



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 31/2023 z dnia 20 marca 2023 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację
leku Mnesis (idebenon) we wskazaniu: zanik nerwu wzrokowego
typu 1 u pacjenta pediatrycznego (związany z mutacją w genie OPA1)

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Mnesis, idebenon, tabletki 45 mg we wskazaniu: zanik nerwu wzrokowego typu 1 u pacjenta pediatrycznego (związany z mutacją w genie OPA1).

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Zanik nerwu wzrokowego typu 1, inaczej: autosomalny dominujący zanik nerwów wzrokowych (ang. autosomal dominant optic atrophy – ADOA) należy do grupy mitochondrialnych dziedzicznych neuropatii wzrokowych. Główną przyczyną tej choroby są mutacje w genie OPA1, które wykrywa się u ok. 60% pacjentów.

ADOA ujawnia się klinicznie w I dekadzie życia jako podstępne, obustronne, postępujące obniżenie ostrości wzroku. Obraz kliniczny jest trudny do różnicowania z innymi chorobami neurodegeneracyjnymi, dlatego bardzo ważna jest możliwość wykonania u tych pacjentów badań genetycznych identyfikujących molekularne podłoże choroby.

Dowody naukowe

W wyniku wykonanego przeglądu odnaleziono 2 publikacje oceniające skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Mnesis stosowanego u pacjentów z zanikiem nerwu wzrokowego typu 1:

- Barboni 2013 – pilotażowe badanie otwarte dotyczące stosowania idebenonu u pacjentów z zanikiem nerwu wzrokowego typu 1 (N=7, w tym pacjenci pediatryczni N=2)*
- Romagnoli 2020 - badanie obserwacyjne z historyczną grupą kontrolną, porównanie grupy pacjentów stosujących idebenon z grupą pacjentów nieleczonych (N=87, w tym pacjenci pediatryczni – brak informacji o liczbie)*

W badaniu Barboni 2013 oceniano stosowanie idebenonu u pacjentów z autosomalnym dominującym zanikiem nerwów wzrokowych z mutacją w genie OPA1. Zaobserwowano średnią poprawę ostrości widzenia (mean visual acuity,

VA) w obu oczach w momencie ostatniego follow-up w porównaniu do stanu wyjściowego. W oku prawym średnia wartość VA wzrosła z $0,22 \pm 0,16$ do $0,29 \pm 0,19$ w momencie pierwszego follow-up, a następnie do $0,31 \pm 0,21$ w momencie drugiego follow-up (ANOVA, $P = 0,034$), różnica osiągnęła istotność statystyczną ($p < 0,05$) jedynie w przypadku drugiego follow-up. W oku lewym średnia wartość VA wzrosła z $0,23 \pm 0,19$ do $0,28 \pm 0,21$ w momencie pierwszego follow-up i utrzymała się na poziomie $0,28 \pm 0,21$ w momencie drugiego follow-up (ANOVA, $P = 0,014$), różnica osiągnęła istotność statystyczną ($p < 0,05$). Ponadto 5 z 7 pacjentów (średnia wieku: 23 ± 15 lat) zgłosiło subiektywne odczucia poprawy funkcji wzrokowej.

W badaniu Romagnoli 2020 u pacjentów przyjmujących idebenon odnotowano większy skumulowany odsetek pacjentów ze stabilizacją/powrotem ostrości wzroku w porównaniu do wartości wyjściowych (92%, $n=46$) niż u pacjentów nieleczonych (75%, $n=28$), $p=0,03$ (Chi square test). Ponadto wykazano istotny statystycznie związek między przyjmowaniem przez pacjentów idebenonu a stabilizacją/powrotem ostrości wzroku ($p < 0,05$, model regresji jednokrotnej).

W publikacjach Barboni 2013 i Romagnoli 2020 nie odniesiono się do bezpieczeństwa stosowania idebenonu.

Podstawowym ograniczeniem odnalezionych dowodów naukowych jest ich niska jakość metodologiczna i fakt, że dotyczą ogólnej populacji pacjentów, wśród których pacjenci pediatryczni stanowili niewielką grupę. Badanie Barboni 2013 obejmowało jedynie 7 pacjentów, w tym 2 pacjentów pediatrycznych i było badaniem bez grupy kontrolnej. Badanie Romagnoli 2020 obejmowało większą liczbę pacjentów ($N=87$), jednak brak jest informacji o liczbie pacjentów pediatrycznych, a grupa kontrolna była grupą historyczną.

Ponadto należy zwrócić uwagę na zróżnicowane dawkowanie idebenonu w obu badaniach, w tym brak szczegółowych informacji na temat dawkowania u wszystkich włączonych pacjentów pediatrycznych oraz na różny czas trwania obserwacji.

Odnaleziono informacje o planowanym badaniu RCT II fazy, mającym na celu porównać skuteczność idebenonu względem placebo w leczeniu pacjentów z zanikiem nerwu wzrokowego typu 1 (badanie ACTRN12621000826842, rekrutacja do badania jeszcze nie została rozpoczęta).

Odnaleziono dwa dokumenty wytycznych praktyki klinicznej: francuskie zalecenia PNDS 2021 oraz niemieckie wytyczne AWMF 2021.

- Według wytycznych PNDS 2021 dedykowanych autosomalnemu dominującemu zanikowi nerwu wzrokowego (OPA1), aktualnie brak jest skutecznego leczenia poprawiającego ostrość wzroku.
- Wytyczne AWMF 2021, dotyczące dziedzicznych chorób siatkówki, błony naczyniowej i drogi wzrokowej, w tym autosomalnego dominującego zaniku

nerwu wzrokowego, również nie wskazują aktywnej opcji terapeutycznej dla ocenianej jednostki chorobowej. Terapia idebenonem jest zalecana przez wytyczne w innym wskazaniu niż ocenianie - w dziedzicznej neuropatii nerwu wzrokowego Lebera (LHON).

Problem ekonomiczny

Na podstawie danych udostępnionych przez MZ oraz zapisów ustawy o refundacji określono koszt, jaki ponosiłby płatnik publiczny za każde opakowanie produktu Mnesis zrefundowane w procedurze importu docelowego. Z uwagi na stosunkowo niski koszt rocznego stosowania leku Mnesis u jednego pacjenta pediatrycznego stwierdzono niewielki wpływ zgody na refundację na budżet płatnika.

Główne argumenty decyzji

1. Brak dowodów naukowych dotyczących skuteczności ocenianego leku.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: OT.4211.2.2023 „Mnesis (idebenon) we wskazaniu: zanik nerwu wzrokowego typu 1 u pacjenta pediatrycznego (związany z mutacją w genie OPA1)”; data ukończenia: 17 marca 2023 r.