



Rekomendacja nr 96/2021

z dnia 3 sierpnia 2021 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu lecniczego: Raxone (idebenon) we wskazaniu: dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Raxone (idebenon) we wskazaniu: dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Raxone (idebenon) we wskazaniu: dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera.

W pierwszej kolejności należy zwrócić uwagę, że analizowany lek był już przedmiotem oceny w Agencji w 2017 roku i uzyskał negatywną rekomendację w sprawie finansowania w ocenianym wskazaniu. Aktualizacja danych (względem raportu AOTMiT OT.4351.21.2017) dostarcza więcej dowodów na skuteczność idebenonu w leczeniu pacjentów z dziedziczną neuropatią nerwów wzrokowych Lebera (LHON), zarówno w przypadku pacjentów rozpoczynających leczenie w okresie do roku od wystąpienia objawów, jak i w przewlekłej fazie choroby. Odnalezione nowe dowody to głównie badania retrospektywne, obejmujące niewielkie populacje pacjentów, zatem wnioskowanie o skuteczności leczenia idebenonem na ich podstawie jest niepewne.

Ponadto należy zauważyć, że produkt leczniczy Raxone (idebenon) jest warunkowo dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej. Pozwolenie zostało wydane pod warunkiem spełnienia szczególnych zobowiązań dotyczących dostarczenia przez podmiot odpowiedzialny dwóch raportów okresowych: na podstawie badania otwartego oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo produktu Raxone u pacjentów z LHON (badanie LEROS) oraz na podstawie badania oceniającego długoterminowy profil bezpieczeństwa w praktyce klinicznej (badanie PAROS).

Uwzględniając potencjalną korzyść płynącą z zastosowania idebenonu w neuropatii nerwów wzrokowych Lebera, przy jednoczesnej niepewności wnioskowania wynikającej z szeregu ograniczeń analizy klinicznej, a także wątpliwości założeń przyjętych celem oszacowania



kosztów terapii, sugeruje się ocenę zasadności finansowania dopiero po przedstawieniu oficjalnych wyników z badań o dłuższym okresie obserwacji (wymaganych przez EMA w ramach zobowiązania wynikającego z warunkowego dopuszczenia do obrotu), zwłaszcza że podmiot odpowiedzialny został zobowiązany do przedłożenia raportu końcowego z badania LEROS do końca sierpnia 2021 r.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Raxone, idebenon, tabletki 150 mg, we wskazaniu dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera 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 2021 r. poz. 523, z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera (LHON) jest rzadką chorobą wywołaną mutacjami w obrębie mitochondrialnego DNA. LHON wywołuje punktowa mutacja w mitochondrialnym DNA (mDNA), prowadząca do defektu kompleksu łańcucha oddechowego w wyniku zmian w genach kodujących podjednostki kompleksu. Za ok. 95% przypadków LHON odpowiada jedna z trzech mutacji mDNA: 3460G > A, 11778G > A lub 14484T > C.

Nie w każdym przypadku udaje się postawić diagnozę neuropatii Lebera. Część przypadków pozostaje niezdiagnozowana i opisana jako zanik nerwu wzrokowego o nieznanym przyczynie. W przebiegu choroby dochodzi do ostrej lub podostrej, bezbolesnej utraty widzenia centralnego, początkowo w jednym, a później (w ciągu tygodni lub miesięcy) w drugim oku. W 25% przypadków choroba rozpoczyna się obuocznie. Obserwuje się centralne lub centrocekalne ubytki w polu widzenia, zaburzenia widzenia barwnego w osi czerwono-zielonej oraz zmniejszenie wrażliwości na kontrast.

Doniesienia literaturowe wskazują na możliwe spontaniczne poprawy jakości widzenia/przywrócenie ostrości wzroku w pewnej grupie pacjentów. Poprawa widzenia może nastąpić w ciągu 6 miesięcy do roku od wystąpienia objawów, choć zdarzają się przypadki poprawy widzenia po 10 latach. Spontaniczna poprawa wzroku następuje szybko i może prowadzić do całkowitego odzyskania zdolności widzenia reprezentując odwrócenie szybkiej utraty wzroku na początku choroby. Ustąpienie objawów choroby może dotyczyć zarówno obu oczu jak i tylko jednego, i występuje częściej u pacjentów, którzy zachorowali w młodszy wieku (<20 r.ż.).

Możliwość wystąpienia spontanicznej poprawy jakości widzenia/przywrócenia ostrości wzroku zależy od typu mutacji, dla m. m.11778G>A dotyczy 4%-23%, m.14484T>C - 37%-71%, m.3460G>A - 15%-25%.

Dziedziczna neuropatia wzrokowa Lebera jest rzadką jednostką chorobową, której minimalną chorobowość szacuje się na 1:10 000 osób, ale badania epidemiologiczne w poszczególnych rejonach wykazały duże zróżnicowanie zapadalności: w północnej części Wielkiej Brytanii – 1:31 000 mieszkańców, a w Finlandii – 1:50 000 mieszkańców. Dziedziczna neuropatia wzrokowa Lebera ujawnia się głównie u mężczyzn w wieku 20–30 lat, chociaż może wystąpić też u młodszych i starszych, powyżej 70. r.ż., a także u kobiet w każdym wieku. Nie odnaleziono wskaźników epidemiologicznych dotyczących zachorowalności, chorobowości, umieralności oraz śmiertelności pacjentów z LHON w Polsce.

Alternatywna technologia medyczna

Wyboru alternatywnych technologii medycznych dokonano na podstawie wytycznych klinicznych oraz Obwieszczenia MZ z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 roku.

Produkt leczniczy Raxone nie ma w Polsce refundowanych komparatorów w ocenianym wskazaniu. Jedyną opcją terapeutyczną dla pacjentów pozostaje leczenie objawowe (rehabilitacja wzrokowa, leki antyapoptotyczne). Zatem za komparator dla idebenonu uznano brak aktywnego leczenia.

Eksperti kliniczni wskazali ponadto, że w trakcie badań jest terapia genowa, obejmująca jednak niewielką grupę pacjentów z odpowiednią mutacją (terapia ta nie jest refundowana).

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Raxone zawiera substancję czynną idebenon - krótkołańcuchowy benzochinon, który jest przeciwutleniaczem przypuszczalnie zdolnym do przenoszenia elektronów bezpośrednio na kompleks III mitochondrialnego łańcucha transportu elektronów, a tym samym do pominięcia kompleksu I i przywrócenia wytwarzania energii w komórkach (ATP) w sytuacji braku kompleksu I w warunkach doświadczalnych.

Lek został warunkowo dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej do stosowania w leczeniu zaburzeń widzenia u młodzieży i dorosłych z dziedziczną neuropatią nerwu wzrokowego Lebera (ang. Leber's Hereditary Optic Neuropathy, LHON)

Oceniane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym leku.

Wnioskowana technologia medyczna była wcześniej przedmiotem oceny Agencji, wówczas uznano objęcie refundacją produktu leczniczego Raxone za niezasadne.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do analizy klinicznej włączono (uwzględnione w raporcie AOTMiT nr OT.4351.21.2017):

- RHODOS (NCT00747487, Klopstock 2011) – randomizowane badanie kliniczne z podwójnym zaślepieniem, prowadzone w schemacie grup równoległych, w którym bezpośrednio porównano efektywność kliniczną idebenonu (IDB) z placebo (PLC) w leczeniu zaburzeń wzroku u 85 osób z dziedziczną neuropatią wzrokową Lebera (LHON);
- RHODOS-OFU (NCT01421381) – obserwacyjne badanie nieinterwencyjne, w którym podczas jednej wizyty kontrolnej oceniano ostrość wzroku w celu sprawdzenia utrzymywania się efektu stosowania idebenonu po zakończeniu leczenia. Do badania zostali włączeni pacjenci z badania RHODOS (N=58);
- wyniki z nierandomizowanych badań klinicznych, które były prowadzone w ramach Programu Rozszerzonego Dostępu (Expanded Access Program, EAP). W EAP idebenon był dostarczany chorym na LHON na prośbę lekarza prowadzącego, program obejmował regiony Europy, Australii i Nowej Zelandii. Celem EAP, poza umożliwieniem osobom z LHON leczenia idebenonem, było zebranie informacji mogących posłużyć ocenie stosunku korzyści

do zagrożeń płynących ze stosowania tego leku w LHON. W programie nie ustanowiono grupy kontrolnej;

- Mashima 2000, Carelli 2011, Orssaud 2012 – trzy badania retrospektywne oraz retrospektywną analizę Case Record Survey, CRS 2015 (EMA), która nie spełniała kryteriów badania klinicznego.

W ramach aktualizacji dowodów naukowych włączono:

- wyniki analizy post-hoc z 2019 roku do badania RCT RHODOS (abstrakt konferencyjny Klopstock 2019) oceniającej skuteczność terapii idebenonem w subpopulacji pacjentów rozpoczynających leczenie w okresie >1 roku od wystąpienia objawów. W analizie uwzględniono wyniki łącznie 53 pacjentów (34 leczonych idebenonem, 19 placebo) z przewlekłym LHON; w badaniu oceniano klinicznie istotny powrót do zdrowia (CRR) w 24. tygodniu na ostatniej wizycie, zdefiniowany jako odpowiedź na leczenie u pacjentów off-chart w ocenie wyjściowej (których ostrość wzroku nie pozwalała na przeczytanie ani jednej litery na tablicy ETDRS), rozumiana jako poprawa w ostrości wzroku umożliwiająca przeczytanie 5 liter na tablicy ETDRS lub poprawa o 10 liter względem wartości wyjściowej;
- Catarino 2020 – wieloośrodkowe, otwarte, badanie retrospektywne, przedstawiające wyniki długoterminowej oceny skuteczności programu EAP. Dane dotyczące długoterminowej skuteczności idebenonu były dostępne dla 87 pacjentów, a w zakresie analizy bezpieczeństwa dla 111 pacjentów. Chorzy mieli potwierdzoną mutację mitochondrialnego DNA z początkiem objawów (w drugim oku) w ciągu 1 roku przed włączeniem do badania;
- Zhao 2020 – badanie retrospektywne dotyczące wpływu leczenia idebenonem 30 pacjentów z LHON z mutacjami m.3460G>A, m.11778G>A i m.14484T>C;
- Pemp 2019 – badanie retrospektywne, oceniające możliwe efekty leczenia idebenonem u pacjentów z LHON, gdy leczenie zostało rozpoczęte po ponad 5 latach od zachorowania (od 5 do 51 lat po wystąpieniu LHON). Wszyscy pacjenci mieli genetycznie potwierdzone pierwotne mutacje LHON (m11778G>A, m14484T>C i m13051G>A);
- Pemp 2021 – badanie retrospektywne, eksploracyjne, mające na celu zbadanie zmian w ostrości widzenia u 33 pacjentów z ostrym i przewlekłym LHON leczonych idebenonem i ich korelację ze strukturą siatkówki oka, po minimum 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. W badaniu uczestniczyli pacjenci z potwierdzonymi mutacjami: m.3460G>A, m.11778G>A, m.14484T>C, m.13051G>A, m.13513G>A, m.14495A>G;
- Mashima 2017 – badanie retrospektywne, którego celem było wyznaczenie czynników mających wpływ na możliwość wystąpienia poprawy w ostrości wzroku u pacjentów z LHON. Badaniem objęto retrospektywnie 61 chorych z LHON z mutacją 11778 po 3 do 5 lat od początku choroby;
- REALITY (You Wai Man 2021) – wieloośrodkowe, retrospektywne badanie, obejmujące ocenę ostrości wzroku u 44 pacjentów z LHON w okresie 1 roku od diagnozy na podstawie danych z rejestrów medycznych. Do badania włączono pacjentów z mutacją m.11778G>A ND4, m.3460G>A ND1, m.14484T>C ND6.

Odnaleziono ponadto informacje o badaniach klinicznych dotyczących idebenonu, dla których nie opublikowano wyników:

- LEROS (NCT02774005) – otwarte badanie IV fazy oceniające efekty długoterminowej terapii idebenonem, mające na celu potwierdzenie skuteczności leku u 250 pacjentów z LHON

rozpoczynających leczenie do jednego roku po wystąpieniu objawów oraz po 12 miesiącach leczenia i późniejszej oceny długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa w ciągu 24 miesięcy. Populacja ITT obejmowała chorych z mutacjami: G11778A, G3460A lub T14484C. Do badania włączano pacjentów powyżej 12 r.ż. Publikacja wyników badania zaplanowana na koniec sierpnia 2021;

- USA EAP LHON (NCT04381091) – program rozszerzonego dostępu do idebenonu u pacjentów z dziedziczną neuropatią nerwu wzrokowego Lebera, którzy ukończyli badanie LEROS (aktualnie dostępny dla pacjentów);
- PAROS (NCT02771379) – badanie prospektywne mające na celu ocenę profilu bezpieczeństwa idebenonu w rzeczywistej praktyce klinicznej.

W uwzględnionych badaniach stosowano następujące definicje dotyczące oceny ostrości wzroku:

- pacjenci off-chart – pacjenci z ostrością wzroku wynoszącą $\log\text{MAR} > 1,68$, niezdolni do przeczytania żadnej litery na tablicy ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)
- chorym, którym ostrość wzroku nie pozwalała na badanie z użyciem ETDRS, przyporządkowano wynik: $\log\text{MAR} 2,0$ - chory liczy palce; $\log\text{MAR} 2,3$ – chory wykrywa ruch ręki, $\log\text{MAR} 2,6$ – chory ma poczucie światła.

Oceniane punkty końcowe obejmowały m.in.:

- CRR (ang. clinically relevant recovery) – klinicznie istotne przywrócenie wzroku;
- BCVA (ang. best corrected visual acuity) – najlepsza skorygowana ostrość wzroku do dali.

Jakość głównego badania analizy (RHODOS) oceniono z wykorzystaniem kryteriów skali opisowej Cochrane. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w każdej domenie oceniono na „niskie”.

Skuteczność kliniczna

Badanie RHODOS (Klopstock 2011)

W populacji ogólnej badania (zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem, mITT), istotne statystycznie różnice na korzyść idebenonu w porównaniu z placebo wykazano w ocenie zmiany ostrości wzroku w każdym oku ($\text{MD}=-0,100$, $p=0,026$).

Nie odnotowano istotnych statystycznie i klinicznie różnic w ocenie:

- pierwszorzędowego punktu końcowego – najlepszego przywrócenia ostrości wzroku;
- pozostałych punktów końcowych – najlepszej ostrości wzroku oraz ostrości wzroku w oku lepiej widzącym, odpowiedzi na leczenie definiowanej jako poprawa w ostrości wzroku wynosząca przynajmniej $0,2 \log\text{MAR}$ po zakończeniu leczenia w odniesieniu do baseline oraz jakości życia.

W subpopulacji chorych z rozbieżnością w ostrości wzroku pomiędzy oczami wynoszącą $>0,2 \log\text{MAR}$ w ocenie wyjściowej ($N=30$) wykazano istotne statystycznie i klinicznie różnice na korzyść idebenonu w ocenie:

- pierwszorzędowego punktu końcowego – najlepszego przywrócenia ostrości wzroku;
- wybranych pozostałych punktów końcowych – najlepszej ostrości wzroku, ostrości wzroku w oku lepiej widzącym oraz zmiany ostrości wzroku w każdym oku.

Badanie RHODOS-OFU

Uzyskane wyniki po zakończeniu badania RHODOS-OFU są zbliżone do wyników badania RHODOS.

W subpopulacji pacjentów, których leczenie rozpoczęto w krótkim okresie od wystąpienia objawów choroby oraz wśród nosicieli mutacji w pozycji m.11887 lub m.3460, uzyskane wyniki dla pierwszorzędnego punktu końcowego (tj. najlepsza ostrość wzroku oceniana po 132 tygodniach leczenia) były istotnie statystycznie na korzyść idebenonu w porównaniu do placebo.

Program Rozszerzonego Dostępu (EAP)

Odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie klinicznie istotnego przywrócenia wzroku (CRR) w odniesieniu do najniższej ostrości wzroku - nadir wyniósł 49,3% (po 6 miesiącach leczenia odnotowano CRR u 30,6%, natomiast po 12 miesiącach - u 36,2% chorych). Wielkość efektu u pacjentów, u których wystąpił CRR wyniosła średnio 29 liter (0,58 logMAR) (zakres: 6-72 litery).

ANALIZY POST-HOC (EMA 2013, EMA 2015)

W subpopulacjach chorych z poszczególnymi mutacjami mitochondrialnymi zdiagnozowanych w okresie do 1 roku przed włączeniem do badania nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ocenie punktów końcowych: najlepsze przywrócenie ostrości wzroku oraz najlepsza ostrość wzroku.

Badania retrospektywne (Mashima 2000, Carelli 2011, Orssaud 2012, w tym analiza CRS 2015)

Wyniki badań retrospektywnych wskazują na poprawę ostrości wzroku po zastosowaniu idebenonu po 6 miesiącach oraz w dłuższym czasie leczenia (do 2 lat), zarówno u pacjentów w ostrej, wczesnej fazie choroby (do roku od diagnozy) jak i przewlekłej.

Aktualizacja dowodów naukowych: RHODOS - Klopstock 2019 (analiza post hoc, abstrakt konferencyjny)

Spośród uwzględnionych w analizie 53 chorych, 35,3% leczonych idebenonem osiągnęło CRR względem wartości wyjściowej ($p = 0,0596$) w porównaniu do 10,5% pacjentów otrzymujących placebo (23,5% oczu pacjentów leczonych idebenonem vs. 5,3% oczu leczonych placebo osiągnęło CRR, $p = 0,0163$).

Poprawa ostrości wzroku przy CRR dla idebenonu wyniosła od 2 do 10, a dla placebo od 2 do 5. możliwych do przeczytania linii. Czas do osiągnięcia CRR dla idebenonu wyniósł średnio 2,8 miesiąca (zakres 0,9–6,2), natomiast dla placebo średnio 3,4 miesiąca (zakres 1,1-5,7).

Badanie LEROS NCT02774005 (informacje przedstawione przez Santhera Pharmaceuticals, 23 czerwca 2021 r., brak danych opublikowanych)

Odnotowano różnicę znamioną statystycznie na korzyść leczenia produktem Raxone w porównaniu z nieleczeniem w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego tj. odsetka oczu z klinicznie istotną poprawą po 12 miesiącach ($p=0,002$).

Pierwszorzędowy punkt końcowy został zdefiniowany jako odsetek oczu z klinicznie istotną poprawą ostrości wzroku w stosunku do wartości wyjściowej lub w których wartość wyjściowa ostrości wzroku lepsza niż 1,0 logMAR utrzymywała się w 12 miesiącu u pacjentów leczonych idebenonem ≤ 1 rok od wystąpienia objawów, w porównaniu z zewnętrzną grupą kontrolną.

Po 12 miesiącach leczenia u 43,1% pacjentów leczonych idebenonem odnotowano klinicznie istotną korzyść w porównaniu z 20,7% pacjentów z grupy kontrolnej ($p=0,002$; OR [95% CI]: 2,286 [1,352; 3,884]). Efekt leczenia utrzymywał się po 24 miesiącach w porównaniu z grupą nieleczoną ($p=0,0297$; OR [95% CI]: 2,082 [1,074; 4,099]).

Pozytywne wyniki zaobserwowano również po 12 miesiącach leczenia u pacjentów rozpoczynających leczenie idebenonem w czasie >1 roku od wystąpienia objawów, w porównaniu z populacją nieleczoną ($p=0,0058$; OR [95% CI]: 1,994 [1,219 ; 3.296]).

EAP, dane z czerwca 2018 (Catarino 2020)

Klinicznie istotny powrót do zdrowia (CRR ang. clinically relevant recovery) zaobserwowano u 46,0% pacjentów. Analiza wykazała, że odsetek pacjentów z CRR wzrastał wraz z czasem trwania leczenia. Średni efekt rozumiany jako najlepiej skorygowana ostrość wzroku u pacjentów wyniósł 0,72 logMAR, odpowiadający ponad 7 liniom na tablicy ETDRS. Ponadto 50% pacjentów z ostrością wzroku poniżej 1,0 logMAR w przynajmniej jednym oku na początku badania pomyślnie utrzymało poziom widzenia poniżej tego progu przy ostatniej obserwacji.

Badania retrospektywne

U stosujących idebenon obserwowano poprawę głównie w zakresie polepszenia ostrości widzenia:

- poprawa ostrości wzroku po 3 i 6 miesiącach ($0,95 \pm 0,70$ logMAR i $0,78 \pm 0,56$ logMAR $p < 0,05$) względem wartości początkowej ($1,37 \pm 0,89$ logMAR). Zmiana ostrości widzenia w najgorszym oku, najlepszym oku i wszystkich oczach w 3 i 6 miesiącu osiągnęła istotność statystyczną względem wartości początkowej ($p < 0,01$) - Zhao 2020;
- u piętnastu (24,6%) z 61 pacjentów nastąpiła poprawa ostrości wzroku do $\geq 0,2$. U 50% (15/30) oczu, których najniższa ostrość widzenia wynosiła $\geq 0,04$ w ciągu 1 roku od początku choroby ostrość wzroku polepszyła się do $\geq 0,2$, podczas gdy u 11% (10/92) oczu, których najniższa ostrość wzroku wynosiła $\leq 0,03$, uzyskano wartość $\geq 0,2$ ($p < 0,001$) - Mashima 2017;
- podczas pierwszego roku terapii ostrość widzenia poprawiła się istotnie średnio o $-0,20 \pm 0,10$ logMAR lub 10 ± 5 liter na tablicy ETDRS ($p = 0,002$; zakres ostrości widzenia od 0,06 do 1,30 logMAR). Siedem z czternastu oczu wykazało poprawę o 2 lub więcej linii - Pemp 2019;
- średnia ostrość wzroku poprawiła się istotnie u pacjentów ze stanem ostrym leczonych w ciągu 1 roku od zachorowania ($-0,52 \pm 0,46$ logMAR od nadir), u pacjentów wcześniej przewlekłych, którzy rozpoczęli leczenie po 1–5 latach od zachorowania ($-0,39 \pm 0,27$ logMAR od wartości wyjściowej), oraz u chorych w późnej fazie przewlekłej, u których leczenie rozpoczęto po >5 latach ($-0,33 \pm 0,28$ logMAR od wartości wyjściowej, $p < 0,001$ we wszystkich grupach) - Pemp 2021;
- w większości z analizowanych podgrup (różne mutacje) odnotowano poprawę w zakresie średniej wartości BCVA - Yu-Wai-Man 2021.

Bezpieczeństwo

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych raportowanych wśród pacjentów w badaniu RHODOS przypisanych do grupy idebenonu były: zapalenie nosogardzieli (25,5%), ból głowy (23,6%), kaszel (10,9%), grypa (10,9%), podwyższony poziom trójglicerydów (10,9%). Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych pomiędzy analizowanymi grupami (IDB vs PLC), z wyjątkiem podwyższonego poziomu GGT, który istotnie częściej występował u osób przypisanych do grupy placebo niż idebenonu (OR=0,055; $p=0,030$). Większość zdarzeń niepożądanych była łagodna lub umiarkowana w nasileniu.

Jako poważne (severe) zostały zaklasyfikowane: jeden przypadek przerostu lewej komory serca, ból głowy (uznany za niezwiązany z leczeniem) oraz wynik testu wskazującego na nieprawidłową czynność wątroby (uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem idebenonem i prowadzące do wykluczenia pacjenta z badania).

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych raportowanych w Programie Rozszerzonego Dostępu (EAP) należały: biegunka w łagodnym nasileniu oraz ból głowy w nasileniu łagodnym do umiarkowanego.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane idebenonu to biegunka o nasileniu od małego do umiarkowanego (zwykle nie wymagająca przerwania leczenia), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, kaszel i ból pleców.

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy mają wpływ m.in. następujące aspekty:

- wszystkie włączone badania przeprowadzono na niskiej liczebnie próbie oraz z uwzględnieniem pacjentów z różnymi mutacjami i w różnym stopniu zaawansowania choroby;
- część wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pochodzi z badań o niskiej wiarygodności bez grupy kontrolnej (EAP, badania retrospektywne bez grupy kontrolnej);
- badanie z randomizacją RHODOS posiadało szereg ograniczeń, m.in. część pacjentów mogła stosować dostępne na rynku suplementy diety oraz niezarejestrowane leki, które mogły mieć wpływ na skuteczność prowadzonego leczenia. Wyniki dla subpopulacji pacjentów (np. z objawami choroby trwającymi < 6 miesięcy) nie osiągnęły istotności statystycznej ze względu na redukcję mocy statystycznej spowodowaną małą wielkością próby. Należy także zwrócić uwagę na potencjalne czynniki zakłócające, które mogą mieć wpływ na wyniki uzyskane w badaniach, takie jak: naturalna historia choroby, dawka idebenonu, prawdopodobieństwo spontanicznej poprawy w zakresie przywrócenia ostrości wzroku zależnej od mutacji mitochondrialnej oraz potencjalny wpływ różnic pomiędzy pacjentami w ocenie/charakterystyce wyjściowej (np. palenie papierosów, mutacja w genomie mitochondrialnym, czas trwania choroby);
- w badaniu RHODOS-OFU zaobserwowano stopniową poprawę w całej analizowanej populacji pacjentów zarówno leczonych idebenonem, jak i otrzymujących placebo w badaniu RHODOS;
- w badaniach stosowano różne definicje uzyskania odpowiedzi na leczenie, np. w badaniu RHODOS była to poprawa o przynajmniej 0,2 logMAR w ostrości widzenia w porównaniu do baseline; w badaniu Mashima 2000 poprawa o przynajmniej 0,3 logMAR w ostrości widzenia w porównaniu do baseline;
- interpretacja otrzymanych wyników jest utrudniona z uwagi na możliwość wystąpienia samoistnej poprawy ostrości wzroku, zależnej od typu mutacji (Catarino 2017), a także osiągnięcie nadir (najniższej ostrości wzroku będącej skutkiem choroby) w pierwszym roku choroby, co również ma wpływ na wyniki leczenia (Catarino 2020). Autorzy Catarino 2020 zwracają uwagę na możliwość przejściowego pogorszenia ostrości wzroku do nadir w fazie ostrej choroby (w pierwszym roku od diagnozy) pomimo rozpoczęcia leczenia, a następnie osiągnięcia CRR oraz istotnej poprawy ostrości wzroku, niezależnie od oceny ostrości wzroku w nadir;
- nie opublikowano oficjalnych wyników z badań LEROS i PAROS, wymaganych przez EMA w ramach szczególnego zobowiązania wynikającego z warunkowego dopuszczenia do obrotu (podmiot odpowiedzialny został zobowiązany do przedłożenia raportu końcowego z badania LEROS do dnia 31 sierpnia 2021 r.).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Jak wynika z informacji przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia, w 2020 roku i w okresie styczeń – czerwiec 2021 r. nie wydano żadnej zgody na refundację produktu leczniczego Raxone sprowadzanego w ramach importu docelowego.

Przy uwzględnieniu zawartości opakowania (180 tabletek powlekanych) oraz dawkowania określonego w Charakterystyce Produktu Leczniczego przyjęto, że jedno opakowanie zapewnia ilość leku na 30 dni terapii. Koszt jednego opakowania z perspektywy płatnika wynosi ok. 20 942 zł.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie

w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Koszt 6-miesięcznego (zgodnego z ChPL) leczenia jednego pacjenta to ok. 125 652 zł. Przy założeniu, że populacja docelowa może wynieść 30 osób (stanowisko eksperta, oszacowania w AWA OT.4351.21.2017) wydatki płatnika wyniosą blisko 3,8 mln zł.

Głównymi ograniczeniami powyższych oszacowań są niepewność w zakresie czasu trwania leczenia oraz niepewność co do liczby pacjentów, którzy będą stosować produkt Raxone, jeśli będzie finansowany w ramach importu docelowego. Należy zauważyć, że wydłużenie czasu leczenia do 24 miesięcy (najdłuższy czas leczenia wskazany przez eksperta), powoduje czterokrotny wzrost wydatków płatnika, co przy założeniu liczebności populacji wynoszącej 30 osób daje 15,1 mln zł.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnalezione wytyczne pozostają spójne z wytycznymi przedstawionymi w raporcie OT.4351.21.2017.

Według International Consensus Carelli 2017 terapia idebenonem powinna być rozpoczęta najszybciej jak to możliwe u pacjentów z objawami choroby występującymi krócej niż rok. Leczenie idebenonem jest zalecane u pacjentów w stanach podostrych i z dynamicznym rozwojem choroby.

Wytyczne MDPI Grusso 2020 dotyczące bezpieczeństwa terapii w chorobach mitochondrialnych rekomendują idebenon jako lek bezpieczny.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono cztery rekomendacje opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie OT.4351.21.2017: brytyjską NICE 2019, irlandzką rekomendację NCPE 2018, niemiecką G-BA 2019 oraz holenderską rekomendację Zorginstituut 2017. Przedstawiono ponadto szwedzką rekomendację TLV 2016 (wcześniej nieuwzględnioną).

Należy zwrócić uwagę, że spośród odnalezionych rekomendacji jedynie holenderska rekomendacja Zorginstituut 2017 jest pozytywną rekomendacją bezwarunkową. Podkreśla się w niej brak refundowanych alternatywnych opcji terapeutycznych dla pacjentów z dziedziczną neuropatią nerwów wzrokowych Lebera. Szwedzka rekomendacja TLV 2016 jest rekomendacją pozytywną warunkową, wynikającą z zawarcia z podmiotem odpowiedzialnym porozumienia cenowego i wprowadzenia RSS. Również walijska rekomendacja AWMSG 2021 jest pozytywna pod warunkiem odpowiedniej ceny leku (w ramach WPAS). W niemieckiej rekomendacji G-BA 2019 przedłużono do 1 kwietnia 2022 r. decyzję

z 2016 r. o istnieniu udowodnionej dodatkowej korzyści, niemożliwej do określenia ilościowego, oczekując na dodatkowe wyniki badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa idebenonu. Po tym czasie planowana jest ponowna ocena. W irlandzkiej rekomendacji NCPE nie rekomenduje się idebenonu dopóki nie zostanie zwiększona efektywność kosztowa względem istniejących opcji terapeutycznych, podkreślając brak wystarczających dowodów na skuteczność leczenia idebenonem. W związku z tym wysoki koszt terapii w porównaniu z innymi opcjami terapeutycznymi nie znajduje uzasadnienia. Według brytyjskiej rekomendacji NICE 2019, będącej rekomendacją tymczasową (policy statements) do stosowania do momentu opublikowania przez NICE formalnej oceny, tj. NICE Technology Appraisal Guideline, brak jest wystarczających dowodów naukowych uzasadniających zapewnienie dostępności leczenia idebenonem w ramach NHS.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.7413.2019.4.AB, modyfikacja zlecenia: PLD.46434.7413.2019.8.AB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Raxone (idebenon) we wskazaniu: dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera, 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 2021 r. poz. 523, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 96/2021 z dnia 19 lipca 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Raxone (idebenon) we wskazaniu: dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 96/2021 z dnia 19 lipca 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Raxone (idebenon) we wskazaniu: dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera.
2. Raport nr OT.4211.24.2021 leku Raxone (idebenon) we wskazaniu: dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera, data ukończenia: 14 lipca 2021 r.