



## **Rekomendacja nr 57/2013**

**z dnia 20 maja 2013 r.**

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**

**w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych Idebenone (idebenonum), tabletki a 150 mg oraz Mnesis (idebenonum), tabletki a 45 mg we wskazaniach: ataksja Friedreicha, zespół MELAS, zespół Leigha, zespół Kearns-Sayre'a**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** wydawania zgód na refundację produktów leczniczych Idebenone (idebenonum) tabletki a 150 mg i Mnesis (idebenonum) tabletki a 45 mg we wskazaniach: ataksja Friedreicha, zespół MELAS, zespół Leigha, zespół Kearns-Sayre'a.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych Idebenone (idebenonum) tabletki a 150 mg i Mnesis (idebenonum) tabletki a 45 mg we wskazaniach: ataksja Friedreicha, zespół MELAS, zespół Leigha, zespół Kearns-Sayre'a.

W wnioskowanych wskazaniach dostępne dowody naukowe są niskiej jakości lub jest ich brak.

Dostępne są dane świadczące o umiarkowanej skuteczności w zmniejszaniu objawów kardiologicznych (przerost mięśnia sercowego) oraz wskazujące na niewielki wpływ na funkcje neurologiczne w leczeniu ataksji Friedreicha, szczególnie w populacji osób młodszych.

Jakość zgromadzonych dowodów oraz wartości ich wyników nie mogą stanowić uzasadnienia dla finansowania przedmiotowych produktów we wnioskowanych wskazaniach ze środków publicznych.

#### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia, z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.), dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych Idebenone (idebenonum) tabletki a 150 mg oraz Mnesis (idebenonum) tabletki a 45 mg we wskazaniach: ataksja Friedreicha, zespół MELAS, zespół Leigha, zespół Kearns-Sayre'a.



Produkty lecznicze będące przedmiotem zlecenia Ministra Zdrowia nie posiadają ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i tym samym brak ich w Rejestrze Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium RP oraz we wspólnotowym Rejestrze Produktów Leczniczych. Mogą być jednak 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. Minister właściwy do spraw zdrowia może wydać zgodę na refundację sprowadzanego 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.

Odnaleziono produkty lecznicze zawierające substancję czynną idebenonum, m.in. Mnesis dopuszczone do obrotu w Szwajcarii i we Włoszech.

Sprowadzany z USA (zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 roku Prawo farmaceutyczne, Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271) produkt Idebenone (idebenonum) jest suplementem diety.

W przypadku produktów zawierających substancję czynną idebenonum zachodzi sytuacja opisana w art. 3a ustawy Prawo farmaceutyczne.

### **Problem zdrowotny**

Analizowane w ramach przedmiotowego zlecenia MZ wskazania należą 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. 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.

Ataksja Friedreicha jest dziedziczną autosomalnie recesywnie chorobą degeneracyjną i jest najbardziej rozpowszechnioną formą dziedzicznej ataksji. Ataksja Friedreicha dotyka głównie ośrodkowego układu nerwowego, rdzenia przedłużonego, nerwów peryferyjnych, jak również serca i trzustki. Zespół MELAS to postępująca oftalmoplegia zewnętrzna dziedziczona w linii matczynej z mutacjami punktowymi mtDNA. Zespół Leigha (podostra, martwicza encefalopatia) jest niszczącą, neurodegeneracyjną chorobą, klinicznie charakteryzującą się szerokim wachlarzem nieprawidłowości – od poważnych problemów neurologicznych do niemalże całkowitego braku nieprawidłowości. Zespół Kearns-Sayre'a to postać sporadyczna postępującej oftalmoplegii zewnętrznej (PEO) z pojedynczą delecją mtDNA.

Częstość występowania ww. chorób wynosi ok. 16:100 000 dla zespołu MELAS, 2,75:100 000 w przypadku zespołu Leigha i 2:100 000 w ataksji Friedreicha i zespole Kearns-Sayre'a.

Analizowane wskazania są nieuleczalnymi i postępującymi chorobami o słabym rokowaniu (w przypadku FA, większość pacjentów umiera między 30-40 rokiem życia). Nie istnieją obecnie terapie przyczynowe, a pacjentów poddaje się terapii objawowej.

### Opis wnioskowanego świadczenia

Idebenone (idebenonum) tabletki á 150 mg oraz Mnesis (idebenonum) tabletki á 45 mg (grupa farmakoterapeutyczna: leki psychostymulujące i nootropowe, kod ATC: N06BX13) zawiera substancję czynną idebenon będącą pochodną benzochinonu (analog koenzymu Q10). Strukturalnie jest zbliżony do ubichinonu, 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.

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.

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. 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 serotoniną i acetylocholiną.

### Alternatywna technologia medyczna

W opinii eksperta klinicznego brak jest alternatywnych technologii medycznych. Dane literaturowe wskazują na wykorzystanie: antyoksydantów (koenzym Q10, witamina E, N-acetylcysteina, selegilina, dehydroepiandrosteron, mieszana terapia antyoksydantami), deferipronu, erytropoetyny (EPO), l-argininy, pioglitazonu, ryboflawiny oraz inhibitorów deacetylazy histonów.

### Skuteczność kliniczna

Odnaleziono 2 przeglądy systematyczne dotyczące farmakoterapii ataksji Friedreicha (Kearney 2012) oraz terapii zaburzeń mitochondrialnych (Pfeffer 2012), z czego tylko pierwsza praca raportowała wyniki badań dotyczących terapii idebenonem (Mariotti 2003).

Spośród publikacji dotyczących terapii ataksji Friedreicha do analizy włączono 7 publikacji opisujących wyniki 4 badań porównawczych (DiProspero 2007a i DiProspero 2007b; Lynch2010a, Lynch2010b i Lynch2010c; Mariotti 2003; Schols 2001) oraz 6 publikacji raportujących wyniki badań obserwacyjnych (Artuch 2002, Brandsema 2010, DiProspero 2007c, Hausse 2002, Pineda 2008, Rinaldi 2009).

Nie odnaleziono prac dotyczących oceny skuteczności klinicznej stosowania idebenonu w terapii zespołów: MELAS, Leigha i Kearns-Sayre'a.

W badaniu Schols 2001, którego celem było określenie wpływu krótkoterminowej (6 tygodni) terapii idebenonem na funkcje oddechowe, wyniki <sup>31</sup>P-MRS (ang. *magnetic resonance spectroscopy* spektroskopia rezonansu magnetycznego wykorzystująca izotop <sup>31</sup>P), w porównaniu do zdrowych osób ukazały u pacjentów z ataksją Friedreicha upośledzone funkcje mitochondrialne z przedłużonym czasem regeneracji fosforanu kreatyny (PCr) w trakcie tlenowego i niedokrwiennego wysiłku. Podawanie idebenonu nie miało istotnego wpływu na czas regeneracji PCr, jak również na wyniki dodatkowych badań (skala ICARS, motoryka, pomiary kardiograficzne), zarówno w porównaniu do wyników przed rozpoczęciem badania, jak i do wyników grupy przyjmującej placebo.

W badaniu publikowanym jako praca Mariotti 2003, którego celem było zbadanie wpływu terapii idebenonem na parametry kardiologiczne związane z progresją kardiomiopatii, po 6 i 12 miesiącach terapii zaobserwowano istotną statystycznie (IS) różnicę w wartości średniej redukcji IVS (grubość przegrody międzykomorowej) i LVM (masa lewej komory) w grupie idebenonu, w porównaniu do grupy placebo. Nie zaobserwowano IS różnic w grubości ściany tylnej lewej komory (LVPW) u pacjentów przyjmujących idebenon i placebo po 6 oraz 12 miesiącach terapii. Nie stwierdzono różnic w wartości frakcji wyrzutowej (EF), która u wszystkich pacjentów wynosiła >50% w trakcie całego badania, a analiza deficytów neurologicznych na podstawie oceny wyników skali ICARS nie wykazała istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami pacjentów.

Wyniki badania Di Prospero 2007a ukazując brak istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami w stężeniu w moczu 8-hydroksy-2'-deoksyguanozyny (8OH2'dG) wskazały, iż analizowany metabolit nie jest dobrym wskaźnikiem stresu oksydacyjnego w analizowanej grupie pacjentów. Po 6 miesiącach terapii nie zaobserwowano IS różnic pomiędzy badanymi grupami w ocenie funkcji neurologicznych w stosunku do stanu przed rozpoczęciem terapii ocenianej za pomocą skali ICARS, FARS lub ADL. W przypadku skali ICARS zaobserwowano IS, zależną od dawki poprawę w wynikach, jednak nie potwierdzono tego wyniku w skali FARS lub ADL. Autorzy przeprowadzili dodatkową analizę w grupie pacjentów, u których wyniki skali ICARS były >10 i <54 punkty. Analiza wyników w tej grupie wskazała na IS poprawę w skali ICARS, jednak nie dla skali FARS i ADL. Wtórna analiza wyników badania Di Prospero 2007a (Di Prospero 2007b) nie wykazała znaczących różnic w wydolności wysiłkowej pomiędzy badanymi grupami lub pomiędzy łączoną grupą pacjentów poddanych terapii idebenonem a grupą pacjentów przyjmujących placebo.

W badaniu Lynch 2010a idebenon podawano w dwóch dawkach (niskiej - grupa A i dużej - grupa B), a otrzymane wyniki porównano z grupą pacjentów przyjmujących placebo. Porównanie wyników z trzech grup pomiędzy początkiem a 24 tygodniem badania ukazało nieistotną statystycznie poprawę wyników w obu grupach pacjentów przyjmujących idebenon, która jednak nie była istotnie różna od wyniku w grupie placebo. Nie zaobserwowano zależności pomiędzy wynikami ICARS a dawką idebenonu. W porównaniu do wyników skali ICARS, skala FARS wskazała na nieznaczne pogorszenie stanu pacjentów przyjmujących placebo. Mimo, że wyniki pacjentów przyjmujących idebenon uległy poprawie (spadek średniego wyniku skali FARS), różnice pomiędzy grupą idebenonu a placebo nie były znaczące. Podobnie, nie zaobserwowano różnicy dla skali FACT-Z3 i skali aktywność dziennej pomiędzy badanymi grupami. Dodatkowa analiza w podgrupach porównująca średni wynik ICARS otrzymany po 24 tygodniach wskazuje, iż poprawa stanu pacjentów oceniana średnią wartością wyniku ICARS była w badanych grupach (idebenon, placebo) generalnie wyższa u młodych pacjentów, lżej i krócej dotkniętych chorobą. Drugorzędowa analiza wyników badania IONIA (Lynch 2010b), analizująca zmianę parametrów kardiologicznych wykazała, iż terapia idebenonem nie miała znaczącego wpływu na stan mięśnia sercowego. We wszystkich z trzech badanych grup zaobserwowano spadek średnich wartości LVMi (indeksowana masa lewej komory) i PWTd (grubość tylnej ściany w rozkurczu), jednak różnice pomiędzy grupami nie były znaczące.

W otwartym badaniu IONIA-E, będącym rozszerzeniem badania Lynch 2010a, średnie wartości ICARS dla 12 miesięcznego okresu obserwacji uległy wzrostowi o 1,1 punktu. Jednakże analiza wyników dla łączonego okresu 18 miesięcy (IONIA + IONIA-E) wykazała, że średni wynik skali ICARS uległ obniżeniu o 1,2 punktu. Analiza wyników każdej z domen skali ICARS ukazała odmienny charakter zmian w domenie pozycji i postawy ciała. Była to jedyna domena, której wynik dla całej badanej populacji IS rósł podczas całego badania IONIA-E. Podobną zależność zaobserwowano również dla łączonego okresu obserwacji (w badaniu podstawowym i rozszerzeniu). Jednakże ogólny wzrost w danej domenie był IS tylko dla grupy placebo i grupy przyjmującej niską dawkę idebenonu. Wzrost w grupie pacjentów przyjmujących wysoką dawkę idebenonu był liczbowo niższy i nieistotny statystycznie dla łączonego okresu obserwacji. W odróżnieniu od tego wyłączenie z analizy wyników domeny pozycji i postawy ciała wskazało na stały spadek w pozostałych analizowanych domenach, zarówno dla 12-miesięcznego okresu obserwacji, jak również łączonego, 18-miesięcznego okresu, ukazując poprawę funkcji w obrębie tych domen. Analiza pacjentów od początku badania (18-miesięczny okres obserwacji) przyjmujących wysoką dawkę idebenonu wskazała na IS spadek wartości ICARS w stosunku do wartości przed rozpoczęciem badania. Nie zaobserwowano podobnej zależności dla

pozostałych badanych grup. Analiza wskaźnika odpowiedzi wskazała, iż 63,9% pacjentów uzyskało poprawę lub brak pogorszenia stanu (wg skali ICARS), natomiast 31,1% pacjentów uzyskało poprawę o co najmniej 5 punktów w skali ICARS w trakcie łącznego czasu obserwacji. Łączone wyniki dla wszystkich pacjentów w badaniu IONIA-E (12-miesięczny okres obserwacji) wskazują na nieistotnie statystycznie wyższe wyniki wg skali ICARS i IS dla skali FARS, z kolei wyniki dla łącznego okresu obserwacji (18-miesiący) wskazują na nieistotnie statystycznie niższe wyniki wg skali ICARS i IS wzrost wyniku FARS. W badaniu zaobserwowano niemalże liniowy, stały wzrost wyniku w domenie pozycji i postawy ciała (ICARS), jak również w domenie stabilności i chodu skali FARS. Analiza wyników badania dla pacjentów stale przyjmujących wysoką dawkę idebenonu wskazuje na poprawę czynności neurologicznych. Średni wynik ICARS dla 12-miesięcznego okresu obserwacji obniżył się o 1 punkt, co kontrastuje z oczekiwaną progresją choroby (ustaloną w oparciu o badania obserwacyjne), mierzoną wzrostem wyniku ICARS o 4-5 punktów na rok. Wyniki dla łącznego okresu obserwacji wskazują, że u pacjentów przyjmujących wysoką dawkę idebenonu wynik ICARS poprawił się o 3 punkty, natomiast wyniki FARS były najniższe spośród wszystkich badanych grup. Wniosek ten może wskazywać na efekty neuroprotektoryjne idebenonu, jednak powinien być potwierdzony w niezależnych badaniach.

W otwartym badaniu Artuch 2002, oceniano skuteczność idebenonu w terapii objawów neurologicznych i kardiologicznych u pacjentów na wczesnym etapie progresji choroby. Po 12 miesiącach terapii zaobserwowano IS, znaczącą redukcję w wyniku skali ICARS pomiędzy początkiem badania a 3, 6 i 12 miesiącem terapii, jak również pomiędzy 3 a 6 miesiącem. Nie zaobserwowano różnic w pomiarach echokardiograficznych i neurofizjologicznych pomiędzy początkiem badania a 12 miesiącem terapii. Analiza wyników skali ICARS w poszczególnych kategoriach wskazała na poprawę u wszystkich pacjentów w kategoriach: precyzyjne ruchy, oczopląs i ruch gałek ocznych. Poprawa funkcji ruchowych, postawy i chodu nastąpiła tylko u pacjentów z krótszą ilością powtórzeń trypletu GAA.

Celem otwartego, prospektywnego badania Hausse 2002 była ocena skuteczności idebenonu w terapii objawów hipertrofii serca. Po 6 miesiącach wyniki badań ultrasonograficznych wskazały na IS spadek masy lewej komory serca o więcej niż 20% u ok. połowy pacjentów. Wskaźnik skracania (wymiaru poprzecznego) zmniejszył się początkowo u 6 z 38 pacjentów (między 11 a 26%) i uległ dalszej poprawie u 5 z nich. U jednego pacjenta zmiana wskaźnika skracania wystąpiła po zastosowaniu idebenonu w dawce 10 mg/kg/dzień. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy stosowaniem idebenonu a wiekiem, płcią, wstępnymi wynikami ultrasonograficznymi lub liczbą powtórzeń GAA w genie frataksyny.

W otwartym, prospektywnym badaniu Pineda 2008 oceniano wpływ terapii idebenonem na progresję choroby. W grupie pacjentów pediatrycznych nie zaobserwowano IS różnic w porównaniu do wyników przed rozpoczęciem badania. U pięciu pacjentów wynik ICARS wzrósł, u 4 nie zmienił się, a u jednego pacjenta zanotowano spadek. Podobnie, nie zaobserwowano istotnych różnic dla parametrów kardiologicznych. Analiza wyników w grupie osób dorosłych ukazała IS różnice w wyniku ICARS – wyniki uległy pogorszeniu u wszystkich dorosłych pacjentów. Analiza wyników parametrów kardiologicznych wskazała na istotną poprawę wyników FS i EF, dla okresu przyjmowania idebenonu w dawce 10 mg/kg/dzień. Nie zaobserwowano takiej zależności, gdy dawkę idebenonu zwiększono do 20 mg/kg/dzień. W opinii autorów wyniki badania wskazują, iż długoterminowa terapia idebenonem zahamowała progresję kardiomiopatii w obu badanych grupach pacjentów, natomiast stabilizację czynności neurologicznych zaobserwowano tylko w grupie pacjentów pediatrycznych.

W retrospektywnej analizie Rinaldi 2009 oceniono wpływ idebenonu na objawy neurologiczne (skala ICARS) oraz kardiologiczne (IVS, PW, LV EF). W oparciu o badanie wstępne włączonych chorych podzielono na dwie grupy: A - pacjenci bez hipertrofii lewej komory serca; B - pacjenci z hipertrofią lewej komory serca. Średnie wyniki skali ICARS na końcu badania ukazały IS progresję objawów neurologicznych w obu analizowanych grupach, natomiast obraz kardiologiczny uległ pogorszeniu w grupie pacjentów bez hipertrofii lewej komory serca.

W prospektywnym badaniu obserwacyjnym Brandsema 2010 oceniano wpływ podawania idebenonu (20 mg/kg/dzień) na zaburzenia neurologiczne (ICARS), jakość życia (PedsQL) oraz dzienne funkcjonowanie (ADL). Surowe dane wskazują na progresję objawów neurologicznych podczas rocznego okresu obserwacji, jednak niepewność oszacowań nie pozwala na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków. Z drugiej strony, zaobserwowano poprawę w wynikach domeny emocjonalnej, społecznej i szkolnej, jak również w całkowitym wyniku skali ADL. Średnia zmiana wyniku ICARS wyniosła dla każdego pacjenta 0,71 (95% CI: -6,8 5,3) w ciągu jednego roku (ADL (1,28 [95% CI: -6,9 4,4])), jednak nie są one istotne statystycznie.

W prospektywnym badaniu otwartym Buyse 2003 oceniano wpływ stosowania idebenonu na funkcje oraz hipertrofię serca, ataksję oraz poziomy potencjalnych markerów (protoporfiryna IX, aktywność erytrocytarnej ferrochelatazy, mitochondrialne klastry enzymatyczne Fe-S). U wszystkich pacjentów zdiagnozowano dośrodkowy przerost lewej komory serca. Pacjenci przyjmowali idebenon w dawce 5 mg/kg/dzień przez okres jednego roku. Wpływ idebenonu na objawy ataksji oceniono z wykorzystaniem skali CAG (maksymalny wynik 66 punktów, im wyższy, tym gorszy stan pacjenta). Pomimo stosowania idebenonu, zaobserwowano IS wzrost wartości wyników wg skali CAG w 12 miesiącu badania. Analiza wyników badań kardiologicznych wskazała na IS redukcję LVMi. Spośród 8 badanych pacjentów, u 6 z nich zaobserwowano redukcję LVMi.

### **Skuteczność praktyczna**

W ramach przeglądu odnaleziono 4 studia przypadków dotyczące stosowania idebenonu we wskazaniach – zespół MELAS (3 prace: Ikejiri 1996, Lekoubou 2011, Napolitano 2000) i zespół Leigha (1 praca: Haginoya 2009). Spośród studiów przypadków odnoszących się do zespołu MELAS, w dwóch pracach raportowano wyniki duoterapii – idebenon+ryboflawina (Napolitano 2000) i idebenon+L-karnityna (Lekoubou 2011).

Wyniki odnalezionych studiów przypadków (Haginoya 2009, Ikejiri 1996, Lekoubou 2011, Napolitano 2000) wskazują, iż stosowanie idebenonu (w mono-, jak i duoterapii) łagodziło skutki progresji analizowanych chorób, jednak niewielka ilość dowodów, wraz z brakiem badań dotyczących skuteczności klinicznej nie pozwala na jednoznaczne wnioskowanie.

Nie odnaleziono prac dotyczących oceny skuteczności praktycznej stosowania idebenonu w terapii zespołu Kearns-Sayre'a.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

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), AlAT (AlAT), fosfatazy alkalicznej, LDH, gamma-GPT lub bilirubiny); zaburzenia nerek (wzrost BUN (azot mocznika)); zaburzenia metaboliczne (wzrost całkowitego cholesterolu lub triójglicerydów); ogólne (złe samopoczucie).

W trakcie badań klinicznych nie zaobserwowano objawów przedawkowania. Pacjenci z ataksją Freidreicha (dzieci, młodzież, dorośli) przyjmujący 60 mg/kg/dzień przez 4 tygodnie lub 75 mg/kg w pojedynczej dawce, dobrze tolerowali lek.

W badaniach analizowanych na potrzeby niniejszej rekomendacji nie raportowano poważnych efektów niepożądanych związanych z podawaniem idebenonu.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Departament Polityki Lekowej i Farmacji Ministerstwa Zdrowia wskazał, że liczba zgód na refundację produktu Idebenon we wszystkich wnioskowanych wskazaniach wyniosła 26 (liczba wniosków nie jest

znana) na łączną kwotę 78 804 zł w roku 2012 oraz 14 na kwotę 55 163 zł w roku 2013 (do chwili zakończenia prac na Raportem<sup>1</sup>). Natomiast dla produktu Mnesis w 2012 roku wydano 9 zgód na refundację, na kwotę 55 777 – 77 583 zł i dotyczyły one leczenia ataksji Friedreicha.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania idebenonu w terapii analizowanych wskazań.

Odnaleziono wytyczne organizacji „Ataxia UK” z listopada 2009 r., gdzie idebenon jest wskazywany jako potencjalny lek w terapii ataksji Friedreicha, nad którym cały czas trwają badania.

Podczas wyszukiwania na stronach agencji HTA (Haute Autorité de Santé, Scottish Medicines Consortium, Ministry of Health and Long-Term Care, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, National Institute for Health and Clinical Excellence), oraz organizacji działających w ochronie zdrowia odnaleziono informacje na temat rekomendacji z 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.

Brak jest oficjalnych danych na temat zakresu i sposobu finansowania ze środków publicznych w poszczególnych krajach UE.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 24.04.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLD-460-18536-4/AL/13), w sprawie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Idebenone (Idebenonum), tabletki a 150 mg oraz Mnesis (Idebenonum), tabletki a 45 mg we wskazaniu: ataksja Friedreicha we wskazaniach: ataksja Friedreicha, zespół MELAS, zespół Leigha, zespół Kearns-Sayre'a, na podstawie art. 31 e ust 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), 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 77/2013 z dnia 20 maja 2013 w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych Idebenone (ibedenonum) tabletki á 150 mg i Mnesis (ibedenonum) tabletki á 45 mg we wskazaniach: ataksja Friedreicha, zespół MELAS, zespół Leigha, zespół Kearns-Sayre'a

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 77/2013 z dnia 20 maja 2013 w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych Idebenone (ibedenonum) tabletki á 150 mg i Mnesis (ibedenonum) tabletki á 45 mg we wskazaniach: ataksja Friedreicha, zespół MELAS, zespół Leigha, zespół Kearns-Sayre'a.
2. Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Idebenone (ibedenonum) tabletki á 150 mg Mnesis (ibedenonum) tabletki á 45 mg, we wskazaniach: ataksja Friedreicha, zespół MELAS, zespół Leigha, zespół Kearns-Sayre'a.