



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 144/2024 z dnia 9 grudnia 2024 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu
lecniczego Chenodeoxycholic Acid Leadiant
(kwas chenodeoksycholowy) we wskazaniu: żółtakowatość
mózgowo-ścięgnista

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Chenodeoxycholic Acid Leadiant (kwas chenodeoksycholowy), kapsułki twarde, 250 mg, we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgnista.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Przedmiotem oceny jest zlecona przez Ministra Zdrowia ponowna ocena zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Chenodeoxycholic Acid Leadiant (kwas chenodeoksycholowy), kapsułki twarde, 250 mg, sprowadzanego 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.

CTX to choroba rzadka o podłożu genetycznym, dziedziczona autosomalnie recesywnie. Choroba ta powodowana jest występowaniem mutacji genu 27-hydroksylazy sterolu (CYP27), w wyniku deficytu tego enzymu (27 – hydroksylazy sterolu) spichrzany jest dihydrocholesterol (cholestanol) i cholesterol. Szacuje się, że choroba ta występuje u 1 osoby na 50 000 mieszkańców, ale liczba pacjentów z tą chorobą w Polsce nie jest znana.

Objawy kliniczne są zróżnicowane i mogą obejmować biegunkę niemowlęcą, zaćmę młodzieńczą, żółtaki ścięgien, pojawienie się neurologicznych objawów w wieku dorosłym - zaburzenia poznawcze, zaburzenia motoryczne aż do ciężkiej niepełnosprawności w wieku dorosłym. Spastyczność i ataksja są nasilone i postępujące. Współistnieją zaburzenia mowy. Mogą wystąpić także: neuropatia z zanikiem dystalnych mięśni, zaburzenia czucia i objaw Babińskiego.

Dowody naukowe

W analizie klinicznej uwzględniono 2 badania retrospektywne, 1 przegląd systematyczny oraz badanie z randomizacją RESTORE (III fazy) oceniające skuteczność kwasu chenodeoksycholowego (CDCA) u dorosłych i dzieci z CTX, którego wyniki zostały odszukane na stronie clinicaltrials.gov. Ocena skuteczności w badaniu RESTORE obejmowała zastępcze punkty końcowe (parametry biochemiczne z krwi i/lub moczu) oraz konieczność zastosowania leczenia ratunkowego CDCA (nie zdefiniowano jednoznacznie kryteriów zastosowania). 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 (stosowanego do monitorowania choroby) 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.

Jednoramienne badania retrospektywne zostały przeprowadzone w Turcji i we Francji. W badaniu przeprowadzonym w Turcji wśród 12 pacjentów w wieku 7 do 32 lata z potwierdzoną w badaniach genetycznych CTX, u których stosowano CDCA, 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. W populacji pediatrycznej wykazano istotne statystycznie zmniejszenie w zakresie mediany masy ciała i nie wykazano istotnych statystycznie różnic przed leczeniem i po leczeniu za pomocą CDCA w zakresie pozostałych parametrów antropometrycznych. Skuteczność CDCA w zakresie objawów neurologicznych u uczestników badania była zróżnicowana, w zależności od objawu oraz pacjenta wykazywano częściowe wyzdrowienie, całkowite wyzdrowienie stabilizację lub progresję.

W badaniu przeprowadzonym w dwóch ośrodkach we Francji wśród 27 pacjentów, w tym 9. pacjentów pediatrycznych oraz 18 pacjentów dorosłych, opisano zaburzenia poznawcze wśród pacjentów z CTX. U trzech pacjentów, którzy zostali zdiagnozowani i rozpoczęli leczenie po 50 r.ż. (śr. czas trwania choroby 22,7 roku), zdiagnozowano demencję w okresie obserwacji. Pozostali 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. U 14 pacjentów w tym badaniu wykonano 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. Wyniki były zróżnicowane: u 3 pacjentów (3/14), u których zdiagnozowano demencję, wynik MMSE spadł o ponad 10 punktów między pierwszą a ostatnią

oceną, u 1 pacjenta wynik MMSE spadł o dwa punkty w ciągu 18 miesięcy, a u 10 pacjentów nie zaobserwowano spadku wyniku MMSE (dla czterech z nich okres obserwacji wynosił ponad 10 lat), z których u 3 wynik MMSE wzrósł co najmniej o pięć punktów w okresie obserwacji.

Celem włączonego do analizy przeglądu systematycznego było określenie częstości występowania, objawów klinicznych oraz opcji terapeutycznych polineuropatii wśród pacjentów z CTX. Autorzy przeglądu sugerują, że leczenie za pomocą CDCA może potencjalnie poprawić parametry przewodnictwa nerwowego, chociaż odpowiedź była zmienna i zależna od czasu interwencji. Dodatkowo autorzy publikacji sugerują, że wczesne rozpoczęcie leczenia za pomocą CDCA, szczególnie przed wystąpieniem znaczących objawów neurologicznych może poprawić rokowanie. Natomiast wyniki badań w zakresie leczenia za pomocą inhibitorów HMG-CoA są niespójne.

Najczęściej raportowane działania niepożądane obejmują: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, odchylenia w parametrach badań oraz zaburzenia wątroby i dróg żółciowych lub zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania. Ich nasilenie jest zazwyczaj łagodne do umiarkowanego, mają charakter przemijający i nie kolidowały z terapią.

Badania włączone do obecnej analizy potwierdzają wyniki badań włączonych do poprzednich analiz AOTMiT (OT.4211.6.2021 i WS.4211.7.2024) w zakresie zmniejszenia 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.

W ramach aktualizacji wytycznych nie zidentyfikowano nowych wytycznych praktyki klinicznej.

W zidentyfikowanych dokumentach wytycznych klinicznych (niemieckie AWMF 2017 – aktualizacja 2022, światowe OrphanAnesthesia 2019 - projekt Niemieckiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii oraz GLIA (Global Leukodystrophy Initiative) 2016), podobnie jak we wcześniej opublikowanych dokumentach (konsensusy ekspertów na temat diagnozowania, leczenia i postępowania z pacjentami z CTX (Stelten 2021) oraz Ataxia UK 2016 – aktualizacja 2019 r.) wskazuje się stosowanie kwasu chenodeoksycholowego jako jedynej opcji terapeutycznej w analizowanym wskazaniu. Dodatkowo niektóre wytyczne wskazują na możliwość stosowania inhibitorów reduktazy HMG-CoA (np. statyny) jako opcji leczenia (GLIA 2016) lub stosowanie połączenia kwasu chenodeoksycholowego z inhibitorami reduktazy HMG-CoA lub LDL-aferezy (Stelten 2021).

Problem ekonomiczny

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez MZ 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].

Główne argumenty decyzji

- *Niezaspokojona potrzeba medyczna ze względu na brak alternatywnych metod postępowania;*
- *Choroba ultraradka;*
- *Dowody naukowe sugerują korzystny efekt w zakresie parametrów biochemicznych, także tych służących do monitorowania choroby;*
- *Sposób postępowania zalecany w dostępnych wytycznych postępowania.*

Uwagi Rady:

Rada uważa, że lek powinien być stosowany przed wystąpieniem objawów neurologicznych.

Należy rozważyć możliwość uruchomienia wytwarzania produktu w Polsce.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania 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) „Chenodeoxycholic Acid Leadiant (kwas chenodeoksycholowy) we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgnowa”; data ukończenia: 05 grudnia 2024 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.