



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Chenodeoxycholic acid Lediand
(kwas chenodeoksycholowy)
we wskazaniu:
żółtakowość mózgowo-ścięgnowa**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego
wydawania zgody na refundację

Nr: WS.4211.7.2024

(Aneks do opracowania nr: OT.4211.6.2021)

Data ukończenia: 24 kwietnia 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy)

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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 (nie dotyczy).

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

Wykaz skrótów

ACB	rzeczywista korzyść kliniczna (ang. <i>actual clinical benefit</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CA	kwas cholowy
CAV	kliniczna wartość dodana (ang. <i>clinical added value</i>)
CDCA	kwas chenodeoksycholowy (ang. <i>chenodeoxycholic acid</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
COMP	Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych (ang. <i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>)
CTX	ksantomatoza mózgowo-rdzeniowa (ang. <i>cerebrotendinous xanthomatosis</i>)
EDSS	skala EDSS (ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
GPP	element dobrej praktyki klinicznej (ang. <i>Good Practice Point</i>)
HAS	Haute Autorité de Santé
IGJ	Inspektorat ds. Opieki Zdrowotnej i Młodzieży (nl. <i>Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd</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>)
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
SARA	Skala oceny ataksji (ang. <i>Scale for Assessment and Rating of Ataxia</i>)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)
UE	Unia Europejska
UMC	University Medical Center
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.)

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści.....	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia.....	7
3. Interwencja oceniana	9
4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	12
5. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	14
6. Wskazanie dowodów naukowych	18
6.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	18
6.2. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	18
6.2.1. Opis badań włączonych do analizy	18
6.2.2. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa.....	20
6.2.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	27
6.3. Ograniczenia badań i analizy	28
7. Opinie ekspertów klinicznych	29
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.....	30
9. Kluczowe informacje i wnioski.....	31
10. Źródła	35
11. Załączniki	37
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	37
11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań.....	38

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

12.03.2024 r.
PLD.45340.394.2024.2.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. 2022 poz. 2301.)

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, Acidum chenodeoxycholicum, kapsułki 250 mg

Do finansowania we wskazaniu:

- żółtakowatość mózgowo-ścięgniasta

2. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 826 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4211.6.2021. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 22/2021 z dnia 15 lutego 2021¹ roku oraz pozytywną Rekomendację Prezesa AOTMiT nr 22/2021 z dnia 19 lutego 2021 roku² 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.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

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

W poprzednim opracowaniu nr OT.4211.6.2021 z uwagi na pilny termin realizacji zlecenia, odstąpiono od pozyskiwania opinii ekspertów klinicznych oraz od wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej technologii medycznej. Niniejsze opracowanie zostało uzupełnione o rekomendacje refundacyjne, jak również w toku prac analitycznych wystąpiono do pięciu ekspertów klinicznych o opinie w zakresie przedmiotowego produktu leczniczego.

W 2013 r. produkt leczniczy Xenbilox (kwas chenodeoksycholowy) oceniany był we wskazaniu żółtakowatość mózgowo-ścięgniasta. Zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji rekomendował wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Xenbilox (kwas chenodeoksycholowy) we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgniasta (SRP nr 213/2013³, RP nr 140/2013⁴).

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

Żółtakowatość mózgowo-ścięgniasta 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 nad niniejszym opracowaniem 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 osób. Należy zaznaczyć, że kod ICD-10 E75.5 obejmuje większą liczbę jednostek chorobowych niż w analizowanym wskazaniu, tj.: cholesterolozę mózgowo-ścięgową [van Bogaerta-Scherera-Epsteina] oraz chorobę Wolmana.

¹ 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.)

² 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/assets/files/zlecenia_mz/2021/015/REK/22%202021%20Chenodeoxycholic%20acid%20Leadiant.pdf (dostęp: 19.04.2024 r.)

³ 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\(kwas_chenodeoksycholo_wy\)_zoltakowatosc.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/252/SRP/U_30_482_131004_stanowisko_213_Xenbilox(kwas_chenodeoksycholo_wy)_zoltakowatosc.pdf) (dostęp: 19.04.2024 r.)

⁴ 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.)

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 ścięgnię 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.

2.1. Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia

Do pisma zlecającego MZ, znak: PLD.45340.394.2024.2.KSz z dnia 12.03.2024 r. dołączono dane obejmujące liczbę wydanych zgód na refundację produktu leczniczego Chenodeoxycholic acid Lediand w okresie styczeń – grudzień 2023 r.

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu cena produktu leczniczego Chenodeoxycholic acid Lediand, Acidum chenodeoxycholicum, kapsułki 250 mg ww. wynosi 62 000,00 zł za 100 tabletek. Jest to szacunkowa cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z hurtowni farmaceutycznej Komtur 03/2024.).

W okresie styczeń – grudzień 2023 r. wydano łącznie 29 zgód na refundację ww. produktu leczniczego dla 14 pacjentów w analizowanym wskazaniu, a łączna kwota zgód na refundację wyniosła 9 548 000 zł (sprowadzono 154 opakowania).

Ministerstwo Zdrowia przekazało informację, że brak jest innych produktów refundowanych w analizowanym wskazaniu sprowadzanych w ramach importu docelowego.

3. Interwencja oceniana

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

Nazwa produktu	Chenodeoxycholic acid Leadiant ^A
Postać, dawka i droga podania	kapsułki twarde 250 mg, opakowanie 100 kapsułek, 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>Pacjenci 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>Pacjenci 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 Leadiant (dostęp 15.04.2024);

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

Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR Chenodeoxycholic acid Leadiant znany był wcześniej pod nazwą Chenodeoxycholic acid Sigma-Tau. Jest lekiem sierocym od 2014 roku, dopuszczonym do obrotu w wyjątkowych okolicznościach. Chenodeoxycholic acid Leadiant jest lekiem hybrydowym, oznacza to, że jest on podobny do leku referencyjnego zawierającego tę samą substancję czynną. Lekiem referencyjnym dla produktu Chenodeoxycholic acid Leadiant jest Xenbilox. Xenbilox różni się jednak od leku Chenodeoxycholic acid Leadiant 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 Leadiant). 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 Leadiant 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 Leadiants do leczenia CTX, zatem firma wprowadziła produkt z powrotem na rynek i podniosła cenę do 153 300 EUR na pacjenta rocznie. Ponieważ firma Leadiant 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 - 3 913,4 PLN (na podstawie danych dotyczących importu docelowego za 2012 i 2013 rok). W 2017 roku firma Leadiant zaprzestała sprzedaży leku Xenbilox.

Produkt Chenodeoxycholic acid - Leadiant ma alternatywne zamienniki: Chenodiol i Chenodal (USA).⁵ Firma Leadiant 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 805⁶ (około 213 tys. PLN).

Polityka cenowa firmy Leadiant 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 Leadiant nadużył swojej pozycji na rynku, poprzez pobieranie zawyżonej ceny leku na receptę Chenodeoxycholic Acid Leadiant (CDCA) i nałożyły na firmę Leadiant 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 Leadiant były nadmiernie wygórowane oraz nieuczciwe. NCAs zbadały głównie kryteria jakościowe, takie jak: charakter produktu (CDCA-Leadiant, produkt o statusie leku sierocego, jest równoważny poprzedniemu produktowi Leadiant, Xenbilox, również opartemu na CDCA i stosowanemu poza wskazaniami w leczeniu CTX, który nie miał statusu leku sierocego); niskie inwestycje

⁵ Źródło: <https://go.drugbank.com/drugs/DB06777> - dostęp 19.04.2024 r.

⁶ Źródło: <https://www.drugs.com/price-guide/chenodal> - dostęp 19.04.2024 r.

w badania i rozwój oraz niskie ryzyko handlowe związane z produktem Leadiant. Co ważne, NCAs wzięły pod uwagę kontekst oznaczenia leku sierocego i pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (Leadiant zarejestrował CDCA dla CTX, ale nie wprowadził żadnego innowacyjnego produktu, ponieważ produkt Leadiant nie miał terapeutycznej wartości dodanej w porównaniu z poprzednimi lekami opartymi na CDCA). Krajowe organy ds. konkurencji stwierdziły, że nieuczciwość cen CDCA Leadiant 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. 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.⁷

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 Leadiant⁸.

⁷ Źródło: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52024DC0036> (dostęp: 17.04.2024 r.)

⁸ Źródło: <https://amsterdamumc.org/nl/vandaag/cdca-een-onwaarschijnlijke-prijsstijging.htm> (dostęp: 17.04.2024 r.)

4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 10.04.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2021 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2021 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*.

Do uprzedniego opracowania nr OT.4211.6.2021 włączono 3 dokumenty z rekomendacjami dotyczącymi leczenia CTX: niemieckie AWMF 2017, światowe OrphanAnesthesia 2019 (projekt Niemieckiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii) oraz GLIA (Global Leukodystrophy Initiative) 2016.

W ramach przeszukania aktualizacyjnego zidentyfikowano 1 dokument stanowiący aktualizację do wytycznych AWMF 2017. Wytyczne AWMF 2022 dotyczą dystrofii i dziedzicznych leukoencefalopatii u dorosłych, a treść dotycząca zaleceń w przypadku ksantomatozy (żółtakowatości) mózgowo-ścięgniastej nie zmieniła się (stosowanie kwasu chenodeoksycholowego jest wymieniane jako jedyna opcja terapeutyczna w analizowanym wskazaniu).

Dodatkowo odnaleziono 2 dokumenty wytycznych klinicznych: 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. Oba dokumenty wskazują na stosowanie kwasu chenodeoksycholowego w leczeniu żółtakowatości mózgowo-ścięgniastej. Dodatkowo wytyczne Stelten 2021 wskazują na możliwość leczenia CDCA w połączeniu z inhibitorami reduktazy HMG-CoA oraz LDL-aferezą.

Odnalezione wytyczne są zgodne z wytycznymi przedstawionymi we wcześniejszym opracowaniu Agencji. Wszystkie rekomendacje uwzględnione w opracowaniu z 2021 r. wyszczególniały w leczeniu CTX stosowanie CDCA. Dodatkowo rekomendacje światowe wyróżniały także inhibitory reduktazy HMG-CoA (np. statyny) (GLIA 2016).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej. Przedstawiono informacje dotyczące jedynie zleconego wskazania.

Tabela 2. Przegląd rekomendowanych interwencji

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
AWMF 2022 Niemcy	<p>Rekomendacje dotyczą dystrofii i dziedzicznych leukoencefalopatii u dorosłych</p> <p><u>Ksantomatoza (żółtakowatość) mózgowo-ścięgniasta</u></p> <p>Zaleca się stosowanie kwasu chenodeoksycholowego (CDCA) w dawce 15 mg/kg m.c. na dobę podzieloną na trzy pojedyncze dawki. CDCA może zastąpić niedobór pierwotnych kwasów żółciowych i doprowadzić do normalizacji metabolizmu, stabilizacji obrazu klinicznego i częściowej regresji objawów.</p> <p>Wytyczne opublikowano 21.12.2022 r. z datą obowiązywania do 31.12.2024 r.</p> <p>Siła zaleceń/poziom dowodów: nie wskazano</p>
Ataxia UK 2016 (aktualizacja 2019)	<p>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia postępujących ataksji</p> <p><u>Ksantomatoza mózgowo-ścięgniasta</u></p>

Wielka Brytania	<p>W przypadku rozpoznania ksantomatozy mózgowo-ścięgniastej zaleca się leczenie kw asem chenodeoksycholowym. (stopień rekomendacji: B)</p> <p>Schemat oceny dowodów dla niniejszych wytycznych</p> <table border="1" data-bbox="352 297 1361 1099"> <thead> <tr> <th colspan="2">Poziom dowodów</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>Dowody uzyskane z przeglądu systematycznego kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją.</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>Dowody uzyskane z co najmniej jednego kontrolowanego badania klinicznego z randomizacją.</td> </tr> <tr> <td>III-a</td> <td>Dowody uzyskane z jednego lub większej liczby kontrolowanych badań pseudo-randomizowanych według alternatywnego przydziału, daty urodzenia lub innej zaplanowanej metody.</td> </tr> <tr> <td>III-b</td> <td>Dowody uzyskane z prospektywnych lub retrospektywnych badań kohortowych, badań kliniczno-kontrolnych lub badań z wykorzystaniem przerywanych szeregów czasowych z grupą kontrolną.</td> </tr> <tr> <td>III-c</td> <td>Dowody uzyskane z badań kohortowych z historyczną grupą kontrolną, dwóch lub więcej badań jednoramiennych lub badań z wykorzystaniem przerywanych szeregów czasowych bez równoległej grupy kontrolnej.</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>Dowody obejmujące opinie oparte na doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych lub raportach organów lub komitetów klinicznych.</td> </tr> <tr> <th colspan="2">Stopień rekomendacji</th> </tr> <tr> <td>A</td> <td>Zebrany materiał dowodowy potwierdza stosowanie zalecenia. Obejmuje jedno lub więcej badań poziomu I lub kilka badań poziomu II mających bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników.</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Zebrany materiał dowodowy potwierdza stosowanie zalecenia w większości sytuacji. Obejmuje jedno lub dwa badania sklasyfikowane jako badania poziomu II lub kilka badań poziomu III, mających bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników.</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>Zebrany materiał dowodowy w pewnym stopniu potwierdza stosowanie zalecenia, ale należy zachować ostrożność przy jego stosowaniu. Obejmuje badania sklasyfikowane jako III-c lub poziom I lub II z umiarkowanym ryzykiem błędu systematycznego, pewnymi niespójnościami i mające zastosowanie do populacji docelowej z zastrzeżeniami. Badana populacja nie jest populacją docelową, jednakże z klinicznego punktu widzenia zasadne wydaje się zastosowanie tych dowodów do populacji docelowej.</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>Zebrany materiał dowodowy jest niskiej jakości a zalecenia należy stosować ostrożnie. Obejmuje badania poziomu IV lub poziomu I-IV o wysokim ryzykiem błędu systematycznego, niespójnymi dowodami, które nie mają zastosowania do populacji docelowej.</td> </tr> <tr> <td>GPP</td> <td>Najlepsze postępowanie zalecane na podstawie doświadczenia klinicznego i opinii eksperckiej</td> </tr> </tbody> </table>	Poziom dowodów		I	Dowody uzyskane z przeglądu systematycznego kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją.	II	Dowody uzyskane z co najmniej jednego kontrolowanego badania klinicznego z randomizacją.	III-a	Dowody uzyskane z jednego lub większej liczby kontrolowanych badań pseudo-randomizowanych według alternatywnego przydziału, daty urodzenia lub innej zaplanowanej metody.	III-b	Dowody uzyskane z prospektywnych lub retrospektywnych badań kohortowych, badań kliniczno-kontrolnych lub badań z wykorzystaniem przerywanych szeregów czasowych z grupą kontrolną.	III-c	Dowody uzyskane z badań kohortowych z historyczną grupą kontrolną, dwóch lub więcej badań jednoramiennych lub badań z wykorzystaniem przerywanych szeregów czasowych bez równoległej grupy kontrolnej.	IV	Dowody obejmujące opinie oparte na doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych lub raportach organów lub komitetów klinicznych.	Stopień rekomendacji		A	Zebrany materiał dowodowy potwierdza stosowanie zalecenia. Obejmuje jedno lub więcej badań poziomu I lub kilka badań poziomu II mających bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników.	B	Zebrany materiał dowodowy potwierdza stosowanie zalecenia w większości sytuacji. Obejmuje jedno lub dwa badania sklasyfikowane jako badania poziomu II lub kilka badań poziomu III, mających bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników.	C	Zebrany materiał dowodowy w pewnym stopniu potwierdza stosowanie zalecenia, ale należy zachować ostrożność przy jego stosowaniu. Obejmuje badania sklasyfikowane jako III-c lub poziom I lub II z umiarkowanym ryzykiem błędu systematycznego, pewnymi niespójnościami i mające zastosowanie do populacji docelowej z zastrzeżeniami. Badana populacja nie jest populacją docelową, jednakże z klinicznego punktu widzenia zasadne wydaje się zastosowanie tych dowodów do populacji docelowej.	D	Zebrany materiał dowodowy jest niskiej jakości a zalecenia należy stosować ostrożnie. Obejmuje badania poziomu IV lub poziomu I-IV o wysokim ryzykiem błędu systematycznego, niespójnymi dowodami, które nie mają zastosowania do populacji docelowej.	GPP	Najlepsze postępowanie zalecane na podstawie doświadczenia klinicznego i opinii eksperckiej
Poziom dowodów																											
I	Dowody uzyskane z przeglądu systematycznego kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją.																										
II	Dowody uzyskane z co najmniej jednego kontrolowanego badania klinicznego z randomizacją.																										
III-a	Dowody uzyskane z jednego lub większej liczby kontrolowanych badań pseudo-randomizowanych według alternatywnego przydziału, daty urodzenia lub innej zaplanowanej metody.																										
III-b	Dowody uzyskane z prospektywnych lub retrospektywnych badań kohortowych, badań kliniczno-kontrolnych lub badań z wykorzystaniem przerywanych szeregów czasowych z grupą kontrolną.																										
III-c	Dowody uzyskane z badań kohortowych z historyczną grupą kontrolną, dwóch lub więcej badań jednoramiennych lub badań z wykorzystaniem przerywanych szeregów czasowych bez równoległej grupy kontrolnej.																										
IV	Dowody obejmujące opinie oparte na doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych lub raportach organów lub komitetów klinicznych.																										
Stopień rekomendacji																											
A	Zebrany materiał dowodowy potwierdza stosowanie zalecenia. Obejmuje jedno lub więcej badań poziomu I lub kilka badań poziomu II mających bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników.																										
B	Zebrany materiał dowodowy potwierdza stosowanie zalecenia w większości sytuacji. Obejmuje jedno lub dwa badania sklasyfikowane jako badania poziomu II lub kilka badań poziomu III, mających bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników.																										
C	Zebrany materiał dowodowy w pewnym stopniu potwierdza stosowanie zalecenia, ale należy zachować ostrożność przy jego stosowaniu. Obejmuje badania sklasyfikowane jako III-c lub poziom I lub II z umiarkowanym ryzykiem błędu systematycznego, pewnymi niespójnościami i mające zastosowanie do populacji docelowej z zastrzeżeniami. Badana populacja nie jest populacją docelową, jednakże z klinicznego punktu widzenia zasadne wydaje się zastosowanie tych dowodów do populacji docelowej.																										
D	Zebrany materiał dowodowy jest niskiej jakości a zalecenia należy stosować ostrożnie. Obejmuje badania poziomu IV lub poziomu I-IV o wysokim ryzykiem błędu systematycznego, niespójnymi dowodami, które nie mają zastosowania do populacji docelowej.																										
GPP	Najlepsze postępowanie zalecane na podstawie doświadczenia klinicznego i opinii eksperckiej																										
Stelten 2021 (międzynarodowe)	<p>Opinia ekspertów na temat diagnozowania, leczenia i postępowania z pacjentami z ksantomatozą mózgowo-ścięgniastą (CTX): zmodyfikowane badanie metodą Delphi</p> <p>Zalecenia zostały opracowane na podstawie <u>konsensusu 10 ekspertów</u>, którzy wypełnili przesłany formularz z pytaniami dotyczącymi diagnozowania, leczenia i postępowania z pacjentami z CTX.</p> <p><u>Eksperci:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> byli neurologami, a także przedstawicielami innych zawodów związanych z opieką zdrowotną, w tym genetykami i specjalistami w dziedzinie chorób metabolicznych, niektórzy ze specjalizacjami pediatrycznymi, byli związani ze specjalistycznymi ośrodkami zajmującymi się pacjentami z CTX w różnych krajach na całym świecie (Włochy, Izrael, Turcja, Francja, Holandia, USA), mieli doświadczenie w leczeniu > 5 pacjentów z CTX w ciągu ostatnich 10 lat, przy czym 40% (4/10) opiekowało się wyłącznie dorosłymi pacjentami. <p>Opcje terapeutyczne, które poprawiają/stabilizują rokowanie u większości pacjentów z CTX.</p> <ul style="list-style-type: none"> Wszyscy Eksperci zgodzili się, że CDCA jest dożywną terapią zastępczą, która może być zdolna do odwrócenia procesu patofizjologicznego w CTX, zwłaszcza jeśli zostanie rozpoczęta na wczesnym etapie procesu chorobowego. Na podstawie opinii Ekspertów została utworzona następująca kolejność opcji terapeutycznych które są skuteczne w <u>leczeniu podstawowych nieprawidłowości biochemicznych</u> w CTX: <ul style="list-style-type: none"> CDCA w monoterapii (100% konsensusu); CDCA w połączeniu z inhibitorami reduktazy HMG-CoA (78% konsensusu); LDL-afereza (71% konsensusu); Nie osiągnięto konsensusu w sprawie innych opcji leczenia, tj. kwasem cholowym Nie osiągnięto konsensusu w kwestii leczenia CDCA u kobiet z CTX w czasie ciąży. Według 67 % ekspertów CDCA stanowi ważny sposób ochrony przed uszkodzeniem płodu i poronieniem (3 ekspertów wskazało, że wiedza specjalistyczna jest niewystarczająca). <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zadeklarowała konflikt interesów (m.in. otrzymanie grantu od Leadiant Biosciences, członkostwo w Europejskiej Sieci Referencyjnej Chorób Rzadkich, honoraria od Leadiant Biosciences, Inc. (USA), Leadiant Biosciences Ltd (Wielka Brytania), THParm, Abbvie Inc., Rethrofin).</p>																										

Skróty: AWMF – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, kwas chenodeoksycholowy (ang. chenodeoxycholic acid), GPP – element dobrej praktyki klinicznej (ang. Good Practice Point).

5. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniach 11-12.04.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie w celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku: chenodeoxycholic acid Leadiant, acidum chenodeoxycholicum we wskazaniu: żółtakowość mózgowo-ścięgnowa. Przeszukano strony następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>
- Niderlandy – <https://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Włochy – <https://www.aifa.gov.it/> oraz <https://www.gazzettaufficiale.it/>

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie wolnotekstowe przy użyciu wyszukiwarki internetowej. Wykorzystano słowa kluczowe: *chenodeoxycholic acid Leadiant*, *acidum chenodeoxycholicum*, *funding*, *reimbursement*.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 dokumentów:

- 3 pozytywne rekomendacje (Zorginstituut Nederland 2018, HAS 2018, NHS England 2019a),
- 1 potwierdzenie refundacji (NHS England 2019b),
- 2 negatywne opinie (AWMSG 2017, SMC 2019).

Dodatkowo zidentyfikowano przegląd dowodów klinicznych (NICE 2018) oraz dokument dotyczący renegotjacji umowy z podmiotem odpowiedzialnym (uchwała AIFA z 2024 r. opublikowana w *Gazzetta Ufficiale* tj. Dziennik Urzędowy Włoch).

Wszystkie ww. dokumenty dotyczą wskazania rejestracyjnego zgodnego z ChPL.

Przegląd dowodów klinicznych NICE 2018 jest podsumowaniem dostępnych dowodów naukowych dla ocenianej technologii w ramach zarejestrowanego wskazania, wykonanym na zlecenie NHS England. Przegląd dowodów klinicznych wspiera NHS England w opracowywaniu praktyk klinicznych, ale nie stanowi wytycznych NICE. CDCA był stosowany *off-label* w leczeniu CTX od około 20 lat. Ataxia UK (jeden brytyjski organ, który opublikował wytyczne dotyczące leczenia CTX) zaleca szybką diagnozę i leczenie CTX kwasem chenodeoksycholowym. W przeglądzie przedstawiono wyniki dwóch małych retrospektywnych badań kohortowych (CDCA-STUK-15-001 i CDCA-STRCH-CR-14-001) oraz opisy serii przypadków, które sugerują, że CDCA poprawia lub stabilizuje poziom cholestanolu w surowicy i alkoholu żółciowego w moczu, co przywraca prawidłową produkcję kwasów żółciowych. Niepełnosprawność neurologiczna mierzona za pomocą skali Rankina oraz EDSS, uległa poprawie lub pozostała stabilna w przypadku znacznego odsetka uczestników badania. Według przeglądu NICE profil bezpieczeństwa CDCA wydaje się korzystny, z przeważnie przemijającymi działaniami niepożądanymi o nasileniu łagodnym do umiarkowanego.

Na podstawie wyżej opisanej opinii NICE, NHS England w 2019 r. wydał pozytywną opinię ws. stosowania CDCA w CTX. W dokumencie potwierdzającym refundację NHS England uważa, że istnieją wystarczające dowody, aby zapewnić możliwość leczenia kwasem chenodeoksycholowym (leczenie pierwszego rzutu) pacjentom z wrodzonymi błędami syntezy kwasów żółciowych.

W 2018 r. francuski HAS wydał pozytywną opinię dotyczącą leczenia pacjentów z CTX kwasem chenodeoksycholowym. W opinii uwzględniono trzy retrospektywne analizy dokumentacji medycznej pacjentów leczonych CDCA, które wykazały zmniejszenie stężenia cholestanolu we krwi (kryterium biologiczne), przy sprzecznych wynikach dotyczących objawów klinicznych. Według HAS profil bezpieczeństwa wydaje się

korzystny, natomiast zebrany materiał dowodowy wskazuje na niską rzeczywistą korzyść kliniczną i brak klinicznej wartości dodanej w strategii terapeutycznej. Na oficjalnej stronie *l'Assurance Maladie* odnaleziono informację, że lek CDCA Leadiant jest dostępny we Francji na receptę szpitalną i znajduje się na aktualnej liście leków refundowanych opublikowanej 17.04.2024 r.⁹

Holenderski Zorginstituut w pozytywnej opinii z 2018 r. zaleca włączenie kwasu chenodeoksycholowego do systemu refundacji leków, jednocześnie sugerując negocjacje ceny, ponieważ zarejestrowany lek jest wielokrotnie droższy od leku recepturowego dostępnego w Holandii. Natomiast na oficjalnej stronie *Zorginstituut* w zakładce dotyczącej kosztów leków odnaleziono informację, że lek CDCA Leadiant jest dostępny w Holandii na receptę w cenie 15 260,00 EUR za opakowanie jednak nie jest refundowany przez ubezpieczyciela zdrowotnego.¹⁰

Z uwagi na brak wniosku od podmiotu odpowiedzialnego posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, kwas chenodeoksycholowy (Chenodeoxycholic acid Leadiant) nie może być zatwierdzony do stosowania w ramach NHS Wales i NHS Scotland (AWMSG 2017, SMC 2019).

W dokumencie AIFA opublikowanym 1 marca 2024 r. dotyczącym renowacji umowy na wniosek podmiotu odpowiedzialnego Leadiant GMBH wskazano cenę fabryczną leku CDCA Leadiant, która wynosi 15 506, 93 EUR (bez VAT) oraz detaliczną (z VAT) 25 592,64 EUR. W dokumencie wskazano, iż podmiot odpowiedzialny zobowiązał się do: udzielenia rabatu od ceny fabrycznej, który będzie obowiązywał w publicznych placówkach opieki zdrowotnej i w prywatnych placówkach opieki zdrowotnej akredytowanych przez włoską służbę zdrowia oraz do utrzymywania stałych dostaw odpowiadających potrzebom państwowej służby zdrowia. Umowa z ww. warunkami została zawarta na okres 12 miesięcy.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Chenodeoxycholic acid Leadiant

Organizacja (kraj)	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NHS England 2019a (Anglia)	Kwas cholowy i kwas chenodeoksycholowy w leczeniu wrodzonych błędów syntezy pierwotnych kwasów żółciowych (w każdym wieku)	Opinia pozytywna z 29-30 maja 2019 r. Na podstawie przeglądu dowodów klinicznych przeprowadzonego przez NICE, NHS England zaleca stosowanie kwasu cholowego i kwasu chenodeoksycholowego w ramach zatwierdzonych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu oraz w połączeniu, co stanowi pozarejestrowane stosowanie tych leków.
NHS England 2019b (Anglia)	Kwas cholowy i kwas chenodeoksycholowy w leczeniu wrodzonych błędów syntezy kwasów żółciowych (wszystkie grupy wiekowe)	Potwierdzenie refundacji przez NHS England. Ustalenia dotyczące finansowania leczenia dla populacji pacjentów w Anglii. Po zapoznaniu się z danymi dotyczącymi leczenia wrodzonych błędów syntezy kwasów żółciowych za pomocą kwasu cholowego i kwasu chenodeoksycholowego, NHS England uważa, że istnieją wystarczające dowody, aby zapewnić możliwość leczenia ww. metodami pacjentom z wrodzonymi błędami syntezy kwasów żółciowych. <u>Informacje o aktualnych metodach leczenia</u> Leczenie wrodzonych błędów syntezy kwasów żółciowych opiera się zazwyczaj na uzupełnieniu brakujących kwasów żółciowych tabletką przyjmowaną doustnie. Kwasy te mogą zapobiec pogarszaniu się choroby lub czasami zapobiec wystąpieniu objawów, jeśli jeszcze się nie rozwinęły. Im wcześniej rozpocznie się leczenie, tym lepsze są wyniki dla pacjentów. Przyjmowany kwas żółciowy zależy od podtypu choroby i zazwyczaj jest to kwas chenodeoksycholowy, kwas cholowy lub terapia polegająca na połączeniu tych dwóch substancji czynnych. <u>Leczenie osób z CTX</u> <ul style="list-style-type: none"> • Kwas chenodeoksycholowy będzie dostępny jako leczenie pierwszego rzutu. • Kwas cholowy będzie dostępny jako leczenie drugiego rzutu, jeśli kwas chenodeoksycholowy nie będzie dobrze tolerowany lub skuteczny. • Jeśli monoterapia kwasem cholowym nie jest skuteczna, można rozważyć połączenie tych dwóch leków (zastosowanie <i>off-label</i>).
SMC 2019 (Szkocja)	Leczenie wrodzonych błędów syntezy pierwotnych kwasów żółciowych, spowodowanych	Opinia negatywna z dnia 5 kwietnia 2019 r. Kwas chenodeoksycholowy (Chenodeoxycholic acid Leadiant®) nie jest zalecany do stosowania w NHS Scotland. Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nie przedłożył SMC informacji dotyczących tego produktu w tym wskazaniu. W rezultacie nie można zalecić jego stosowania w NHS Scotland.

⁹ Źródło: http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index_tele_ucd.php?p_site=AMELI (dostęp: 22.04.2024 r.)

¹⁰ Źródło:

<https://www.medicijnkosten.nl/medicijn?artikel=CHENODEOXYCHOLIC+ACID+LEADIANT+CAPSULE+250MG&id=d933650b525ed44d6bec6c2d12908b72> (dostęp: 22.04.2024 r.)

	<p>niedoborem 27-hydroksylazy sterolowej (co objawia się jako ksantomatoza mózgowo-ścięgniasta) u niemowląt, dzieci i młodzieży w wieku od 1 miesiąca do 18 lat, i u osób dorosłych.</p>	
<p>HAS 2018 (Francja)</p>	<p>Leczenie wrodzonego niedoboru pierwotnej syntezy kwasów żółciowych spowodowanego niedoborem 27-hydroksylazy sterolowej (objawiającym się jako ksantomatoza mózgowo-ścięgniasta (CTX))</p>	<p>Ocena pozytywna z 11 lipca 2018 r.</p> <p>Niska korzyść kliniczna w przypadku leczenia ksantomatozy mózgowo-ścięgniastej, ale nie wykazano korzyści klinicznej w ramach strategii terapeutycznej.</p> <p><u>Główne ustalenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Trzy retrospektywne analizy dokumentacji medycznej pacjentów leczonych kwasem chenodeoksycholowym wykazały zmniejszenie stężenia cholestanolu we krwi (kryterium biologiczne), przy sprzecznych wynikach dotyczących objawów klinicznych. • Profil bezpieczeństwa wydaje się korzystny. • <u>Korzyść kliniczna:</u> niska. • <u>Kliniczna wartość dodana:</u> brak klinicznej wartości dodanej. <p><u>Strategia terapeutyczna</u></p> <p>Wczesne rozpoznanie i leczenie CTX ma zasadnicze znaczenie dla uniknięcia stopniowego odkładania się cholestanolu i cholesterolu, odpowiedzialnego za uszkodzenia neurologiczne. Leczenie CTX (obecnie jedynie objawowe) obejmuje leki przeciwpadaczkowe, obniżające poziom cholesterolu lub przeciwbiegunkowe oraz kwas chenodeoksycholowy (CDCA). Pomimo braku jednoznacznych danych klinicznych, przydatne może być wczesne leczenie pacjentów w celu opóźnienia wystąpienia objawów i progresji choroby.</p> <p><u>Rola produktu leczniczego w strategii terapeutycznej</u></p> <p>Chenodeoxycholic acid Leadiant jest lekiem zastępczym pierwszego rzutu w leczeniu wrodzonych błędów syntezy pierwotnych kwasów żółciowych spowodowanych niedoborem 27-hydroksylazy sterolowej u dorosłych i niemowląt od 1 miesiąca życia. Inhibitory reduktazy HMG-CoA mogą być stosowane w skojarzeniu.</p> <p><u>Dane kliniczne</u></p> <p>- Dostępne dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania CDCA opierają się na retrospektywnej analizie dokumentacji medycznej 3 kohort pacjentów z CTX oraz przeglądzie literatury. Wyniki wszystkich badań i analiz wykazują zmniejszenie stężenia cholestanolu w surowicy po leczeniu CDCA. Dwa badania (jedno przeprowadzone w ośrodku w Holandii [N=35] a drugie we Włoszech [N=28]), wykazały niewielką poprawę wyników pacjentów w zakresie oceny niepełnosprawności neurologicznej w skali EDSS (ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i>) i skali Rankina, między włączeniem do badania a każdą wizytą w ramach leczenia CDCA.</p> <p>- Dane dotyczące skuteczności zawierają liczne błędy systematyczne, w szczególności ze względu na dużą liczbę brakujących danych, niejednorodne odstępy czasu między pomiarami podczas tej samej wizyty, badania poziomu cholestanolu w surowicy i alkoholu żółciowego w moczu, wykonywane za pomocą testów, które nie zostały określone i które zmieniały się w okresie badania, brak precyzji w zakresie leczenia skojarzonego. Ponadto leczenie CDCA rozpoczęto za późno z powodu późnej diagnozy, co może wyjaśniać niską skuteczność kliniczną.</p> <p>- Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z retrospektywnych analiz dokumentacji pacjentów oraz z literatury nie wykazują żadnych znaczących działań niepożądanych związanych z leczeniem CDCA.</p> <p><u>Specjalne wymagania dotyczące recept</u></p> <p>Produkt leczniczy wydawany na receptę szpitalną (ang. <i>hospital prescription</i>).</p> <p>Lek przepisywany w szpitalu przez pracowników służby zdrowia (specjalistów endokrynologii, diabetologii i chorób metabolicznych, gastroenterologii i hepatologii, neurologii lub pediatrii).</p> <p><u>Korzyści ze stosowania produktu leczniczego.</u></p> <p>Rzeczywista korzyść kliniczna* wynikająca ze stosowania Chenodeoxycholic acid Leadiant jest niska.</p> <p>Chenodeoxycholic acid Leadiant nie wnosi żadnej klinicznej wartości dodanej** (ang. <i>clinical added value</i>, CAV V) w strategii terapeutycznej.</p> <p>* <i>Rzeczywista korzyść kliniczna (ang. actual clinical benefit, ACB) produktu leczniczego obejmuje korzyści wynikające w szczególności z jego skuteczności klinicznej i ciężkości stanu zdrowia. Komitet Przejrzystości HAS (HAS Transparency Committee) ocenia ACB, która może być istotna, umiarkowana, niska lub niewystarczająca do objęcia produktu leczniczego finansowaniem ze środków publicznych.</i></p>

		<p>** Kliniczna wartość dodana (CAV) obejmuje poprawę kliniczną związaną z zastosowaniem ocenianego produktu leczniczego w porównaniu z istniejącą praktyką kliniczną. Komitet Przejrzystości HAS ocenia CAV w skali od I (duża) do IV (mała). Ocena CAV na poziomie V ("brak CAV") oznacza " brak klinicznej wartości dodanej".</p>
<p>Zorginstituut Nederland 2018 (Holandia)</p>	<p>Leczenie wrodzonych błędów syntezy pierwotnych kwasów żółciowych spowodowanych niedoborem 27-hydroksylazy sterolowej (objawiających się jako ksantomatoza mózgowo-ścięgniasta (CTX)) u niemowląt, dzieci i młodzieży w wieku od 1 miesiąca do 18 lat oraz dorosłych.</p>	<p>Rekomendacja pozytywna z 22 listopada 2018 r.</p> <p>W pierwszej kolejności zbadano, czy oceniany lek można zastąpić lekiem, który jest już uwzględniony w holenderskim systemie refundacji leków (Geneesmiddelenvergoedingssysteem, GVS). Analiza wykazała, że jest dostępny tylko tzw. lek recepturowy. Jednakże polityka Ministerstwa preferuje wybór leków zarejestrowanych nad lekami niezarejestrowanymi.</p> <p>Zorginstituut zaleca włączenie preparatu kwas chenodeoksycholowy (Chenodeoxycholic acid Leadiant®) do systemu refundacji leków (GVS) do załącznika 1B*, jednocześnie sugerując, aby Minister rozważył możliwość negocjacji ceny, ponieważ zarejestrowany lek jest wielokrotnie droższy od leku recepturowego.</p> <p><u>Dotychczasowe leczenie</u></p> <p>Pacjenci w Holandii są leczeni doustnym kwasem chenodeoksycholowym od 1975 roku. Żaden zarejestrowany CDCA nie był dostępny w Holandii dla analizowanego wskazania, dlatego importowano z zagranicy Xenbilox® i stosowano go poza wskazaniami rejestracyjnymi. Wcześniej pacjenci z CTX byli leczeni preparatem Chenofalk®. Oba produkty zawierają kwas chenodeoksycholowy jako substancję czynną. Zarówno Chenofalk®, jak i Xenbilox® nie są już dostępne na rynku holenderskim. Od 2018 roku dostępny jest lek recepturowy z CDCA w postaci kapsulek. W kwietniu 2018 roku instytut badawczy Amsterdam UMC (ang. <i>University Medical Center</i>) podjął się samodzielnej produkcji leku dostarczając pacjentom lek recepturowy zawierający kwas chenodeoksycholowy.</p> <p><u>Opinia Zorginstituut Nederland</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Umieszczenie leku w wykazie 1B będzie wiązało się z dodatkowymi kosztami dla GVS w wysokości około 7,8 mln EUR w pierwszym roku.</u> • Włączenie do GVS wpisuje się w politykę Ministerstwa, aby zminimalizować stosowanie leków poza wskazaniami i leków recepturowych oraz preferować produkty zarejestrowane. Z drugiej strony, jeśli w przyszłości wszyscy pacjenci z CTX będą ponownie leczeni lekiem recepturowym, będzie to miało znacznie mniejszy wpływ na budżet, wynoszący od 1,1 do 1,4 mln euro. • Koszt leczenia produktem CDCA Leadiant® w przeliczeniu na dorosłego pacjenta rocznie wynosi 153 500 EUR. Koszt leczenia lekiem recepturowym wynosi od 20 000 do 25 000 EUR rocznie. Koszt leczenia lekiem Xenbilox® (nieдоступnym już w Holandii) wynosił około 40 000 EUR na pacjenta rocznie. Zorginstituut Nederland uważa, że różnica w kosztach między CDCA-Leadiant® a lekiem recepturowym lub Xenbilox® jest niedopuszczalna. • Wysoka cena nie może wynikać z bardzo wysokich kosztów rejestracji lub rozwoju, ponieważ rejestracja opiera się na starych badaniach dotyczących Xenbilox® (kohorta holenderska) i leku recepturowego (kohorta włoska). Nie przeprowadzono badań z CDCA-Leadiant®. • Zorginstituut Nederland sugeruje ministrowi rozważenie możliwości negocjacji ceny CDCA-Leadiant®, tak aby znacząco zmniejszyć różnicę w kosztach pomiędzy CDCA-Leadiant® a lekiem recepturowym. <p>* Załącznik 1B zawiera listę leków w GVS, które nie mają zamienników. Leki znajdujące się na tej liście nie mają limitu refundacji/finansowania.</p>
<p>AWMSG 2017 (Walia)</p>	<p>Leczenie wrodzonych błędów syntezy pierwotnych kwasów żółciowych, spowodowanych niedoborem 27-hydroksylazy sterolowej (co objawia się jako ksantomatoza mózgowo-ścięgniasta) u niemowląt, dzieci i młodzieży w wieku od 1 miesiąca do 18 lat, i u osób dorosłych.</p>	<p>Opinia negatywna z dnia 7 sierpnia 2017 r.</p> <p>Z uwagi na brak wniosku od podmiotu odpowiedzialnego posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, kwas chenodeoksycholowy (Chenodeoxycholic acid Leadiant®) nie może być zatwierdzony do stosowania w ramach NHS Wales.</p>

Skróty: ACB – rzeczywista korzyść kliniczna (ang. *actual clinical benefit*), AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco, AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group, CAV – kliniczna wartość dodana (ang. *clinical added value*), CDCA – kwas chenodeoksycholowy (ang. *chenodeoxycholic acid*), CTX – ksantomatoza mózgowo-rdzeniowa (ang. *cerebrotendinous xanthomatosis*), skala EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale*) HAS – Haute Autorité de Santé, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, SMC – Scottish Medicines Consortium, NHS – National Health Service, UMC (ang. *University Medical Center*).

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2021 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kwasu chenodeoksycholowego u pacjentów z żółtaczkością mózgowo-ścięgiastą. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 8 kwietnia 2024 r. w trzech głównych bazach informacji medycznych: MEDLINE (via PubMed), EMBASE (via Ovid) oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 04.02.2021 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu nr: OT.4211.6.2021. Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 11.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 4. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	pacjenci z żółtaczkością mózgowo-ścięgiastą	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)	W pierwszej kolejności włączano dowody naukowe z najwyższego poziomu wiarygodności, zgodnie z wytycznymi Agencji: <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. 	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 W przypadku serii i opisów przypadków włączano badania zawierające powyżej 10 pacjentów.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje dostępne w pełnym tekście, • publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim 	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym: <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).

6.2. Wyniki badań włączonych do przeglądu

6.2.1. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 publikacje:

- **Kısa 2021** – wieloośrodkowe badanie przekrojowe (*cross-sectional study*; badanie odbywało się w 7 ośrodkach w Turcji), którego celem była charakterystyka kliniczna pacjentów z żółtaczkością (ksantomatoza) mózgowo-ścięgiastą (CTX) w różnym wieku, charakterystyka objawów klinicznych u pacjentów wcześniej zdiagnozowanych oraz określenie odpowiedzi na krótkotrwałe leczenie kwasem chenodeoksycholowym (CDCA). Uczestnicy zostali zrekrutowani między kwietniem 2018 r. a lutym 2020 roku. Dokonano retrospektywnego przeglądu dokumentacji medycznej wszystkich pacjentów z CTX zdiagnozowanych na podstawie analizy cholestanolu w osoczu i mutacji genu CYP27A1.

- **Zaccai 2024** – 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).

6.2.2. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa

Publikacja Kisa 2021

Do badania włączono 11 pacjentów z CTX (z siedmiu niespokrewnionych rodzin): 8 mężczyzn i 3 kobiety. 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. Mediana wieku wynosiła 14,0 lat (od 9 do 16 lat) dla pacjentów pediatrycznych i 40,5 roku (od 31 do 51 lat) dla pacjentów dorosłych. 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 $35,7 \pm 5,7$ $\mu\text{g/ml}$, a po roku leczenia $9,0 \pm 4,8$ $\mu\text{g/ml}$ (redukcja wynosiła od 32 do 90%, średnio 86%). U jednego pacjenta, ze względu na brak spadku cholestanolu w osoczu po 6 miesiącach leczenia ($22,8$ $\mu\text{g/ml}$ w momencie diagnozy, $20,9$ $\mu\text{g/ml}$ po 3 miesiącach leczenia oraz $39,4$ $\mu\text{g/ml}$ po 6 miesiącach leczenia), podniesiono dawkę CDCA do 1000 mg/dzień. Stężenie cholestanolu w osoczu spadło do $10,2$ $\mu\text{g/ml}$ i $12,8$ $\mu\text{g/ml}$ odpowiednio po 6 i 12 miesiącach od zwiększenia dawki. 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.

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 (odpowiednio $21,23 \pm 1,43$ kg/m^2 oraz $21,5 \pm 1,61$ kg/m^2). 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.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w stężeniu witaminy D w osoczu u pacjentów przed rozpoczęciem leczenia ($16,03 \pm 3,7$ $\mu\text{g/l}$) oraz po roku stosowania CDCA ($18,9 \pm 5,4$ $\mu\text{g/l}$). Gęstość mineralna koście (BMD, ang. *bone mineral density*) została oznaczona u wszystkich pacjentów pediatrycznych i jednej osoby dorosłej. Jednak wpływ CDCA na BMD pozostaje niejasny, gdyż na skuteczność w tym zakresie może wpływać wiele czynników, m.in. stężenie witaminy D, suplementacja witaminy D, mobilność.

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.

Publikacja Zaccai 2024

W tabelach poniżej przedstawiono charakterystykę pacjentek oraz ciąż (Tabela 5), a także dane dotyczące urodzonych dzieci (Tabela 6).

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 $\mu\text{g/ml}$). Jedna kobieta (pacjentka 4) 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 (dzieci pacjentki 7) wystąpiło podwyższone stężenie bilirubiny (które nie wymagało interwencji) kilka dni po urodzeniu, a u jednego (dziecko pacjentki 7) 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. Takie dane dostępne są dla jednej kobiety (jednej ciąży; pacjentka 7), która w trakcie ciąży zaprzestała przyjmowania CDCA. W przypadku pacjentki 7, która została zdiagnozowana w wieku 38 lat, po czterech przebytych ciążach i porodach, przedstawiono wyniki dotyczące stężenia cholestanolu w osoczu oraz wynik w skali ataksji SARA (ang. *Scale for Assessment and Rating of Ataxia*) w momencie diagnozy oraz w trakcie leczenia CDCA. Stężenie cholestanolu w osoczu w momencie diagnozy wynosiło 25,9 µg/ml, a po dwóch miesiącach leczenia CDCA (250 mg 3 razy dziennie) wynosiło 10,2 µg/ml, z tego powodu zwiększono dawkę CDCA (do 500 mg 2 razy dziennie). Wynik w skali SARA wynosił 5,5 w momencie diagnozy, a po leczeniu poprawił się i wynosił 3 oraz 1,5 odpowiednio po 3 i 8 miesiącach leczenia. W wieku 39 lat pacjentka zaszła w piątą ciążę i przerwała leczenie CDCA. Stężenie cholestanolu w osoczu oznaczone podczas ostatniego pomiaru przed zajściem w ciążę wynosiło 5,0 µg/ml, natomiast krótko po porodzie wynosiło 18,9 µg/ml. Wynik w skali SARA po porodzie wynosił 4, co wskazywało na pogorszenie objawów CTX. Jeden miesiąc po porodzie pacjentka wznowiła leczenie CDCA w dawce 1000 mg dziennie. Jej wyniki w skali SARA po wznowieniu leczenia CDCA wynosił 1,5 po 1 miesiącu (co odpowiadało jej wynikowi sprzed przerwania leczenia CDCA), 3 po 5 miesiącach i 3 po 10 miesiącach. W ciągu następnych 6 do 7 lat jej wynik w skali SARA stopniowo pogarszał się z 3 do 5, w przybliżeniu o 1 punkt co 2 do 3 lat. Wyniki w skali SARA wskazują, że po przerwaniu leczenia doszło do pogorszenia stanu neurologicznego pacjentki i nie udało się powrócić do stanu wyjściowego sprzed przerwania leczenia. Należy zauważyć, że 6 miesięcy po wznowieniu leczenia CDCA poziom cholestanolu w osoczu spadł do 4,5 µg/ml.

Nie oznaczano stężenia cholestanolu w osoczu noworodków po urodzeniu.

Dodatkowo, w przypadku pacjentki 8 oraz pacjentki 9 podano informacje, iż po rozpoczęciu leczenia CDCA natychmiast ustąpiła przewlekła biegunka.

Tabela 5. Charakterystyka pacjentek oraz ciąż opisanych w publikacji Zaccai 2024.

Pacjentka	Wiek (lata)	Wiek w momencie rozpoznania choroby	Leczenie*	Wiek w czasie ciąży	Powikłania ciąży	Leczenia w czasie ciąży	Stężenie cholestanolu w osoczu** (µg/ml)	Termin porodu (tydzień+dzień)	Wyniki badań krwi
1	36	7	CDCA 250 mg 3 razy dziennie	19	Zakażenie dróg moczowych i odmiedniczkowe zapalenie nerek wymagające tlenoterapii (27 tydz.)	CDCA 1500 mg dziennie / 250 mg 3 razy dziennie ¹¹	Brak danych	41+4	Kreatynina 0,49 mg/dl (37,36 µmol/l)
				21	Problemy emocjonalne, zakażenie dróg moczowych i urosepsa wymagająca tlenoterapii (21 tydz.)	CDCA 750 mg dziennie	7,7 10,0	41+3	Kreatynina 0,5 mg/dl (38,13 µmol/l)
				25	Problemy emocjonalne	CDCA 750 mg dziennie	3,8 35 (1 rok po porodzie; u pacjentki rozwinęła się depresja poporodowa i odmówiła ona kontynuowania leczenia CDCA)	36+4	1 rok po porodzie: AST 21 U/l (0,35 µkat/l) ALT 18 U/l (0,30 µkat/l) GGT 20 U/l (0,33 µkat/l) LDH 345 U/l (5,76 µkat/l) Bilirubina 0,09 mg/dl (1,53 µmol/l) TSH 1,09 mIU/l T3 298,70 pg/dL (4,6 pmol/l) T4 1,41 ng/dl (18,1 pmol/l)
2	39	14	CDCA 750 mg dziennie	32	Brak	CDCA 750 mg dziennie Wapń 1200 mg dziennie Witamina D	4,1 (przed porodem) 5,5 (po porodzie)	40+4	Podczas ciąży: ALT 23 U/l (0,38 µkat/l) ALP 82 IU/l AST 20 U/l (0,33 µkat/l)

¹¹ Niezgodność danych przedstawionych w tabeli (1 500 mg) oraz w tekście publikacji (250 mg 3 razy dziennie)

									1 rok po porodzie: ALT 33 U/l (0,55 µkat/l) AST 23 U/l (0,38 µkat/l) ALP 38 IU/l TSH 5,02 mIU/l T4 1,12 ng/dl (14,42 pmol/l)
				38	Brak	CDCA 750 mg dziennie Wapń 1200 mg dziennie Witamina D	6,7 (33 tydz.) 6,2 (36 tydz.)	39	Podczas ciąży: ALT 20 U/l (0,33 µkat/l) AST 26 U/l (0,43 µkat/l) Bilirubina 0,4 µmol/l LDH 250 U/l (4,17 µkat/l) TSH 3,1 mIU/l T4 1,17 ng/dl (15,06 pmol/l)
3	32	10	CDCA 750 mg dziennie	28	Brak	CDCA 750 mg dziennie	6,4 (po porodzie)	39	Białko 5,11 g/dL (poniżej normy) Albumina 2,88 g/dL (poniżej normy)
				30	Brak	CDCA 750 mg dziennie	6,5 (po porodzie)	41+0	Białko 5,41 g/dl Albumina 3,16 g/dL CRP 32,2 mg/dl ALT <6 U/l (<0,10 µkat/l) AST 13 U/l (0,22 µkat/l) GGT 10,8 U/l (0,18 µkat/l) ALP 216 IU/l (nieznacznie podwyższony) TSH 0,35 mIU/l (nieznacznie obniżone)
4	41	27	CDCA 250 mg 2 razy dziennie, następnie 250	36	Brak	CDCA 750 mg dziennie	5,3 (10 tydz.; przed porodem)	40+2	AST 13 U/l (0,22 µkat/L)

			mg 3 razy dziennie (ze względu na podwyższone stężenie cholestanolu w osoczu wynoszące 22,9 µg/ml)				5,0 (24 tydz.; przed porodem) 5,7 (11 tyg. po porodzie)		ALT 15/l (0,25 µkat/l) kreatynina 0,5 mg/dl (38,13 µmol/l)
5	55	20	CDCA 250 mg 3 razy dziennie rozuwastatyna, ezetymib, lewotyroksyna, wapń, witamina D	32	Brak	CDCA 750 mg dziennie	4,2	40	Testy czynnościowe wątroby - prawidłowe
6	52	22	CDCA 250 mg 3 razy dziennie paroksetyna, lewotyroksyna 100 mg dziennie	29	Brak	CDCA 750 mg dziennie	Brak danych	40	Brak danych
7	46	38	CDCA 250 mg 3 razy dziennie, następnie 500 mg 2 razy dziennie	31	Brak	Ciąża przed diagnozą	Brak danych	39+3	Brak danych
				32	Brak	Ciąża przed diagnozą	Brak danych	38	Brak danych
				35	Brak	Ciąża przed diagnozą	Brak danych	37	Brak danych
				37	Brak	Ciąża przed diagnozą	Brak danych	36+5	Brak danych
				39	Brak	Zaprzestanie leczenia CDCA	5,0 (przed porodem) 18,9 (bezpośrednio po porodzie) 4,5 (8 miesięcy po porodzie)	39+1	Brak danych
8	40	7	CDCA 250 mg dziennie	31	Brak	Zaprzestanie leczenia CDCA	Brak danych	40+3	Brak danych
				34	Brak	CDCA 250 mg dziennie	4,1 (2 miesiące po porodzie)	41	Brak danych
9	56	32	CDCA (od 34 r.ż.)	31	Płyn owodniowy zawierający smółkę podczas porodu	Ciąża przed diagnozą	Brak danych	38+4	Brak danych
				33	Brak	Ciąża przed rozpoczęciem leczenia CDCA	Brak danych	41	Brak danych

Wykaz skrótów: ALP - fosfataza alkaliczna (ang. *alkaline phosphatase*); ALT - transaminaza alaninowa (ang. *alanine transaminase*); AST – transaminaza asparaginianowa (ang. *aspartate transaminase*); CDCA – kwas chenodeoksycholowy (ang. *chenodeoxycholic acid*); CRP – białko C-reaktywne (ang. *c-reactive protein*); GGT – transferaza glutamylova (ang. *glutamyl transferase*); LDH – dehydrogenaza mleczanowa (ang. *lactate dehydrogenase*); T3 – trijodotyronina (ang. *triiodothyronine*); T4 – tetrajodotyronina (ang. *tetraiodothyronine*); TSH – hormon tyreotropowy (ang. *thyroid-stimulating hormone*).

* Wiek w momencie leczenia jest taki sam jak wiek w momencie diagnozy, chyba że określono inaczej

** Stężenie cholestanolu w osoczu mierzone podczas ciąży, chyba że zaznaczono inaczej. Prawidłowe stężenie cholestanolu w osoczu wynosi od 1,4 do 4,9 µg/ml.

Tabela 6. Dane dotyczące dzieci po urodzeniu oraz w okresie obserwacji.

Pacjentka	Waga noworodka (g)	Płeć noworodka	Ocena w skali Apgar w 1 min./5 min.	Wiek w okresie obserwacji	Stan dziecka
1	3470	K	9/10	17 lat	Regularna edukacja, obecnie w 12 klasie
	4165	M	9/9	16 lat	Regularna nauka, obecnie w 11 klasie
	3235	M	9/9	12 lat	Regularna edukacja, obecnie w 5 klasie
2	3118	K	9/10	8 lat	Regularna edukacja, obecnie w 1 klasie; bez komplikacji medycznych
	3350	K	8/10	4 miesiące	Rozwój odpowiedni do wieku
3	2462	M	9/10	4 lata	Regularna edukacja, prawidłowy wzrost i rozwój, bez komplikacji medycznych
	3230	M	9/10	2 lata	Regularna edukacja, prawidłowy wzrost i rozwój, bez komplikacji medycznych
4	3855	K	9/10	5 lat	Prawidłowy wzrost i rozwój, bez komplikacji medycznych
5	3250	K	9	24 lata	Diagnoza ADHD; studentka
6	3200	M	9/10	23 lata	Prawidłowy rozwój w okresie niemowlęcym; obecnie student
7	3460	M	9/10	15 lat	Brak zaburzeń rozwojowych; dobry uczeń; uwięźnięta przepuklina pachwinowa (operacja)
	3057	M	9/10	13 lat	Podwyższony poziom bilirubiny (16,7 mg/dl) w 5 dniu; dobry uczeń
	3525	M	9/10	10 lat	Podwyższony poziom bilirubiny (15 mg/dl) w 4 dniu; dobry uczeń
	2946	M	9/10	9 lat	Mieszane zaburzenia ekspresyjno-receptywne rozwoju języka w 15 miesiącu życia (terapia logopedyczna do 26 miesiąca życia); dobry uczeń
	3467	M	9/10	6 lat	Brak zaburzeń rozwojowych i medycznych
8	4500	M	8/10	8 lat	Brak komplikacji w okresie noworodkowym; rozwój mowy i motoryczny w normie; uczęszcza regularnie do szkoły
	4100	M	brak danych/10	6 lat	Rozwój mowy i motoryczny w normie; uczęszcza regularnie do szkoły
9	2500	M	7/10	25 lat	Otrzymał regularną edukację; brak widocznych zaburzeń psychicznych lub fizycznych
	3500	M	9/10	23 lata	Otrzymał regularną edukację; brak widocznych zaburzeń psychicznych lub fizycznych

Wykaz skrótów: K- kobieta, M - mężczyzna

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 dotatkowo 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

kwasm chenodeoksycholowym ksantomatozy mózgowo-ścięgnowej 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.

6.2.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ChPL Chenodeoxycholic acid Leadiant

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane u pacjentów (dorosłych i dzieci) otrzymujących kwas chenodeoksycholowy mają nasilenie zazwyczaj łagodne do umiarkowanego. Główne obserwowane reakcje to zaburzenia żołądka i jelit objawiające się zaparciami oraz działania niepożądane ze strony wątroby (częstość nieznana). Zdarzenia miały charakter przemijający i nie kolidowały z terapią.

Opis wybranych działań niepożądanych

W dwóch badaniach nieinterwencyjnych dotyczących kwasu chenodeoksycholowego zgłoszono w sumie trzy działania niepożądane, u trzech z 63 pacjentów (populacja bezpieczeństwa). Wszystkie trzy działania niepożądane nie były ciężkie. Wystąpił jeden przypadek łagodnych okresowych zaparć u osoby dorosłej oraz drugiego przypadku u dziecka. Wystąpił jeden przypadek działań niepożądanych ze strony wątroby u dwutygodniowego niemowlęcia, u którego zdiagnozowano CTX.

Dzieci i młodzież

W dwóch badaniach interwencyjnych dotyczących kwasu chenodeoksycholowego leczono ogółem 14 dzieci z CTX za pomocą kwasu chenodeoksycholowego: 1 niemowlę (0 do < 2 lat), 6 dzieci (2 do < 12 lat) i 7 nastolatków (12 do < 18 lat). U wszystkich pacjentów pediatrycznych stosowano dawkę 15 mg/kg mc. na dobę jako dawkę początkową.

U jedynego niemowlęcia biorącego udział w badaniu stwierdzono podwyższone wyniki testów czynnościowych wątroby w ciągu sześciu tygodni od rozpoczęcia leczenia. Czynność wątroby u noworodka uległa normalizacji po tymczasowym zakończeniu leczenia kwasem chenodeoksycholowym. Suplementację kwasu chenodeoksycholowego wznowiono i utrzymywano w niższej dawce 5 mg/kg mc. na dobę bez dalszych powikłań.

Ten przypadek działań niepożądanych ze strony wątroby u niemowlęcia był powiązany z wieloma czynnikami zakłócającymi, takimi jak współistniejące zakażenie parechowirusem, jednoczesne podawanie leków mogących mieć wpływ na czynność wątroby (acyklowir i fenobarbital) oraz obecność hiperbilirubinemii po urodzeniu.

Prezentowane informacje dotyczące bezpieczeństwa w odniesieniu do działań niepożądanych ze strony wątroby pochodzą od dzieci i młodzieży. Ze względu na rzadkość występowania CTX dostępna literatura nie jest wystarczająca do wykrycia różnic w bezpieczeństwie podawania kwasu chenodeoksycholowego w obrębie pediatrycznych grup wiekowych lub pomiędzy dziećmi a dorosłymi.

Informacje na podstawie European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports

W europejskiej bazie danych dotyczącej zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków zidentyfikowano 13 działań niepożądanych, które odnotowano w czasie stosowania **CHENODEOXYCHOLIC ACID LEADIANT**. Najczęstszymi raportowanymi działaniami niepożadanymi były: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (n=4), odchylenia w parametrach badań (n=3), zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (n=2).

Informacje na podstawie WHO (VigiAccess)

W międzynarodowej bazie dotyczącej zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (WHO, Uppsala Monitoring Centre) zidentyfikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych, odnotowanych w trakcie stosowania **substancji czynnej CHENODEOXYCHOLIC ACID**. Zidentyfikowano łącznie 408 zgłoszeń obejmujących 616 przypadków

zdarzeń niepożądanych. Najczęstszymi raportowanymi działaniami niepożądanymi były: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (n=135), odchylenia w parametrach badań (n=77), zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania (n=71).

6.3. Ograniczenia badań i analizy

- Brak randomizowanych badań z grupą kontrolną – dostępne i omówione w niniejszym opracowaniu dowody pochodzą z badań obserwacyjnych retrospektywnych.
- Niewielka liczebność populacji.
- Wyniki neurologiczne przedstawiono jako ustabilizowanie bez ich definicji oraz szczegółowego omówienia (Kisa 2021).
- Opracowanie manuskryptu Zaccai 2024 zostało sfinansowane przez Travers Therapeutics, Inc. Czterech autorów publikacji zgłosiło konflikt interesów (w tym m.in. otrzymanie grantów od Travers Therapeutics, Inc., Akcea/Ionis, Esperion, Kaneka, Novo Nordisk, Regeneron, Travers/Retrophin, and RegenxBio, Lediand Biosciences; honoraria od Lediand Biosciences).
- Brakuje danych dotyczących stężenia cholestanolu w osoczu oraz innych wyników badań krwi pacjentek (Zaccai 2024).
- Wyniki dotyczące skuteczności CDCA dotyczące krótkotrwałego leczenia CDCA (Kisa 2021).

7. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac analitycznych zwrócono się do 5 ekspertów z prośbą o opinię w przedmiotowej sprawie. Do momentu zakończenia pracy nad raportem nie otrzymano opinii od ekspertów klinicznych.

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

Według Obwieszczenia MZ z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r. produkt leczniczy Chenodeoxycholic acid Leadiant nie jest finansowany w ramach listy refundacyjnej. Brak jest środków refundowanych w analizowanym wskazaniu.

Zgodnie ze zleceniem MZ produkt leczniczy Chenodeoxycholic acid Leadiant sprowadzany jest z zagranicy na zasadzie importu docelowego. Razem ze zleceniem MZ przekazano Agencji informacje na temat refundacji w imporcie docelowym produktów leczniczych we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgniasta w 2023 r. Jedynie produkt leczniczy Chenodeoxycholic acid Leadiant jest refundowany w przedmiotowym wskazaniu, brak jest innych produktów refundowanych w analizowanym wskazaniu w ramach importu docelowego.

Informacje przekazane przez Ministerstwo Zdrowia na temat finansowania ocenianego produktu leczniczego w ramach importu docelowego we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgniasta wskazują, iż w okresie styczeń-grudzień 2023 r. łącznie sfinansowano 154 opakowania leku za kwotę 9 548 000 PLN. Koszt za jedno opakowanie leku wyniósł 62 000 PLN. Wnioski na import docelowy dotyczyły 14 pacjentów (14 unikalnych nr PESEL).

Tabela 7. Import docelowy produktu leczniczego Chenodeoxycholic acid Leadiant we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgniasta - dane MZ za okres styczeń-grudzień 2023 r.

Nazwa produktu (postać, dawka, wielkość opakowania)	Koszt za opakowanie produktu	Liczebność populacji	Łączna liczba zrefundowanych opakowań	Łączna kwota zgód na refundację
Chenodeoxycholic acid Leadiant (acidum chenodeoxycholicum) kapsułki 250 mg, opakowanie 100 kapsułek	62 000 PLN*	•liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach: 14 •liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 29	154 opakowania	9 548 000 PLN

* Cena produktu leczniczego Chenodeoxycholic acid Leadiant to szacunkowa cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z hurtowni farmaceutycznej Komtur 03/2024).

Należy podkreślić, że ze względu na trudności związane z oszacowaniem wielkości populacji, u której zostanie zrefundowany w ramach importu docelowego produkt leczniczy Chenodeoxycholic acid Leadiant, nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Wskazywana liczba pacjentów, dla których sprowadzano z zagranicy w ramach importu docelowego preparaty CDCA, na podstawie zlecenia MZ oraz opracowania OT.4211.6.2021, wynosiła:

- 3 pacjentów w roku 2013 (II kwartał),
- 5 pacjentów w 2020 roku,
- 14 pacjentów w 2023 roku.

W dokumencie EPAR produktu leczniczego Chenodeoxycholic acid Leadiant wskazano, iż szacuje się, że choroba występuje u 1 osoby na 50 000 mieszkańców. Nie odnaleziono informacji na temat częstotliwości występowania choroby w Polsce. Należy również 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, a zatem nie jest możliwe wnioskowanie o liczbie pacjentów w omawianych wskazaniach na podstawie danych NFZ. W toku prac analitycznych wystąpiono do ekspertów klinicznych celem określenia liczebności populacji pacjentów cierpiących na: żółtakowatość mózgowo-ścięgniastą w Polsce, jednak do momentu zakończenia pracy nad raportem nie otrzymano opinii od ekspertów klinicznych.

Z wymienionych wyżej względów, na podstawie danych przekazanych w zleceniu MZ poglądowo oszacowano:

- średnią liczbę opakowań produktu leczniczego Chenodeoxycholic acid Leadiant przypadającą na jednego pacjenta rocznie: **11 opakowań**,
- średni roczny koszt stosowania produktu leczniczego Chenodeoxycholic acid Leadiant u jednego pacjenta: **682 000 PLN**.

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 12.03.2024 r., znak PLD.45340.394.2024.2.KSz, 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 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego:

- Chenodeoxycholic acid Leadiant, Acidum chenodeoxycholicum, kapsułki 250 mg

we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgniasta.

Niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4211.6.2021.

Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 22/2021 z dnia 15 lutego 2021 roku oraz pozytywną Rekomendację Prezesa AOTMiT nr 22/2021 z dnia 19 lutego 2021 roku 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.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

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

W poprzednim opracowaniu nr OT.4211.6.2021 z uwagi na pilny termin realizacji zlecenia, odstąpiono od pozyskiwania opinii ekspertów klinicznych oraz od wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej technologii medycznej. Niniejsze opracowanie zostało uzupełnione o rekomendacje refundacyjne. W toku prac analitycznych wystąpiono do pięciu ekspertów klinicznych o opinie w zakresie przedmiotowego produktu leczniczego.

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 213/2013, RP nr 140/2013).

Problem zdrowotny

Żółtakowatość mózgowo-ścięgniasta 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

Do opracowania OT.4211.6.2021 włączono 3 dokumenty z rekomendacjami dotyczącymi leczenia CTX: niemieckie AWMF 2017, światowe OrphanAnesthesia 2019 (projekt Niemieckiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii) oraz GLIA (Global Leukodystrophy Initiative) 2016. W ramach przeszukania aktualizacyjnego zidentyfikowano 1 dokument stanowiący aktualizację do wytycznych AWMF 2017. Wytyczne AWMF 2022 dotyczą dystrofii i dziedzicznych leukencefalopatii u dorosłych, a treść dotycząca zaleceń w przypadku ksantomatozy (żółtakowatości) mózgowo-ścięgniastej nie zmieniła się (stosowanie kwasu chenodeoksycholowego jest wymieniane jako jedyna opcja terapeutyczna w analizowanym wskazaniu).

Dodatkowo odnaleziono 2 dokumenty wytycznych klinicznych: opinie ekspertów na temat diagnozowania, leczenia i postępowania z pacjentami z CTX (Stelten 2021) oraz Ataxia UK (zaktualizowane w 2019 r.) dotyczące diagnostyki i leczenia postępujących ataksji. Oba dokumenty wskazują na stosowanie kwasu

chenodeoksycholowego w leczeniu żółtaczki wątrobowo-ścięgnowej. Dodatkowo wytyczne Stelten 2021 wskazują na możliwość leczenia CDCA w połączeniu z inhibitorami reduktazy HMG-CoA oraz LDL-aferezą.

Odnalezione wytyczne są zgodne z wytycznymi przedstawionymi we wcześniejszym opracowaniu Agencji. Wszystkie rekomendacje uwzględnione w opracowaniu z 2021 r. wyszczególniały w leczeniu CTX stosowanie CDCA. Dodatkowo rekomendacje światowe wyróżniały także inhibitory reduktazy HMG-CoA (np. statyny) (GLIA 2016).

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 dokumentów: 3 pozytywne rekomendacje (Zorginstituut Nederland 2018, HAS 2018, NHS England 2019a), 1 potwierdzenie refundacji (NHS England 2019b) oraz 2 negatywne opinie (AWMSG 2017, SMC 2019). Dodatkowo zidentyfikowano wykonany na zlecenie NHS England przegląd dowodów klinicznych dla ocenianej technologii w ramach zarejestrowanego wskazania (NICE 2018) oraz dokument dotyczący negocjacji umowy z podmiotem odpowiedzialnym (uchwała AIFA z 2024 r. opublikowana w *Gazzetta Ufficiale* tj. Dziennik Urzędowy Włoch).

Na podstawie przeglądu dowodów klinicznych NICE 2018 NHS England w 2019 r. wydał pozytywną opinię ws. stosowania CDCA w CTX. W dokumencie potwierdzającym refundację NHS England uważa, że istnieją wystarczające dowody, aby zapewnić możliwość leczenia kwasem chenodeoksycholowym (leczenie pierwszego rzutu) pacjentom z wrodzonymi błędami syntezy kwasów żółciowych.

W 2018 r. francuski HAS wydał pozytywną opinię dotyczącą leczenia pacjentów z CTX kwasem chenodeoksycholowym. W opinii uwzględniono trzy retrospektywne analizy dokumentacji medycznej pacjentów leczonych CDCA, które wykazały zmniejszenie stężenia cholestanolu we krwi (kryterium biologiczne), przy sprzecznych wynikach dotyczących objawów klinicznych. Według HAS profil bezpieczeństwa wydaje się korzystny, natomiast zebrany materiał dowodowy wskazuje na niską rzeczywistą korzyść kliniczną i brak klinicznej wartości dodanej w strategii terapeutycznej. Na oficjalnej stronie *l'Assurance Maladie* odnaleziono informację, że lek CDCA Lediand jest dostępny we Francji na receptę szpitalną i znajduje się na aktualnej liście leków refundowanych opublikowanej 17.04.2024 r.¹²

Holenderski Zorginstituut w pozytywnej opinii z 2018 r. zaleca włączenie kwasu chenodeoksycholowego do systemu refundacji leków, jednocześnie sugerując negocjacje ceny, ponieważ zarejestrowany lek jest wielokrotnie droższy od leku recepturowego dostępnego w Holandii. Natomiast na oficjalnej stronie Zorginstituut w zakładce dotyczącej kosztów leków odnaleziono informację, że lek CDCA Lediand jest dostępny w Holandii na receptę jednak nie jest refundowany przez ubezpieczyciela zdrowotnego.¹³

Kwas chenodeoksycholowy (Chenodeoxycholic acid Lediand) nie może być zatwierdzony do stosowania w ramach NHS Wales i NHS Scotland (AWMSG 2017, SMC 2019). Należy zaznaczyć, że negatywne opinie wynikają jedynie z braku wniosku od podmiotu odpowiedzialnego posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

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 ± 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 ± 7,6 miesiąca.

Średnie stężenie cholestanolu w osoczu przed rozpoczęciem leczenia wynosiło 35,7±5,7 µg/ml, a po roku leczenia 9,0±4,8 µg/ml (redukcja wynosiła od 32 do 90%, średnio 86%). Nie wykazano istotnej statystycznie

¹² źródło: http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index_tele_ucd.php?p_site=AMELI (dostęp: 22.04.2024 r.)

¹³ źródło:

<https://www.medicijnkosten.nl/medicijn?artikel=CHENODEOXYCHOLIC+ACID+LEDIANT+CAPSULE+250MG&id=d933650b525ed44d6be6c2d12908b72> (dostęp: 22.04.2024 r.)

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 ($\leq 10 \mu\text{g/ml}$). 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 zaprzestały 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 dodatkowe 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 niepożądanymi 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).

Wyniki omówione w poprzednim opracowaniu Agencji nr OT.4211.6.2021 wskazywały na skuteczność CDCA u pacjentów z CTX w zakresie zmniejszenia średniego stężenia cholestanolu w surowicy oraz zmniejszenia stężenia alkoholu żółciowego w moczu. Odnalezione dowody naukowe wskazywały również na stabilizację lub poprawę objawów podmiotowych i przedmiotowych. Publikacje włączone do niniejszego opracowania potwierdzają zmniejszeniem stężenia cholestanolu w osoczu po leczeniu CDCA, a także ustąpienie biegunek i stabilizację objawów neurologicznych.

Opinie ekspertów

W toku prac analitycznych zwrócono się do 5 ekspertów z prośbą o opinię w przedmiotowej sprawie. Do momentu zakończenia pracy nad raportem nie otrzymano opinii od ekspertów klinicznych.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z informacjami przekazanymi przy zleceniu 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 1 pacjenta preparatem Chenodeoxycholic acid Leadiant wynosi 682 000 PLN, a średnia liczba opakowań ww. produktu leczniczego przypadająca na jednego pacjenta wynosi 11 opakowań rocznie.

Należy podkreślić, że ze względu na trudności związane z oszacowaniem wielkości populacji, u której zostanie zrefundowany w ramach importu docelowego produkt leczniczy Chenodeoxycholic acid Leadiant, nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Rzeczywista kwota refundacji zależy od ceny ww. produktu oraz liczby i wieku pacjentów wnoszących o wydanie zgody na ich refundację w trybie art. 39 ustawy o refundacji.

10. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Zaccai 2024	Zaccai TCF, Hassin-Baer S, Kfir NC, Duell PB, Neerhof M, Sloma R, Roitman M, Kisanuki YY, Verrips A, DeBarber AE. Chenodeoxycholic acid (CDCA) treatment during pregnancy in women with cerebrotendinous xanthomatosis (CTX): Lessons learned from 19 pregnancies. <i>Genet Med.</i> 2024 Jan 27;26(5):101086. doi: 10.1016/j.gim.2024.101086. Epub ahead of print. PMID: 38288684.
Kisa 2021	Kisa PT, Yildirim GK, Hismi BO, Dorum S, Kusbeci OY, Topak A, Baydan F, Celik FND, Gorukmez O, Gulden ZA, Ekici A, Ozkan S, Yaman A, Arslan N. Patients with cerebrotendinous xanthomatosis diagnosed with diverse multisystem involvement. <i>Metab Brain Dis.</i> 2021 Aug;36(6):1201-1211. doi: 10.1007/s11011-021-00714-7. Epub 2021 Mar 11. PMID: 33704661.
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.
Rekomendacje refundacyjne	
SMC 2019	Scottish Medicines Consortium, Chenodeoxycholic acid (Chenodeoxycholic acid Lediand), May 2019. https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4380/chenodeoxycholic-acid-lediand-non-sub-april-2019-for-website.pdf (dostęp 16.04.2024 r.)
NHS 2019a	National Health Service England, CLINICAL PRIORITIES ADVISORY GROUP, Cholic acid and chenodeoxycholic acid for treating inborn errors of bile acid synthesis (all ages), May 2019. https://www.england.nhs.uk/commissioning/wp-content/uploads/sites/12/2019/07/CPAG-Summary-Report_Cholic-acid-and-chenodeoxycholic-acid-for-treating-inborn-errors-of-bile-acid-synthesis.pdf (dostęp 16.04.2024 r.)
NHS 2019b	National Health Service England, Clinical Commissioning Policy: Cholic acid and chenodeoxycholic acid for treating inborn errors of bile acid synthesis (all ages), July 2019. https://www.england.nhs.uk/commissioning/wp-content/uploads/sites/12/2019/07/Clinical-Commissioning-Policy_Cholic-acid-and-chenodeoxycholic-acid-for-treating-inborn-errors-of-bile-acid-sy.pdf (dostęp 16.04.2024 r.)
NICE 2018	National Institute for Health and Care Excellence, Clinical evidence review of chenodeoxycholic acid for treating cerebrotendinous xanthomatosis, NICE 2018. https://www.england.nhs.uk/commissioning/wp-content/uploads/sites/12/2019/07/Evidence-Review-chenodeoxycholic-acid.pdf (dostęp 16.04.2024 r.)
HAS 2018	Haute Autorite de Sante, Rare disease, TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION SUMMARY, CHENODEOXYCHOLIC ACID LEADIANT. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-01/chenodeoxycholic_acid_sapub_ct16384_en_val.pdf (dostęp 16.04.2024 r.)
Zorginstituut Nederland 2018	GVS-beoordeling chenodeoxycholic acid Lediand®, Zorginstituut Nederland, 22 november 2018, https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/zinl/documenten/adviezen/2018/11/22/gvs-advies-chenodeoxycholzuur-chenodeoxycholic-acid-lediand-bij-de-behandeling-van-cerebrotendineuze-xanthomatose-ctx/GVS-advies+chenodeoxycholzuur+%28Chenodeoxycholic+acid+Lediand%29+bij+de+behandeling+van+cerebrotendineuze+xanthomatose+%28CTX%29.pdf (dostęp 16.04.2024 r.)
AWMSG 2017	All Wales Medicines Strategy Group Chenodeoxycholic acid (Chenodeoxycholic acid Lediand®) capsule Lediand Biosciences Ltd July 2017. https://awttc.nhs.wales/files/soas/statement-of-advice-soa-chenodeoxycholic-acid-lediand-2862/ (dostęp 16.04.2024 r.)
AIFA 2024	Rinegoziazione del medicinale per uso umano «Acido Chenodesossicolic Lediand», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 15/2024). (24A01342) (GU Serie Generale n.62 del 14-03-2024) https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2024-03-14&atto.codiceRedazionale=24A01342&elenco30giorni=false (dostęp 16.04.2024 r.)
Pozostałe publikacje	
Raport OT.4211.6.2021	Chenodeoxycholic acid Lediand (kwas chenodeoksycholowy) we wskazaniu: żółtakowatość mózgowo-ścięgna. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację.
ChPL Chenodeoxycholic acid Lediand	Charakterystyka Produktu Leczniczego Chenodeoxycholic acid Lediand (dostęp 15.04.2024 r.)

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
Strony internetowe	
<p> 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-eeen-onwaarschijnlijke-prijsstijging.htm (dostęp: 17.04.2024 r.) http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index_tele_ucd.php?p_site=AMELI (dostęp: 22.04.2024 r.) https://www.medicijnkosten.nl/medicijn?artikel=CHENOĐEOXYCHOLIC+ACID+LEADIANT+CAPSULE+250MG&id=d933650b525ed44d6bec6c2d12908b72 (dostęp: 22.04.2024 r.) </p>	

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via Pubmed – data wyszukiwania: 08.04.2024 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"chenodeoxycholic acid"[Title/Abstract]	3,111
2	"chenodeoxycholic acid"[MeSH Terms]	4,252
3	"chenodeoxycholic acid"[Title/Abstract] OR "chenodeoxycholic acid"[MeSH Terms]	5,829
4	"cerebrotendinous xanthomatosis"[Title/Abstract]	777
5	"xanthomatosis, cerebrotendinous"[MeSH Terms]	413
6	"cerebrotendinous xanthomatosis"[Title/Abstract] OR "xanthomatosis, cerebrotendinous"[MeSH Terms]	822
7	("chenodeoxycholic acid"[Title/Abstract] OR "chenodeoxycholic acid"[MeSH Terms]) AND ("cerebrotendinous xanthomatosis"[Title/Abstract] OR "xanthomatosis, cerebrotendinous"[MeSH Terms])	260
8	((("chenodeoxycholic acid"[Title/Abstract] OR "chenodeoxycholic acid"[MeSH Terms]) AND ("cerebrotendinous xanthomatosis"[Title/Abstract] OR "xanthomatosis, cerebrotendinous"[MeSH Terms])) AND (english[Filter]))	230
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]))	230
10	((("chenodeoxycholic acid"[Title/Abstract] OR "chenodeoxycholic acid"[MeSH Terms]) AND ("cerebrotendinous xanthomatosis"[Title/Abstract] OR "xanthomatosis, cerebrotendinous"[MeSH Terms])) AND ((2021/2/4:3000/12/12[pdat]) AND (english[Filter] OR polish[Filter])))	39

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid – data wyszukiwania: 08.04.2024 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp chenodeoxycholic acid/	6 634
2	chenodeoxycholic acid.ab,kw,ti.	3 927
3	1 or 2	7 511
4	exp cerebrotendinous xanthomatosis/	1 144
5	cerebrotendinous xanthomatosis.ab,kw,ti.	975
6	4 or 5	1 257
7	3 and 6	464
8	limit 7 to dc=20210204-20240408	78

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane – data wyszukiwania: 08.04.2024 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Chenodeoxycholic Acid] explode all trees	251
#2	(chenodeoxycholic acid):ti,ab,kw	391
#3	#1 or #2	429
#4	MeSH descriptor: [Xanthomatosis, Cerebrotendinous] explode all trees	4
#5	(cerebrotendinous xanthomatosis):ti,ab,kw	5
#6	#4 or #5	5
#7	#3 and #6	3

11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań

