TX, Atx, SP, ID, SD

(continued on next page)

Patient No.	Family I				Family II			Family III		Family IV		Family V
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Adverse Events												
AST (U/L) increase	∅	+ (62)	∅	∅	∅	∅	∅	+ (88)	∅	∅	+ (63)	∅
Treatment time		12thmth						8thmth			5th mth	
ALT (U/L) increase	∅	+ (57)	∅	∅	∅	∅	∅	+ (392)	∅	∅	+ (144)	∅
Treatment time		12thmth						8thmth			5thmth	
Changes in antropometric measurements with CDCA treatment												
BW (kg)	41,5	19,9	49,8	47,3	44	43,7	42,5	40,6	20,6	54,7	51,8	59
SDS- initial	-2,52	-2,02	-2,85	-1,82	-2,61	-2,68	-2,31	-0,87	-1,07	-0,55	-2,52	-2,52
BW (kg)	46,3	22,5	N/A	N/A	45,6	44,7	43,9	46,6	25,2	61	58	61
SDS-under therapy	-1,73	-2,06			-2,27	-2,46	-2,12	-0,68	-0,78	0,44	-1,61	-1,21
Height (cm)	160	118,5	168,5	164	150,5	150	151	151	118	152	169	163
SDS-initial	-0,35	-2,02	-1,25	-1,09	-2,15	-2,23	-1,89	-0,68	-1,16	-1,89	-1,17	-2,14
Height (cm)	161	125	N/A	N/A	153	151	153,5	151,5	126,5	152	169	163
SDS-under therapy	-0,26	-1,74			-1,72	-2,06	-1,52	-1,26	-0,96	-1,89	-1,17	-2,14
BMI (kg/m ²)	16,2	14,2	17,5	17,6	19,4	19,4	18,6	17,8	14,8	23,7	18,1	22,2
SDS-initial	-2,7	-1,5	-2,65	-1,6	-1,34	-1,34	-1,17	-0,64	-0,58	0,81	-2,27	-0,32
BMI (kg/m ²)	16,7	14,4	N/A	N/A	19,5	19,6	18,6	20,3	15,7	26,8	20,3	23
SDS-under therapy	-2,64	-1,49			-1,3	-1,22	-1,29	0,02	-0,31	1,83	-1,12	-0,05

CTX; Cerebrotendinous xanthomatosis, SDS; standard deviation score, BMI; body mass index, BW; body weight, N/A; Not assessed, CDCA; chenodeoxycholic acid, AST; aspartate aminotransferase, ALT; alanine aminotransferase, HT; hand tremor, MRsh; malar rash, TT; truncal titubation, SP; spastic paraparesis, Atx; ataxia, Ctc; cataract, ID; intellectual disability, SD; speech disorders, PN; polyneuropathy, TX; tendon xanthomas, Dia; diarrhea, mth; month.

Publikacja Salardaine 2024

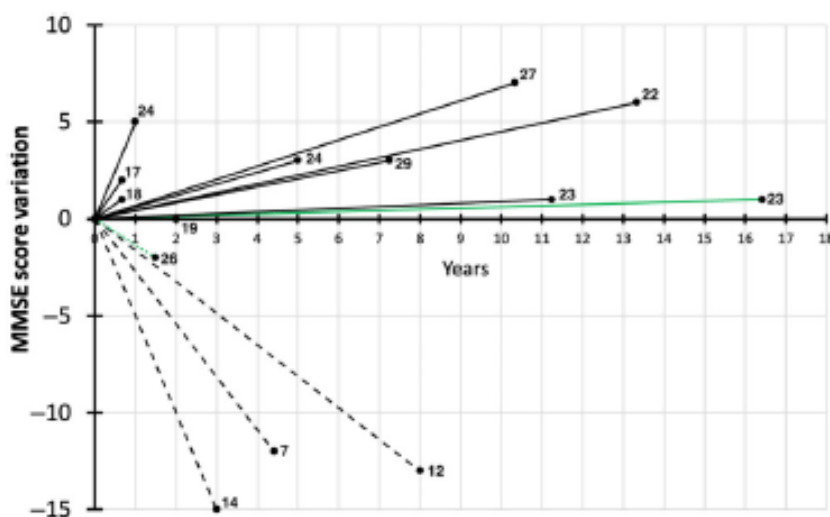
Do badania włączono 27 pacjentów, w tym 9. pacjentów pediatrycznych oraz 18 pacjentów dorosłych. Średni wiek pacjentów podczas pierwszej oceny funkcji poznawczych (ang. *cognitive evaluation*) wynosił 27 lat ($\pm 16,7$ lat, zakres od 2,6 do 59,3), natomiast średni czas przyjmowania CDCA wynosił 1,1 roku ($\pm 3,4$ lat, zakres od 6 lat przed i 13 lat po pierwszej ocenie poznawczej). Pierwsza ocena poznawcza została przeprowadzona przed lub w trakcie pierwszego roku leczenia za pomocą CDCA wśród 21 z 27 pacjentów.

W populacji dorosłych u trzech pacjentów zdiagnozowano demencję w okresie obserwacji. Każdy z tych pacjentów został zdiagnozowany i rozpoczął leczenie z powodu CTX po 50. roku życia. Objawy wystąpiły u nich między ósmym a 42. rokiem życia. Średni czas trwania choroby w momencie rozpoczęcia leczenia za pomocą CDCA wynosił u tych pacjentów 22,7 roku. Należy zauważyć, że pacjenci z zaburzeniami poznawczymi, którzy

nie doświadczali pogorszenia funkcji poznawczych ani atrofii mózgu po 50. roku życia, zaczęli przyjmować CDCA w wieku około 30 lat, a zatem znacznie wcześniej niż trzech pacjentów, którzy doświadczali demencji. Autorzy publikacji sugerują, że wczesne leczenie za pomocą CDCA, nawet rozpoczęte w wieku dorosłym, może pomóc w zapobieganiu lub ograniczaniu pogorszenia funkcji poznawczych pacjentów z CTX.

Czternastu pacjentów miało wykonane przynajmniej dwa pomiary MMSE (krótka skala oceny stanu psychicznego, ang. Mini-Mental State Evaluation) podczas okresu obserwacji. Szczegółowe wyniki przedstawiono na rycinie poniżej (Rycina 3). U trzech pacjentów (3/14), u których zdiagnozowano demencję, wynik MMSE spadł o ponad 10 punktów między pierwszą a ostatnią oceną (szara przerywana linia na rycinie). U jednego pacjenta wynik MMSE spadł o dwa punkty w ciągu 18 miesięcy (zielona przerywana linia na rycinie). W przypadku pozostałych dziesięciu pacjentów nie zaobserwowano spadku wyniku MMSE (dla czterech pacjentów okres obserwacji wynosił ponad 10 lat) (linie ciągłe na rycinie). W przypadku trzech pacjentów wynik MMSE wzrósł co najmniej o pięć punktów w okresie obserwacji. Tylko dwóch pacjentów z 14 przyjmowało CDCA dłużej niż rok w trakcie pierwszej oceny MMSE (zielone linie na rycinie). Wszyscy pacjenci byli leczeni za pomocą CDCA dłużej niż rok w trakcie ostatniego pomiaru MMSE.

Rycina 3. Zmiana wyniku MMSE u pacjentów z CTX (Camelo-Filho 2024)



5.2.2.3. Analiza dodatkowa

Publikacja Camelo-Filho 2024

Do przeglądu systematycznego włączono 36 publikacji (w zakresie wszystkich analizowanych zagadnień, a nie opcji terapeutycznych), wyniki przeglądu przedstawiono w formie opisowej. W publikacji uwzględniono wyniki dotyczące leczenia za pomocą CDCA, a także inhibitorów HMG-CoA. Leczenie za pomocą CDCA wykazało potencjał w poprawie parametrów przewodnictwa nerwowego, chociaż odpowiedź była zmienna i zależna od czasu interwencji. Badanie wykazało, że wczesne rozpoczęcie leczenia za pomocą CDCA może znacznie poprawić rokowanie, zwłaszcza jeśli terapia rozpocznie się przed wystąpieniem znaczących objawów neurologicznych. Wyniki w zakresie leczenia za pomocą inhibitorów HMG-CoA są niespójne.

5.2.2.4. Podsumowanie wyników analiz klinicznych poprzednich opracowań analitycznych Agencji

Podsumowanie wyników analizy klinicznej opracowania nr: OT.4211.6.2021

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 badania kohortowe, retrospektywne. Badanie CDCA-STUK-15-001 – NL study z ośrodka w Holandii oraz badanie towarzyszące CDCA-STRCH-CR-14-001 - IT study z ośrodka we Włoszech (publikacja Verrips 2020). Badania dotyczyły oceny skuteczności

i bezpieczeństwa kwasu chenodeoksycholowego (CDCA) u pacjentów z żółtakowością (ksantomatoza) mózgowo-ścięgnistą (CTX).

W ramach analizy klinicznej uwzględniono również dodatkowe informacje odnalezione na podstawie danych rejestracyjnych z EPAR Chenodeoxycholic acid sigma-tau.

Skuteczność i bezpieczeństwo badano w dwóch badaniach retrospektywnych w dwóch ośrodkach w Europie. Średni wiek populacji pacjentów w badaniu głównym był młodszy i wynosił 25,8 lat w porównaniu do populacji badanej w badaniu towarzyszącym, gdzie wynosił 35 lat, co odzwierciedlało również poziom niepełnosprawności obecnej w obu grupach przed rozpoczęciem leczenia, przy czym w badaniu towarzyszącym odnotowano wyższy wynik punktowy niepełnosprawności w momencie rozpoczęcia badania.

W badaniu głównym CDCA-STUK-15-001 leczenie pacjentów z CTX kwasem chenodeoksycholowym 750–1000 mg/dzień u dorosłych lub 5–15 mg/kg mc. na dobę u niemowląt i dzieci wiązało się ze statystycznie istotnym zmniejszeniem średniego stężenia cholestanolu w surowicy od momentu rozpoczęcia badania do czasu rozpoczęcia badania w ogólnej populacji oraz w dwóch podgrupach pacjentów w wieku < 21 lat lub ≤ 21 lat w momencie leczenia po raz pierwszy. Stwierdzono zmniejszenie stężenia alkoholu żółciowego w moczu. Neurologiczne punktowe skale niepełnosprawności (Rankin i EDSS) uległy stabilizacji lub stwierdzono poprawę wyniku do czasu aktualnej wizyty klinicznej odpowiednio u 84,6% i 76,9% pacjentów. Średnie wyniki punktowe w skalach Rankin i EDSS pokazały bardzo niewielki wzrost (pogorszenie) od momentu rozpoczęcia badania klinicznego do aktualnej wizyty klinicznej, rzędu $0,08 \pm 0,74$ i $0,27 \pm 1,24$ w ogólnej populacji, a wzrost ten nie był istotny statystycznie. Nastąpiła istotna statystycznie ($p = 0,04$) poprawa (spadek) rzędu $-0,31 \pm 0,48$ w średnim wyniku punktowym w skali Rankin dla podgrupy wiekowej < 21 lat. U większości pacjentów w trakcie badania objawy podmiotowe i przedmiotowe choroby ustąpiły lub stwierdzono poprawę lub stabilizację. Biegunka ustąpiła u 100% (23/23 pacjentów) pacjentów, u których występował ten objaw w momencie rozpoczęcia badania. Stwierdzono ustąpienie, poprawę lub stabilizację u 88,9% (16/18) pacjentów z zaburzeniami poznawczymi. Padaczka ustąpiła u 100% (3/3 pacjentów), a polineuropatia uległa stabilizacji lub poprawie u 100% (11/11) pacjentów. Zaburzenia piramidowe uległy poprawie lub stabilizacji u 60% (10/15), a zaburzenia dotyczące mózdzku u 88,7% (12/14) pacjentów. Upośledzenie psychiczne ustąpiło, uległo poprawie lub stabilizacji u 85,7% (6/7) pacjentów. Nie stwierdzono jednak reakcji na leczenie w odniesieniu do objawów parkinsonowskich, rzadkich manifestacji/przejawów choroby, które wystąpiły zaledwie u 2 pacjentów w trakcie badania.

W badaniu towarzyszącym CDCA-STRCH-CR-14-001 leczenie pacjentów chorujących na CTX kwasem chenodeoksycholowym w dawce 750 mg/dobę, z medianą czasu podawania rzędu 5,75 lat, wiązało się ze statystycznie istotnym zmniejszeniem średniego stężenia cholestanolu w surowicy od momentu rozpoczęcia badania do jakiegokolwiek wizyty po rozpoczęciu badania. Średnie poziomy 7α -hydroksy-4-cholesten-3-onu uległy istotnemu zmniejszeniu od momentu rozpoczęcia badania do czasu wizyt 1 i 2 po rozpoczęciu badania. Stężenie witaminy D i PTH zmniejszyło się od momentu rozpoczęcia badania do obu wizyt po zakończeniu leczenia, a średnie stężenie pirogronianu zmniejszyło się od momentu rozpoczęcia badania do pierwszej wizyty po zakończeniu leczenia. Wyniki w skali Rankin i EDSS pozostały stabilne odpowiednio u 61,5% i 50% pacjentów, jednak nie stwierdzono ogólnego pogorszenia średniego wyniku punktowego od momentu rozpoczęcia badania. Zwiększenie gęstości mineralnej kości (wynik punktowy Z) obserwowano w odcinku lędźwiowym kręgosłupa po obu wizytach po zakończeniu leczenia oraz w całym stawie biodrowym w okresie po zakończeniu leczenia na wizycie 2 po zakończeniu leczenia. Objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby pozostały stabilne u większości pacjentów. Biegunka uległa poprawie lub ustąpiła u 64,3% pacjentów, u których występował ten objaw w momencie rozpoczęcia badania.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono dodatkowo 10 publikacji (Brass 2020, Duell 2018, Stelten 2018, Stelten 2017, Ginanneschi 2013, Yahalom 2013, Pilo-de-la-Fuente 2011, Dotti 1991, Waterreus 1987, Berginger 1984) dotyczących leczenia kwasem chenodeoksycholowym we wskazaniu ksantomatozy mózgowo-ścięgnistej, do których włączono: od 10 do 77 pacjentów, w wieku od 10 dni do 71 lat. CDCA zwykle podawano w dawce 750 mg / dobę co jest zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem. W 3 badaniach (Pilo-de-la-Fuente 2011, Publikacja Dotti 1991, Berginger 1984) zaobserwowano, że leczenie kwasem chenodeoksycholowym ksantomatozy mózgowo-ścięgnistej skutkowało zmniejszeniem stężenia cholestanolu w osoczu. W 3 publikacjach wskazano, że rozpoczęcie jak najwcześniej leczenia CDCA ma znaczenie dla zapobiegania rozwojowi i progresji choroby. W publikacji Stelten 2018, wskazano, że leczenie CDCA rozpoczęte we wczesnym wieku może zapobiec rozwojowi objawów neurologicznych w CTX, w publikacji Yahalom 2013 podkreślono, że rozpoczęcie jak najwcześniej leczenia CDCA ma kluczowe znaczenie dla

zapobiegania uszkodzeniom neurologicznym i progresji choroby CTX, w publikacji Berginger 1984 długotrwała terapia kwasem chenodeoksycholowym może korygować nieprawidłowości biochemiczne, a także zatrzymywać rozwój ksantomatozy mózgowo-ścięgnowej.

Podsumowanie wyników analizy klinicznej opracowania nr: WS.4211.7.2024

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 publikacje: wieloośrodkowe badanie przekrojowe, którego celem była charakterystyka kliniczna pacjentów z CTX w różnym wieku, charakterystyka objawów klinicznych u pacjentów wcześniej zdiagnozowanych oraz określenie odpowiedzi na krótkotrwałe leczenie CDCA (Kisa 2021) oraz opis serii przypadków 19 ciąż u 9 kobiet z CTX, które w trakcie ciąży otrzymywały leczenie za pomocą CDCA bądź nie (przerwanie leczenia na czas ciąży, ciąża przed diagnozą CTX, ciąża przed rozpoczęciem leczenia za pomocą CDCA) (Zaccai 2024).

Do badania Kisa 2021 włączono 11 pacjentów z CTX. Pacjenci w momencie rozpoznania choroby byli w wieku od 9 do 51 lat (średnia: $20,0 \pm 14,8$ roku; mediana: 15 lat). Siedmiu spośród 11 pacjentów zdiagnozowano w dzieciństwie. Leczenie za pomocą CDCA otrzymało 10 pacjentów, jedna osoba (kobieta w wieku 51 lat w momencie rozpoznania choroby) nie otrzymała leczenia ze względu na brak dostępności CDCA. Leczenie rozpoczynano od dawki 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.

Średnie stężenie cholestanolu w osoczu przed rozpoczęciem leczenia wynosiło $35,7 \pm 5,7$ µg/ml, a po roku leczenia $9,0 \pm 4,8$ µg/ml (redukcja wynosiła od 32 do 90%, średnio 86%). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w profilu lipidowym pacjentów (stężenie trójglicerydów, cholesterolu całkowitego, frakcji LDL i HDL cholesterolu) przed i po leczeniu za pomocą CDCA. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w stężeniu witaminy D w osoczu u pacjentów przed rozpoczęciem leczenia oraz po roku stosowania CDCA.

Po 1. miesiącu leczenia częstość wypróżnień zmniejszyła się u wszystkich pacjentów z biegunką przy przyjęciu, w tym u sześciu pacjentów pediatrycznych oraz jednego pacjenta dorosłego. Wykazano istotny statystycznie wzrost: masy ciała, standaryzowanej masy ciała, wysokości ciała, wskaźnika masy ciała (BMI, ang. body mass index) oraz standaryzowanego BMI 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. W trakcie leczenia CDCA wyniki neurologiczne pozostały stabilne u wszystkich pacjentów, nie zaobserwowano napadów u pacjentów otrzymujących leczenie przeciwpadaczkowe.

U wszystkich pacjentów w momencie diagnozy wykonano badanie MRI głowy. Badanie powtórzono u trzech pacjentów (byli to pacjenci, których leczono przez ponad 2 lata). Nie wykazano żadnych zmian ani poprawy w MRI głowy w porównaniu do wyników otrzymanych w momencie diagnozy.

U jednego dorosłego pacjenta po 9 miesiącach stosowania CDCA rozwinęły się zaburzenia zachowania/osobowości (zmienione zachowania seksualne, odhamowanie). U żadnego z pacjentów nie stwierdzono nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby związanych z leczeniem CDCA. Zmniejszenie dawki CDCA z powodu zdarzeń niepożądanych nie było wymagane u żadnego z pacjentów.

W publikacji Zaccai 2024 omówiono 19 ciąż, u kobiet z CTX. W 11 ciążach kobiety kontynuowały leczenie z wykorzystaniem CDCA. Nie odnotowano u tych kobiet żadnych skutków ubocznych ani powikłań związanych z leczeniem CDCA. U kobiet, które otrzymywały CDCA w trakcie ciąży stężenie cholestanolu w osoczu mieściło się w prawidłowym zakresie lub było nieznacznie podwyższone (≤ 10 µg/ml). Jedna kobieta była hospitalizowana z powodu stanu przedrzucawkowego występującego po porodzie. U noworodków nie odnotowano żadnych hospitalizacji ani zdarzeń medycznych, w tym związanych z nieprawidłową czynnością wątroby. 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 CDCA w okresie prenatalnym.

W 8 ciążach kobiety nie otrzymywały leczenia CDCA (zaprzestanie leczenia, ciąża przed diagnozą CTX lub przed rozpoczęciem leczenia CDCA). U 2 noworodków wystąpiło podwyższone stężenie bilirubiny (które nie wymagało interwencji) kilka dni po urodzeniu, a u jednego w wieku 15 miesięcy wystąpiły mieszane zaburzenia ekspresyjno-receptywne rozwoju języka, które wymagały terapii mowy i języka. W przypadku kobiet, które nie przyjmowały

CDCA w trakcie ciąży, dla większości przypadków brakuje informacji na temat stężenia cholestanolu w osoczu w trakcie ciąży. Dwie kobiety w trakcie ciąży zaprzęstały leczenie CDCA. U jednej z nich doszło do pogorszenia stanu neurologicznego, nie udało się powrócić do stanu wyjściowego sprzed przerwania leczenia.

W przypadku jednej z pacjentek omówiono wpływ CDCA na stężenie cholestanolu w osoczu. Przedstawione wyniki potwierdzają wpływ CDCA na spadek stężenia cholestanolu w osoczu. W przypadku dwóch kobiet podano informację o ustąpieniu przewlekłych biegunek po rozpoczęciu leczenia CDCA.

W ramach analizy klinicznej uwzględniono również dotkadowe informacje dotyczące bezpieczeństwa odnalezione w europejskiej bazie danych dotyczącej zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków (EDSADRR, ang. European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports) oraz międzynarodowej bazie dotyczącej zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (WHO, Uppsala Monitoring Centre). Najczęstszymi raportowanymi działaniami niepożdanymi były: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, odchylenia w parametrach badań (EDSADRR, WHO) oraz zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (EDSADRR) lub zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania (WHO).

5.3. Ograniczenia badań i analizy

Ograniczenia badania RESTORE przedstawiono w Tabeli 3. Ograniczenia pozostałych badań, to m.in.:

- retrospektywny charakter badań,
- niewielka liczebność populacji,
- skuteczność mierzona głównie surogatowymi punktami końcowymi, brak walidacji odnośnie MCID (ang. *minimal clinically important differences*),
- brak wyników komparatywnych (w badaniu RCT porównywano jedynie leczenie vs. zaprzęstanie leczenia),
- w większości badań krótki czas obserwacji.

6. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac analitycznych związanych z przygotowaniem opracowania nr: WS.4211.7.2024 zwrócono się do pięciu ekspertów z prośbą o opinię w przedmiotowej sprawie. Do momentu zakończenia pracy nad opracowaniem analitycznym nie otrzymano opinii od ekspertów klinicznych. Po zakończeniu prac analitycznych oraz wydaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 41/2024 z dnia 29 kwietnia 2024 r do Agencji wpłynęła jedna opinia od [REDACTED]

Ekspert wskazał na brak danych w zakresie obecnej liczby chorych w Polsce, liczby nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce oraz odsetka osób, u których oceniana technologia byłaby refundowana w ramach importu docelowego. Według wiedzy eksperta *brak jest polskiego rejestru chorych z żółtakowatością mózgowo-ścięgnistą, brak też danych epidemiologicznych. Wg pracy Pramparo i wsp. (2023) szacowana częstość występowania choroby w populacji europejskiej (niefińskiej) to 1/400 tys. osób rasy kaukaskiej, co sugerowałoby ok. 95 chorych w Polsce; wg danych ze starszej pracy Salen & Steiner (2017) – w populacji europejskiej choroba dotyka 1:135000 – 1:461000 osób; wg publikacji Stelten i wsp. (2021) – na świecie opisano > 400 chorych.*

Na pytanie dotyczące efektów związanych z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawanych za istotne klinicznie punkty końcowe ekspert wskazał, że w dotychczasowych badaniach, jako punkty końcowe wykorzystywano parametry biochemiczne oraz zmianę w stopniu nasilenia niepełnosprawności wg mRS, EDSS. Jednak ekspert nie wskazał jaka jest minimalna różnica odczuwalna przez chorego.

Ekspert nie wskazał technologii opcjonalnych.

Ekspert wskazał, że dawkowanie ocenianego produktu w danym wskazaniu wynosi 750 mg/dzień, zwykle w dawkach podzielonych 3 x 250 mg p. o. Jeśli nie ma poważnych objawów niepożądanych terapię ocenianym lekiem można/należy prowadzić do końca życia. Ekspert zaznaczył, że nie określono nigdzie czasu terapii.

Na pytanie dotyczące problemów związanych ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia, ekspert wskazał, że kwas chenodeoksycholowy jest jedyną efektywną formą leczenia, która jest ukierunkowana na korektę zaburzeń metabolicznych spowodowanych przez mutacje w genie sprawczym CYP27A1. Jako alternatywę lub terapię dodaną można rozważyć statyny.

Ekspert wskazał, że *pacjenci wymagają wielospecjalistycznej opieki – oprócz neurologicznej, neuropsychologicznej, rehabilitacji, opieki kardiologicznej, okulistycznej, powinna być monitorowana densytometria kości.*

Ekspert nie wskazał grup pacjentów o specyficznej charakterystyce, które mogą bardziej skorzystać lub nie skorzystać ze stosowania ocenianej technologii. Jednocześnie wskazał, że przy prawidłowo postawionym rozpoznaniu nie powinno dojść do nadużyć związanych z objęciem refundacją ocenianej technologii.

Ekspert w uwagach odniósł się do swojej praktyki klinicznej. Ekspert obecnie ma pod opieką dwóch dorosłych chorych z rozpoznaną żółtakowatością mózgowo-ścięgnistą przyjmujących CDCA od lat. *U jednego w trakcie ponad rocznej przerwy w przyjmowaniu leku doszło do istotnego nieodwracalnego pogorszenia stanu neurologicznego, który ustabilizował się po ponownym uzyskaniu dostępu do leczenia i włączenia leczenia. Drugi chory jest stabilny neurologicznie, bez żadnych objawów progresji objawów ze strony układu nerwowego.*

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

Zgodnie z informacjami przekazanymi przy zleceniu MZ znak: PLD.45340.394.2024.2.KSz z dnia 12.03.2024 r., cena 1 opak. produktu leczniczego Chenodeoxycholic acid Leadiant netto sprzedaży leku do apteki w 2024 r. wynosiła 62 000 PLN. W 2023 r. sprowadzono do kraju 154 opakowania leku dla 14 pacjentów za łączną kwotę 9 548 000 PLN. Oszacowany na podstawie danych przekazanych w zleceniu MZ średni roczny koszt leczenia jednego pacjenta preparatem Chenodeoxycholic acid Leadiant wynosi 682 000 PLN, a średnia liczba opakowań ww. produktu leczniczego przypadająca na jednego pacjenta wynosi 11 opakowań rocznie [opracowanie nr: WS.4211.7.2024].

Do zlecenia MZ znak: PLD.45340.394.2024.5.KSz nie zostały dołączone żadne dodatkowe informacje, które mogłyby stanowić podstawę do zmiany oszacowań Agencji, w związku z powyższym odstąpiono od oszacowań.

8. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 28 listopada 2024 r., znak PLD.45340.394.2024.5.KSz (data wpływu do AOTMiT: 28.11.2024 r.), Minister Zdrowia 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 2024 r. poz. 930, z późn. zm.), zlecił ponowne zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego

- Chenodeoxycholic Acid Lediand (kwas chenodeoksycholowy), kapsułki twarde, 250 mg;

srowadzanego z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2024 r. poz. 686, z późn. zm.) we wskazaniu żółtakowatość mózgowo-ścięgnista (ang. *cerebrotendinous xanthomatosis*, dalej jako „CTX”), ze względu na nieścisłości zawarte w treści Rekomendacji Prezesa AOTMiT nr 43/2024 z dnia 17 maja 2024 r.

Niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr WS.4211.7.2024 i zostało zaktualizowane w zakresie:

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

Problem zdrowotny

Żółtakowatość mózgowo-ścięgnista zwana jest również w literaturze ksantomatozą mózgowo-rdzeniową CTX (ang. *cerebrotendinous xanthomatosis*) lub zespołem Bogaerta-Scherera-Epsteina. Choroba o podłożu genetycznym, dziedziczona autosomalnie recesywnie. CTX występuje u 1 osoby na 50 000 mieszkańców. W populacji hiszpańskiej szacuje się występowanie choroby na 1/1 800 000.

Wczesna diagnoza i leczenie mają zasadnicze znaczenie dla poprawy rokowania w CTX. Śmierć następuje zwykle w 4-6 dekadzie życia i powodowana jest przez zaburzenia neurologiczne lub zawał serca.

Rekomendacje kliniczne

W ramach przeszukiwania do niniejszego opracowania nie zidentyfikowano nowych wytycznych praktyki klinicznej.

Do wcześniejszego opracowania Agencji (nr OT.4211.6.2021) włączono trzy rekomendacje dotyczące leczenia CTX: niemieckie AWMF 2017, światowe OrphanAnesthesia 2019 (projekt Niemieckiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii) oraz GLIA (Global Leukodystrophy Initiative) 2016, oraz późniejszą aktualizację wytycznych AWMF z 2022 roku (kolejne opracowanie Agencji nr WS.4211.7.2024). Wytyczne AWMF 2022 dotyczą dystrofii i dziedzicznych leukencefalopatii u dorosłych, a treść dotycząca zaleceń w przypadku ksantomatozy (żółtakowatości) mózgowo-ścięgnistej nie zmieniła się (stosowanie kwasu chenodeoksycholowego jest wymieniane jako jedyna opcja terapeutyczna w analizowanym wskazaniu). Do wcześniejszych opracowań włączono również dwie wytyczne kliniczne: opinie ekspertów na temat diagnozowania, leczenia i postępowania z pacjentami z CTX (Stelten 2021) oraz Ataxia UK 2016 (zaktualizowane w 2019 r.) dotyczące diagnostyki i leczenia postępujących ataksji.

Wszystkie wytyczne wskazują na stosowanie kwasu chenodeoksycholowego w leczeniu żółtakowatości mózgowo-ścięgnistej. Dodatkowo rekomendacje światowe wyróżniały także inhibitory reduktazy HMG-CoA (np. statyny) jako opcję leczenia (GLIA 2016). Wytyczne Stelten 2021 wskazują na możliwość leczenia CDCA w połączeniu z inhibitorami reduktazy HMG-CoA (78% konsensus) oraz LDL-aferezą (71% konsensus), przy czym pozycjonują je poniżej monoterapii CDCA (100% konsensus).

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono trzy publikacje: badanie retrospektywne przeprowadzone wśród 12 pacjentów w Turcji z potwierdzoną w badaniach genetycznych CTX, u których stosowano CDCA (Yilmaz 2024), retrospektywne badanie z dwóch ośrodków z Francji, którego celem był opis zaburzeń poznawczych wśród pacjentów z CTX (Salardaine 2024) oraz przegląd systematyczny, którego celem było przeanalizowanie częstości występowania, objawów klinicznych oraz opcji terapeutycznych polineuropatii wśród pacjentów z CTX (Camelo-Filho 2024) oraz dodatkowo abstrakt konferencyjny DeBarber 2024 przedstawiający wyniki randomizowanego badania RESTORE (III fazy) oceniającego skuteczność CDCA

u dorosłych i dzieci z CTX. Opis badania oraz jego wyniki zostały odszukane na stronie clinicaltrials.gov i włączone do analizy Agencji.

Ocenę skuteczności w badaniu RESTORE ograniczono do surogatowych punktów końcowych (parametry biochemiczne z krwi i/lub moczu) oraz konieczności zastosowania leczenia ratunkowego CDCA. Badanie przeprowadzono w schemacie grup naprzemiennych, gdzie grupa placebo odpowiadała przerwaniu terapii CDCA. Wykazano istotne statystycznie różnice dla CDCA vs. placebo w zakresie zmiany stężenia 23S-pentolu w moczu, zmiany stężenia cholestanolu w osoczu oraz zmiany stężenia 7 α C4 w osoczu. Jedna osoba i osiem osób otrzymało leczenie ratujące z zastosowaniem CDCA odpowiednio w trakcie stosowania CDCA TID oraz placebo.

W badaniu Yilmaz 2024 wykazano istotne statystycznie zmniejszenie stężenia cholestanolu w trakcie terapii CDCA do stężenia mieszczącego się w prawidłowym zakresie (0–6 μ g/ml), zarówno w populacji pediatrycznej jak i dorosłych. Wykazano istotny statystycznie wzrost w zakresie mediany masy ciała w populacji pediatrycznej. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic przed leczeniem i po leczeniu za pomocą CDCA w zakresie pozostałych parametrów antropometrycznych w populacji pediatrycznej.

Skuteczność CDCA w zakresie objawów neurologicznych w badaniu Yilmaz 2024 była zróżnicowana, w zależności od objawu oraz pacjenta wykazywano częściowe wyzdrowienie, całkowite wyzdrowienie stabilizację lub progresję:

- Drżenie rąk (w parkinsonizmie) występowało u 4/6 pacjentów pediatrycznych oraz 6/6 pacjentów dorosłych. W wyniku leczenia za pomocą CDCA zaobserwowano pełne wyzdrowienie w tym zakresie u pięciu pacjentów, częściowe wyzdrowienie u trzech pacjentów oraz progresję u dwóch pacjentów.
- Wysypka rumieniowata (ang. malar rash) występowała u 4/6 pacjentów pediatrycznych oraz 5/6 pacjentów dorosłych. W wyniku leczenia za pomocą CDCA zaobserwowano pełne wyzdrowienie w tym zakresie u dwóch pacjentów, częściowe wyzdrowienie u dwóch pacjentów, stabilizację u trzech pacjentów oraz progresję u dwóch pacjentów.
- Ataksja i niedowład spastyczny występowały u 3/6 pacjentów pediatrycznych oraz 5/6 pacjentów dorosłych. W wyniku leczenia za pomocą CDCA zaobserwowano częściowe wyzdrowienie w zakresie ataksji u dwóch pacjentów, stabilizację u jednego pacjenta oraz progresję u trzech pacjentów. W przypadku niedowładu spastycznego zaobserwowano częściowe wyzdrowienie u dwóch pacjentów, stabilizację u trzech pacjentów oraz progresję u jednego pacjenta.
- Drżenie tułowia (ang. truncal titubation; w parkinsonizmie) występowało u 1 pacjenta pediatrycznego, u którego zaobserwowano częściowe wyzdrowienie w wyniku leczenia za pomocą CDCA.
- Objawy neurologiczne nasiliły się u dwóch pacjentów, którzy odmówili leczenia oraz u jednego pacjenta, który był najstarszy spośród włączonych do badania.

U trzech spośród 12 pacjentów odnotowano wzrost aktywności AST i ALT w trakcie terapii CDCA.

W badaniu Salardaine 2024 u trzech pacjentów zdiagnozowano demencję w okresie obserwacji. Każdy z tych pacjentów został zdiagnozowany i rozpoczął leczenie z powodu CTX po 50. roku życia. Średni czas trwania choroby w momencie rozpoczęcia leczenia za pomocą CDCA wyniósł u tych pacjentów 22,7 roku. Pacjenci z zaburzeniami poznawczymi, którzy nie doświadczyli pogorszenia funkcji poznawczych ani atrofii mózgu po 50. roku życia, zaczęli przyjmować CDCA w wieku około 30 lat. Autorzy publikacji sugerują, że wczesne leczenie za pomocą CDCA, nawet rozpoczęte w wieku dorosłym, może pomóc w zapobieganiu lub ograniczaniu pogorszenia funkcji poznawczych pacjentów z CTX.

Czternastu pacjentów w badaniu Salardaine 2024 miało wykonane przynajmniej dwa pomiary MMSE (krótka skala oceny stanu psychicznego, ang. Mini-Mental State Evaluation) podczas okresu obserwacji. Wszyscy pacjenci byli leczeni za pomocą CDCA dłużej niż rok w trakcie ostatniego pomiaru MMSE. U trzech pacjentów (3/14), u których zdiagnozowano demencję, wynik MMSE spadł o ponad 10 punktów między pierwszą a ostatnią oceną. U jednego pacjenta wynik MMSE spadł o dwa punkty w ciągu 18 miesięcy. W przypadku pozostałych dziesięciu pacjentów nie zaobserwowano spadku wyniku MMSE (dla czterech pacjentów okres obserwacji wyniósł ponad 10 lat). W przypadku trzech pacjentów wynik MMSE wzrósł co najmniej o pięć punktów w okresie obserwacji.

Wyniki przeglądu systematycznego Camelo-Filho 2024 wskazują, że leczenie za pomocą CDCA wykazało potencjał w poprawie parametrów przewodnictwa nerwowego, chociaż odpowiedź była zmienna i zależna od czasu interwencji. Badanie wykazało, że wczesne rozpoczęcie leczenia za pomocą CDCA może znacznie

poprawić rokowanie, zwłaszcza jeśli terapia rozpocznie się przed wystąpieniem znaczących objawów neurologicznych.

Badania włączone do niniejszego opracowania potwierdzają wyniki omówione w opracowaniach OT.4211.6.2021 oraz WS.4211.7.2024 w zakresie zmniejszeniem stężenia cholestanolu w osoczu po leczeniu CDCA, a także poprawy i/lub stabilizacji objawów neurologicznych. Podczas gdy u jednych pacjentów występuje pełne wyleczenie w zakresie określonych objawów neurologicznych, u innych obserwuje się progresję i nasilenie objawów. Należy zaznaczyć, że odpowiedź na leczenie jest zmienna i zależna m.in. od czasu interwencji.

Opinie ekspertów

Do opracowania analitycznego włączono jedną opinię eksperta, która została przekazana do Agencji po wydaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 41/2024 z dnia 29 kwietnia 2024 r. Ekspert wskazał, że wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych w ramach procedury importu docelowego w przypadku CTX. CDCA jest jedyną efektywną formą leczenia, która jest ukierunkowana na korektę zaburzeń metabolicznych spowodowanych przez mutacje w genie sprawczym CYP27A1. Jako alternatywę lub terapię dodaną można rozważyć statyny.

9. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Camelo-Filho 2024	Camelo-Filho AE, Lima PLGSB, Cavalcante FLHB, et al. Polyneuropathy in Cerebrotendinous Xanthomatosis: Diagnostic Challenges and Potential for Therapeutic Intervention. <i>Brain Sci.</i> 2024;14(11):1159. Published 2024 Nov 20. doi:10.3390/brainsci14111159
Yilmaz 2024	Yilmaz BK, Çelik H. Malar rash and hand tremor in early symptoms of cerebrotendinous xanthomatosis and the effect of chenodeoxycholic acid on them. <i>J Clin Lipidol.</i> 2024;18(3):e452-e464. doi:10.1016/j.jacl.2024.02.009
Salardaine 2024	Salardaine Q, Shor N, Villain N, et al. Cognitive impairment in children and adults with cerebrotendinous xanthomatosis: A French cohort study. <i>J Inherit Metab Dis.</i> 2024;47(5):1069-1079. doi:10.1002/jimd.12765
Badanie RESTORE (clinicaltrials.gov)	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04270682?term=restore&cond=cerebrotendinous%20xanthomatosis&rank=1&a=13 , dostęp 03.12.2024 r.
Rekomendacje kliniczne	
AWMF 2022	Schöls L. et al., Leukodystrophien und hereditäre Leukenzephalopathien im Erwachsenenalter, S1-Leitlinie, 2022, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien
Stelten 2021	Stelten BML, Dotti MT, Verrips A, Elibol B, Falik-Zaccai TC, Hanman K, Mignarri A, Sithole B, Steiner RD, Verma S, Yahalom G, Zubarioglu T, Mochel F, Federico A. Expert opinion on diagnosing, treating and managing patients with cerebrotendinous xanthomatosis (CTX): a modified Delphi study. <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2021 Aug 6;16(1):353. doi: 10.1186/s13023-021-01980-5. PMID: 34362411; PMCID: PMC8349076.
Ataxia UK 2016	de Silva R, Greenfield J, Cook A, Bonney H, Vallortigara J, Hunt B, Giunti P. Guidelines on the diagnosis and management of the progressive ataxias. <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2019 Feb 20;14(1):51. doi: 10.1186/s13023-019-1013-9. PMID: 30786918; PMCID: PMC6381619.
GLIA 2016	Parikh S. et al. A clinical approach to the diagnosis of patients with leukodystrophies and genetic leukoencephalopathie. <i>Mol Genet Metab.</i> 2015 April ; 114(4): 501–515. doi:10.1016/j.ymgme.2014.12.434.
OrphanAnesthesia 2019	Bronchopulmonary dysplasia Cerebrotendinous xanthomatosis. Supplement nr. 11 2019. 60. Jahrgang September 2019. <i>Anästh Intensivmed</i> 2019;60:S456–S463 Aktiv Druck & Verlag GmbH
Pozostałe publikacje	
Raport OT.4211.6.2021	Chenodeoxycholic acid Leadiant (kwas chenodeoksycholowy) we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgniasta. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację.
Opracowanie analityczne WS.4211.7.2024	Chenodeoxycholic acid Leadiant (kwas chenodeoksycholowy) we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgniasta. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację.
ChPL Chenodeoxycholic acid Leadiant	Charakterystyka Produktu Leczniczego Chenodeoxycholic acid Leadiant (dostęp 15.04.2024 r.)
SRP 41/2024	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-ścięgniasta
RP 43/2024	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 Leadiant (kwas chenodeoksycholowy) we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgniasta
RP 22/2021	Rekomendacja nr 22/2021 z dnia 19 lutego 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Chenodeoxycholic acid Leadiant, Acidum chenodeoxycholicum, kapsułki twarde á 250 mg, we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgniasta
SRP 22/2021	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 22/2021 z dnia 15 lutego 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Chenodeoxycholic acid Leadiant (kwas chenodeoksycholowy) we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgniasta
RP 140/2013	Rekomendacja nr 140/2013 z dnia 14 października 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Xenbilox (kwas chenodeoksycholowy) we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgniasta
SRP 213/2013	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 213/2013 z dnia 14 października 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Xenbilox (kwas chenodeoksycholowy) we wskazaniu: żółtkowatość mózgowo-ścięgniasta
DeBarber 2024	DeBarber, A.; Kisanuki, Y.; Nobrega, P.; Himes, R.; Jayadev, S.; Bernat, J.; Prakash, V.; Gibson, J.; Larson, A.; Sgobbi, P.; et al. Evaluation of Chenodeoxycholic Acid Treatment in Adult Patients with Cerebrotendinous Xanthomatosis: A Randomized, Placebo-Controlled Phase 3 Study (RESTORE). <i>Mol. Genet. Metab.</i> 2024, 141, 108216.
Strony internetowe	

<https://go.drugbank.com/drugs/DB06777> - dostęp 19.04.2024 r.

<https://www.drugs.com/price-guide/chenodal> - dostęp 19.04.2024 r.

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52024DC0036> (dostęp: 17.04.2024 r.)

<https://amsterdamumc.org/nl/vandaag/cdca-een-onwaarschijnlijke-prijsstijging.htm> (dostęp: 17.04.2024 r.)

10. Załączniki

10.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via Pubmed – zakres wyszukiwania: 08.04.2024 r. - 02.12.2024 r.

ID	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"chenodeoxycholic acid"[Title/Abstract]	3 185
2	"chenodeoxycholic acid"[MeSH Terms]	4 328
3	"chenodeoxycholic acid"[Title/Abstract] OR "chenodeoxycholic acid"[MeSH Terms]	5 965
4	"cerebrotendinous xanthomatosis"[Title/Abstract]	793
5	"xanthomatosis, cerebrotendinous"[MeSH Terms]	423
6	"cerebrotendinous xanthomatosis"[Title/Abstract] OR "xanthomatosis, cerebrotendinous"[MeSH Terms]	838
7	("chenodeoxycholic acid"[Title/Abstract] OR "chenodeoxycholic acid"[MeSH Terms]) AND ("cerebrotendinous xanthomatosis"[Title/Abstract] OR "xanthomatosis, cerebrotendinous"[MeSH Terms])	267
8	((("chenodeoxycholic acid"[Title/Abstract] OR "chenodeoxycholic acid"[MeSH Terms]) AND ("cerebrotendinous xanthomatosis"[Title/Abstract] OR "xanthomatosis, cerebrotendinous"[MeSH Terms])) AND (english[Filter]))	237
9	((("chenodeoxycholic acid"[Title/Abstract] OR "chenodeoxycholic acid"[MeSH Terms]) AND ("cerebrotendinous xanthomatosis"[Title/Abstract] OR "xanthomatosis, cerebrotendinous"[MeSH Terms])) AND (english[Filter] OR polish[Filter]))	237
10	((("chenodeoxycholic acid"[Title/Abstract] OR "chenodeoxycholic acid"[MeSH Terms]) AND ("cerebrotendinous xanthomatosis"[Title/Abstract] OR "xanthomatosis, cerebrotendinous"[MeSH Terms])) AND ((2024/4/8:3000/12/12[pdat]) AND (english[Filter] OR polish[Filter])))	10

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid – zakres wyszukiwania: 08.04.2024 r. - 02.12.2024 r.

ID	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp chenodeoxycholic acid/	6 813
2	chenodeoxycholic acid.ab,kw,ti.	4 037
3	1 or 2	7 714
4	exp cerebrotendinous xanthomatosis/	1 180
5	cerebrotendinous xanthomatosis.ab,kw,ti.	1 002
6	4 or 5	1 292
7	3 and 6	478
8	limit 7 to dc=20240408-20241202	15

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane – zakres wyszukiwania: 08.04.2024 r. - 02.12.2024 r.

ID	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Chenodeoxycholic Acid] explode all trees	252
#2	(chenodeoxycholic acid):ti,ab,kw	385
#3	#1 or #2	424
#4	MeSH descriptor: [Xanthomatosis, Cerebrotendinous] explode all trees	4
#5	(cerebrotendinous xanthomatosis):ti,ab,kw	8
#6	#4 or #5	8
#7	#3 and #6	6
#8	#3 and #6 with Cochrane Library publication date from Apr 2024 to Dec 2024	3

10.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań

