



Rekomendacja nr 121/2013

z dnia 9 września 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych Idebenone (idebenonum), tabletki á 150 mg, Mnesis (idebenonum), tabletki á 45 mg we wskazaniu: zespół MERRF

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (import docelowy), produktów leczniczych Idebenone (idebenonum), tabletki á 150 mg, Mnesis (idebenonum), tabletki á 45 mg we wskazaniu: zespół MERRF.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Idebenone (idebenonum) tabletki á 150 mg Mnesis (idebenonum) tabletki á 45 mg we wskazaniu: zespół MERRF.

Nie odnaleziono dowodów naukowych raportujących wyniki z badań pierwotnych ani publikacji dotyczących oceny efektywności klinicznej idebenonu w terapii zespołu MERRF. Brak jest danych wskazujących na skuteczność wnioskowanej technologii, stąd finansowanie jej ze środków publicznych jest niezasadne.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych Idebenone (idebenonum) tabletki á 150 mg oraz Mnesis (idebenonum) tabletki á 45 mg we wskazaniu: zespół MERRF.

Produkty lecznicze Idebenone (idebenonum), tabletki á 150 mg, Mnesis (idebenonum), tabletki á 45 mg nie posiadają ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i brak jest go w Rejestrze Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium PR oraz we wspólnotowym Rejestrze Produktów Leczniczych.

Produkty te mogą jednak być sprowadzane z zagranicy jeżeli ich zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.), tj. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzonego przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek, Minister Zdrowia może wydać zgodę na refundację sprowadzonego leku na podstawie art. 39 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów



medycznych (dalej: ustawy o refundacji). Lek jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

Z danych MZ wynika, że w trybie importu docelowego w 2012 i 2013 r. sprowadzany był z Niemiec suplement diety Idebenone (idebenonum). Tak więc w przypadku produktów zawierających substancję czynną idebenonum zachodzi sytuacja opisana w art. 3a ustawy prawo farmaceutyczne.

Problem zdrowotny

Wnioskowane wskazanie należy do genetycznych chorób mitochondrialnych, charakteryzujących się występowaniem zaburzeń w funkcjonowaniu i strukturze mitochondriów. W większości przypadków, zaburzenia dotyczą procesów łańcucha oddechowego (RC) lub fosforylacji oksydacyjnej (OX).

Choroby mitochondrialne spowodowane są mutacjami genów w obrębie DNA mitochondrialnego (mtDNA) lub DNA jądrowego (nDNA), natomiast ich przekazanie może nastąpić na drodze autosomalnej dominującej (AD), autosomalnej recesywnej (AR), sprzężonej z chromosomem X recesywnie (XL) lub poprzez efekt matczyzny.

Fenotypowo, choroby te w większości przypadków objawiają się wieloukładowo, chociaż początek choroby mogą zdominować zaburzenia pojedynczego organu. Choroby mitochondrialne objawiają się głównie w tkankach/organach z wysokim zapotrzebowaniem energetycznym, takich jak: ośrodkowy i obwodowy układ nerwowy, oczy, ucho wewnętrzne, gruczoły wydzielania wewnętrznego, serce, jelita, nerki lub szpik kostny. Kombinacje powtarzających się objawów stanowią podstawę do klasyfikacji w ramach syndromów mitochondrialnych, do których należą m.in. zespół MERRF, ataksja Friedreicha (FA), zespół MELAS, zespół Leigha (LS) oraz zespół Kearns-Sayre'a (KSS).

Jednym z najczęstszych objawów klinicznych ze strony ośrodkowego układu nerwowego jest ataksja, która może być objawem dominującym w chorobach mitochondrialnych.

Zespół MERRF to wielosystemowa choroba neurologiczna z występującą miopatią, dziedziczona w linii matczynej z mutacjami punktowymi mtDNA.

Przyczyną zespołu MERRF jest mutacja w mitochondrialnym DNA. U ponad 80% pacjentów cierpiących z powodu zespołu MERRF, punktowej mutacji A8344G w genie kodującym transferowe RNA. Inne, znacznie rzadsze mutacje, obejmują substytucję tyrozyny przez cytozynę (T8356C) w tym samym genie. Opisano również mutację G8363A, prowadzącą do fenotypu MERRF.

Powszechnym objawem zespołu MERRF jest ataksja mózdkowa - występuje ona niemal u wszystkich pacjentów. Dodatkowo, u pacjentów z zespołem MERRF można zaobserwować padaczkę miokloniczną, miopatię mitochondrialną z miopatią z czerwonymi włóknami szmatowatymi (RRF).

Nie jest znane leczenie przyczynowe, jednak jak w przypadku wielu chorób mitochondrialnych, wielu pacjentów jest leczonych empirycznie łączoną terapią witamin przeciwutleniających i różnych kofaktorów (koenzym Q10, l-karnityna).

Rokowanie w zespole MERRF jest różne i zależy od wieku w której choroba się ujawnia, typu i ostrości objawów, objętych chorobą organów oraz innych czynników. Ogólnie rokowanie jest słabe z uwagi na postępujący charakter choroby.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego nie istnieją żadne dane dotyczące częstości MERRF na świecie i w Polsce. Choroba zaliczana jest do chorób ultra rzadkich.

Opis wnioskowanego świadczenia

Dane przygotowano w oparciu o ChPL leku Mnesis oraz ChPL leku Catena. Z powodu braku informacji na temat produktu leczniczego Idebenone (idebenonum), wzięto pod uwagę dane pochodzące ChPL leku Catena, który był zarejestrowany w terapii ataksji Friedreicha w Kanadzie. Leki należą do grupy farmakoterapeutycznej: Leki psychostymulujące i nootropowe.

Idebenon jest pochodną benzochinonu (analog koenzymu Q10). Strukturalnie jest zbliżony do ubiquinonu, składnika łańcucha oddechowego. Uważa się, że działanie idebenonu polega

na ułatwianiu przepływu elektronów poprzez elementy łańcucha oddechowego (przenoszenie elektronów z kompleksów I i II na kompleks III). Dodatkowo, idebenon może działać jako przeciwutleniacz wychwytyjący wolne rodniki i zmniejszający peroksydację lipidów. Ten model działania jest wspierany przez dane doświadczalne, jednak dokładny mechanizm działania idebenonu nie jest znany.

Różne badania doświadczalne, prowadzone zarówno *in vitro* i *in vivo*, wykazały, że idebenon może skorygować zmiany właściwości fizykochemicznych związanych z zaburzeniami mózgowymi, w rzeczywistości działa przeciwnie do zmniejszonej syntezy ATP, zmniejszonego zużycia glukozy i wzrostu kwasicy mleczanowej.

Szczegółowe testy *in vitro* wykazały, że idebenon hamuje proces peroksydacji lipidów, chroniąc błony neuronów i mitochondriów od szkód spowodowanych przez tworzone w warunkach niedokrwienia produkty lipoperoksydacji. W rzeczywistości wykazano, że u zwierząt z modelami starzenia się mózgu i niedokrwienia idebenon poprawia wyniki czasu uczenia się i aktywność pamięciową, a efekt ten jest łączony z pozytywnym wpływem skierowanym w stronę syntezy i gospodarki serotoniny i acetylocholiny.

Produkt leczniczy Mnesis (Takeda) jest dopuszczony do obrotu we Włoszech do stosowania w zaburzeniach krążenia mózgowego oraz w Szwajcarii w ataksji Friedreicha.

Alternatywna technologia medyczna

Nie istnieje przyczynowa terapia zespołów mitochondrialnych. Leczenie objawowe obejmuje podawanie antyoksydantów (koenzym Q10, witamina E, N-acetylcysteina, bądź podawanie kilku z nich w terapii łączonej), dichlorooctan oraz leków przeciwpadaczkowych (lewetiracetam, kwas walproinowy).

Skuteczność kliniczna

W ramach przeglądu systematycznego baz danych nie odnaleziono publikacji raportujących wyniki z badań pierwotnych dotyczących stosowania idebenonu w terapii zespołu MERRF.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono badań dotyczących oceny efektywności klinicznej idebenonu w terapii zespołu MERRF.

Bezpieczeństwo stosowania

Nie odnaleziono badań dotyczących oceny bezpieczeństwa stosowania idebenonu w terapii zespołu MERRF.

Dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego Mnesis (Mnesis ChPL):

Podczas stosowania leku, zaobserwowano następujące efekty niepożądane:

- Reakcje nadwrażliwości - wysypka skórna, świąd
- Reakcje psychoneurologiczne - delirium, drgawki, omamy, podniecenie, niezamierzone ruchy, hiperkineza, poriomania, zawroty głowy, ból głowy, niepokój, uczucie pustej głowy, bezsenność, zaburzenia snu, zaburzenia czucia
- Zaburzenia żołądka i jelit - nudności, wymioty, brak apetytu, bóle brzucha, biegunka
- Zaburzenia hematologiczne - agranulocytoza, anemia, leukocytopenia, trombocytopenia
- Zaburzenia czynności wątroby - podwyższenie aktywności AspAT (SGOT), AIAT (AIAT), fosfatazy alkalicznej, LDH, gamma-GPT lub bilirubiny
- Zaburzenia nerek - wzrost BUN (azot mocznika)
- Zaburzenia metaboliczne - wzrost całkowitego cholesterolu lub triglicerydów
- Ogólne - złe samopoczucie

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Brak danych.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z informacjami Departamentu Polityki Lekowej i Farmacji Ministerstwa Zdrowia w ramach importu docelowego w II kwartale roku 2012 wydano jedną zgodę na refundację, sprowadzono z Niemiec 9 opakowań idebenonum po 30 sztuk na kwotę 2 610 PLN, a w II kwartale 2013 roku wydano dwie zgody, sprowadzono 19 opakowań po 30 sztuk na kwotę 3 876 – 7 885 PLN.

Produkt leczniczy Mnesis (idebenonum) nie był sprowadzany w danym wskazaniu w latach 2012-2013.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych ani refundacyjnych dotyczących stosowania idebenonu w terapii zespołu MERRF.

Podczas wyszukiwania na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia odnaleziono jedynie informacje na temat zakresu finansowania ze środków publicznych idebenonu w terapii ataksji Friedreicha w Kanadzie (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health). Idebenon znajduje się na liście leków programu chorób wrodzonych (MOHLTC Inherited Metabolic Diseases (IMD) Program, April 2012) kanadyjskiego ministerstwa zdrowia. Na liście umieszczono produkt Idebenone (Kirkman 45 mg, 150 mg) będący suplementem diety dostępnym bez recepty.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z 14.08.2011r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLD-460-18536-52/AL/13), w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Idebenone (idebenonum), tabletki á 150 mg, Mnesis (idebenonum), tabletki á 45 mg we wskazaniu: zespół MERRF, na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) i w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 191/2013 z dnia 9 września 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Idebenone (idebenonum) tabletki á 150 mg Mnesis (idebenonum) tabletki á 45 mg we wskazaniu: zespół MERRF.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 191/2013 z dnia 9 września 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Idebenone (idebenonum) tabletki á 150 mg Mnesis (idebenonum) tabletki á 45 mg we wskazaniu: zespół MERRF.
2. Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego. Nr: AOTM-RK-431-15/2013. Idebenone (idebenonum) tabletki á 150 mg Mnesis (idebenonum) tabletki á 45 mg, we wskazaniu: zespół MERRF
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.