

Raxone® (idebenon) w leczeniu  
dziedzicznej neuropatii wzrokowej  
Lebera (LHON)

**Instytut Arcana**

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

[www.inar.pl](http://www.inar.pl)

**– analiza efektywności klinicznej –**

Kraków, 2016



## SPIS TREŚCI

Spis Treści .....	2
<b>1. Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Indeks skrótów .....</b>	<b>5</b>
<b>3. Streszczenie.....</b>	<b>7</b>
<b>4. Dziedziczna neuropatia wzrokowa Lebera.....</b>	<b>13</b>
<b>5. Metodyka.....</b>	<b>15</b>
5.1. Pytanie kliniczne .....	15
5.2. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu .....	15
5.3. Metody identyfikacji badań.....	16
5.3.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych .....	16
5.3.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych .....	17
5.3.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych.....	18
5.3.4. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych.....	18
5.4. Ocena jakości danych .....	19
5.4.1. Wiarygodność wewnętrzna.....	19
5.4.2. Wiarygodność zewnętrzna .....	20
5.5. Analiza ilościowa .....	20
5.5.1. Parametry efektywności klinicznej.....	20
5.5.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych .....	20
5.5.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych.....	21
<b>6. Opublikowane przeglądy systematyczne.....</b>	<b>22</b>
<b>7. Analiza efektywności klinicznej idebenonu w leczeniu zaburzeń wzroku u młodzieży i dorosłych z dziedziczną neuropatią nerwu wzrokowego Lebera (LHON) .....</b>	<b>23</b>
7.1. Randomizowane Badania Kliniczne (RCT, <i>randomized clinical trials</i> ) .....	23
7.1.1. Wyniki wyszukiwania publikacji.....	23
7.1.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów .....	24
7.1.3. Charakterystyka interwencji .....	26
7.1.4.1. Najlepsza ostrość wzroku (ang. <i>best visual acuity</i> ).....	31
7.1.4.1. Zmiana w ostrości wzroku w każdym oku (ang. <i>change in visual acuity of all eyes</i> ) .....	33
7.1.4.3. Wrażliwość na kontrast kolorów .....	36
7.1.4.4. Grubość warstwy włókien nerwowych siatkówki oka .....	36
7.1.4.5. Jakość życia.....	36
7.1.4.6. ANALIZY POST-HOC.....	36
7.1.5.1. Utrata pacjentów z leczenia.....	40
7.1.5.2. Zdarzenia niepożądane .....	40
7.1.5.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane .....	43
7.1.6. RHODOS-OFU.....	43
7.1.6.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów .....	44
7.1.6.2. Najlepsza ostrość wzroku (ang. <i>best visual acuity</i> ).....	46
7.1.6.3. Najlepsze przywrócenie ostrości wzroku (ang. <i>best recovery of visual acuity</i> ) .....	47
7.1.6.4. Zmiana w ostrości wzroku w każdym oku (ang. <i>change in visual acuity of all eyes</i> ) .....	47
7.1.6.5. Odpowiedź na leczenie.....	48
7.2. Nierandomizowane badania kliniczne .....	49
7.2.1. Program Rozszerzonego Dostępu (ang. <i>Expanded Access Program, EAP</i> ) .....	49

7.2.1.1.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów.....	51
7.2.1.2.	Skuteczność .....	51
7.2.1.3.	Bezpieczeństwo .....	53
7.2.2.	<i>Badania/analizy retrospektywne i opisy przypadków</i> .....	54
7.2.2.1.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów .....	58
7.2.2.2.	Skuteczność .....	59
<b>8.</b>	<b>Poszerzona ocena bezpieczeństwa .....</b>	<b>63</b>
8.1.	Cel.....	63
8.2.	Zakres analizy bezpieczeństwa .....	63
8.3.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Raxone® .....	64
8.4.	Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPLW MiPB .....	66
8.5.	Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie badań klinicznych, w których idebenon stosowano we wskazanym innym niż LHON .....	66
8.6.	Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie danych post-marketingowych .....	70
<b>9.</b>	<b>Dyskusja.....</b>	<b>72</b>
9.1.	Ograniczenia.....	72
9.2.	Ograniczenia wyników .....	73
9.3.	Wyszukiwanie.....	74
9.4.	Wybór komparatora .....	75
9.5.	Wiarygodność zewnętrzna.....	75
9.6.	Wiarygodność wewnętrzna .....	76
<b>10.</b>	<b>Wnioski.....</b>	<b>77</b>
<b>11.</b>	<b>Załączniki .....</b>	<b>78</b>
11.1.	Strategia wyszukiwania.....	78
11.2.	Ocena w skali Jadad .....	86
11.3.	Diagram wyszukiwania publikacji.....	88
11.4.	Formularze ekstrakcji danych.....	89
11.4.1.	<i>Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)</i> .....	89
11.4.2.	<i>Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)</i> .....	89
11.4.3.	<i>Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)</i> .....	90
11.4.4.	<i>Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)</i> .....	90
11.4.5.	<i>Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)</i> .....	90
11.4.6.	<i>Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)</i> .....	91
<b>12.</b>	<b>Piśmiennictwo.....</b>	<b>92</b>
12.1.	LHON – naturalny przebieg choroby .....	92
12.2.	Metodyka .....	92
12.3.	Badania włączone do analizy głównej.....	93
12.4.	Poszerzona ocena bezpieczeństwa.....	94
12.5.	Dyskusja.....	94
12.6.	Badania wyłączone z analizy głównej.....	94
<b>13.</b>	<b>Spis tabel .....</b>	<b>96</b>
<b>14.</b>	<b>Spis Wykresów .....</b>	<b>98</b>

## 1. Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy

### Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Zakres prac
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

### Eksperti kliniczni

Imię i nazwisko	Miejsce pracy/Stnowisko
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Data zakończenia analizy: sierpień 2016

© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

#### Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. Z o.o.  
 ul. Płk S. Dąbka 8  
 30-732 Kraków  
 tel./fax +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy: EWOPHARMA AG

## 2. Indeks skrótów

<b>AOTMIT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APD</b>	Analiza Problemu Decyzyjnego
<b>bd</b>	brak danych
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CRD</b>	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
<b>CRR</b>	<i>clinically relevant recovery</i>
<b>EBM</b>	Medycyna oparta na dowodach naukowych ( ang. <i>Evidence Based Medicine</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Medyczna (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EMTREE</b>	<i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i>
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>GRADE</b>	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>I</b>	interwencja
<b>IA</b>	Instytut Arcana
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>IDB</b>	idebenon
<b>ITT</b>	populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i> )
<b>JADAD</b>	Skala oceny wiarygodności randomizowanych badań klinicznych
<b>MEDLINE</b>	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
<b>MESH</b>	<i>Medical Subject Headings</i>
<b>N</b>	liczba pacjentów w grupie
<b>n</b>	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
<b>NA</b>	nie osiągnięto
<b>NNH</b>	Liczba pacjentów, których leczenie doprowadza do wystąpienia 1 niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i> )
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie zapobiega 1 dodatkowemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. <i>number needed to treat</i> )
<b>ns</b>	nieistotny statystycznie
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
<b>p</b>	prawdopodobieństwo przypadkowości wyniku
<b>PICOS</b>	Populacja (ang. <i>Population</i> ), interwencja (ang. <i>Intervention</i> ), komparator (ang. <i>Comparator</i> ), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outomes</i> ), typ badania (ang. <i>Study</i> )
<b>PL</b>	placebo
<b>PRISMA</b>	diagram wyszukiwania publikacji (ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis</i> )
<b>RCT</b>	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i> )

<b>sCRR</b>	<i>spontaneous clinically relevant recovery</i>
<b>SD</b>	stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>VA</b>	ostrość wzroku (ang. <i>visual acuity</i> )

### 3. Streszczenie

#### 1. Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej idebenonu (Raxone®) w leczeniu zaburzeń wzroku u młodzieży i dorosłych z dziedziczną neuropatią wzrokową Lebera (LHON).

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Ewopharma*.

#### 2. Zakres analizy (PICOS):

##### ➤ Populacja (P):

Populację docelową stanowią: młodzież ( $\geq 12$  r.ż.) i dorośli z dziedziczną neuropatią wzrokową Lebera (ang. *Leber's hereditary optic neuropathy*).

Wybrana populacja została zdefiniowana na podstawie kryteriów włączenia pacjentów do projektowanego programu lekowego „Leczenie dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON) (ICD-10 H 47.22)” [10] i jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazanie do stosowania leku Raxone® [11].

##### ➤ Interwencja (I):

Wnioskowana technologia medyczna obejmuje produkt leczniczy Raxone® (idebenon) w postaci tabletek powlekanych zawierających 150 mg idebenonu. Zalecana dawka idebenonu to 900 mg/dobę (300 mg, 3 razy na dobę, w sumie 6 tabletek).

##### ➤ Komparator (C):

Brak aktywnego leczenia (lub placebo w badaniach klinicznych).

##### ➤ Analizowane punkty końcowe (O):

W ramach analizy efektywności klinicznej przeprowadzono ocenę następujących punktów końcowych:

- ostrość wzroku (średnia zmiana w ostrości wzroku po zakończeniu leczenia względem wartości wyjściowej);
- klinicznie istotna poprawa w ostrości wzroku (VA)/odpowiedź na leczenie (% pts z poprawą w ostrości wzroku wynoszącą  $\geq 10$  liter ( $\geq 0,2$  logMAR) po zakończeniu leczenia względem wartości wyjściowych lub *nadir*);
- jakość życia;
- bezpieczeństwo i tolerancja leczenia.

##### ➤ Typ badania (S):

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [12], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT, ang. *randomized clinical trial*). Ponadto, w przeglądzie uwzględniono badania obserwacyjne oceniające efektywność praktyczną (badania prospektywne, retrospektywne i opisy przypadków).

#### 3. Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych technologii przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne Cochrane Collaboration (*Cochrane Reviewer's Handbook*) oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy określona została za pomocą skali Jadad (badania RCT). Analizę

i prezentację wyników badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z zasadami EBM (ang. *evidence based medicine*).

#### 4. Bezpośrednia analiza efektywności klinicznej idebenonu w porównaniu z placebo w leczeniu LHON – skuteczność eksperymentalna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno opublikowane badanie kliniczne z randomizacją (*podtyp IIA*) i podwójnym zaślepieniem, analizujące efektywność kliniczną idebenonu w porównaniu z placebo w leczeniu zaburzeń widzenia u młodzieży i dorosłych z dziedziczną neuropatią wzrokową Lebera (RHODOS). Wyniki z obserwacji pacjentów leczonych w badaniu RHODOS przez 132 tygodnie zamieszczono w badaniu RHODOS-OFU.

Badanie RHODOS charakteryzuje się wysoką wiarygodnością w skali Jadad – randomizacja i zaślepienie w stosunku do pacjentów i osób prowadzących badanie zapewnia równomierne rozmieszczenie czynników zakłócających oraz ogranicza możliwe wypaczenia wyników związanych ze świadomością o przyjmowanym leczeniu.

Analizowana populacja to głównie mężczyźni (>85%), w wieku 33 lat, nosiciele mutacji mitochondrialnej w pozycji 11778G>A (ok. 67%), 14484T>C (20%) lub 3460G>A (ok. 13%). Zgodnie z danymi dotyczącymi naturalnego przebiegu choroby jest to grupa reprezentatywna w odniesieniu do populacji generalnej. W ramach badania prowadzono leczenie idebenonem w dawce dobowej wynoszącej 900 mg (dawka zgodna z rekomendowaną w ChPL Raxone®) lub placebo przez 24 tygodnie.

W analizie mITT (3 chorych wyłączone z powodu nieprawidłowości w ocenie ostrości wzroku, N=83) nie odnotowano istotnych statystycznie i klinicznie różnic w ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego – najlepsze przywrócenie VA (MD=-0,064, p=0,291, +3 litery). Brak istotnych statystycznie różnic wykazano również w odniesieniu do najlepszej VA oraz VA w oku lepiej widzącym, odpowiedzi na leczenie definiowanej jako poprawa w ostrości wzroku wynosząca przynajmniej 0,2 logMAR po zakończeniu leczenia w odniesieniu do *baseline* oraz jakości życia. **Istotne statystycznie na korzyść idebenonu w porównaniu z placebo różnice wykazano w ocenie zmiany ostrości wzroku w każdym oku (MD=-0,100, p=0,026).**

W analizie populacji chorych z rozbieżnością w ostrości wzroku pomiędzy oczami wynoszącą >0,2 logMAR w ocenie wyjściowej (N=30) wykazano istotne statystycznie i klinicznie różnice na korzyść idebenonu w ocenie zarówno pierwszorzędowego punktu końcowego – najlepszego przywrócenia VA (MD=-0,285, p=0,011, +14 liter) jak i najlepszej VA (MD=-0,421, p=0,003, +21 liter), VA w oku lepiej widzącym (MD=-0,415, p=0,003, +20 liter) oraz zmiany ostrości wzroku w każdym oku (MD=-0,348, p=0,0001). Również proporcja chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, była istotnie statystycznie wyższa w grupie idebenonu w porównaniu do placebo (iloraz szans dla wystąpienia odpowiedzi na leczenie: najlepsze przywrócenie VA wyniósł: OR=11,00, p=0,036 natomiast dla poprawy VA w każdym oku: 11,4, p=0,024). Należy mieć na uwadze, iż wyniki uzyskane dla tej subpopulacji pacjentów powinny być interpretowane z ostrożnością, gdyż charakteryzują się niższą wiarygodnością niż wyniki uzyskane dla całej analizowanej populacji.

W populacji chorych z mutacją w genomie mitochondrialnym w pozycji 11778 lub 3460 (N=65) nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w ocenie najlepszego przywrócenia VA ani najlepszej VA.

#### ANALIZY POST-HOC

Dla pierwszorzędowego punktu końcowego oraz dla oceny najlepszej VA (drugorzędowy punkt końcowy) przeprowadzono dodatkowe analizy w różnych subgroupach pacjentów; m.in.

- w grupie pacjentów u których czas od wystąpienia pierwszych objawów choroby do rozpoczęcia leczenia idebenonem wynosił mniej niż 12 miesięcy (N=29);
- u chorych z mutacją w pozycji 11778 (N=54);
- u chorych z mutacją w pozycji 3460 (N=11);
- u chorych z mutacją w pozycji 14484 (N=17);



- u chorych z mutacją w pozycji 11778 lub 3460 i czasem trwania choroby wynoszącym mniej niż 12 miesięcy (N=24).

Wyniki uzyskane dla przedstawionych subpopulacji pacjentów wykazały brak istotnych statystycznie różnic w ocenie analizowanych punktach końcowych pomiędzy grupą idebenonu a grupą placebo.

W ramach analiz dodatkowych przedstawiono również liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiło **klinicznie istotne przywrócenie ostrości wzroku** (ang. *clinically relevant recovery, CRR*) definiowane jako: poprawa o przynajmniej 0,2 logMAR (dla pacjentów 'on-chart') lub poprawa umożliwiająca przeczytanie przynajmniej 5 liter na tablicy ETDRS (dla pacjentów 'off-chart') po zakończeniu leczenia w porównaniu do *baseline* lub *nadir*.

**Wystąpienie CRR odnotowano istotnie częściej wśród pacjentów przypisanych do grupy idebenonu niż do grupy placebo (IDB: 16/53 (30,2%) vs PL: 3/19 (10,3%), p=0,056 w odniesieniu do *baseline*; IDB: 18/53 (34,0%) vs PL: 3/18 (10,7%), p=0,0321 w odniesieniu do *nadir*).**

Istotne statystycznie wyniki w odniesieniu do częstości występowania CRR uzyskano również dla pacjentów z mutacją w pozycji 11778 (N=53; IDB: 11/35 (31,4%) vs PL: 0/18 (0%), p=0,0096 w odniesieniu do *baseline*; IDB: 12/35 (34,3%) vs PL: 0/18 (0%), p=0,0044 w odniesieniu do *nadir*). Wyniki uzyskane dla subpopulacji pacjentów należy traktować z ostrożnością, gdyż charakteryzują się niższą wiarygodnością niż wyniki uzyskane dla całej analizowanej populacji.

### Bezpieczeństwo

W badaniu *RHODOS* analizowano częstość występowania utraty pacjentów z leczenia oraz częstość występowania zdarzeń niepożądanych. Częstość utraty z badania ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych oraz z innych powodów była porównywalna w obu analizowanych grupach (IDB vs PL).

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych raportowanych wśród pacjentów 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 PL), 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 (LHV), 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).

## 5. Analiza efektywności klinicznej idebenonu w leczeniu LHON – skuteczność praktyczna

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwa opracowania przygotowane przez Europejską Agencję Leków, w których przedstawiono wyniki z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa Raxone® (idebenon). W opracowaniu z 2015 roku przedstawiono wyniki uzyskane przez pacjentów otrzymujących idebenon w ramach Programu Rozszerzonego Dostępu (*Expanded Access Program, EAP*) oraz opis badania *Case Record Study* w którym analizowano naturalną historię choroby i leczenie pacjentów z LHON na podstawie kart medycznych. Ponadto, w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 badania retrospektywne (*Mashima 2000, Carelli 2011, Orssaud 2011*) oraz 9 opisów przypadków lub serii przypadków (*Mashima 1992, Cortelli 1997, Carelli 1998a, Carelli 1998b, Carelli 2001, Barnils 2007, Jancic 2011, Sabet-Peyman 2012, Cheng 2014*), w których analizowano skuteczność idebenonu u chorych z dziedziczną neuropatią Lebera.

We badaniach nierandomizowanych analizowano łącznie 401 chorych (w tym 254 pacjentów otrzymywało leczenie aktywne – idebenon).

W ramach EAP idebenon w dawce 900 mg/d stosowany był przez przynajmniej 6 miesięcy przez 63 pacjentów oraz przez przynajmniej 12 miesięcy przez 45 pacjentów. Pacjenci włączeni do programu to głównie młodzi

(32,5 lat), mężczyźni (75%), z mutacją mitochondrialną w pozycji 11778 (60%), 3460 (21%) lub 14484 (19%). Czas trwania choroby przed rozpoczęciem leczenia wynosił w tej grupie pacjentów średnio 7,2 miesiąca.

Odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie CRR w odniesieniu do *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).

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych raportowanych w EAP należały: biegunka w łagodnym nasileniu oraz ból głowy w nasileniu łagodnym do umiarkowanego.

W badaniach retrospektywnych nie zastosowano szczegółowych kryteriów włączenia – wśród analizowanych pacjentów znaleźli się chorzy z LHON w średnim wieku wynoszącym 26 lat, w przeważającej liczbie mężczyźni (82%) z mutacją mitochondrialną w pozycji 11778 (ok. 71%), 3460 (ok. 16%) lub 14484 (ok. 12%). Charakterystyka pacjentów nie jest pełna ze względu na brak szczegółowych danych w niektórych włączonych do raportu badaniach. Dawka idebenonu stosowana w badaniach retrospektywnych była niższa niż rekomendowana w ChPL Raxone® i wynosiła: 135 mg/d (*Orssaud 2012*), 180 mg/d (*Mashima 2000*) i 270-675 mg/d (*Carelli 2011*). W badaniach *case report* przedstawiono wyniki uzyskane przez pacjentów leczonych idebenonem w dawce: 90 mg/d – 900 mg/d.

W ramach *Case Record Survey* analizowano odsetek pacjentów, u których wystąpił CRR w odniesieniu do *nadir* - u chorych przyjmujących idebenon – **24 pts (50%)** oraz chorych nie leczonych aktywnie idebenonem - **23 pts (31%)**. Analizując pacjentów 'on-chart' (logMAR <1,6) w ocenie wyjściowej – w grupie leczonej IDB nie odnotowano pogorszenia do 'off-chart' u żadnego pacjenta 0/39 pts, natomiast w grupie kontrolnej jedynie u 14/67 (20,9%) pacjentów nie odnotowano klinicznie istotnego pogorszenia ostrości wzroku.

W badaniach *Mashima 2000* oraz *Carelli 2011* analizowano wyniki uzyskane wśród pacjentów, którzy leczenie idebenonem rozpoczęli w okresie 12 miesięcy od wystąpienia pierwszych objawów choroby.

W badaniu *Mashima 2000* nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania odpowiedzi na leczenie, definiowanej jako poprawa o przynajmniej 0,3 logMAR w porównaniu do oceny wyjściowej: **9/28 (32%)** oczu w grupie IDB vs **7/28 (25%)** oczu w grupie kontrolnej. Podobnie w badaniu *Carelli 2011* odnotowano iż odpowiedź na leczenie (poprawa o 0,2 logMAR w porównaniu do *baseline*) występowała częściej w grupie chorych leczonych idebenonem w porównaniu do placebo: **45,5% vs 32,2%**, różnica nie była istotna statystycznie.

Jednocześnie odnotowano istotnie szybsze wystąpienie poprawy w VA wśród pacjentów leczonych idebenonem (11,1 msc) w porównaniu do grupy kontrolnej (17,4 msc),  $p=0,03$  w badaniu *Mashima 2000*. Skrócony czas do wystąpienia poprawy w VA odnotowano również wśród pacjentów otrzymujących aktywne leczenie w porównaniu do grupy kontrolnej: 17,0 miesięcy vs 25 miesięcy w badaniu *Carelli 2011*.

W badaniu *Orssaud 2012* odnotowano, iż poprawa w VA wystąpiła u **19/63 (30%)** osób leczonych idebenonem.

W publikacjach opisujących *case report* przedstawiono dane potwierdzające skuteczność idebenonu w odniesieniu do VA chorych z LHON, szczególnie jeśli leczenie rozpoczęto szybko po wystąpieniu objawów choroby (*Mashima 1992*, *Carelli 1998a*, *Carelli 1998b*, *Carelli 2001*, *Sabet-Peyman 2012*). W publikacji *Cortelli 1997* opisano wpływ leczenia idebenonem na pozaoczne neurologiczne objawy LHON przy braku poprawy w VA, natomiast w dwóch publikacjach (*Barnils 2007*, *Cheng 2014*) odnotowano niewielki wpływ idebenonu na poprawę w zdolności widzenia chorych z LHON.

## 6. Podsumowanie wyników poszerzonej oceny bezpieczeństwa

Poszerzona analiza bezpieczeństwa obejmuje dane z zakresu bezpieczeństwa opracowane na podstawie charakterystyki produktu leczniczego preparatu Raxone® oraz informacji na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych: Amerykańskiej Agencji ds. Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA), Europejskiej Agencji ds. Leków (ang. *European Medicines*

Agency, EMA) oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Ponadto, w ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa przedstawiono wyniki badań analizujących skuteczność i bezpieczeństwo idebenonu we wskazaniach innych niż LHON (m.in. ataksja Freidreicha) oraz dane post-marketingowe dla preparatów Mnesis (45 mg idebenonu) oraz Catena (150 mg idebenonu) w oparciu o dane zamieszczone w opracowaniu przygotowanym przez Europejską Agencję ds. Leków.

Z danych pochodzących z ChPL Raxone® wynika, że bardzo często występujące zdarzenia niepożądane to **zapalenie nosogardzieli** oraz **kaszel**, natomiast częste zdarzenia niepożądane to **biegunka** oraz **bóle pleców**. Nie odnaleziono dodatkowych informacji z zakresu bezpieczeństwa stosowania idebenonu na przeszukanych stronach internetowych FDA, EMA oraz URPL.

W trzech badaniach RCT analizujących skuteczność i bezpieczeństwo idebenonu w leczeniu ataksji Friedreicha do najczęstszych zdarzeń niepożądanych raportowanych w grupie idebenonu należały: **ból głowy** (33,2%), **zapalenie nosogardzieli** (28,5%), **biegunka** (18,8%), **nudności** (16,0%), **infekcje górnych dróg oddechowych** (12,1%), **wymioty** (10,5%) oraz **ból pleców** (10,5%). Za związane z leczeniem uznano: ból głowy, nudności, biegunkę, niestrawność, ból w nadbrzuszu oraz zmęczenie.

Wśród tych zdarzeń biegunka i wymioty związane z leczeniem odnotowano częściej w grupie idebenonu w porównaniu do placebo. Większość zdarzeń niepożądanych była łagodna lub umiarkowana w nasileniu.

W badaniach post-marketingowych dla preparatów Mnesis oraz Catena do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały zdarzenia żołądkowo-jelitowe takie jak: **nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha**.

## 7. Wnioski

**Dziedziczna neuropatia nerwu wzrokowego Lebera** należy do chorób mitochondrialnych, czyli chorób genetycznych wynikających z zaburzeń w funkcjonowaniu i strukturze mitochondriów. Jednostka chorobowa charakteryzująca się nagłą, bezbolesną i trwałą utratą wzroku i dotyka u mężczyzn w drugiej i trzeciej dekadzie życia. Choroba rozpoczyna się jednostronną, bezbolesną, ostrą lub podostrą utratą widzenia centralnego. Drugie oko zostaje zajęte w ciągu tygodni lub miesięcy (mediana wynosi 6-8 tygodni) po wystąpieniu objawów w pierwszym oku, w 97% przypadków w ciągu jednego roku. U około 25% chorych utrata wzroku następuje jednocześnie w obu oczach. Zwykle w ciągu 2-4 miesięcy od wystąpienia pierwszych objawów choroby osiągnięty zostaje *nadir* w odniesieniu do ostrości wzroku.

**Ostateczna ostrość wzroku przy najlepszej możliwej korekcji wynosi zazwyczaj mniej niż 20/200 (>logMAR 1,0 co oznacza głębokie upośledzenie ostrości wzroku) i według WHO jest definiowane jako ślepotą w rozumieniu prawnym; odpowiada inwalidztwu wzrokowemu uprawniającemu do poruszania się z białą laską oraz do opieki sprawowanej przez inną osobę.**

**Rokowania w neuropatii Lebera są złe - wzrok większości chorych pozostaje trwale uszkodzony z powodu pogorszenia w ostrości wzroku i gęstego mroczka w polu widzenia.**

**Jakość życia pacjentów z LHON drastycznie spada po pojawieniu się pierwszych objawów choroby.** Ocena przeprowadzana zgodnie z kwestionariuszem VF-14 wskazuje, że jakość życia pacjentów z LHON jest najniższa w porównaniu do pacjentów z innymi chorobami okulistycznymi (osoby słabowidzące, oczopląs, postępująca oftalmoplegia zewnętrzna, przeszczep rogówki, operacja zaćmy, choroby siatkówki, związane z wiekiem zwyrodnienie plamki żółtej, krótkowzroczność, niedowidzenie). **Upośledzenie widzenia związane z LHON powoduje długotrwałą niezdolność chorego do pracy, skutkującą znacznym obciążeniem ekonomicznym społeczeństwa.**

**Ponieważ nie istnieje technologia medyczna, która byłaby stosowana w leczeniu LHON, opieka nad pacjentami w dużej mierze ogranicza się do łagodzenia objawów i rehabilitacji.** Ponadto, w praktyce klinicznej brak jest możliwości zapobiegania wystąpienia objawów choroby u nosicieli mutacji związanych z LHON, zmniejszenia zagrożenia utraty wzroku w drugim oku u pacjentów z objawami klinicznymi oraz wspierania szybszego i istotnego przywrócenia wzroku.

**Jedynym preparatem zarejestrowanym w leczeniu zaburzeń widzenia u młodzieży i dorosłych z dziedziczną neuropatią nerwu wzrokowego Lebera jest Raxone® (idebenon).**

**Wyniki uzyskane w badaniach kliczniczych wskazują na możliwą korzyść wynikającą z leczenia idebenonem w odniesieniu do poprawy w ostrości wzroku u chorych na LHON, szczególnie jeśli leczenie rozpocznie się w krótkim czasie od wystąpienia objawów choroby. Stosowanie preparatu Raxone® zwiększa szansę na zachowanie funkcji widzenia chorych z LHON w porównaniu do naturalnego przebiegu choroby. W oparciu o dostępne dane można uznać idebenon za bezpieczny i dobrze tolerowany.**

## 4. Dziedziczna neuropatia wzrokowa Lebera

**Dziedziczna neuropatia nerwu wzrokowego Lebera** należy do chorób mitochondrialnych, czyli chorób genetycznych wynikających z zaburzeń w funkcjonowaniu i strukturze mitochondriów. Jednostka chorobowa charakteryzująca się nagłą, bezbolesną i trwałą utratą wzroku. LHON typowo ujawnia się u mężczyzn w drugiej i trzeciej dekadzie życia [3, 5].

Diagnostyka neuropatii Lebera jest trudna. Część przypadków pozostaje niezdiagnozowana i opisana jako zanik nerwu wzrokowego o nieznanym przyczynie. Pacjent, który zauważy, iż dochodzi u niego do pogarszania widzenia, w pierwszej kolejności poddany jest badaniom okulistycznym (ocena ostrości wzroku, badanie tarczy nerwu wzrokowego, elektrotretinogram, badanie pola widzenia, ocena grubości włókien nerwowych siatkówki z użyciem OCT). Specjalista chorób oczu, po wykluczeniu innych przyczyn, może wskazać na podłoże genetyczne choroby [9]. Potwierdzenie rozpoznania wymaga wykonania badań genetycznych, które są dostępne tylko w wybranych ośrodkach zajmujących się genetyką okulistyczną [6, 9]. Zgodnie z opinią polskich ekspertów medycznych średni czas od wystąpienia objawów do diagnozy LHON w Polsce wynosi około 1 roku [7].

Choroba rozpoczyna się jednostronną, bezbolesną, ostrą lub podostrą utratą widzenia centralnego. Drugie oko zostaje zajęte w ciągu tygodni lub miesięcy (mediana wynosi 6-8 tygodni [8]) po wystąpieniu objawów w pierwszym oku, w 97% przypadków w ciągu jednego roku. U około 25% chorych utrata wzroku następuje jednocześnie w obu oczach. Zwykle w ciągu 2-4 miesięcy od wystąpienia pierwszych objawów choroby osiągnięty zostaje *nadir* w odniesieniu do ostrości wzroku. **Ostateczna ostrość wzroku przy najlepszej możliwej korekcji wynosi zazwyczaj mniej niż 20/200 (>logMAR 1,0 co oznacza głębokie upośledzenie ostrości wzroku) i według WHO jest definiowane jako ślepota w rozumieniu prawnym i odpowiada inwalidztwu wzrokowemu uprawniającemu do poruszania się z białą laską oraz do opieki sprawowanej przez inną osobę.** Obniżonej ostrości wzroku towarzyszy znaczne upośledzenie widzenia barwnego, w szczególności barwy czerwonej i zielonej. Badanie pola widzenia wykazuje centralne ubytki – typowy dla LHON tzw. mroczek centralny [1, 2]. Zazwyczaj reakcja źrenic na światło pozostaje prawidłowa. **Rokowania w neuropatii Lebera są złe - wzrok większości chorych pozostaje trwale uszkodzony z powodu pogorszenia w ostrości wzroku i gęstego mroczka w polu widzenia.**

Dana pochodzące z *Case Record Study* przedstawiające naturalną historię choroby potwierdzają bardzo szybką utratę ostrości wzroku charakterystyczną dla LHON ( $VA \geq 1,0$  logMAR była raportowana u 50% oczu w pierwszym tygodniu od wystąpienia pierwszych objawów choroby oraz u 70% oczu po 3 miesiącach). W ciągu roku od wystąpienia pierwszych objawów choroby 80% chorych pozostaje ślepych w rozumieniu prawnym i jest to trwała utrata ostrości wzroku (dane raportowane w CRS w okresie 12-24 miesięcy od wystąpienia pierwszych objawów choroby potwierdzają, że VA 78% oczu pozwala na kwalifikację chorych jako ślepych w rozumieniu prawnym).

Jakość życia pacjentów z LHON drastycznie spada po pojawieniu się pierwszych objawów choroby [4]. W badaniu *Kirkman et al. 2009* [5] oceniano jakość życia 196 objawowych i 206 bezobjawowych nosicieli najczęstszych mutacji odpowiedzialnych za LHON z użyciem kwestionariusza VF-14. Kwestionariusz został zaprojektowany do oceny zdolności wykonywania czynności życia codziennego wymagających zdolności widzenia przez chorych po operacji zaćmy. Liczba punktów w skali VF-14 mieści się pomiędzy 0 (najniższa jakość życia) a 100 (najwyższa jakość życia).

Średnia liczba punktów uzyskana przez pacjentów z objawami LHON mierzona kwestionariuszem wynosi 25 i jest najniższa w porównaniu do średnich uzyskanych przez pacjentów z innymi chorobami okulistycznymi (osoby słabowidzące, oczopląs, postępująca oftalmoplegia zewnętrzna, przeszczep rogówki, operacja zaćmy, choroby siatkówki, związane z wiekiem zwyrodnienie plamki żółtej, krótkowzroczność, niedowidzenie).

Uzyskany wynik pozwala jednoznacznie stwierdzić, że utrata wzroku związana z LHON ma bardzo silny negatywny wpływ na jakość życia chorych.

**Ponieważ nie istnieje technologia medyczna, która byłaby stosowana w leczeniu LHON, opieka nad pacjentami w dużej mierze ogranicza się do łagodzenia objawów i rehabilitacji.** Ponadto, w praktyce klinicznej brak jest możliwości zapobiegania wystąpienia objawów choroby u nosicieli mutacji związanych z LHON, zmniejszenia zagrożenia utraty wzroku w drugim oku u pacjentów z objawami klinicznymi oraz wspierania szybszego i istotnego przywrócenia wzroku.

**Jedynym preparatem zarejestrowanym w leczeniu LHON jest Raxone® (idebenon).**

Wśród potencjalnych metod terapeutycznych poza analogami ubichinonu (do których należy idebenon) wymieniane są terapie genowe [4]. Zgodnie z opinią polskich ekspertów klinicznych przeprowadzane są próby kliniczne, w których pacjenci otrzymują potencjalne leczenie przyczynowe, tj. terapię genową, jednakże interwencja ta jest dopiero w fazie eksperymentalnej [7].

Należy podkreślić, iż choroby rzadkie, jako poważny problem zdrowotny dla społeczeństwa, uznane zostały za priorytetowy obszar działań w zakresie zdrowia publicznego Unii Europejskiej i uzyskały podstawowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących ochrony zdrowia i badań naukowych. Dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków sierocych jest zagadnieniem trudnym z uwagi na częsty brak leków porównawczych oraz niewielką ilość dostępnych doniesień naukowych, wynikającą z trudności prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach.

## 5. Metodyka

### 5.1. Pytanie kliniczne

Celem raportu jest ocena efektywności klinicznej idebenonu (Raxone®) w leczeniu młodzieży ( $\geq 12$  r.ż.) i dorosłych pacjentów z dziedziczną neuropatią wzrokową Lebera (LHON).

Eksperyta została przeprowadzona na zlecenie firmy *Ewopharma*.

### 5.2. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS i przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu**

Schemat PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
<b>Populacja (P)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z dziedziczną neuropatią wzrokową Lebera</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci w innym stanie klinicznym</li> </ul>
<b>Interwencja (I)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Idebenon w dawce 900 mg/d</li> </ul> <p>Ze względu na fakt, iż LHON jest chorobą rzadką do raportu zostaną włączone także badania w których analizowano skuteczność praktyczną idebenonu w dawce innej niż rekomendowana w ChPL Raxone®, a także idebenon podawany w skojarzeniu z witaminami, unoprostonem, izopropylem, metyloprednizonem, koenzymem Q10 wraz z idebenonem.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interwencja inna niż idebenon</li> </ul>
<b>Komparatory (C)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak aktywnego leczenia/placebo</li> </ul>	-
<b>Wyniki zdrowotne (O)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ostrość wzroku (średnia zmiana w ostrości wzroku po zakończeniu leczenia względem wartości wyjściowych);</li> <li>klinicznie istotna poprawa w ostrości wzroku (VA)/odpowiedź na leczenie (% pts z poprawą w ostrości wzroku wynoszącą <math>\geq 10</math> liter na tablicach ETDRS po zakończeniu leczenia względem wartości wyjściowych/<i>nadir</i>);</li> <li>jakość życia;</li> <li>bezpieczeństwo i tolerancja leczenia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Punkty końcowe oceniające: biodostępność leku, biochemię, farmakodynamikę i/lub farmakokinetykę, ekonomikę.</li> </ul>
<b>Typ badań (S)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pierwotne badania kliniczne z grupą kontrolną i randomizacją (RCT);</li> <li>Badania obserwacyjne prospektywne i retrospektywne;</li> <li>Analiza serii przypadków oraz opis przypadków.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania wtórne;</li> <li>artykuły pogładowe;</li> <li>badania przedkliniczne,</li> <li>język publikacji inny niż: polski, angielski, francuski, niemiecki</li> </ul>

Ponadto do analiz dodatkowych zostaną włączone dodatkowe badania/dane, niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej:

- przegląd badań wtórnych: opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICO(S) dla populacji i porównywanych interwencji (jeśli są dostępne);
- poszerzona analiza bezpieczeństwa:
  - ✓ profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL;

- ✓ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPLW MiPB, EMA, FDA;
- ✓ dane z badań o długim horyzoncie czasowym, o charakterze badań obserwacyjnych (jeśli są dostępne).

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z producentem leku.

### 5.3. Metody identyfikacji badań

#### 5.3.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [10] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano idebenon (Raxone®) stosowany w analizowanej populacji pacjentów.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) i Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
  - ✓ Medline przez PubMed;
  - ✓ EMBASE;
  - ✓ Cochrane Library – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*;
  - ✓ CRD (*Center for Reviews and Dissemination*), złożoną z: DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*), NHS EED (*NHS Economic Evaluation Database*) i *Health Technology Assessment (HTA) Database*.

Wyszukiwanie w bazie Cochrane zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki Cochrane:

- przeglądy systematyczne Cochrane (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*);
- inne przeglądy doniesień (*Database of Abstracts of Reviews of Effects, Other Reviews*).

Strategię wyszukiwania publikacji w bazach CRD, Medline (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane zamieszczono w załączniku.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono: 16.08.2016 roku.

W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.



W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych). Dodatkowo, dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych. Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (K.Mi., K.Ma.) którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej (I.C.-O.). Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji (na każdym etapie) wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy.

### 5.3.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (według definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) i Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
  - ✓ Medline przez PubMed;
  - ✓ Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
  - ✓ EMBASE;
- rejestr badań klinicznych:
  - ✓ <http://www.clinicaltrials.gov>.

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym *Boole'a* (OR). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Selekcja badań pierwotnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (K.Mi., K.Ma.), a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej: I. C.-O.).

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono: 16.08.2016 roku.

W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku.

#### Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona dwuetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;

- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków (K.Mi., K.Ma.), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano by je z udziałem osoby trzeciej na drodze konsensusu (I. C.-O.).

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących: interwencji alternatywnej, okresu obserwacji oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim (wytyczne AOTMiT).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [17].

### 5.3.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań nieopublikowanych dla ocenianej interwencji (idebenon) przeszukano rejestr badań klinicznych ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)). Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowa kluczowe: „idebenone”.

Odnaleziono 21 badań klinicznych, z których 5 dotyczyło wnioskowanego wskazania (LHON).

Zidentyfikowano 2 badania, które zostały opublikowane i włączone do analizy głównej niniejszego raportu - RHODOS (NCT00747487) i RHODOS-OFU (NCT01421381) oraz jedno badanie (NCT01495715), które zostało zakończone przed rozpoczęciem rekrutacji pacjentów (*This study has been withdrawn prior to enrollment*).

Pozostałe dwa badania (NCT02774005 oraz NCT02771379), które jeszcze nie rozpoczęły rekrutacji pacjentów.

### 5.3.4. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych jako:

- dane jakościowe:
  - ✓ kryteria włączenia pacjentów do badania;
  - ✓ charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
  - ✓ przyjęta definicja punktu końcowego;
  - ✓ metoda oceny punktu końcowego;
  - ✓ okres obserwacji;
- dane ilościowe:
  - ✓ dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy lub parametrów OR/HR;
  - ✓ dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, różnice średnich zmian;

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku.

## 5.4. Ocena jakości danych

### 5.4.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [15]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki i wnioski, m.in. poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki i innych źródłach jeśli były dostępne.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytycznej oceny wiarygodności dokonano zgodnie ze standardami *Cochrane Collaboration*, w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (ang. *selection bias*) – błąd doboru chorych do porównywanych grup, który powoduje różnicę w ich charakterystyce, ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (ang. *performance bias*) – błąd wynikający z różnic w postępowaniu, opiece nad chorymi w porównywanych grupach lub z odmiennej ekspozycji na czynniki związane z opieką medyczną, które mogą wpływać na wynik terapeutyczny; ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (ang. *attrition bias*) – związany z wycofywaniem się lub wykluczeniem chorych z badania (ang. *attrition bias*) powodujący powstanie istotnych różnic w zakresie liczby i charakterystyki chorych, którzy ukończyli całe badanie; ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (ang. *detection bias*) – błąd wynikający z różnic w sposobie pomiaru i oceny punktów końcowych;
- wypaczenie raportowania wyników (ang. *reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie nieistotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami, lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Według aktualnych standardów, badania eksperymentalne poddaje się ocenie w skali Jadad [19]. Natomiast jakość danych dla ocenianych interwencji przeprowadzana jest zgodnie z systemem GRADE [18].

Pytania w skali Jadad odnoszą się do następujących elementów metodyki badania:

- przeprowadzenia i poprawności randomizacji;
- zastosowania i poprawności zaślepienia;
- kompletności informacji dotyczącej utraty pacjentów z badania.

Każdy z elementów skali oceniany jest osobno, a następnie wynik oceny jakości prezentowany jest jako liczbowy współczynnik, który może przyjmować wartość z przedziału 0-5, gdzie 0 oznacza najniższy a 5 najwyższy poziom wiarygodności wewnętrznej badania.

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne AOTMiT [10].

#### 5.4.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

### 5.5. Analiza ilościowa

#### 5.5.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [10].

#### 5.5.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*). Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [15], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Dla punktów końcowych, w przypadku których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również jako wartość ryzyka względnego (RR – ang. *risk ratio, relative risk*) dla negatywnych punktów końcowych lub korzyści względnej (RB – ang. *relative benefit*) dla pozytywnych punktów końcowych, zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*.

Odstąpiono od przeprowadzenia analizy statystycznej w przypadku gdy zdarzenie nie wystąpiło w żadnej z grup terapeutycznych.

Dla punktów końcowych, w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: NNH – *number needed to harm*.

Wielkość efektu dla wyników względnych w postaci częstości lub liczby zdarzeń przedstawiono w sposób opisowy.

Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą Der Simoniana-Lairda) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [15]. W związku z tym, jeżeli w przypadku każdego z badań włączonych do metaanalizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie 0) liczebności zdarzeń pod uwagę brana była wyłącznie metoda Peto. Metoda Peto funkcjonuje poprawnie dla małej (dużej) liczby zdarzeń, przy niewielkim skutku interwencji. W pozostałych przypadkach wartość oczekiwana OR jest wyraźnie zaburzana (zbliżana ku wartości 1).

### 5.5.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, dla której opublikowano wartość średniej i odchylenia lub błędu standardowego (lub wartości te były możliwe do obliczenia na podstawie danych zawartych w publikacjach), prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (MD – *mean difference; difference in means*) – dla średnich końcowych lub średnich zmian względem wartości wyjściowej.

## 6. Opublikowane przeglądy systematyczne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań.

Przeprowadzono ww. systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych (z lub bez metaanalizy) oraz raportów HTA. Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- *Cochrane Library* (bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews*, *Technology Assessment*);
- *NICE* (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*);
- *CRD* (ang. *Center for Reviews and Dissemination*);
- *AHRQ* (ang. *Agency for Healthcare Research and Quality*),

jak również przeszukano bazy PubMed i EMBASE pod kątem identyfikacji tego rodzaju publikacji.

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono do dn. 16.08.2016 roku.

W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

Zgodnie z „minimalnymi wymaganiami” dla analiz składanych w uzasadnieniu do wniosku o objęcie refundacją oraz polskimi Wytycznymi HTA w niniejszym rozdziale należy wskazać opublikowane badania wtórne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono opracowań wtórnych oceniających efektywność kliniczną idebenonu zgodnie z PICOS.

## 7. Analiza efektywności klinicznej idebenonu w leczeniu zaburzeń wzroku u młodzieży i dorosłych z dziedziczną neuropatią nerwu wzrokowego Lebera (LHON)

### 7.1. Randomizowane Badania Kliniczne (RCT, *randomized clinical trials*)

#### 7.1.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji odnaleziono jedno prospektywne randomizowane badanie kliniczne *Klopstock 2011 (RHODOS)*, w którym bezpośrednio porównano efektywność kliniczną idebenonu (IDB) z placebo (PL) w leczeniu zaburzeń wzroku osób z dziedziczną neuropatią wzrokową Lebera (LHON).

Szczegółową charakterystykę badania *RHODOS* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Charakterystyka badania włączonego do analizy efektywności klinicznej; IDB vs PL (*RHODOS*)

Parametr	<i>Klopstock 2011/RHODOS (IIA)</i>
Podtyp wg AOTM	IIA
Ocena w skali <i>Jadad</i>	5
Liczba ośrodków	Badanie wieloośrodkowe: 3 ośrodki (na terenie: Niemiec, Wielkiej Brytanii i Kanady)
Typ badania	Badanie RCT II fazy z podwójnym zaślepieniem, prowadzone w schemacie grup równoległych, porównujące interwencję aktywną z placebo.
Randomizacja	TAK: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomizacja centralna w proporcji 2:1 (idebenon:placebo) z użyciem listy wygenerowanej komputerowo, blokowa (wielkość bloku n=6).</li> <li>• Stratyfikacja pacjentów ze względu na historię choroby (czas od zdiagnozowania choroby do randomizacji &gt;1 lub &lt; 1 roku) i mutację w mitochondrialnym DNA.</li> </ul>
Metodyka	TAK: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zastosowano podwójne zaślepienie (<i>double blind</i>).</li> <li>• Pacjenci i wszystkie osoby zaangażowane w prowadzenie badania byli zaślepieni w stosunku do zastosowanego leczenia. Kod z leczeniem przypisanym każdemu pacjentowi był utajniony. Po odtajnieniu kodu randomizacji pacjent był wycofywany z badania.*</li> </ul>
Hipoteza badawcza	Badanie typu <i>superiority</i> , zakładające wyższą skuteczność idebenonu nad placebo. Oszacowano, iż wielkość próby na poziomie 84 pacjentów wystarczyłaby do wykrycia klinicznie istotnej różnicy w ostrości wzroku czyli 0.2 (SD 0.3) logMAR pomiędzy grupami idebenonu i placebo z mocą statystyczną wynoszącą 80%.
Oceniane punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Najlepsze przywrócenie ostrości wzroku (VA) (ang. <i>best recovery of visual acuity</i>);</li> <li>• Zmiana w najlepszej ostrości wzroku (VA) (ang. <i>change in best visual acuity</i>);</li> <li>• Zmiana w ostrości wzroku w lepszym oku (ang. <i>change in visual acuity of the best eye at baseline</i>);</li> <li>• Zmiana w ostrości wzroku w każdym oku (ang. <i>change in visual acuity in both eyes in each patient</i>);</li> <li>• Odpowiedź na leczenie (ang. <i>pre-specified responder analyses</i>);</li> <li>• Utrata pacjentów z badania ogółem;</li> <li>• Utrata pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych;</li> <li>• Ciężkie zdarzenia niepożądane.</li> </ul>
Analiza ITT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W analizie bezpieczeństwa zachowana</li> <li>• W analizie skuteczności nie zachowano reguły ITT. Analizę skuteczności przeprowadzono dla 82 pacjentów dla których dostępne były dane dotyczące ostrości</li> </ul>

Parametr	Klopstock 2011/RHODOS (IIA)
	wzroku (analiza mITT).
Utrata pacjentów z badania	<ul style="list-style-type: none"> <li>W grupie IDB utracono 3 pacjentów (3/55 pts; 5%)</li> <li>W grupie PL utracono 4 pacjentów (4/30 pts: 13%);</li> </ul>
Inne identyfikatory badania	NCT00747487, RHODOS, SNT-II-003
Źródła finansowania	<p>Rekrutacja pacjentów do badania była wspierana przez bazy danych pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>the German network for mitochondrial disorders (mitoNET, 01GM0862) finansowany przez niemieckie Ministerstwo Edukacji i Badań Naukowych (BMBF, Bonn, Germany);</li> <li>the UK Mitochondrial Disease Cohort, finansowany przez Radę ds. Badań medycznych (Medical Research Council, UK).</li> </ul> <p>Poszczególni badacze otrzymywali także finansowanie z: niemieckiego Ministerstwa Edukacji i Badań Naukowych (BMBF), Niemieckiej Wspólnoty Badawczej (Deutsche Forschungsgemeinschaft, DFG), Rady ds. Badań medycznych (the Medical Research Council, UK) oraz organizacji: Parkinson's UK, Association Francaise contre les Myopathies, the Newcastle upon Tyne Foundation Hospitals NHS Trust.</p>
Źródła danych	<p>Publikacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Klopstock et al. 2011/RHODOS [1]</li> <li>EMA Assessment report 2013 [6]</li> <li>EMA Assessment report 2015 [7]</li> </ul>
Dodatkowe informacje	Poza wynikami przedstawionymi w badaniu RHODOS, analizy post-hoc dla subpopulacji pacjentów zostały zamieszczone w opracowaniach EMA2013 i EMA2015.

\*Dane pochodzą z opracowania EMA 2013 [6]

### 7.1.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do udziału w badaniu RHODOS przedstawiono w tabeli.

Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania RHODOS: IDEBENON vs PL

Kryteria włączenia	Klopstock 2011/RHODOS (IIA)
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 14</math>. oraz <math>&lt;65</math>. roku życia;</li> <li>potwierdzenie mutacji w mitochondrialnym DNA w genach: G11778A, T14484C lub G3460A;</li> <li>początek utraty ostrości wzroku z powodu LHON rozpoczął się maksymalnie 5 lat przed włączeniem do badania;</li> <li>Uszkodzenie wzroku w przynajmniej jednym oku spowodowane LHON*</li> <li>Masa ciała <math>\geq 45</math> kg*</li> <li>Negatywny wynik testu ciążowego*</li> </ul>
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ciąża i/lub karmienie piersią;</li> <li>Uzależnienie od narkotyków;</li> <li>Leczenie z użyciem koenzymu Q10 lub idebenonem w okresie 1 miesiąca poprzedzającego włączenie do badania;*</li> <li>Spożywanie 35 (mężczyźni) lub 25 (kobiety) jednostek alkoholu na tydzień;*</li> <li>Klinicznie istotne nieprawidłowości w parametrach hematologicznych lub biochemicznych, w tym ponaddwukrotne przekroczenie normy AST, ALT lub kreatyniny;*</li> <li>Udział w innym badaniu klinicznym w okresie 3 miesięcy poprzedzających badanie;*</li> <li>Inne czynniki, które w opinii badaczy powinny skutkować wykluczeniem pacjenta z badania*</li> </ul>

\*Dane pochodzące z opracowania EMA 2013

Szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do analizy przedstawiono w poniższej tabeli.



Tabela 4. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu RHODOS: IDB vs PL

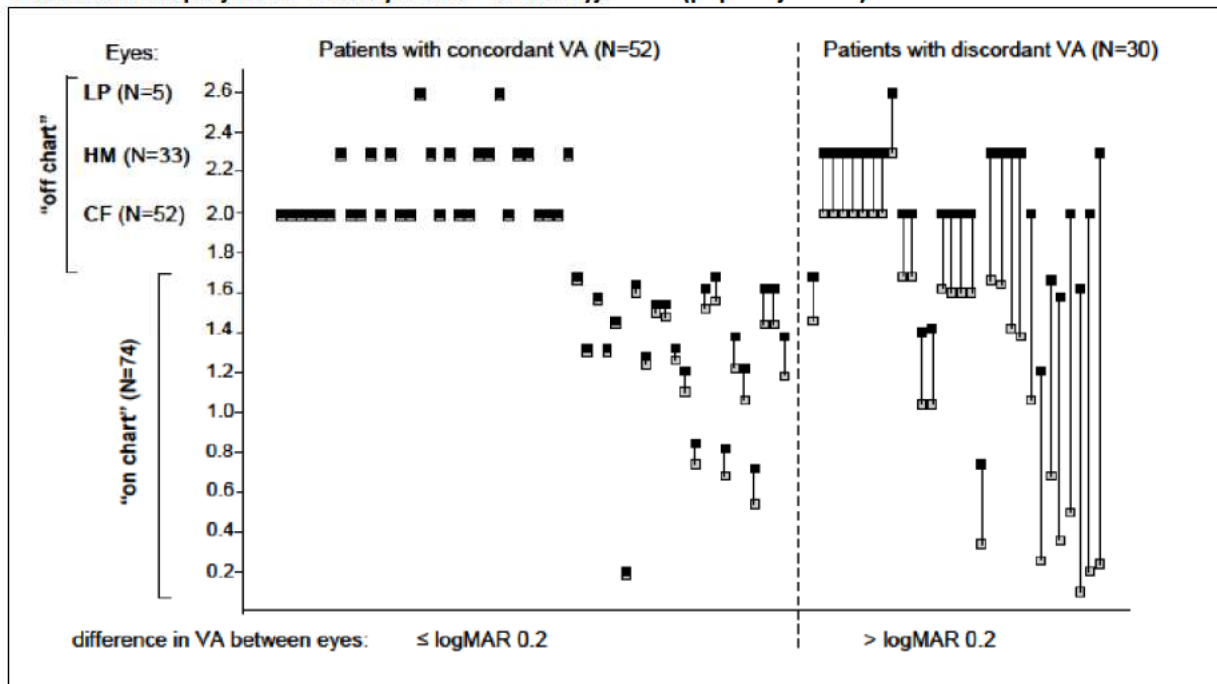
Cecha		Klopstock 2011/RHODOS (IIA)	
		IDB	PL
Liczebność, N		55 <sup>a</sup>	30 <sup>a</sup>
Wiek pacjentów w latach, średnia (SD) [mediana, zakres]		33,8 (14,8) [30,0; 14-63]	33,6 (14,6) [28,5; 14-66]
Płeć pacjentów, n (%)	mężczyźni	47 (85,5)	26 (86,7)
	kobiety	8 (14,5)	4 (13,3)
Mutacje mitochondrialne, n (%)	m.11778 G>A	37 (67,3)	20 (66,7)
	m.14484 T>C	11 (20)	6 (20)
	m. 3460 G>A	7 (12,7)	4 (13,3)
BMI w kg/m <sup>2</sup> , średnia (SD) [mediana, zakres]		24,2 (4,4) [23,5; 16,1-37,0]	24,9 (4,4) [24,5; 18,9-35,1]
Liczba miesięcy od utraty wzroku, średnia (SD) [mediana, zakres]		22,8 (16,2) [17,8; 3-62]	23,7 (16,4) [19,2; 2-57]
Pacjenci, u których objawy LHON pojawiły się >1 rok przed włączeniem do badania, n (%)		36 (6,5)	19 (63,3)
Pacjenci z ostrością wzroku logMAR $\geq$ 1,0 <sup>b</sup> w jednym oku/oboju oczach, n (%)		5 (9,4)/45 (84,9)	2 (6,9)/25 (86,2)
Pacjenci z ostrością wzroku logMAR<1,0 <sup>b</sup> w obu oczach, n (%)		3 (5,7)	2 (6,9)
Pacjenci „off-chart” <sup>c</sup> , z ostrością wzroku logMAR>1,68 w jednym oku/obu oczach, n (%)		11 (20,8)/25 (47,2)	3 (10,3)/13 (44,8)
Pacjenci z ostrością wzroku różniącą się o logMAR>0,2 pomiędzy oczami, n (%)		20 (37,7)	10 (34,5)
logMAR <sup>d</sup> , średnia (SD), n	Najlepsze oko	1,61 (0,64), 53	1,57 (0,61), 29
	Najgorsze oko	1,89 (0,49), 53	1,79 (0,44), 29
	Oboje oczu	1,75 (0,58), 106	1,68 (0,54), 58

<sup>a</sup>Dane dotyczące skuteczności są dostępne dla 53 pts z grupy idebenonu oraz 29 pts z grupy placebo; <sup>b</sup>Prawna ślepota jest definiowana w większości państw Europy jako ostrość wzroku logMAR  $\geq$ 1,0 na oboju oczach; <sup>c</sup>Pacjenci „off chart” - pacjenci z ostrością wzroku wynoszącą logMAR>1,68, niezdolni do przeczytania żadnej litery na tablicy EDTRS; <sup>d</sup>Chorym którym ostrość wzroku nie pozwalała na badanie z użyciem EDTRS przyporządkowano wynik: logMAR 2.0 – chory liczy palce; logMAR 2.3 – chory wykrywa ruch ręki; logMAR 2.6 – chory ma poczucie światła.

Porównywane grupy terapeutyczne są zbliżone pod względem ocenianych cech demograficznych oraz klinicznych pacjentów.

Rysunek 1.

Ostrość wzroku pacjentów w każdym oku – ocena wyjściowa (populacja mITT)



### 7.1.3. Charakterystyka interwencji

Charakterystykę interwencji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Charakterystyka interwencji w badaniu RHODOS: IDB vs PL

Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania
Idebenon	300 mg (2 tabletki), 3 razy na dobę (łącznie: 900 mg=6 tabletek/dobę)	doustnie, w postaci tabletek powlekanych
Placebo	2 tabletki, 3 razy na dobę (łącznie: 6 tabletek/dobę)	doustnie

### 7.1.4. Skuteczność kliniczna

Charakterystykę punktów końcowych analizowanych w badaniu RHODOS zestawiono poniżej.

Rysunek 1.

Graficzne przedstawienie punktów końcowych ocenianych w badaniu RHODOS [1].

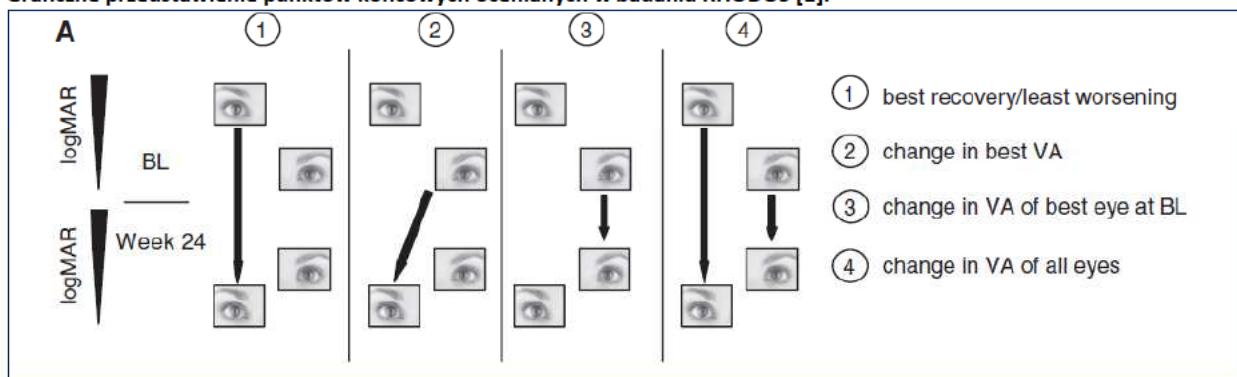


Tabela 6. Charakterystyka punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego; IDBvs PL (RHODOS)

Punkt końcowy	RHODOS (IIA)	
	Sposób przedstawienia wyników/metoda obliczeń	Ocena w populacji: ITT mITT* analizowane subpopulacje
<b>Definicja</b>		
<b>PIERWSZORZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY: Najlepsze przywrócenie ostrości wzroku (best recovery of visual acuity)</b>	Największa zmiana w ostrości wzroku pomiędzy oceną wyjściową a oceną przeprowadzoną po 24 tygodniach leczenia, mierzona z użyciem tablic ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study). U pacjentów, u których nie wystąpiła poprawa w ostrości wzroku po 24 tygodniach leczenia w porównaniu do oceny wyjściowej oceniano zmianę w ostrości wzroku reprezentującą najmniejsze pogorszenie.	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci, u których w ocenie wyjściowej różnica w ostrości wzroku pomiędzy oczami wynosiła &gt;0.2 logMAR (N=30; IDB, N=20; PL, N=10);</li> <li>pacjenci z mutacją m.11778G&gt;A oraz m.3460G&gt;A (N=65; IDB, N=42; PL, N=23);</li> <li>pacjenci z poszczególnymi mutacjami mt w pozycji: 3460 (N=11, IDB N=7, PL N=4), 14484 (N=17, IDB N=11, PL N=6), 11778 (N=54, IDB N=35, PL N=19);</li> <li>pacjenci zdiagnozowani w okresie ≤1 roku przed włączeniem do badania (N=29, IDB N=19, PL N=10).</li> </ul>
<b>Zmiana w najlepszej ostrości wzroku (change in best VA)</b>	Zmiana w ostrości wzroku pomiędzy okiem o lepszej ostrości wzroku w ocenie wyjściowej a okiem o lepszej ostrości wzroku w ocenie przeprowadzonej po 24 tygodniach leczenia, mierzona z użyciem tablic ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study).	<ul style="list-style-type: none"> <li>Średnia zmiana po 24 tygodniach leczenia w stosunku do baseline; różnica średnich zmian (95% CI), wartość p</li> <li>X</li> </ul>
<b>Zmiana w ostrości wzroku "lepszego oka" (change in VA of best eye)</b>	Zmiana w ostrości wzroku pomiędzy oceną wyjściową a oceną przeprowadzoną po 24 tygodniach leczenia, mierzona z użyciem tablic ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) w oku o lepszej ostrości wzroku w ocenie wyjściowej.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Średnia zmiana po 24 tygodniach leczenia w stosunku do baseline; różnica średnich zmian (95% CI), wartość p</li> <li>X</li> </ul>
<b>Zmiana w ostrości wzroku w każdym oku (change in VA in both eyes)</b>	Zmiana w ostrości wzroku pomiędzy oceną wyjściową a oceną przeprowadzoną po 24 tygodniach leczenia, mierzona z użyciem tablic ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) w każdym oku.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Średnia zmiana po 24 tygodniach leczenia w stosunku do baseline; różnica średnich zmian (95% CI), wartość p</li> <li>X</li> </ul>
<b>Odpowiedź na leczenie</b>	Liczba pacjentów/oczu, u których wystąpiła poprawa wynosząca logMAR≥0.2 (odpowiadająca ≥ 10 literom na tablicy ETDRS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci, u których w ocenie wyjściowej różnica w ostrości wzroku pomiędzy oczami wynosiła &gt;0.2 logMAR (N=30; IDB, N=20; PL, N=10);</li> <li>pts z ostrością wzroku &gt;1.8 logMAR w baseline (N=38, IDB N=25, PL N=13);</li> </ul>

RHODOS (IIA)		Ocena w populacji:	
Punkt końcowy	Sposób przedstawienia wyników/metoda obliczeń	ITT	mITT* analizowane subpopulacje
	Definicja		<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z ostrością wzroku wynoszącą <math>\log\text{MAR} \leq 0,5</math> w <i>baseline</i> (N=8, IDB N=6, PL N=2);</li> <li>pacjenci z poszczególnymi mutacjami mt: 3460 (N=11, IDB N=7, PL N=4), 14484 (N=17, IDB N=11, PL N=6), 11778 (N=54, IDB N=35, PL N=19);</li> <li>Pacjenci zdiagnozowani w okresie 1 roku przed włączeniem do badania (N=29, IDB N=19, PL N=10);</li> <li>Pacjenci zdiagnozowani w okresie &gt;1 roku przed włączeniem do badania (N=53, IDB N=34, PL N=19);</li> <li>Pacjenci palący i niepalący papierosów;</li> <li>Wiek pacjentów &gt;30 lat i &lt;30 lat.</li> </ul>
Odpowiedź na leczenie – subpopulacja pacjentów którzy w ocenie wyjściowej uzyskali wynik $\log\text{MAR} \geq 1.8$	Liczba pacjentów/oczu zdolnych do przeczytania przynajmniej 5 liter na tablicy		N=30 IDB, N=20; PL, N=10
Wrażliwość na kontrast	Ocena wrażliwości na kontrast ( <i>Protan&amp;Tritan colour</i> )		Ocena została przeprowadzona u 39 pacjentów
Grubość warstwy włókien nerwowych siatkówki oka	Grubość warstwy włókien nerwowych siatkówki oka z użyciem optycznej tomografii koherencyjnej (ang. <i>optical coherence tomography</i> ) w ocenie wyjściowej i po 24 tygodniach		Ocena została przeprowadzona u 41 pacjentów
Jakość życia	Ocena z użyciem 7-punktowej skali <i>Clinical Global Impression of Change (CGIC)</i>	X	-
Bezpieczeństwo	Zdarzenia niepożądane Ciężkie zdarzenia niepożądane	X	-

\* Dane dostępne dla 53 pts z grupy idebenonu oraz 29 pts z grupy placebo; 3 pacjentów (2 pts z grupy IDB, 1 pt z grupy PL) zostało prospektywnie wykluczonych z analizy skuteczności ze względu na nieprawidłowości w ocenie ostrości wzroku.

### 7.1.4.1. Najlepsze przywrócenie ostrości wzroku (ang. *best recovery in VA*)

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu RHODOS było najlepsze przywrócenie ostrości wzroku (VA) – średnia zmiana w ostrości wzroku w oku lepiej widzącym po 24 tygodniach leczenia w porównaniu do ostrości wzroku w oku gorzej widzącym w ocenie wyjściowej. Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Najlepsze przywrócenie ostrości wzroku (ang. *best recovery in VA*); IDB vs PL (RHODOS)

Punkt końcowy	Intencja	N	Średnia zmiana względem <i>baseline</i> (95%CI)	MD (95% CI), p-value*	MD (95% CI), p-value RHODOS	Istotność statystyczna	GRADE
Najlepsze przywrócenie ostrości wzroku	IDB	53	-0,135 (-0,216; -0,054) [+6 liter] <sup>a</sup>	-0,064 (-0,197; 0,069); p=0,344	-0,064 (-0,197; 0,069); p=0,344	NS	średnia <sup>b</sup>
	PL	29	-0,071 (-0,176; 0,034) [+3 litery] <sup>a</sup>		-0,064 (-0,184; 0,055), p=0,291 [+3 litery] <sup>a</sup>		
SUBPOPULACJA – pts z mutacją m.11778G>A lub m.3460G>A	IDB	42 <sup>a</sup>	b.d.	-	-0,092 (-0,229; 0,045); p=0,187 [+4 litery] <sup>a</sup>	NS	średnia <sup>c</sup>
	PL	23 <sup>a</sup>	b.d.				
SUBPOPULACJA – pts z rozbieżnością w ostrości wzroku pomiędzy oczami >0.2 logMAR w <i>baseline</i>	IDB	20	b.d.	-	<b>-0,285</b> <b>(-0,502; -0,068);</b> <b>p=0,011</b> <b>[+14 liter]</b>	IS	średnia <sup>c</sup>
	PL	10	b.d.				
SUBPOPULACJA – pts bez rozbieżności w ostrości wzroku pomiędzy oczami	IDB	33	b.d.	-	0,056 (-0,091; 0,202); p=0,452	NS	średnia <sup>c</sup>
	PL	19	b.d.				

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>a</sup>Dane pochodzące z opracowania EMA2013; <sup>b</sup>Analiza ITT nie zachowana; <sup>c</sup> Analiza ITT nie zachowana, wyniki przedstawione w postaci różnicy średnich zmian, co uniemożliwia przeprowadzenie obliczeń; b.d.- brak danych.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami IDB i PL w ocenie najlepszego przywrócenia ostrości wzroku (*best recovery in VA*) w populacji mITT (p=0,291) ani subpopulacji pacjentów z mutacjami mitochondrialnymi G11778A lub G3460A (p=0,187). Uzyskane różnice pomiędzy analizowanymi grupami nie są także istotne klinicznie (poprawa w ostrości wzroku umożliwiającą przeczytanie 3 liter więcej w grupie IDB w porównaniu do grupy placebo w populacji mITT).

W subpopulacji pacjentów, u których w ocenie wyjściowej odnotowano różnice w ostrości wzroku wynoszące >0.2 logMAR (>10 liter na tablicach ETDRS) pomiędzy oczami odnotowano statystycznie istotną poprawę w grupie pacjentów leczonych idebenonem w porównaniu do placebo po 24 tygodniach leczenia (p=0,011). Uzyskana poprawa była także istotna klinicznie (poprawa w ostrości wzroku umożliwiającą przeczytanie 14 liter więcej przez pacjentów leczonych z użyciem idebenonu w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo).

### 7.1.4.1. Najlepsza ostrość wzroku (ang. *best visual acuity*)

W badaniu RHODOS analizowano zmianę w najlepszej ostrości wzroku po 24 tygodniach leczenia w porównaniu do oceny wyjściowej. Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Najlepsza ostrość wzroku (ang. *best VA*); IDB vs PL (RHODOS)

Populacja	Interwencja	N	Średnia zmiana względem <i>baseline</i> (95%CI)	MD (95% CI), p-value*	MD (95% CI), p-value RHODOS	Istotność statystyczna	GRADE
Najlepsza ostrość wzroku	IDB	53	-0,035 (-0,126; 0,055) [+1 litera] <sup>a</sup>	-0,120 (-0,268; 0,028), p=0,113	-0,120 (-0,255; 0,014), p=0,078 [6 liter] <sup>a</sup>	NS	średnia <sup>b</sup>
	PL	29	0,085 (-0,032; 0,203) [-4 litery] <sup>a</sup>				
SUBPOPULACJA – pts z mutacją m.11778G>A oraz m.3460G>A	IDB	42 <sup>a</sup>	-0,034 (-0,145; 0,077) <sup>a</sup> [+1 litera] <sup>a</sup>	-0,168 (-0,348; 0,012), p=0,068	-0,169 (-0,326; -0,011); p=0,037 [8 liter] <sup>a</sup>	NS	średnia <sup>c</sup>
	PL	23 <sup>a</sup>	0,134 (-0,008; 0,276) <sup>a</sup> [-6 liter] <sup>a</sup>				
SUBPOPULACJA – pts z rozbieżnością w ostrości wzroku >0.2 logMAR w <i>baseline</i>	IDB	20	-0,011 (-0,218; 0,196) <sup>a</sup> [+0 liter] <sup>a</sup>	-0,421 (-0,741; -0,101), p=0,010	-0,421 (-0,692; -0,150); p=0,003 [21 liter] <sup>a</sup>	IS	średnia <sup>c</sup>
	PL	10	0,410 (0,165; 0,654) <sup>a</sup> [-20 liter] <sup>a</sup>				
SUBPOPULACJA – pts z rozbieżnością w ostrości wzroku pomiędzy oczami >0.2 logMAR w <i>baseline</i>	IDB	33	b.d.	-	0,037 (-0,107; 0,180), p=0,613	NS	średnia <sup>c</sup>
	PL	19	b.d.				

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>a</sup>Dane pochodzące z opracowania EPAR2013; <sup>b</sup>Analiza ITT nie zachowana; <sup>c</sup> Analiza ITT nie zachowana, wyniki przedstawione w postaci różnicy średnich zmian, co uniemożliwia przeprowadzenie obliczeń; b.d.- brak danych.

W ocenie najlepszej ostrości wzroku (ang. *best visual acuity*) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pacjentów otrzymujących idebenon i placebo zarówno w populacji mITT (p=0,113), jak i subpopulacji pacjentów z mutacjami mitochondrialnymi 11778G>A lub 3460G>A (p=0,068).

W analizowanej subpopulacji pacjentów - z rozbieżnością w ostrości wzroku >0,2 logMAR w ocenie wyjściowej – różnica pomiędzy grupami IDB vs PL była istotna statystycznie (p=0,010) oraz klinicznie (poprawa o 21 liter).

### 7.1.4.1. Zmiana w ostrości wzroku w oku lepiej widzącym (ang. *change in visual acuity of the best eye*)

W badaniu RHODOS analizowano zmiany w ostrości wzroku w oku lepiej widzącym. Szczegółowe dane dotyczące tego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Zmiana w ostrości wzroku w najlepszym oku w ocenie wyjściowej; IDB vs PL (RHODOS)

Populacja	Interwencja	N	Średnia zmiana względem baseline (95%CI)	MD (95% CI), p-value*	MD (95% CI), p-value, RHODOS	Istotność statystyczna	GRADE
Zmiana ostrości wzroku w oku lepiej widzącym	IDB	53	-0,030 (-0,120; 0,060)	-0,128 (-0,275; 0,019), p=0,087	-0,128 (-0,262; 0,006), p=0,061	NS	średnia <sup>b</sup>
	PL	29	0,098 (-0,020; 0,215)				
SUBPOPULACJA – pts z rozbieżnością w ostrości wzroku pomiędzy oczami >0.2 logMAR w baseline	IDB	20	b.d.	-	-0,415 (-0,686; -0,144); p=0,003 [ +20 liter] <sup>a</sup>	IS	średnia <sup>c</sup>
	PL	10	b.d.				
SUBPOPULACJA – pts bez rozbieżności w ostrości wzroku pomiędzy oczami	IDB	33	b.d.	-	0,022 (-0,120; 0,165); p=0,757	NS	średnia <sup>c</sup>
	PL	19	b.d.				

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>a</sup>Dane pochodzące z opracowania EPAR2013; <sup>b</sup>Analiza ITT nie zachowana; <sup>c</sup> Analiza ITT nie zachowana, wyniki przedstawione w postaci różnicy średnich zmian, co uniemożliwia przeprowadzenie obliczeń; b.d.- brak danych.

W ocenie analizowanego punktu końcowego nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy w populacji mITT (p=0,087), natomiast wyniki uzyskane przez pacjentów z rozbieżnością w ostrości wzroku w ocenie wyjściowej wynoszącej >0,2 logMAR wykazują zarówno istotność statystyczną (p=0,003), jak i istotność kliniczną (poprawa o 20 liter na tablicy ETDRS) na korzyść idebenonu w porównaniu z placebo.



#### 7.1.4.1. Zmiana w ostrości wzroku w każdym oku (ang. *change in visual acuity of all eyes*)

Szczegółowe dane dotyczące zmiany w ostrości wzroku w każdym oku przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Zmiana ostrości wzroku w każdym analizowanym oku (ang. *change in VA of all eyes*); IDB vs PL (RHODOS)

Populacja	Interwencja	N	Średnia zmiana względem baseline (95%CI)	MD (95% CI), p-value*	MD (95% CI), p-value RHODOS	Istotność statystyczna	GRADE
Zmiana w ostrości wzroku w każdym oku	IDB	53	-0,054 (-0,114; 0,005)	-0,100 (-0,198; -0,002), p=0,045	-0,100 (-0,188; -0,012), p=0,026	IS	średnia <sup>a</sup>
	PL	29	0,046 (-0,032; 0,123)				
SUBPOPULACJA – pts z rozbieżnością w ostrości wzroku pomiędzy oczami >0.2 logMAR w baseline	IDB	20	b.d.	-	-0,348 (-0,519; -0,176), p=0,0001	IS	średnia <sup>b</sup>
	PL	10	b.d.				
SUBPOPULACJA – pts bez rozbieżności w ostrości wzroku pomiędzy oczami	IDB	33	b.d.	-	0,028 (-0,070; 0,125), p=0,577	NS	średnia <sup>b</sup>
	PL	19	b.d.				

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>a</sup>Analiza ITT nie zachowana; <sup>b</sup>Analiza ITT nie zachowana, wyniki przedstawione w postaci różnicy średnich zmian, co uniemożliwia przeprowadzenie obliczeń; b.d.- brak danych.

Zarówno w populacji mITT jak i w subpopulacji pacjentów z rozbieżnością w ostrości wzroku w ocenie wyjściowej wynoszącej >0,2 logMAR odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść idebenonu w ocenie zmiany ostrości wzroku w każdym oku po 24 tygodniach leczenia względem oceny wyjściowej.

#### 7.1.4.2. Odpowiedź na leczenie

Szczegółowe dane dotyczące częstości występowania odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej jako poprawa ostrości wzroku o >0.2 logMAR (10 liter na tablicy ETDRS) po 24 tygodniach leczenia w porównaniu do wartości wyjściowych zestawiono poniżej.

Tabela 11. Odpowiedź na leczenie; IDB vs PL (RHODOS)

Populacja	Odpowiedź na leczenie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI), wartość p*	wartość p z RHODOS	Istotność statystyczna	GRADE																																																																														
	Najlepsze przywrócenie ostrości wzroku	IDB	53	20 (37,7)	1,91 (0,69; 5,26), p=0,214	p=0,231	NS	średnia <sup>a</sup>																																																																														
		PL	29	7 (24,1)					Populacja analizowana w ocenie skuteczności (mITT)	Najlepsza ostrość wzroku	IDB	53	14 (26,4)	1,72 (0,55; 5,39), p=0,350	p=0,420	NS	średnia <sup>a</sup>	PL	29	5 (17,2)		Poprawa w ostrości wzroku w każdym oku	IDB	106	30 (28,3)	1,90 (0,85; 4,22), p=0,118	p=0,131	NS	średnia <sup>a</sup>	PL	58	10 (17,2)		Pogorszenie w ostrości wzroku w każdym oku	IDB	106	18 (17,0)	0,493 (0,23; 1,05), p=0,068	p=0,075	NS	średnia <sup>a</sup>	PL	58	17 (29,3)		Najlepsze przywrócenie ostrości wzroku	IDB	20	11 (55)	11,00 (1,16; 103,95), p=0,036 parametr NNT=3 (2;13)	p=0,024	IS	średnia <sup>b</sup>	PL	10	1 (10)	SUBPOPULACJA pts z rozbieżnością w ostrości wzroku	Najlepsza ostrość wzroku	IDB	20	6 (30)	14,09 (0,40; 499,75), p=0,146	p=0,074	NS	średnia <sup>b</sup>	PL	10	0 (0)	pomiedzy oczami >0.2 logMAR w baseline	Poprawa w ostrości wzroku w każdym oku	IDB	40	15 (37,5)	11,4 (1,38; 94,06), p=0,024 parametr NNT=4 (3;11)	p=0,011	IS	średnia <sup>b</sup>	PL	20	1 (5)		Pogorszenie w ostrości wzroku w każdym oku	IDB	40	8 (20)	0,31 (0,095; 0,99), p=0,048 parametr NNT= 4 (3;125)
Populacja analizowana w ocenie skuteczności (mITT)	Najlepsza ostrość wzroku	IDB	53	14 (26,4)	1,72 (0,55; 5,39), p=0,350	p=0,420	NS	średnia <sup>a</sup>																																																																														
		PL	29	5 (17,2)						Poprawa w ostrości wzroku w każdym oku	IDB	106	30 (28,3)	1,90 (0,85; 4,22), p=0,118	p=0,131	NS	średnia <sup>a</sup>	PL	58	10 (17,2)		Pogorszenie w ostrości wzroku w każdym oku	IDB	106	18 (17,0)	0,493 (0,23; 1,05), p=0,068	p=0,075	NS	średnia <sup>a</sup>	PL	58	17 (29,3)		Najlepsze przywrócenie ostrości wzroku	IDB	20	11 (55)	11,00 (1,16; 103,95), p=0,036 parametr NNT=3 (2;13)	p=0,024	IS	średnia <sup>b</sup>	PL	10	1 (10)	SUBPOPULACJA pts z rozbieżnością w ostrości wzroku	Najlepsza ostrość wzroku	IDB	20	6 (30)	14,09 (0,40; 499,75), p=0,146	p=0,074	NS	średnia <sup>b</sup>	PL	10	0 (0)	pomiedzy oczami >0.2 logMAR w baseline	Poprawa w ostrości wzroku w każdym oku	IDB	40	15 (37,5)	11,4 (1,38; 94,06), p=0,024 parametr NNT=4 (3;11)	p=0,011	IS	średnia <sup>b</sup>	PL	20	1 (5)		Pogorszenie w ostrości wzroku w każdym oku	IDB	40	8 (20)	0,31 (0,095; 0,99), p=0,048 parametr NNT= 4 (3;125)	p=0,067	IS	średnia <sup>b</sup>	PL	20	9 (45)						
	Poprawa w ostrości wzroku w każdym oku	IDB	106	30 (28,3)	1,90 (0,85; 4,22), p=0,118	p=0,131	NS	średnia <sup>a</sup>																																																																														
		PL	58	10 (17,2)						Pogorszenie w ostrości wzroku w każdym oku	IDB	106	18 (17,0)	0,493 (0,23; 1,05), p=0,068	p=0,075	NS	średnia <sup>a</sup>	PL	58	17 (29,3)		Najlepsze przywrócenie ostrości wzroku	IDB	20	11 (55)	11,00 (1,16; 103,95), p=0,036 parametr NNT=3 (2;13)	p=0,024	IS	średnia <sup>b</sup>	PL	10	1 (10)	SUBPOPULACJA pts z rozbieżnością w ostrości wzroku	Najlepsza ostrość wzroku	IDB	20	6 (30)	14,09 (0,40; 499,75), p=0,146	p=0,074	NS	średnia <sup>b</sup>	PL	10	0 (0)	pomiedzy oczami >0.2 logMAR w baseline	Poprawa w ostrości wzroku w każdym oku	IDB	40	15 (37,5)	11,4 (1,38; 94,06), p=0,024 parametr NNT=4 (3;11)	p=0,011	IS	średnia <sup>b</sup>	PL	20	1 (5)		Pogorszenie w ostrości wzroku w każdym oku	IDB	40	8 (20)	0,31 (0,095; 0,99), p=0,048 parametr NNT= 4 (3;125)	p=0,067	IS	średnia <sup>b</sup>	PL	20	9 (45)																		
	Pogorszenie w ostrości wzroku w każdym oku	IDB	106	18 (17,0)	0,493 (0,23; 1,05), p=0,068	p=0,075	NS	średnia <sup>a</sup>																																																																														
		PL	58	17 (29,3)						Najlepsze przywrócenie ostrości wzroku	IDB	20	11 (55)	11,00 (1,16; 103,95), p=0,036 parametr NNT=3 (2;13)	p=0,024	IS	średnia <sup>b</sup>	PL	10	1 (10)	SUBPOPULACJA pts z rozbieżnością w ostrości wzroku	Najlepsza ostrość wzroku	IDB	20	6 (30)	14,09 (0,40; 499,75), p=0,146	p=0,074	NS	średnia <sup>b</sup>	PL	10	0 (0)	pomiedzy oczami >0.2 logMAR w baseline	Poprawa w ostrości wzroku w każdym oku	IDB	40	15 (37,5)	11,4 (1,38; 94,06), p=0,024 parametr NNT=4 (3;11)	p=0,011	IS	średnia <sup>b</sup>	PL	20	1 (5)		Pogorszenie w ostrości wzroku w każdym oku	IDB	40	8 (20)	0,31 (0,095; 0,99), p=0,048 parametr NNT= 4 (3;125)	p=0,067	IS	średnia <sup>b</sup>	PL	20	9 (45)																														
	Najlepsze przywrócenie ostrości wzroku	IDB	20	11 (55)	11,00 (1,16; 103,95), p=0,036 parametr NNT=3 (2;13)	p=0,024	IS	średnia <sup>b</sup>																																																																														
		PL	10	1 (10)					SUBPOPULACJA pts z rozbieżnością w ostrości wzroku	Najlepsza ostrość wzroku	IDB	20	6 (30)	14,09 (0,40; 499,75), p=0,146	p=0,074	NS	średnia <sup>b</sup>	PL	10	0 (0)	pomiedzy oczami >0.2 logMAR w baseline	Poprawa w ostrości wzroku w każdym oku	IDB	40	15 (37,5)	11,4 (1,38; 94,06), p=0,024 parametr NNT=4 (3;11)	p=0,011	IS	średnia <sup>b</sup>	PL	20	1 (5)		Pogorszenie w ostrości wzroku w każdym oku	IDB	40	8 (20)	0,31 (0,095; 0,99), p=0,048 parametr NNT= 4 (3;125)	p=0,067	IS	średnia <sup>b</sup>	PL	20	9 (45)																																										
SUBPOPULACJA pts z rozbieżnością w ostrości wzroku	Najlepsza ostrość wzroku	IDB	20	6 (30)	14,09 (0,40; 499,75), p=0,146	p=0,074	NS	średnia <sup>b</sup>																																																																														
		PL	10	0 (0)					pomiedzy oczami >0.2 logMAR w baseline	Poprawa w ostrości wzroku w każdym oku	IDB	40	15 (37,5)	11,4 (1,38; 94,06), p=0,024 parametr NNT=4 (3;11)	p=0,011	IS	średnia <sup>b</sup>	PL	20	1 (5)		Pogorszenie w ostrości wzroku w każdym oku	IDB	40	8 (20)	0,31 (0,095; 0,99), p=0,048 parametr NNT= 4 (3;125)	p=0,067	IS	średnia <sup>b</sup>	PL	20	9 (45)																																																						
pomiedzy oczami >0.2 logMAR w baseline	Poprawa w ostrości wzroku w każdym oku	IDB	40	15 (37,5)	11,4 (1,38; 94,06), p=0,024 parametr NNT=4 (3;11)	p=0,011	IS	średnia <sup>b</sup>																																																																														
		PL	20	1 (5)						Pogorszenie w ostrości wzroku w każdym oku	IDB	40	8 (20)	0,31 (0,095; 0,99), p=0,048 parametr NNT= 4 (3;125)	p=0,067	IS	średnia <sup>b</sup>	PL	20	9 (45)																																																																		
	Pogorszenie w ostrości wzroku w każdym oku	IDB	40	8 (20)	0,31 (0,095; 0,99), p=0,048 parametr NNT= 4 (3;125)	p=0,067	IS	średnia <sup>b</sup>																																																																														
		PL	20	9 (45)																																																																																		

Populacja	Odpowiedź na leczenie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI), wartość p*	wartość p z RHODOS	Istotność statystyczna	GRADE
<b>SUBPOPUŁACJA</b> pts z ostrością wzroku >1.8 logMAR		IDB	25	7 (28)				
		PL	13	0 (0)	16,01 (0,49; 528,17), p=0,120	p=0,072	NS	średnia <sup>b</sup>
	Liczba pacjentów/oczu zdolnych do przeczytania przynajmniej 5 liter na tablicy EDTRS							
<b>SUBPOPUŁACJA</b> pts z ostrością wzroku >1.8 logMAR		IDB	61	12 (19,7)				
		PL	29	0 (0)	23,22 (0,68; 789,41), p=0,080	p=0,008	NS	średnia <sup>b</sup>
	w <i>baseline</i> – analiza oczu							
<b>SUBPOPUŁACJA:</b> pacjenci z ostrością wzroku wynoszącą logMAR≤0,5 w <i>baseline</i>		IDB	6	0 (0)				
	Liczba pacjentów których ostrość wzroku pogorszyła się do logMAR≥1,0 w <i>baseline</i>	PL	2	2 (100)	0,012 (0,00; 1,458), p=0,071	p=0,036	NS	średnia <sup>b</sup>

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; a – analiza ITT nie zachowana; b – analiza subpopulacji

Odsetki pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie po 24 tygodniach były zbliżone w obu porównywanych grupach pacjentów (idebenon vs placebo). Obliczone ilorazy szans nie wykazują znaczącej różnicy statystycznej.

W subpopulacji pacjentów z rozbieżnością w ostrości wzroku pomiędzy oczami wynoszącą >0,2 logMAR w ocenie wyjściowej szansa wystąpienia odpowiedzi na leczenie dla najlepszego przywrócenia ostrości wzroku oraz poprawy ostrości wzroku w każdym oku była większa w grupie idebenonu w porównaniu do placebo, obliczony iloraz szans wynosił odpowiednio: 11,00 (95% CI: 1,16; 103,95, p=0,036) oraz 11,40 (95% CI: 1,38; 94,06, p=0,024), zatem szansa wystąpienia analizowanych punktów końcowych w grupie idebenonu jest odpowiednio 11 i 11,4 razy większa od analogicznej szansy w grupie placebo. Parametr NNT wyniósł odpowiednio 3 (95% CI: 2-13) dla najlepszego przywrócenia VA oraz 4 (95%CI: 3-11) dla poprawy VA w każdym oku, zatem leczyć idebenonem zamiast placebo przez 24 tygodnie można się spodziewać wystąpienia jednego dodatkowego wystąpienia odpowiedzi w odniesieniu do najlepszego przywrócenia VA oraz poprawy VA w każdym oku. W tej subpopulacji pacjentów odnotowano istotnie mniejszą szansę wystąpienia pogorszenia w ostrości wzroku w każdym oku (OR= 0,31, 95% CI: 0,095; 0,99, p=0,048). Szansa wystąpienia pogorszenia w VA stanowi 0,31 analogicznej szansy w grupie placebo. Parametr NNT wynosi 4 (95% CI: 3;125), zatem leczyć 4 pacjentów idebenonem zamiast placebo przez 24 tygodnie uda się uniknąć jednego wystąpienia pogorszenia w VA.

#### 7.1.4.3. Wrażliwość na kontrast kolorów

Większość pacjentów (92%) wykazywała nieprawidłową wrażliwość na kontrast kolorów: czerwony-zielony (protan) oraz niebieski-żółty (tritan).

W grupie pacjentów otrzymujących idebenon odnotowano znaczącą poprawę po 12 i 24 tygodniach leczenia w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących placebo (różnica pomiędzy grupami wynosi: -14,51% (95% CI: -24,19; -4,83),  $p=0,004$  po 12 tygodniach oraz -13,63% (95% CI: -23,61; -3,66),  $p=0,008$ ) w teście z użyciem tritanu.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w opracowaniu EMA 2015, w odniesieniu do kontrastu czerwony-zielony odnotowano pogorszenie w obu analizowanych grupach. Różnica pomiędzy grupami po 24 tygodniach wynosiła -3,9% i nie była istotna statystycznie.

#### 7.1.4.4. Grubość warstwy włókien nerwowych siatkówki oka

Nie odnotowano różnic w grubości warstwy włókien nerwowych siatkówki na początku badania dla pacjentów pogrupowanych według czasu od zachorowania do rozpoczęcia leczenia: <6 miesięcy, 6 miesięcy do 1 roku i >1 rok. Podobnie jak w ocenie ostrości wzroku, wykazano tendencję do utrzymania grubości warstwy włókien nerwowych siatkówki w grupie idebenonu w porównaniu do grupy placebo wśród pacjentów z historią choroby krótszą niż 6 miesięcy. Ze względu na małą wielkość próby nie przeprowadzono analizy statystycznej.

#### 7.1.4.5. Jakość życia

Jakość życia oceniana była z użyciem kwestionariuszy: VF-14 oraz *Clinical Global Impression of Change (CGIC)*.

W opracowaniu EMA 2015 zamieszczono szczegółowe informacje odnoszące się do jakości życia pacjentów włączonych do badania RHODOS: nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy pomiędzy analizowanymi grupami (IDB vs PL) w jakości życia ocenianej kwestionariuszem VF-14, , różnica średnich zmian liczby punktów uzyskanych w kwestionariuszu VF-14 wyniosła: -1,37 (95% CI: -6,25; 3,51),  $p=0,577$  [EMA 2015].

Po 24 tygodniach leczenia 12 (22,6%) pacjentów leczonych idebenonem oraz 7 (24,1%) pacjentów otrzymujących placebo uzyskało poprawę jakości życia mierzoną CGIC. Łącznie 43 (81,1%) pacjentów z grupy IDB oraz 24 (82,2%) pacjentów z grupy PL doświadczyło mniejszego zmęczenia lub braku zmiany w nasileniu odczuwanego zmęczenia [EMA 2015].

Po 24 tygodniach leczenia pacjenci w obu analizowanych grupach raportowali minimalnie zwiększony poziom energii – w grupie IDB: 0,37 mm, w grupie PL: 2,17 mm (ocena z użyciem skali VAS), różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie: -1,80; 95% CI: -11,37; 7,77,  $p=0,709$  [EMA 2015].

#### 7.1.4.6. ANALIZY POST-HOC

W opracowaniach przygotowanych na potrzeby rejestracji produktu leczniczego Raxone (EMA2013, EMA2015) przedstawiono wyniki dla pierwszorzędownego i głównego drugorzędownego punktu końcowego uzyskane w subpopulacjach pacjentów:

- zdiagnozowanych w okresie do 1 roku przed włączeniem do badania. W tej grupie pacjentów spodziewana jest duża efektywność leczenia idebenonem ze względu na doniesienia świadczące o korzyści ze stosowania leku w krótkim okresie od wystąpienia pierwszych objawów choroby.

- z poszczególnymi mutacjami mitochondrialnymi: 11778G>A, 3460G>A, 14484T>C.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 12. Najlepsze przywrócenie ostrości wzroku (best recovery in VA) oraz najlepsza ostrość wzroku (best VA); IDB vs PL (RHODOS – analizy post-hoc przedstawione w EMA2013/EMA2015)**

Populacja	Interwencja	N	Najlepsze przywrócenie VA MD (95% CI), p-value	Najlepsza VA MD (95%CI), p-value
Analiza podstawowa, mITT	IDB	53	-0,064 (-0,184; 0,055), p=0,291 [+3 litery]	-0,120, p=0,078 [+6 liter]
	PL	29		
Subpopulacja: pacjenci z czasem trwania choroby <1 rok <sup>a</sup>	IDB	19	-0,049 (0,111); p=0,662	-0,203 (0,153), p=0,190 <sup>c</sup>
	PL	10		
Subpopulacja: pts z mutacją m.11778G>A lub m.3460G>A, z czasem trwania choroby <1 rok <sup>b</sup>	IDB	16	-0,079, p=0,540 [+3 litery]	-0,282, p=0,138 [+14 liter]
	PL	7		
Subpopulacja: pts z mutacją m.11778G>A	IDB	35	-0,089 (0,079), p=0,259 <sup>c</sup>	-0,132 (0,087), p=0,133 <sup>c</sup>
	PL	19		
Subpopulacja: pts z mutacją m.3460G>A	IDB	7	-0,097 (0,155), p=0,541 <sup>c</sup>	-0,338 (0,211), p=0,128 <sup>c</sup>
	PL	4		
Subpopulacja: pts z mutacją m.14484C>T	IDB	11	-0,031 (0,138), p=0,820 <sup>c</sup>	0,064 (0,131), p=0,631 <sup>c</sup>
	PL	6		

<sup>a</sup>Dane pochodzące z opracowania EMA 2015; <sup>b</sup>Dane pochodzą z opracowania EMA2013; <sup>c</sup>Dane pochodzą z opracowania EMA2015

W oparciu o dane przedstawione w powyższej tabeli można stwierdzić, iż stosowanie idebenonu nie wiązało się z istotną statystycznie korzyścią w poprawie ostrości wzroku w porównaniu do placebo w analizowanych subpopulacjach pacjentów z LHON.

Ponadto, w opracowaniu przygotowanym na potrzeby rejestracji produktu leczniczego Raxone® (EMA 2015) przedstawiono analizy odpowiedzi na leczenie w różnych subpopulacjach pacjentów:

**Pacjenci u których wystąpiło klinicznie istotne przywrócenie wzroku CRR (ang. *clinically relevant recovery*)/CRW (ang. *clinically relevant worsening*) klinicznie istotne pogorszenie ostrości wzroku**

CRR zdefiniowano jako:

- Wśród pacjentów *on-chart* w ocenie wyjściowej – poprawa o przynajmniej 0,2 logMAR w ocenie ostrości wzroku;
- Wśród pacjentów *off-chart* w ocenie wyjściowej – poprawa w ostrości wzroku do wartości przynajmniej 1,6 logMAR.

CRR oceniano w odniesieniu do wartości wyjściowej (*baseline*) oraz w odniesieniu do nadir (najniższa ostrość wzroku).

CRW definiowano jako odwrotność przywrócenia wzroku – zmiana ostrości wzroku z wartości  $\leq 1,6$  logMAR do „*off-chart*” lub pogorszenie w ostrości wzroku o 0,2 logMAR dla pacjentów „*on-chart*”.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. CRR/CRW; IDB vs PL (EMA 2015)<sup>^</sup>

Populacja	Interwencja	N	n (%)	wartość p z EMA2015
mITT	IDB	53	16 (30,2)	<b>0,056***</b>
	PL	29	3 (10,3)	
mITT*	IDB	53	18 (34)	<b>0,0321</b>
	PL	28 <sup>^</sup>	3 (10,7)	
Czas trwania choroby <1 roku	IDB	19	4 (21,1)	0,2734
	PL	9	0	
Czas trwania choroby <1 roku*	IDB	19	5 (26,3)	0,6296
	PL	9	1 (11,1)	
Czas trwania choroby >1 roku	IDB	34	12 (35,3)	0,0596
	PL	19	2 (10,5)	
Czas trwania choroby >1 roku*	IDB	34	13 (38,2)	0,0545
	PL	19	2 (10,5)	
pacjenci z mutacją m. 11778G>A	IDB	35	11 (31,4)	<b>0,0096</b>
	PL	18	0	
pacjenci z mutacją m. 11778G>A*	IDB	35	12 (34,3)	<b>0,0044</b>
	PL	18	0	
pacjenci z mutacją m. 3460G>A	IDB	7	1 (14,3)	1,000
	PL	4	0	
pacjenci z mutacją m. 3460G>A *	IDB	7	1 (14,3)	1,000
	PL	4	0	
pacjenci z mutacją m.14484T>C	IDB	11	4 (36,4)	1,000
	PL	6	2 (33,3)	
pacjenci z mutacją m. 14484T>C *	IDB	11	5 (45,5)	1,000
	PL	6	3 (50)	
Wiek >30 lat	IDB	26**	6 (23,1)	0,0697
	PL	15**	0	
Wiek < 30 lat	IDB	27**	10 (37,0)	0,2714

Populacja	Interwencja	N	n (%)	wartość p z EMA2015
Pacjenci palący papierosy	PL	13**	2 (15,4)	0,4184
	IDB	19**	7 (36,8)	
Pacjenci nie palący papierosów	PL	12**	2 (16,7)	0,0428
	IDB	34**	9 (26,5)	
CRW	IDB	53**	2 (3,8)	0,6058
	PL	28**^	2 (7,1)	

\*CRR w odniesieniu do *nadir*; \*\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^Z analizy wyłączono jednego pacjenta z grupy placebo, u którego wystąpiła spontaniczna odpowiedź na leczenie; \*\*\*Dane pochodzą z materiałów udostępnionych przez Firmę Zlecającą.

Klinicznie istotne pogorszenie ostrości wzroku (CRW) odnotowano w grupie idebenonu u pacjentów z mutacją w pozycji m.11778G>A oraz m.14484T>C, natomiast w grupie placebo u pacjentów z mutacją w pozycji m. 11778G>A oraz m.3460G>A.

#### Wielkość efektu leczenia idebenonem wśród pacjentów, którzy uzyskali CRR.

Wśród pacjentów, u których odnotowano klinicznie istotne przywrócenie wzroku po 24 tygodniach leczenia wielkość efektu wyniosła odpowiednio:

Tabela 14. Średnia zmiana w logMAR po 24 tygodniach leczenia w odniesieniu do *baseline*; IDB vs PL (EMA 2015)

Populacja	Interwencja	N	Średnia zmiana w logMAR [liter]
Pacjenci, którzy uzyskali CRR	IDB	16	-0,23 [+11 liter]
	PL*	2*	-0,37 [+18 liter]

\*Z analizy wyłączono jednego pacjenta z grupy placebo, u którego wystąpiła spontaniczna odpowiedź na leczenie.

Mediana czasu do osiągnięcia CRR wyniosła w grupie IDB 42,4 miesiące, natomiast w grupie placebo nie została osiągnięta – różnica w czasie do osiągnięcia odpowiedzi pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie na korzyść idebenonu ( $p=0,0133$ ). Dodatkowa analiza danych uzyskanych w badaniu RHODOS wykazała, że CRR nie odnotowano u pacjentów z czasem trwania choroby >48 miesięcy w ocenie wyjściowej.

#### 7.1.5. Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo porównywanych opcji terapeutycznych (IDB vs PL), analizowano z uwzględnieniem następujących punktów końcowych:

- Utrata pacjentów z leczenia ogółem;
- Utrata pacjentów z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych;

- Utrata pacjentów z leczenia z innych powodów;
- Zdarzenia niepożądane ogółem;
- Zdarzenia niepożądane występujące u >5% pacjentów;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane.

### 7.1.5.1. Utrata pacjentów z leczenia

Dane dotyczące utraty pacjentów z leczenia ogółem przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Bezpieczeństwo: utrata pacjentów z leczenia; IDB vs PL (RHODOS)

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%*)	OR (95% CI)*	GRADE
Utrata pacjentów z leczenia ogółem	IDB	55	3 (5)	0,38 (0,08; 1,80), p=0,221	Wysoka
	PL	30	4 (13)		
Utrata pacjentów z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	IDB	55	1 (2)	0,537 (0,03; 8,91), p=0,664	Wysoka
	PL	30	1 (3)		
Utrata z badania z powodu wycofania zgody <sup>a</sup>	IDB	55	2 (4)	1,094 (0,095; 12,59), p=0,942	Wysoka
	PL	30	1 (3)		
Utrata z okresu <i>follow-up</i> <sup>a</sup>	IDB	55	0 (0)	0,252 (0,013; 5,047), p=0,368	Wysoka
	PL	30	1 (3)		
Utrata z badania z innych powodów <sup>a</sup>	IDB	55	0 (0)	0,252 (0,013; 5,047), p=0,368	Wysoka
	PL	30	1 (3)		

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>a</sup>Dane pochodzą z opracowania EPAR 2013

Częstość utraty z badania ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych oraz z innych powodów była zbliżona w porównywanych grupach (IDB vs PL) w badaniu RHODOS.

### 7.1.5.2. Zdarzenia niepożądane

W opracowaniu EMA 2015 zamieszczono szczegółowe dane z zakresu bezpieczeństwa ocenianego w badaniu RHODOS. W poniższej tabeli zestawiono liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane najczęściej raportowane w badaniu RHODOS.

Tabela 16. Bezpieczeństwo: częste (>5%) zdarzenia niepożądane: IDB vs PL (RHODOS)<sup>a</sup>

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	GRADE
Zdarzenia niepożądane ogółem	IDB	55	49* (89)	1,26 (0,33; 4,85), p=0,741	Wysoka
	PL	30	26* (87)		
Przerost lewej komory serca	IDB	55	4 (7,3)	7,738 (0,245; 244,092), p=0,245	Wysoka
	PL	30	0		
Ból w nadbrzuszu	IDB	55	3 (5,5)	0,519 (0,098; 2,749), p=0,441	Wysoka



Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	GRADE
	PL	30	3 (10,0)		
Zaparcia	IDB	55	2 (3,6)	0,340 (0,053; 2,156), p=0,252	Wysoka
	PL	30	3 (10,0)		
Biegunka	IDB	55	5 (9,1)	0,900 (0,200; 4,058), p=0,891	Wysoka
	PL	30	3 (10,0)		
Wzdęcia	IDB	55	0	0,140 (0,009; 2,277), p=0,167	Wysoka
	PL	30	2 (6,7)		
Wymioty	IDB	55	4 (7,3)	1,096 (0,195; 6,159), p=0,917	Wysoka
	PL	30	2 (6,7)		
Nieżyt żołądka i jelit	IDB	55	1 (1,8)	0,259 (0,023; 2,985); p=0,279	Wysoka
	PL	30	2 (6,7)		
Grypa	IDB	55	6 (10,9)	1,102 (0,255; 4,761), p=0,896	Wysoka
	PL	30	3 (10,0)		
Zapalenie nosogardzieli	IDB	55	14 (25,5)	1,707 (0,548; 5,316), p=0,356	Wysoka
	PL	30	5 (16,7)		
Zapalenie zatok	IDB	55	1 (1,8)	0,259 (0,023; 2,985), p=0,279	Wysoka
	PL	30	2 (6,7)		
Podwyższony poziom ALAT	IDB	55	1 (1,8)	0,167 (0,017; 1,679), p=0,128	Wysoka
	PL	30	3 (10,0)		
Podwyższony poziom cholesterolu	IDB	55	0	0,140 (0,009; 2,277), p= 0,167	Wysoka
	PL	30	2 (6,7)		
Podwyższony poziom aktywności fosfokinazy kreatynowej	IDB	55	1 (1,8)	0,259 (0,023; 2,985), p=0,279	Wysoka
	PL	30	2 (6,7)		
Podwyższony poziom trójglicerydów	IDB	55	6 (10,9)	1,102 (0,255; 4,761), p=0,896	Wysoka
	PL	30	3 (10,0)		
Podwyższony poziom gammaglutamylotransferazy (GGT)	IDB	55	0	0,055 (0,004; 0,758), p=0,030	Wysoka
	PL	30	5 (16,7)		
Ból stawów	IDB	55	0	0,140 (0,009; 2,277), p=0,167	Wysoka

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	GRADE
	PL	30	2 (6,7)		
Ból pleców	IDB	55	4 (7,3)	1,098 (0,189; 6,375), p=0,917	Wysoka
	PL	30	2 (6,7)		
Zawroty głowy	IDB	55	3 (5,5)	5,958 (0,183; 194,132), p=0,315	Wysoka
	PL	30	0		
Ból głowy	IDB	55	13 (23,6)	1,238 (0,416; 3,681), p=0,701	Wysoka
	PL	30	6 (20,0)		
Kaszel	IDB	55	6 (10,9)	11,514 (0,378; 350,442), p=0,161	Wysoka
	PL	30	0		
Ból gardła	IDB	55	5 (9,1)	0,900 (0,200; 4,058), p=0,891	Wysoka
	PL	30	3 (10,0)		
Uogólniony świąd	IDB	55	1 (1,8)	0,259 (0,023; 2,985), p=0,279	Wysoka
	PL	30	2 (6,7)		
Wysypka	IDB	55	2 (3,6)	0,528 (0,071; 3,954), p=0,534	Wysoka
	PL	30	2 (6,7)		

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>a</sup>Dane pochodzą z opracowania EMA 2015

Większość zdarzeń niepożądanych była łagodna lub umiarkowana w nasileniu. Jako poważne (*severe*) zostały zaklasyfikowane: jeden przypadek przerostu lewej komory serca (LHV), 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).

Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy analizowanymi grupami (IDB vs PL), z wyjątkiem podwyższonego poziomu GGT, który częściej występował u osób przypisanych do grupy placebo niż idebenonu (p=0,030).

Zgodnie z informacjami zamieszczonymi w opracowaniu EMA 2013 za związane z otrzymywanym leczeniem w ramach badania RHODOS uznano następujące zdarzenia niepożądane:

- w grupie idebenonu: podwyższony poziom trójglicerydów (1 pacjent, 1,8%), przerost lewej komory serca (1 pacjent, 1,8%), syndrom Wolffa-Parkinsona-White'a (1 pacjent, 1,8%), nieprawidłowości w funkcjonowaniu wątroby (1 pacjent, 1,8%).
- w grupie placebo: podwyższony poziom trójglicerydów (1 pacjent, 3,3%), podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej (1 pacjent, 3,3%).

### 7.1.5.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Autorzy badania *RHODOS* analizowali częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 17. Bezpieczeństwo: ciężkie zdarzenia niepożądane: IDB vs PL (*RHODOS*)**

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%*)	OR (95% CI)	GRADE
Ciężkie zdarzenia niepożądane	IDB	55	1 (2)	0,537 (0,03; 8,91), p=0,664	Wysoka
	PL	30	1 (3)		

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Dwa ciężkie zdarzenia niepożądane zostały zgłoszone w trakcie badania *RHODOS*: zainfekowana torbiel naskórkowa (grupa idebenonu) i krwawienie z nosa (ang. *epistaxis*) (grupa placebo); oba przypadki uznano za niezwiązane z leczeniem. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem była podobna w obu analizowanych grupach.

### 7.1.6. *RHODOS-OFU*

Ze względu na krótki okres leczenia i obserwacji w badaniu *RHODOS* (24 tygodnie) badacze podjęli decyzję o przeprowadzeniu badania *RHODOS-OFU*, którego celem było stwierdzenie czy efekt leczenia z użyciem idebenonu utrzymuje się po zakończeniu leczenia. Pacjenci biorący udział w badaniu *RHODOS* zostali włączeni do badania *RHODOS-OFU* – obserwacyjnego badania nieinterwencyjnego, w którym podczas jednej wizyty kontrolnej oceniano ostrość wzroku.

**Tabela 18. Charakterystyka badania włączonego do analizy efektywności klinicznej; IDB vs PL (*RHODOS-OFU*)**

Parametr	<i>Klopstock 2013/RHODOS-OFU</i>	
Podtyp wg AOTM	n.d. <i>follow-up</i> do badania <i>RHODOS (II A)</i>	
Ocena w skali <i>Jadad</i>	n.d.	
Liczba ośrodków	Badanie wieloośrodkowe: 3 ośrodki (na terenie: Niemiec, Wielkiej Brytanii i Kanady)	
Metodyka	Typ badania	Obserwacyjne, nieinterwencyjne, pojedyncza wizyta kontrolna po 30,5 miesiącach (SD=4,9; mediana: 30,1 miesiąca) od zakończenia leczenia z użyciem idebenonu w ramach badania <i>RHODOS</i>
	Randomizacja	n.d.
	Zaślepienie	n.d.; podczas wizyty kontrolnej w badaniu pacjenci i badacze uzyskali informacje o kodzie randomizacji zastosowanym w badaniu <i>RHODOS</i> <sup>a</sup>
	Hipoteza badawcza	n.d.
Oceniane punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiana w najlepszej ostrości wzroku (VA) (ang. <i>change in best visual acuity</i>) po 132 tygodniach obserwacji w porównaniu do wartości wyjściowych oraz po 24 tygodniach leczenia w badaniu <i>RHODOS</i>;</li> <li>Zmiana w ostrości wzroku (VA) w każdym oku (<i>change in visual acuity in both eyes in each patient</i>) po 132 tygodniach obserwacji w porównaniu do wartości wyjściowych oraz po 24 tygodniach leczenia w badaniu <i>RHODOS</i>;</li> </ul>	
Analiza ITT	<ul style="list-style-type: none"> <li>Niezachowana, do badania włączono 60 pacjentów, którzy brali udział w badaniu <i>RHODOS</i>. Spośród nich 58 pacjentów dla których dostępne były dane dotyczące ostrości wzroku włączono do analizy w badaniu <i>RHODOS-OFU</i></li> </ul>	

Parametr	Klopstock 2013/RHODOS-OFU
Utrata pacjentów z badania	n.d.
Inne identyfikatory badania	NCT01421381, RHODOS-OFU
Źródła finansowania	Santhera Pharmaceuticals
Źródła danych	Publikacje: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klopstock 2013/RHODOS-OFU [2]</li> <li>• EPAR Assessment report 2013 [6]</li> <li>• EPAR Assessment report 2015 [7]</li> </ul>
Dodatkowe informacje	5 pacjentów stosowało idebenon w okresie pomiędzy 24 a 132 tygodniem od rozpoczęcia badania RHODOS.

<sup>a</sup>Dane pochodzą z opracowania EMA 2013

### 7.1.6.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystyki wyjściowe pacjentów włączonych do badań RHODOS i RHODOS-OFU.

Tabela 19. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu RHODOS i RHODOS-OFU: IDB vs PL

Cecha	Klopstock 2011/RHODOS (IIA)		Klopstock 2013/RHODOS-OFU		
	IDB	PL	IDB <sup>a</sup>	PL <sup>a</sup>	
Liczebność, N	55	30	39 (73,6 <sup>b</sup> )	19 (65,5 <sup>b</sup> )	
Wiek pacjentów w latach, średnia (SD) [mediana, zakres]	33,8 (14,8) [30,0; 14-63]	33,6 (14,6) [28,5; 14-66]	34,4 (15,3) [30,0; 14-63]	31,5 (14,2) [27,0; 14-66]	
Płeć pacjentów, n (%)	mężczyźni	47 (85,5)	26 (68,7)	34 (87,2)	16 (84,2)
	kobiety	8 (14,5)	4 (13,3)	5 (12,8)	3 (15,8)
Pacjenci z mutacjami mitochondrialnymi m.11778 G>A lub m. 3460 G>A, n (%)	44 (80,0)	24 (80,0)	33 (84,6)	17 (89,5)	
Liczba miesięcy odkąd nastąpiła utrata wzroku, średnia (SD) [mediana, zakres] RHODOS baseline	22,8 (16,2) [17,8; 3-62]	23,7 (16,4) [19,2; 2-57]	22 (16) [18; 3-60]	25 (18) [19; 2-57]	
Pacjenci, u których objawy pojawiły się < 1 rok przed włączeniem do badania RHODOS, n (%)	19 (34,5)	11 (36,7)	16 (41,0)	6 (31,6)	
Pacjenci „off-chart” <sup>c</sup> , z ostrością wzroku logMAR>1,68 w obu oczach, n (%)	25 (47,2)	13 (44,8)	18 (46,2)	8 (42,1)	
Liczba oczu o ostrości wzroku logMAR>1,68, n (%)	61 (57,5)	29 (50,0)	44 (56,4)	19 (50,0)	
logMAR, średnia (SD)	oko o lepszej ostrości wzroku	1,61 (0,64)	1,57 (0,61)	1,56 (0,70)	1,51 (0,64)
	oko o gorszej ostrości wzroku	1,89 (0,49)	1,79 (0,44)	1,89 (0,54)	1,81 (0,41)

Cecha	Klopstock 2011/RHODOS (IIA)		Klopstock 2013/RHODOS-OFU	
	IDB	PL	IDB <sup>a</sup>	PL <sup>a</sup>
Oboje oczu	1,75 (0,58)	1,68 (0,54)	1,72 (0,64)	1,66 (0,55)

<sup>a</sup>Interwencja stosowania w badaniu RHODOS; <sup>b</sup>Odsetek pacjentów włączonych do badania RHODOS-OFU względem liczby pacjentów włączonych do badania RHODOS; <sup>c</sup>Pacjenci „off chart” - pacjenci z ostrością wzroku wynoszącą logMAR>1,68, niezdolni do przeczytania żadnej litery na tablicy EDTRS, którym przyporządkowano wynik: logMAR 2.0 – pacjent liczy palce; logMAR 2.3 – pacjent wykrywa ruch ręki; logMAR 2.6 – pacjent ma poczucie światła.

Łącznie 60 pacjentów (stanowiących 70,6% wszystkich włączonych do badania RHODOS) włączono do badania RHODOS-OFU. Spośród nich dla 58 pacjentów dostępne były wyniki dotyczące ostrości wzroku z obu badań, w tym 39 pacjentów, którzy w badaniu RHODOS przypisani byli do grupy idebenonu oraz 19 pacjentów, którzy przypisani byli do grupy placebo. Autorzy badania podają, iż nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów analizowaną w badaniu RHODOS-OFU w porównaniu do pacjentów włączonych do badania RHODOS w odniesieniu do cech demograficznych i charakterystyki genetycznej, co pozwala na stwierdzenie, że populacja pacjentów analizowanych w RHODOS-OFU jest reprezentacyjna względem populacji analizowanej w badaniu RHODOS.

### 7.1.6.2. Najlepsza ostrość wzroku (ang. best visual acuity)

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu RHODOS-OFU była najlepsza ostrość wzroku oceniana po 132 tygodniach od włączenia pacjentów do badania RHODOS.

Tabela 20. Najlepsza ostrość wzroku; IDB vs PL (RHODOS-OFU)

Populacja	Okres obserwacji	Interwencja	N	Średnia zmiana względem baseline, wartość p	MD (95% CI), wartość p RHODOS-OFU	Istotność statystyczna	GRADE
mITT	24 tygodnie	IDB	39	-0,048 (-0,180; 0,083) <sup>a</sup> [+2 litery] <sup>a</sup>	-0,175 (-0,375; 0,024), p=0,0844 [+8 liter]	NS	średnia <sup>b</sup>
		PL	19	0,127 (-0,052; 0,306) <sup>a</sup> [-6 litery] <sup>a</sup>			
	okres pomiędzy 24 a 132 tygodniem	IDB	39	-0,085 [+4 litery]	0,002 (-0,190; 0,195), p=0,9819 [0 liter]	NS	średnia <sup>c</sup>
		PL	19	-0,088 [+4 litery]			
	132 tygodnie	IDB	39	b.d.	-0,173 (-0,370; 0,024), p=0,0845 [+8 liter]	NS	średnia <sup>c</sup>
		PL	19	b.d.			
SUBPOPULACJA: czas od diagnozy do włączenia do badania RHODOS ≤1 roku	okres pomiędzy 24 a 132 tygodniem	IDB	b.d.	-0,155	0,043*	IS	średnia <sup>c</sup>
		PL	b.d.	-0,198			
SUBPOPULACJA: czas od diagnozy do włączenia do badania RHODOS >1 roku	okres pomiędzy 24 a 132 tygodniem	IDB	b.d.	-0,038	0,016*	IS	średnia <sup>c</sup>
		PL	b.d.	-0,054			
SUBPOPULACJA: pacjenci z mutacjami m.11887G>A lub m.3460G>A	24 tygodnie	IDB	33	b.d.	-0,192 (-0,411; 0,027), p=0,0855 [+9 liter]	NS	średnia <sup>c</sup>
		PL	17	b.d.			
	okres pomiędzy 24 a 132 tygodniem	IDB	33	b.d.	<b>-0,216 (-0,432; 0,000), p=0,0499</b> <b>[+10 liter]</b>	IS	średnia <sup>c</sup>
		PL	17	b.d.			
	132 tygodni	IDB	33	b.d.	-0,024 (-0,231; 0,183), p=0,8173 [+1 litera]	NS	średnia <sup>c</sup>
		PL	17	b.d.			

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>a</sup>Dane pochodzące z opracowania EMA 2013; <sup>b</sup>Analiza ITT nie zachowana; <sup>c</sup>Analiza ITT nie zachowana; <sup>c</sup>Analiza ITT nie zachowana, wyniki przedstawione w postaci różnicy średnich zmian, co uniemożliwia przeprowadzenie obliczeń; b.d.- brak danych.

Uzyskane wyniki po zakończeniu badania RHODOS-OFU są zbliżone do wyników badania RHODOS, co pozwala na stwierdzenie, że efekt widoczny po 24 tygodniach leczenia idebenonem utrzymuje się długo po zakończeniu terapii. Dla subpopulacji pacjentów, których leczenie rozpoczęto w krótkim okresie od wystąpienia objawów choroby oraz nosiciele mutacji w pozycji m.11887 lub m.3460, uzyskane wyniki w grupie pacjentów otrzymujących idebenon były lepsze niż w grupie placebo.

### 7.1.6.3. Najlepsze przywrócenie ostrości wzroku (ang. best recovery of visual acuity)

W badaniu RHODOS-OFU oceniano najlepsze przywrócenie ostrości wzroku u pacjentów, którzy w ramach badania RHODOS otrzymywali idebenon lub placebo przez 24 tygodnie. Ocenę przeprowadzono po 132 tygodniach od rozpoczęcia badania RHODOS.

Tabela 21. Najlepsze przywrócenie ostrości wzroku; IDB vs PL (RHODOS-OFU)

Populacja	Okres obserwacji	Interwencja	N	Średnia zmiana w odniesieniu do baseline, wartość p, RHODOS-OFU	MD (95% CI), p-value RHODOS-OFU	Istotność statystyczna	GRADE
Najlepsze przywrócenie ostrości wzroku	okres pomiędzy 24 a 132 tygodniem	IDB	39	-0,147, p=0,004 [+7 liter]	-0,093*	b.d.	średnia <sup>a</sup>
		PL	19	-0,054, p=0,459 [+2 litery]			
	132 tygodnie	IDB	39	b.d.	-0,158, p=0,086	NS	średnia <sup>a</sup>
		PL	19	b.d.			

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>a</sup>Analiza ITT nie zachowana, wyniki przedstawione w postaci uniemożliwiającej przeprowadzenie obliczeń (brak miar rozrzutu, brak szczegółowych danych); b.d. – brak danych

### 7.1.6.4. Zmiana w ostrości wzroku w każdym oku (ang. change in visual acuity of all eyes)

Szczegółowe dane dotyczące zmiany w ostrości wzroku w każdym analizowanym oku przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Zmiana ostrości wzroku w każdym analizowanym oku (ang. change in VA of all eyes); IDB vs PL (RHODOS-OFU)

Populacja	Okres obserwacji	Interwencja	N	Średnia zmiana w odniesieniu do baseline, wartość p, RHODOS-OFU	MD (95% CI), p-value RHODOS-OFU	Istotność statystyczna	GRADE
Zmiana ostrości wzroku w każdym analizowanym oku	24 tygodnie	IDB	78	b.d.	-0,133 (-0,271; 0,005), p=0,0594 [+6 liter]	NS	średnia <sup>a</sup>
		PL	38	b.d.			
	pomiędzy 24 a 132 tygodniem	IDB	78	-0,110, p=0,005 [+5 liter]	-0,096 (-0,229; 0,038), p=0,1604 [+4 litery]	NS	średnia <sup>a</sup>
		PL	38	-0,054, p=0,459			
	132 tygodni	IDB	78	b.d.	-0,228 (-0,364; -0,092), p=0,0011 [+11 liter]	IS	średnia <sup>a</sup>
		PL	38	b.d.			
<b>SUBPOPULACJA:</b>	24 tygodnie	IDB	66	b.d.	-0,146 (-0,297; 0,005), p=0,0572	NS	średnia <sup>a</sup>

	PL	34	b.d.			
pomiędzy 24 a 132 tygodniem	IDB	66	b.d.	-0,137 (-0,279; 0,006), p=0,0599	NS	średnia <sup>a</sup>
	PL	34	b.d.			
132 tygodni	IDB	66	b.d.	-0,283 (-0,432; -0,134), p=0,0002	IS	średnia <sup>a</sup>
	PL	34	b.d.			

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>a</sup>Analiza ITT nie zachowana, wyniki przedstawione w postaci uniemożliwiającej przeprowadzenie obliczeń (brak miar rozrzutu, brak szczegółowych danych); b.d. – brak danych

### 7.1.6.5. Odpowiedź na leczenie

W publikacji *RHODOS-OFU* zamieszczono informację dotyczącą odpowiedzi na leczenie u pacjentów *off-chart* w ocenie wyjściowej (których ostrość wzroku nie pozwalała na przeczytanie ani jednej litery na tablicy ETDRS).

Liczby i odsetki pacjentów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Skuteczność: odpowiedź na leczenie; IDB vs PL (*RHODOS-OFU*)

Populacja	Odpowiedź na leczenie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI), wartość p*	wartość p, RHODOS-OFU	Istotność statystyczna	GRADE
Ostrość wzroku >1.8 logMAR w <i>baseline</i> – analiza pacjentów, N=26	Liczba pacjentów zdolnych do przeczytania przynajmniej 5 liter na tablicy EDTRS przynajmniej jednym okiem	IDB	18	9 (50)	3,00 (0,47; 19,04), p=0,24	p=0,39	NS	średnia <sup>a</sup>
		PL	8	2 (25)				
Ostrość wzroku >1.8 logMAR w <i>baseline</i> – analiza oczu, N=63	Ostrość wzroku pozwalająca na odczytanie przynajmniej 5 liter na tablicy EDTRS – analiza oczu	IDB	44	18 (41)	5,89 (1,21; 28,67), p=0,03	p=0,02	IS	średnia <sup>a</sup>
		PL	19	2 (10)				

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; a – analiza subpopulacji

Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez autorów badania *RHODOS-OFU* u 5 pacjentów, którzy w trakcie badania *RHODOS* uzyskali odpowiedź na leczenie (zmiana z *off-chart* na *on-chart*) i zostali włączeni do *RHODOS-OFU* uzyskana odpowiedź została utrzymana. Łącznie w 132 tygodniowym okresie obserwacji odnotowano odpowiedź na leczenie – przejście ze stanu *off-chart* do *on-chart* u 9/18 pacjentów z grupy IDB oraz 2/8 pacjentów z grupy placebo. Obliczony iloraz szans wskazuje na zbliżoną szansę wystąpienia poprawy ostrości wzroku w obu analizowanych grupach.




## 7.2. Nierandomizowane badania kliniczne

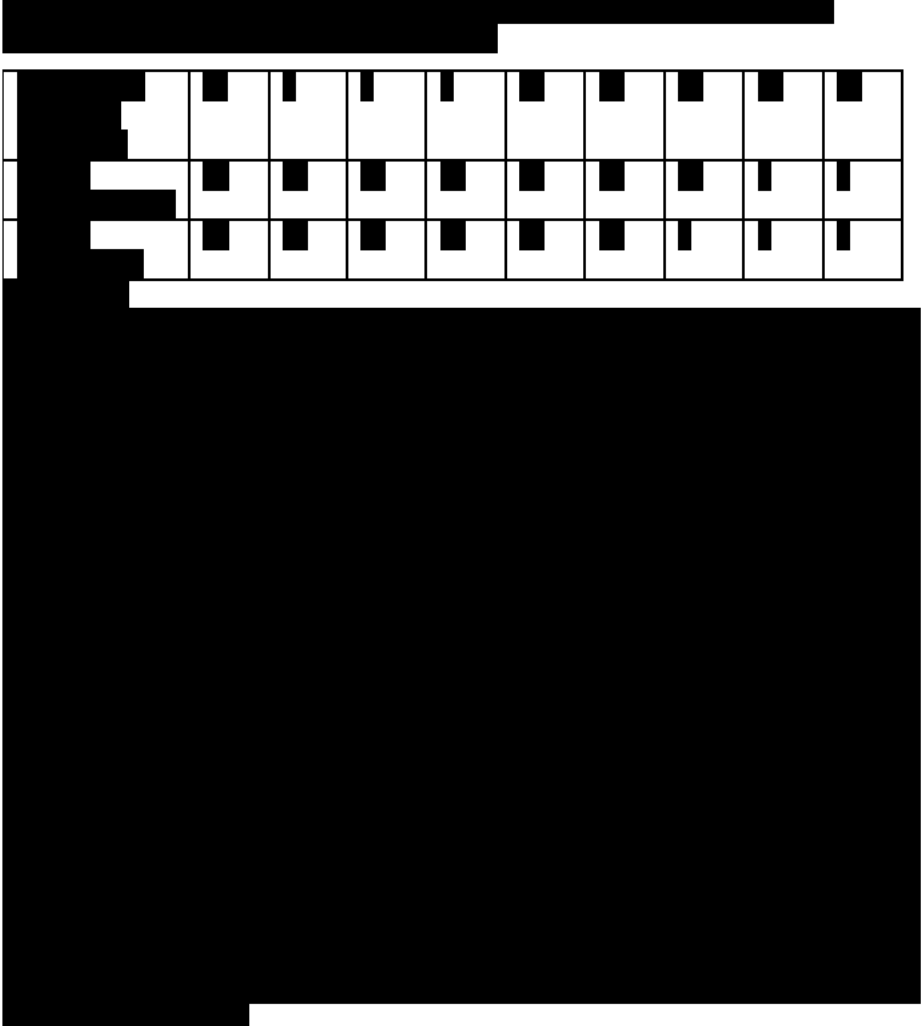
### 7.2.1. Program Rozszerzonego Dostępu (ang. *Expanded Access Program, EAP*)

W ramach Programu Rozszerzonego Dostępu (SNT-EAP-001) idebenon (Raxone®) był dostarczany chorym na LHON na prośbę lekarza prowadzącego leczenie. Program obejmował Europę, Australię i Nową Zelandię. 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.

Wizyty kontrolne odbywały się typowo co 3 miesiące.

Tabela 24. Charakterystyka badania włączonego do analizy efektywności klinicznej; IDB (EAP)<sup>a</sup>

Parametr	EAP	
Podtyp wg AOTM	IVA	
Ocena w skali <i>Jadad</i>	n.d.	
Liczba krajów biorących udział w programie	10  <sup>b</sup>	
Metodyka	Typ badania	W ramach Programu Rozszerzonego Dostępu (SNT-EAP-001) idebenon (Raxone®) był dostarczany chorym na LHON na prośbę lekarza prowadzącego leczenie.
	Cel badania	Celem EAP poza umożliwieniem osobom z LHON leczenia z użyciem idebenonu było zebranie informacji mogących posłużyć ocenie korzyści-zagrożeń płynących ze stosowania leku Raxone® w LHON. W programie nie ustanowiono grupy kontrolnej.
Populacja włączona do programu	Diagnoza LHON z potwierdzoną badaniem genetycznym mutacją w genomie mitochondrialnym oraz początek utraty funkcji widzenia w drugim oku mniej niż 12 miesięcy przed pierwszą wizytą w ramach EAP.	
Wielkość populacji	W momencie podsumowania danych do pierwszego raportu (31 stycznia 2014) w EAP uczestniczyło 61 pacjentów uwzględnionych w ocenie bezpieczeństwa (osoby, które przyjęły przynajmniej jedną dawkę Raxone®). W ocenie skuteczności uwzględniono dane dla 48 pacjentów, nosicieli jednej z trzech podstawowych mutacji w genomie mitochondrialnym odpowiedzialnym za LHON, dla których dostępne były wyniki z oceny ostrości wzroku na przynajmniej jednej wizycie kontrolnej poza oceną wyjściową. Uaktualniony raport z dn. 20 marca 2015 roku obejmował 93 pts w ocenie bezpieczeństwa oraz 69 pacjentów w ocenie skuteczności. Ocena skuteczności: 48 pts (pierwszy raport), 69 pts (drugi raport) Ocena bezpieczeństwa: 61 pts (pierwszy raport), 93 pts (drugi raport)	
Stosowana interwencja	Rekomendowana dawka idebenonu wynosiła 900 mg/d. Wizyty kontrolne odbywały się typowo co 3 miesiące.	
Oceniane punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odsetek pacjentów z CRR w ocenie ostrości wzroku w odniesieniu do <i>nadir</i> CRR definiowane było jako: <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci „off-chart” w ocenie wyjściowej: zdolność do przeczytania przynajmniej 1 linii (5 liter) na tablicach ETDRS;</li> <li>- pacjenci „on-chart” w ocenie wyjściowej: poprawa w ostrości wzroku umożliwiająca przeczytania 10 dodatkowych liter na tablicach ETDRS (2 linie).</li> </ul> </li> <li>• Odsetek pacjentów z CRR z uwzględnieniem mutacji mitochondrialnych</li> <li>• Odsetek pacjentów z CRR z uwzględnieniem płci, wieku (<i>baseline</i>), palenia papierosów, czasu trwania leczenia (<i>baseline</i>), VA (<i>nadir</i>)</li> <li>• Czas trwania leczenia z użyciem Raxone® w momencie osiągnięcia CRR</li> <li>• Wielkość efektu leczenia idebenonem w odniesieniu do VA u pacjentów z CRR</li> <li>• Odsetek pacjentów, u których nie wystąpiło pogorszenie po rozpoczęciu leczenia idebenonem: <ul style="list-style-type: none"> <li>- wśród pacjentów z logMAR ≤1,6 (których ostrość wzroku pozwala na przeczytanie przynajmniej 1 linii na tablicach ETDRS) – odsetek pacjentów u których nie wystąpiło CRW</li> </ul> </li> </ul>	

Parametr	EAP
	<p>(definiowane jako zmiana z on-chart na off-chart lub pogorszenie w ostrości wzroku o 2 linie na tablicach ETDRS) w odniesieniu do ostrości wzroku; - wśród pacjentów z logMAR &gt;1,0 w ocenie wyjściowej – odsetek pacjentów, których ostrość wzroku nie osiągnęła „ślepoty w rozumieniu prawnym” (logMAR&gt;1,0).</p>
<p>Utrata pacjentów z badania</p>	
<p>Inne identyfikatory badania</p>	<p>SNT-EAP-001</p>
<p>Źródła finansowania</p>	<p>Santhera Pharmaceuticals</p>
<p>Źródła danych</p>	<p>Publikacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EMA Assessment report 2015</li> <li>• Poster konferencyjny Metz et al. 2014</li> </ul>

<sup>a</sup>Dane pochodzą z opracowania EMA 2015; <sup>b</sup>Dane pochodzą z posteru konferencyjnego Metz et al. 2014

### 7.2.1.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do EAP.

Tabela 25. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w EAP: IDB

Cecha	EAP	
	IDB	IDB*
Liczebność, N	61	48
Wiek pacjentów w latach, średnia (SD) [zakres]	30,9 [6,9-80,1] N=6 pts w wieku <14 lat	32,5 (17,9) [6,9-80,1]
Płeć męska, n (%)	b.d.	36 (75)
Mutacja mitochondrialna, %	m.11778 G>A	36** (59)
	m.3460 G>A	11** (18)
	m.14484 T>C	10** (16,4)
Liczba miesięcy od wystąpienia objawów choroby do włączenia do EAP, średnia [zakres]	10,6 [0,9-133,7]	7,2 (4,7) [0,9-21,5]
Czas do wystąpienia objawów w drugim oku w miesiącach, średnia (SD) [zakres]	b.d.	1,8 (2,3) [0,0-12,6]
Najlepsza VA w logMAR	b.d.	1,22 (0,50) [-0,12; -1,7]
VA w obu oczach w logMAR	b.d.	1,34 (0,44) [-0,12; -1,7]

\*Populacja rozważana w ocenie skuteczności; b.d. – brak danych; \*\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

### 7.2.1.2. Skuteczność

W ocenie skuteczności analizowano wpływ leczenia idebenonem na ostrość wzroku chorych z dziedziczną neuropatią wzrokową Lebera.



	N	Liczba liter	logMAR	SD
██████████	██	██	██	██
██████████	██	██	██	██
████████████████████	██	██	██	██

Źródło: Metz et al. 2016, poster

### 7.2.1.3. Bezpieczeństwo

Spośród 93 pacjentów włączonych do analizy bezpieczeństwa w ramach EAP, 76 otrzymywało Raxone® przez przynajmniej 6 miesięcy a 53 pacjentów przez przynajmniej 12 miesięcy. Maksymalny czas trwania leczenia wynosił 36 miesięcy (2 pacjentów), a średni czas trwania leczenia 13,3 (0-36,2 miesiąca).

W trakcie EAP nie odnotowano żadnego zgonu. Łącznie raportowano wystąpienie 17 zdarzeń niepożądanych u 10 pacjentów, z których 65% uznano za łagodne w nasileniu, 24% umiarkowane w nasileniu oraz 11% o nieznanym stopniu nasilenia. Do najczęstszych AEs należały: łagodna biegunka oraz łagodny do umiarkowanego ból głowy.

4 zdarzenia raportowane u 3 pacjentów zaklasyfikowano jako ciężkie, nie związane ze stosowaniem Raxone®.

5 zdarzeń niepożądanych raportowanych u 4 pacjentów uznano za związane z przyjmowanym leczeniem, były to: nudności, ból głowy, podwyższony poziom enzymów wątrobowych, biegunka oraz spadek w liczbie białych krwinek.

Podsumowując, Raxone® można uznać za preparat bezpieczny i dobrze tolerowany.

## 7.2.2. Badania/analizy retrospektywne i opisy przypadków

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 4 badania retrospektywne oraz 9 publikacji przedstawiających opis przypadków lub serii przypadków.

Tabela 28. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.

Badanie	Metodyka/Cel badania	Populacja/Kryteria włączenia	Interwencja, N	Komparator, N	Punkty końcowe	Czas leczenia idebenonem
Case Record Survey (CRS)*** [7]	Retrospektywna analiza historii medycznej osób z LHON leczonych w 11 ośrodkach (10 na terenie Europy, 1 na terenie USA); podtyp: IIIE/ Podstawowym celem CRS było zebranie danych klinicznych do ustalenia naturalnego przebiegu utraty i odzyskania wzroku u pacjentów z genetycznie potwierdzoną diagnozą LHON.	Zidentyfikowano 383 rekordy pacjentów z LHON w analizowanych ośrodkach dla: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 188 pacjentów stosujących idebenon.</li> </ul> Spośród nich dla 48 pacjentów dostępne były wyniki z oceny ostrości wzroku wykonane w ciągu ≥3-24 msc po pierwszej ocenie VA. <ul style="list-style-type: none"> <li>• 106 pacjentów (890 ocen VA) nie stosujących idebenonu, których VA była oceniona w okresie ≤2 lat od wystąpienia pierwszych objawów choroby, u których stwierdzono jedną z trzech podstawowych mutacji mitochondrialnych odpowiadających za LHON. Spośród tej populacji dla 74 pacjentów (774 oceny VA) dostępne były wyniki z oceny ostrości wzroku wykonane w ciągu ≥3-24 msc po pierwszej ocenie VA.</li> </ul>	Pacjenci, którzy otrzymywali leczenie idebenonem w średniej dawce wynoszącej 520 mg/d (mediana: 405 mg/d; zakres: 60-900 mg/d) (N=48)	Brak aktywnego leczenia (N=74)	Pierwszorzędowy: <ul style="list-style-type: none"> <li>• VA oceniany w czasie od wystąpienia pierwszych objawów choroby (oceniany w populacji 106 pacjentów nie leczonych idebenonem)</li> </ul> Drugorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odsetek pacjentów z sCRR (grupa kontrolna) lub CRR (grupa IDB) w ocenie ostrości wzroku w odniesieniu do <i>nadir</i> (na podstawie historii choroby i stwierdzonej mutacji mitochondrialnej);</li> <li>• Czas do wystąpienia sCRR (grupa kontrolna) lub CRR (grupa IDB);</li> <li>• Wielkość efektu sCRR (grupa kontrolna) lub CRR (grupa IDB);</li> <li>• Odsetek pacjentów, u których nie wystąpiło klinicznie istotne pogorszenie VA.</li> </ul>	średnio 1,5 roku

Badanie	Metodyka/Cel badania	Populacja/Kryteria włączenia	Interwencja, N	Komparator, N	Punkty końcowe	Czas leczenia idebenonem
<b>Mashima 2000 [18]</b>	Badanie retrospektywne, z grupą kontrolną; podtyp: III E /Celem badania było porównanie efektywności idebenonu podawanego z wit. B2 i wit. C na wczesnych etapach LHON z brakiem leczenia.	<b>Kryteria włączenia:</b> pacjenci z LHON leczeni ambulatoryjnie przez 2-19 lat w klinice okulistycznej Szpitala Uniwersyteckiego Keio (Keio University Hospital) w latach 1980-1995. Do badania wybrano pacjentów, którzy zgłosili się do kliniki w ciągu 10 miesięcy od wystąpienia objawów choroby.	idebenon (w dawce 180 mg/d), wit. B2 (w dawce 60 mg/d) oraz wit. C (w dawce 750 mg/d) podawane doustnie przez przynajmniej rok począwszy od 1990 roku (N=14)  Ponadto od 1994 roku pacjenci otrzymywali także 2 krople/dzień unoprostonu izopropylu (8/14 pts).	Brak leczenia (N=14, pacjenci kliniki przed 1990 rokiem)	Zdolność widzenia była oceniana w oparciu o ostrość wzroku oraz kinetyczną i statyczną ocenę pola widzenia.  Oceniano: • Liczbę pacjentów u których wystąpiło przywrócenie ostrości wzroku do wartości 0,3. • Czas od wystąpienia objawów LHON do (1) wystąpienia poprawy w ostrości wzroku; (2) przywrócenia ostrości wzroku do wartości 0,3.  • Czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia poprawy w ostrości wzroku	≥ 1 rok
<b>Carelli 2011 [13]</b>	Badanie retrospektywne; podtyp: III E	<b>Kryteria włączenia:</b> rozpoczęcie leczenia idebenonem w okresie 1 roku od zdiagnozowania LHON; wiek w czasie zdiagnozowania choroby >10 lat; follow-up ≥5 lat	idebenon, początkowo w dawce 270 mg/d a następnie w dawce 540-675 mg/d (N= 44)	Brak leczenia (N=59)	Ostrość wzroku; czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia poprawy w ostrości wzroku	przynajmniej 12 miesięcy [pacjenci u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, N=20: 49,2 (29,8) miesiąca; pacjenci, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie, N=24: 33,4 (22,8) miesiąca]

Badanie	Metodyka/Cel badania	Populacja/Kryteria włączenia	Interwencja, N	Komparator, N	Punkty końcowe	Czas leczenia idebenonem
<i>Orsaud</i> 2012** [19, 20]	Badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej; podtyp IV C	Pacjenci z LHON	idebenon w dawce 270 mg/d (N=63)	brak	ostrość wzroku	2 lata
<i>Mashima</i> 1992 [17]	Opis przypadku; podtyp IV D	Pacjent z LHON	idebenon w dawce 90 mg/d (N=1)	brak	ostrość wzroku	1 rok
<i>Cortelli</i> 1997[15]	Opis przypadku; podtyp IV D	Pacjent z LHON	idebenon w dawce: 35 mg t.i.d – 3 dni 90 mg t.i.d. – 3 dni 135 mg t.i.d. - 3 msc Ponowne leczenie z użyciem idebenonu w dawce 90 mg t.i.d. kontynuowano przez 12 msc. (N=1)	brak	Poprawa w zdolności chodzenia, schodach, kończyn spastyczność dolnych, wytrzymałość dołnych, kończyn	łącznie >15 msc
<i>Carelli</i> 1998a** [7]	Opis przypadku; podtyp IV D	Pacjenci z LHON	idebenon w dawce 135-360 mg/d (N=6)	brak	Ostrość wzroku	1 rok
<i>Carelli</i> 1998b [11]	Opis przypadku; podtyp IV D	Pacjent z LHON	idebenon w dawce 270 mg/d oraz wit. B12 w dawce 5000 IU/d (N=1)	brak	Poprawa w ostrości wzroku	> 1 rok
<i>Carelli</i> 2001 [12]	Opis przypadku; podtyp IV D	Pacjenci z LHON	Pt 1: 270 mg/day Pt 2: 450 mg/day; 675 mg/day (N=2)	brak	Poprawa w objawach neurologicznych (mioklonie), poprawa w ostrości wzroku	Pt 1: 11 msc Pt 2: 7 msc
<i>Barnils</i> 2007 [10]	Opis przypadku; podtyp IV D /Celem badania była ocena skuteczności leczenia idebenonem i wit. C i B2 osób z LHON.	Pacjent z LHON	pt 1: metylprednizon (w dużej dawce), idebenon (w dawce 270 mg/d), wit. C (w dawce 500 mg), ryboflawina (w dawce 15 mg/d). pt 2: metylprednizon (w dużej dawce),	brak	Ostrość wzroku	1 rok



**Raxone® (idebenon) w leczeniu dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON)- analiza efektywności klinicznej**

Badanie	Metodyka/Cel badania	Populacja/Kryteria włączenia	Interwencja, N	Komparator, N	Punkty końcowe	Czas leczenia idebenonem
			idebenon (w dawce 270 mg/d), witamina C (w dawce 860 mg/d) oraz ryboflawina (w dawce 9,6 mg/d). (N=2)			
<i>Jancic 2011</i> * [16]	Seria przypadków; podtyp IV D Celem badania była ocena efektywności idebenonu w leczeniu pacjentów z LHON.	Pacjenci z LHON	idebenon w dawce 135 mg/d (N=9)	brak	ocena obejmująca: ostrość wzroku; ocenę pola widzenia; dno oka, wzrokowe potencjały wywołane (VEP).	≤ 1 rok
<i>Sabet-Peyman 2012</i> [21]	Opis przypadku; podtyp IV D	Pacjenci z LHON	Idebenon w dawce 900 mg/d. Przez pierwsze 3 dni dodatkowo: koenzym Q10 (w dawce 200 mg/d) oraz metylnprednizon dożylnie (w dawce 250 mg co 6 godzin) (N=1).	brak	Ostrość wzroku	9 msc
<i>Cheng 2014</i> [14]	Opis przypadku; podtyp IV D	Pacjent z LHON	Metylnprednizon (1000 mg/d, dożylnie) przez 3 dni; prednizon (1 mg/kg/d) przez 11 dni; witamina C (w dawce 500 mg/d) i koenzym Q10. Idebenon w dawce 900 mg/d przez 6 miesięcy (N=1).	brak	Ostrość wzroku	6 miesięcy

t.i.d. – trzy razy na dobę; sCRR- spontaniczna klinicznie istotna odpowiedź; \*abstrakt konferencyjny,\*\*abstrakt konferencyjny, informacje pochodzą z opracowania EMA 2013; \*\*\*Dane pochodzą z opracowania EMA 2015

Badania prowadzone były w Europie (Włochy, Francja, Hiszpania, Serbia), Japonii (*Mashima 1992, Mashima 2000*) i USA (*CRS*).

Czas trwania leczenia w badaniach retrospektywnych wynosił więcej niż rok, natomiast w opisach przypadków pomiędzy 6 miesięcy a więcej niż 15 miesięcy.

Stosowane dawki idebenonu odbiegały od rekomendowanych w ChPL Raxone® i wynosiły 180-675 mg/d w badaniach retrospektywnych oraz 90-900 mg/d w raportach typu *case series*.

### 7.2.2.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W poniższej tabeli przedstawione zostały dane dotyczące charakterystyki klinicznej i demograficznej pacjentów analizowanych w badaniach retrospektywnych i seriach przypadków.

**Tabela 29. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (IDB)**

Badanie	Wiek [lata]	Płeć M, n/N (%)	Mutacja mitochondrialna	Czas od wystąpienia objawów choroby do rozpoczęcia leczenia
<i>CRS</i>	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
<i>Mashima 2000</i>	IDB (N=14) vs Kontrola (N=14) 23,1 (8,9) [17-45] vs 23,6 (8,2) [14-41]	IDB 12/14 (86%) vs Kontrola 13/14 (93%)	IDB (N=14) vs Kontrola (N=14) • m.11778 G>A: 11/14 (79%) vs 10/14 (72%); • m.3460 G>A: 1/14 (7%) vs 2/14 (14%); • m.14484 T>C: 2/14 (14%) vs 2/14 (14%).	IDB (N=14) 5,5 [2-9] miesięcy
<i>Carelli 2011</i>	b.d.*	IDB (N=44) vs Brak leczenia (N=59) 37/44 (84%) vs 40/59 (68%)	IDB vs Brak leczenia • m.11778G>A: 30/44 (68%) vs 43/59 (73%); • m.3460G>A: 8/44 (18%) vs 10/59 (17%); • m.14484T>C: 6/44 (14%) vs 6/59 (10%).	IDB (N=44); <1 rok [pacjenci u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, N=20: 6,1 (4,1) miesiąca; pacjenci, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie, N=24: 5,3 (4,0) miesiąca]
<i>Orssaud 2012</i>	IDB (N=63) 28 lat (wiek wystąpienia pierwszych objawów choroby)	57/63 (89%)	m.11778 G>A: 49/63 (78%)	b.d.
<i>Mashima 1992</i>	IDB (N=1) 10 lat	1/1 (100%)	m.11778 G>A	b.d.
<i>Cortelli 1997</i>	IDB (N=1) 31 lat	1/1 (100%)	m.11778 G>A	7 lat
<i>Carelli 1998a</i>	IDB (N=6)	b.d.	• m.11778 G>A: 4/6 (66%); • m.3460 G>A: 1/6 (17%); • m.14484 T>C: 1/6 (17%).	3 pts ≥ 5 lat 3 pts ≤ 1 rok
<i>Carelli 1998b</i>	IDB (N=1) 24 lata	1/1 (100%)	m. 14484 T>C	3 miesiące
<i>Carelli 2001</i>	IDB (N=2) 19 lat 45 lat	2/2 (100%)	m.11778 G>A	10 msc 22 msc (4 msc po pogorszeniu ostrości wzroku w lewym oku)
<i>Barnils 2007</i>	IDB (N=2) 30 lat 19 lat	1/2 (50%)	m.11778 G>A	10 dni 4 dni

Badanie	Wiek [lata]	Płeć M, n/N (%)	Mutacja mitochondrialna	Czas od wystąpienia objawów choroby do rozpoczęcia leczenia
<b>Jancic 2011</b>	b.d.	b.d.	<ul style="list-style-type: none"> <li>● m.11778 G&gt;A: 5/9 (56%);</li> <li>● m.3460 G&gt;A: 3/9 (33%);</li> <li>● m.14484 T&gt;C: 1/9 (11%).</li> </ul>	2 msc – 3 lata
<b>Peyman 2012</b>	IDB (N=1) 31 lat	0/1 (0%)	m.11778 G>A	<3 msc
<b>Cheng 2014</b>	IDB (N=1) 15 lat	1/1 (100%)	m.11778 G>A	11 msc
<b>Łącznie</b>	26 lat**	116/203 (82)**	m.11778 G>A: 109/153 (71,2%)** m.3460 G>A: 25/153 (16,3%)** m.14484 T>C: 19/153 (12,4%)**	<3 msc – 3 lata

\*Autorzy publikacji zamieścili informację, iż analizowane grupy pacjentów nie różniły się w sposób statystycznie istotny w odniesieniu do: proporcji płci, wieku wystąpienia pierwszych objawów choroby, proporcji mutacji mitochondrialnych, ostrości wzroku w lepszym i gorszym oku w *nadir* (w okresie 6-12 miesięcy po wystąpieniu objawów choroby); \*\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; b.d. – brak danych.

Nie zastosowano szczegółowych kryteriów włączenia do analizowanych badań – wśród analizowanych pacjentów znaleźli się chorzy z LHON w średnim wieku 26 lat, w przeważającej liczbie mężczyźni (82%) z mutacją mitochondrialną w pozycji 11778 (ok. 71%), co jest zgodne z charakterystyką populacji generalnej chorych na LHON. Brak szczegółowych danych w niektórych badaniach nie pozwala na pełne przedstawienie charakterystyki demograficznej i klinicznej pacjentów.

#### 7.2.2.2. Skuteczność

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki odnalezionych badań klinicznych.

Tabela 30. Wyniki uzyskane w ocenie skuteczności w badaniach retrospektywnych, obserwacyjnych i opisach przypadków (IDB).

Badanie	Efekty kliniczne	Wnioski																															
CRS*	<p><b>Grupa IDB:</b> U żadnego z pacjentów z VA „on-chart” w ocenie wyjściowej (14/39 pacjentów; 29/71 oczu) nie odnotowano klinicznie istotnego pogorszenia ostrości wzroku. Z 26 pacjentów z VA&lt;1,0 logMAR w ocenie wyjściowej, u 7/26 (26,9%) ostrość wzroku utrzymała się na poziomie &lt;1,0 logMAR.</p> <p><b>Grupa nie otrzymująca idebenonu:</b> Potwierdzono szybką utratę wzroku u pacjentów z LHON – w okresie 1 tygodnia od rozpoczęcia choroby ostrość wzroku wynosiła &gt;1,0 logMAR w przypadku 50% oczu, w okresie 3 miesięcy pogorszenie dotknęło już 70% oczu. W okresie pierwszego roku choroby 80% pacjentów pozostało ślepych w rozumieniu prawnym. U 14/67 (20,9%) pacjentów z VA „on-chart” w ocenie wyjściowej nie odnotowano klinicznie istotnego pogorszenia ostrości wzroku. Z 47 pacjentów z VA&lt;1,0 logMAR w ocenie wyjściowej, u 7/47 (14,7%) ostrość wzroku utrzymała się na poziomie &lt;1,0 logMAR.</p>																																
		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Kohorta IDB (N=48)</th> <th>Kohorta nie otrzymująca IDB</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>CRR/sCRR, n/N (%)</b></td> <td><b>24/48 (50)</b></td> <td><b>23/74 (31,1)</b></td> </tr> <tr> <td>m.3460, n/N (%)</td> <td>b.d.</td> <td>6/12 (50)</td> </tr> <tr> <td>m.11778, n/N (%)</td> <td>b.d.</td> <td>14/55 (25,5)</td> </tr> <tr> <td>m.14484, n/N (%)</td> <td>b.d.</td> <td>3/7 (42,9)</td> </tr> <tr> <td>czas od zachorowania ≤6 msc , n/N (%)</td> <td>b.d.</td> <td>20/63 (31,8)</td> </tr> <tr> <td>czas od zachorowania &gt;6-12 msc, n/N (%)</td> <td>b.d.</td> <td>3/9 (33,3)</td> </tr> <tr> <td><b>CRR/sCRR – analiza oczu, n/N (%)</b></td> <td><b>38/96 (39,6)</b></td> <td><b>36/148 (24,4)</b></td> </tr> <tr> <td>Czas od wystąpienia objawów LHON do CRR/sCRR, średnia (zakres)</td> <td>16,2 (1,9-39,4) miesięcy</td> <td>9,9 (1,0-27,5) miesięcy</td> </tr> <tr> <td>Poprawa w VA u pacjentów z CRR/sCRR, średnia (zakres)</td> <td>38 (8-82) liter</td> <td>39 (5-90) liter</td> </tr> </tbody> </table>		Kohorta IDB (N=48)	Kohorta nie otrzymująca IDB	<b>CRR/sCRR, n/N (%)</b>	<b>24/48 (50)</b>	<b>23/74 (31,1)</b>	m.3460, n/N (%)	b.d.	6/12 (50)	m.11778, n/N (%)	b.d.	14/55 (25,5)	m.14484, n/N (%)	b.d.	3/7 (42,9)	czas od zachorowania ≤6 msc , n/N (%)	b.d.	20/63 (31,8)	czas od zachorowania >6-12 msc, n/N (%)	b.d.	3/9 (33,3)	<b>CRR/sCRR – analiza oczu, n/N (%)</b>	<b>38/96 (39,6)</b>	<b>36/148 (24,4)</b>	Czas od wystąpienia objawów LHON do CRR/sCRR, średnia (zakres)	16,2 (1,9-39,4) miesięcy	9,9 (1,0-27,5) miesięcy	Poprawa w VA u pacjentów z CRR/sCRR, średnia (zakres)	38 (8-82) liter	39 (5-90) liter	<p>W porównaniu do grupy nie otrzymującej idebenonu, wśród pacjentów aktywnie leczonych odnotowano większy odsetek osób o zachowanej funkcji widzenia (VA 'on-chart').</p>
		Kohorta IDB (N=48)	Kohorta nie otrzymująca IDB																														
	<b>CRR/sCRR, n/N (%)</b>	<b>24/48 (50)</b>	<b>23/74 (31,1)</b>																														
	m.3460, n/N (%)	b.d.	6/12 (50)																														
	m.11778, n/N (%)	b.d.	14/55 (25,5)																														
	m.14484, n/N (%)	b.d.	3/7 (42,9)																														
	czas od zachorowania ≤6 msc , n/N (%)	b.d.	20/63 (31,8)																														
	czas od zachorowania >6-12 msc, n/N (%)	b.d.	3/9 (33,3)																														
	<b>CRR/sCRR – analiza oczu, n/N (%)</b>	<b>38/96 (39,6)</b>	<b>36/148 (24,4)</b>																														
Czas od wystąpienia objawów LHON do CRR/sCRR, średnia (zakres)	16,2 (1,9-39,4) miesięcy	9,9 (1,0-27,5) miesięcy																															
Poprawa w VA u pacjentów z CRR/sCRR, średnia (zakres)	38 (8-82) liter	39 (5-90) liter																															
Mashima 2000	<p><b>Liczba oczu, w których wystąpiła poprawa ostrości wzroku o ≥0.3:</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Mutacja mitochondrialna</th> <th>Grupa IDB (N=28), n/N (%)</th> <th>Grupa kontrolna (N=28) , n/N (%)</th> <th>wartość p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3460</td> <td>1/2 (50)</td> <td>2/4 (50)</td> <td>0,80</td> </tr> <tr> <td>11778</td> <td>6/22 (27)</td> <td>1/20 (5)</td> <td>0,06</td> </tr> <tr> <td>14484</td> <td>2/4 (50)</td> <td>4/4 (100)</td> <td>0,21</td> </tr> <tr> <td><b>Łącznie</b></td> <td><b>9/28 (32)</b></td> <td><b>7/28 (25)</b></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Mutacja mitochondrialna	Grupa IDB (N=28), n/N (%)	Grupa kontrolna (N=28) , n/N (%)	wartość p	3460	1/2 (50)	2/4 (50)	0,80	11778	6/22 (27)	1/20 (5)	0,06	14484	2/4 (50)	4/4 (100)	0,21	<b>Łącznie</b>	<b>9/28 (32)</b>	<b>7/28 (25)</b>			<p>Stosowanie idebenonu, wit. B2 i C przyspiesza przywrócenie wzroku u pacjentów z LHON.</p>										
	Mutacja mitochondrialna	Grupa IDB (N=28), n/N (%)	Grupa kontrolna (N=28) , n/N (%)	wartość p																													
	3460	1/2 (50)	2/4 (50)	0,80																													
	11778	6/22 (27)	1/20 (5)	0,06																													
	14484	2/4 (50)	4/4 (100)	0,21																													
<b>Łącznie</b>	<b>9/28 (32)</b>	<b>7/28 (25)</b>																															
	<p>Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.</p> <p><b>Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie:</b> Grupa IDB vs Grupa kontrolna (11,1 vs 17,4 msc, p=0,03).</p> <p><b>Czas do wystąpienia poprawy w ostrości wzroku do 0,3 logMAR:</b> Grupa IDB vs Grupa kontrolna (17,6 vs 34,4 msc, p=0,01).</p>																																
Carelli 2011	<p><b>Odsetek oczu/pacjentów, u których wystąpiła poprawa w ostrości wzroku</b> był większy w grupie pacjentów leczonych idebenonem w porównaniu do grupy kontrolnej (<b>pacjenci: 45,5% vs 32,2%</b>; oczy: 39,8% vs 31,4%). Czas od wystąpienia objawów choroby do uzyskania poprawy w ostrości wzroku wyniósł: 17,0 (SD: 7,7) miesiąca w grupie IDB vs 25,0 (SD: 18,9) miesięcy w grupie kontrolnej (dla pacjentów z m.11778G&gt;A odpowiednio: 17 miesięcy vs 28 miesięcy).</p> <p>Autorzy badania odnotowali brak poważnych działań niepożądanych u pacjentów leczonych idebenonem. U jednego pacjenta zatrzymano leczenie idebenonem z powodu bezsenności.</p> <p><b>Ostrość wzroku oceniana na tablicach Snellena:</b></p>		<p>Rozpoczęcie leczenia idebenonem wcześniej po zdiagnozowaniu LHON a następnie jego kontynuacja może znacząco zwiększyć szansę na wystąpienie poprawy w zdolności widzenia i prawdopodobnie zmienić naturalną historię choroby.</p>																														

	Grupa IDB, pts u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (N=20)	Grupa IDB, pts u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie (N=24)	Grupa kontrolna, pts u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (N=19)	Grupa kontrolna, pts u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie (N=40)
	0,515 (0,410)*	0,056 (0,202)*	0,726 (0,336)*	0,041 (0,111)*
	0,348 (0,389)**	0,015 (0,015)**	0,379 (0,343)**	0,027 (0,064)**
<i>Subpopulacja pacjentów z mutacją mt w pozycji 11778:</i>				
	Grupa IDB, pts u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (N=14)	Grupa IDB, pts u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie (N=16)	Grupa kontrolna, pts u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (N=10)	Grupa kontrolna, pts u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie (N=33)
	0,422 (0,407)*	0,015 (0,015)*	0,648 (0,381)*	0,033 (0,103)*
	0,232 (0,291)**	0,012 (0,012)**	0,316 (0,374)**	0,017 (0,022)**

\*Okno lepsze, \*\*Okno gorsze

<b>Orssaud 2012</b>	<p>19/63 (30,15%) doświadczyło poprawy w ostrości wzroku po 24 miesiącach leczenia idebenonem: logMAR 1,461 -&gt; logMAR 0,673, p&lt;0,002. U chorych, u których wystąpiła poprawa w VA odnotowano redukcję mroczka centralnego o 30%.</p>	<p>Występuje pewien efekt leczenia idebenonu na funkcje wzrokowe pacjentów z LHON. Jednak, terapia idebenonem nie jest w stanie skorygować niepełnosprawności wzrokowej w populacji LHON.</p>
<b>Mashima 1992</b>	<p>Pełne przywrócenie w ostrości wzroku odnotowano w OP po 4 miesiącach oraz w OL po 7 miesiącach stosowania idebenonu.</p>	<p>Stosowanie idebenonu może być skuteczną terapią w leczeniu LHON na wczesnym etapie choroby.</p>
<b>Cortelli 1997</b>	<p>Po 4 dniach leczenia idebenonem pacjent zauważył poprawę w odniesieniu do wytrzymałości i spastyczności nóg. Całkowite ustąpienie objawów spastycznego niedowładu kończyn dolnych odnotowano w ciągu 6 dni. Stabilizacja kliniczna pacjenta trwała 3 miesiące, gdy otrzymywał idebenon w dawce 405 mg/dzień. Po zakończeniu leczenia pacjent zgłaszał wzrost niedołęstwa i słabości kończyn dolnych. Po ponownym rozpoczęciu leczenia idebenonem (w dawce 270 mg/d) odnotowano ponowną poprawę w wytrzymałości i spastyczności nóg. Uzyskana poprawa była stabilna i utrzymywała się przez 1 rok trwania leczenia IDB.</p>	<p>Wysokie dawki idebenonu mogą być stosowane w leczeniu pozaocznych neurologicznych objawów LHON.</p>
<b>Carelli 1998a**</b>	<p>U 3 pts u których leczenie idebenonem rozpoczęto na &lt;1 rok po wystąpieniu pierwszych objawów choroby odnotowano poprawę w ostrości wzroku i polu widzenia. U 3 pts z chorobą zdiagnozowaną &gt;5 lat od rozpoczęcia leczenia idebenonem nie odnotowano poprawy w zdolności widzenia.</p>	<p>Idebenon może być skuteczny u pacjentów, u których leczenie rozpoczęto niedługo po wystąpieniu objawów LHON.</p>
<b>Carelli 1998b</b>	<p>Poprawa w ostrości wzroku po 3 miesiącach leczenia: OP: 20/200→20/25, OL: 8/200→20/30 Po 6 miesiącach leczenia ostrość wzroku wynosiła 20/20 w obu oczach (całkowite przywrócenie ostrości wzroku).</p>	<p>Leczenie z użyciem idebenonu i witaminy B12 może przyspieszyć i/lub wspierać poprawę w ostrości wzroku oraz poprawić bioenergetyczną kondycję mięśni w LHON.</p>
<b>Carelli 2001</b>	<p>Pacjent 1 (19 lat): Ostrość wzroku ustalona w ocenie wyjściowej: OL - 1/50; OP - liczenie palców. Po 11 miesiącach leczenia idebenonem: w ograniczonym stopniu <b> pogorszyła się zdolność widzenia</b>; znacznie zmniejszyła się intensywność i częstotliwość mioklonicznymi szarpnięć. Pacjent 2 (45 lat): pierwsza linia leczenia: sterydy. Podczas pierwszego miesiąca leczenia idebenonem odnotowano dalszą utratę wzroku. Po 3 miesiącach terapii: poprawa w ostrości wzroku: OP: ruch ręki → 1/50, OL: 3/10 → 1/20. Dawka idebenonu została zwiększona do 675 mg/dzień. W ciągu 3 miesięcy</p>	

	pacjent przestał odczuwać zmęczenie i parestezje, odnotowano poprawę w ostrości wzroku w prawym oku do wartości: 1/20.	
<b>Barnils 2007</b>	<p>Pacjent 1: dwustronna utrata wzroku na początku leczenia (OL: liczenie palców; OP: logMAR 1). Po 11 miesiącach leczenia odnotowano utratę ostrości wzroku w obu oczach (końcowa VA OR: wykrywanie ruchu rąk; OL: liczenie palców).</p> <p>Pacjent 2: dwustronna utrata wzroku (OL: logMAR 1, OP: liczenie palców). Po 4 msc leczenia pacjent doświadczył pogorszenia w ostrości wzroku – z ostrością widzenia w obu oczach pozwalającą na liczenie palców.</p>	Idebenon nie zapobiega utracie wzroku u pacjentów z LHON.
<b>Jancic 2011</b>	<p>Nie stwierdzono istotnych zmian w ostrości wzroku, polu widzenia lub dnie oka.</p> <p>3 pacjentów (1 pt z m.G11778A, 1 pt z m.G3460A i 1 pt z m.T14484C) raportowało subiektywną poprawę w ostrości wzroku. U 1 pacjenta (G11778A) z utratą ostrości wzroku w jednym oku nie odnotowano progresji choroby ani pogorszenia w drugim oku.</p> <p>Przejściowa poprawa we wzrokowych potencjałów wywołanych (VEP) została udokumentowana u 4 pts (1 pt z m.G11778A, 2 pts z m.G3460A i 1 pt z m.T14484C), po zaprzestaniu leczenia odnotowano ponowne pogorszenie w VEP w odniesieniu do amplitudy i latencji we wszystkich przypadkach.</p>	Ciągłe leczenie z użyciem idebenonu może zatrzymać progresję LHON. Autorzy podkreślają iż idebenon może być skuteczniejszy jako zapobieganie pogorszenia w ostrości wzroku raczej niż w leczeniu LHON po utracie wzroku przez chorych.
<b>Sabet- Peyman 2012</b>	<p>Poprawa w ostrości wzroku po 2 miesiącach leczenia idebenonu: 20/200 (logMAR 1,0) -&gt; 20/70 (logMAR 0,55) w OP, po kolejnych 7 miesiącach ostrość wzroku w obu oczach wynosiła 20/25 (logMAR 0,1). Odnotowano także poprawę w widzeniu kolorów i w polu widzenia.</p>	Idebenon może być skuteczną terapią w LHON.
<b>Cheng 2014</b>	<p>Poprawa w ostrości wzroku po 6 miesiącach leczenia idebenonem: OP: 6/60 -&gt; 1/60 OL: 6/120 -&gt; 2/60 Nie odnotowano działań niepożądanych związanych z leczeniem.</p>	W ocenie autorów publikacji niewielki efekt leczenia idebenonem na ostrość wzroku pacjenta mogła być spowodowana długim czasem od wystąpienia objawów choroby do rozpoczęcia leczenia (ze względu na trudności w dostępie do leku).

OP - oko prawe, OL= oko lewe;\*Dane pochodzą z opracowania EMA 2015;\*\*Abstrakt konferencyjny, dane pochodzą z opracowania EMA 2013

## 8. POSZERZONA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

### 8.1.Cel

Celem niniejszego opracowania jest prezentacja pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji, jaką jest idebenon (Raxone®) stosowany w leczeniu dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON), poprzez identyfikację zdarzeń/działań niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*), występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika.

W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania preparatu Raxone®.

Poniżej zostaną zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa, aktualne na dzień 18 sierpnia 2016 r., pochodzące z stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA).

### 8.2.Zakres analizy bezpieczeństwa

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem preparatu Raxone® (idebenon).

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych [10] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [2] w analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego, raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, zbieranych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: European Medicines Agency (<http://www.ema.europa.eu>) [4], Food and Drug Administration (<http://www.fda.gov>) [5] oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (<http://www.urpl.gov.pl/>) [6].

Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji badań klinicznych przeszukano m.in. następujące bazy danych: *PubMed*, *Embase* oraz *Cochrane*.

Ponieważ badanie kliniczne RHODOS oceniało bezpieczeństwo stosowania idebenonu w okresie 6 miesięcy w niniejszym rozdziale zostaną przedstawione także dane pochodzące z badań klinicznych dla idebenonu stosowanego we wskazaniu innym niż LHON oraz dostępne dane post-marketingowe dla preparatów zawierających idebenon (*Mnesis*, *Catena*).

Działania/zdarzenia niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego [16]. Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji.

### 8.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Raxone®

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych opisane na podstawie informacji zawartych w ChPL Raxone®

Działania niepożądane, które wiązano ze stosowaniem idebenonu, podano poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość ich występowania określono następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ).

W obrębie każdej grupy działania niepożądane uszeregowano od najpoważniejszych do najlżejszych.

**Tabela 31. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Raxone® w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [7]**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenia niepożądane związane z lekiem	Częstość występowania				
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia układu oddechowego	Zapalenie nosogardzieli	+				
	Zapalenie oskrzeli					+
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Agranulocytoza, niedokrwistość, leukocytopenia, małopłytkowość, neutropenia					+
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększone stężenie cholesterolu we krwi, zwiększone stężenie trójglicerydów we krwi					+
Zaburzenia układu nerwowego	Napady padaczkowe, majaczenia, omamy, pobudzenie, dyskineza, hiperkineza, poriomania, zawrót głowy, ból głowy, niepokój, osłupienie					+
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	+				
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka		+			
	Nudności, wymioty, brak łaknienia, dyspepsja					+
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, fosfatazy alkalicznej i dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, zapalenie wątroby					+
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, świąd					+
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle pleców		+			
	Bóle kończyn					+
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Azotemia, chromaturia					+

#### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### Kontrolowanie pacjentów



Pacjenci powinni być regularnie kontrolowani zgodnie z miejscową praktyką kliniczną.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby*

Brak jest dostępnych danych dotyczących stosowania w tych grupach pacjentów. W związku z tym należy zachować ostrożność podczas przepisywania produktu Raxone pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

#### *Chromaturia*

Metabolity idebenonu mają barwę i mogą wywoływać chromaturię, tj. czerwonawobrzązowe zabarwienie moczu. Działanie to nie jest szkodliwe, nie wiąże się z krwimoczem ani nie wymaga dostosowania dawki lub przerwania leczenia. Należy zachować ostrożność, aby upewnić się, że chromaturia nie maskuje zmiany zabarwienia moczu z innych przyczyn (np. zaburzeń czynności nerek lub zaburzeń krwi).

#### *Laktoza*

Produkt Raxone zawiera laktozę. Produktu Raxone nie powinni stosować pacjenci z rzadkimi, dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub nieprawidłowym wchłanianiem glukozy-galaktozy.

#### *Żółcień pomarańczowa*

Produkt Raxone zawiera żółcień pomarańczową (E 110), która może wywoływać reakcje alergiczne.

#### **Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji u ludzi.

Dane pochodzące z badań *in vitro* wykazały, że idebenon i jego metabolit QS10 nie wykazują ogólnoustrojowego działania hamującego aktywność izoform CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4 cytochromu P450 w klinicznie istotnych stężeniach. Ponadto nie obserwowano indukcji aktywności izoenzymów CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4.

Idebenon może hamować aktywność P-glikoproteiny (P-gp), z ewentualnym zwiększeniem narażenia na np. eteksylan dabigatranu, digoksynę lub aliskiren. Badania *in vitro* wykazały, że idebenon nie jest substratem dla P-gp.

Biorąc pod uwagę dane pochodzące z badań *in vitro* dotyczących działania hamującego idebenonu, nie można wykluczyć jego przedukładowego działania hamującego wobec izoenzymu CYP3A4. Możliwe zwiększenie narażenia na niektóre substraty CYP3A4 (np. midazolam, triazolam, atorwastatynę, lowastatynę, symwastatynę, astemizol, beprydyl, cyzapryd, dofetylid, lewacetylmetyadol, mizolastynę, pimozyd, chinidynę, sertyndol, terfenadynę, dihydroergotaminę, ergometrynę, ergotaminę, metyloergometrynę, eletryptan, nisoldypinę i ranolazynę) nie jest znane. Zaleca się zachowanie ostrożności i unikanie jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych, o ile jest to możliwe.

#### **Szczególne grupy pacjentów**

##### *Osoby w podeszłym wieku*

Dostosowanie dawki leku u pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne.

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby*

Produktu nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby ani nerek. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

##### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Raxone u pacjentów z LHON w wieku poniżej 12 lat.

#### **Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### *Ciąża*

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania idebenonu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego działania na reprodukcję. Idebenon należy podawać kobietom w ciąży lub kobietom w wieku rozrodczym wyłącznie wtedy, gdy korzyści związane z działaniem leczniczym przewyższają potencjalne ryzyko.

##### *Karmienie piersią*

Badania na szczurach wykazały, że idebenon przenika do mleka matki. W związku z tym należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

##### *Płodność*

Brak jest dostępnych danych dotyczących wpływu narażenia na idebenon na płodność człowieka.

### **8.4. Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPLWMIpB**

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [2, 3] przeprowadzono wyszukiwanie na stronach: Amerykańskiej Agencji ds. Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*; <http://www.fda.gov>) [5], Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*, [www.ema.europa.eu/](http://www.ema.europa.eu/)) [4] oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (<http://www.urpl.gov.pl/>) [6], w celu identyfikacji zdarzeń niepożądanych na dzień 18.08.2016 r.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania idebenonu (Raxone®).

### **8.5. Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie badań klinicznych, w których idebenon stosowano we wskazaniu innym niż LHON.**

W poniższej tabeli przedstawiono dane z zakresu bezpieczeństwa uzyskane w trzech badaniach RCT (*NICOSIA SNT-II-002*; *IONIA SNT-III-002*; *MICONOS SNT-III-001*) analizujących skuteczność i bezpieczeństwo idebenonu w populacji chorych z ataksją Friedreicha (N=256). Stosowana dawka idebenonu wynosiła 180/360 mg/d u 69 pacjentów; 450/900 mg/d u 92 pacjentów; 1350/2250 mg/d u 95 pacjentów), leczenie trwało do 12 miesięcy.

Ponadto, dostępne są wyniki z zakresu bezpieczeństwa dla fazy *extension* badania *IONIA*, podczas której chorzy z ataksją Friedreicha otrzymywali 1350/2250 mg/d idebenonu przez średnio 338,5 dnia.

Zgodnie z informacjami zamieszczonymi w opracowaniu *EMA 2013* zdarzenia niepożądane odnotowano u większości pacjentów włączonych do badań (po podaniu ok. 90% dawek idebenonu oraz po podaniu ok. 80% dawek placebo).

Szczegółowe dane dotyczące częstości występowania najczęstszych zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 32. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane: IDB vs PL (dane dla chorych z ataksją Friedreicha w oparciu o wyniki trzech badań RCT: NICOSIA, IONIA, MICONOS oraz fazę extension badania IONIA)<sup>a</sup>**

Punkt końcowy	Interwencja	3 RCTs		IONIA Extension	
		N	n (%)	N	n (%)
Ból brzucha	IDB	256	15 (5,9)	-	-
	PL	94	10 (10,6)	-	-
Ból w nadbrzuszu	IDB	256	24 (9,5)	68	13 (19,1)
	PL	94	7 (7,4)	-	-
Zaparcia	IDB	256	6 (2,3)	-	-
	PL	94	4 (4,3)	-	-
Biegunka	IDB	256	48 (18,8)	68	11 (16,2)
	PL	94	11 (11,7)	-	-
Dyspepsja	IDB	256	13 (5,1)	-	-
	PL	94	4 (4,3)	-	-
Wzdęcia	IDB	256	3 (1,2)	-	-
	PL	94	3 (3,2)	-	-
Choroba refluksowa przełyku	IDB	256	-	68	6 (8,8)
	PL	94	-	-	-
Nudności	IDB	256	41 (16,0)	-	-
	PL	94	15 (16,0)	-	-
Ból zęba	IDB	256	14 (5,5)	-	-
	PL	94	3 (3,2)	-	-
Wymioty	IDB	256	27 (10,5)	68	11 (16,2)
	PL	94	6 (6,4)	-	-
Astenia	IDB	256	-	68	4 (5,9)
	PL	94	-	-	-
Zmęczenie	IDB	256	19 (7,4)	68	12 (17,6)
	PL	94	8 (8,5)	-	-
Gorączka	IDB	256	14 (5,5)	68	14 (20,6)
	PL	94	6 (6,4)	-	-

<b>Infekcja ucha</b>	<b>IDB</b>	256	-	68	6 (8,8)
	<b>PL</b>	94	-	-	-
<b>Nieżyt żołądka i jelit</b>	<b>IDB</b>	256	17 (6,6)	-	-
	<b>PL</b>	94	4 (4,3)	-	-
<b>Grypa</b>	<b>IDB</b>	256	23 (9,0)	68	11 (16,2)
	<b>PL</b>	94	7 (7,4)	-	-
<b>Zapalenie nosogardzieli</b>	<b>IDB</b>	256	73 (28,5)	68	12 (17,6)
	<b>PL</b>	94	21 (22,3)	-	-
<b>Zapalenie płuc</b>	<b>IDB</b>	256	-	68	4 (5,9)
	<b>PL</b>	94	-	-	-
<b>Katar</b>	<b>IDB</b>	256	5 (2,0)	-	-
	<b>PL</b>	94	5 (5,3)	-	-
<b>Zapalenie zatok</b>	<b>IDB</b>	256	9 (3,5)	68	8 (11,8)
	<b>PL</b>	94	4 (4,3)	-	-
<b>Zakażenia górnych dróg oddechowych</b>	<b>IDB</b>	256	31 (12,1)	68	18 (26,5)
	<b>PL</b>	94	15 (16,0)	-	-
<b>Infekcje wirusowe</b>	<b>IDB</b>	256	-	68	5 (7,4)
	<b>PL</b>	94	-	-	-
<b>Upadki</b>	<b>IDB</b>	256	23 (9,0)	68	13 (19,1)
	<b>PL</b>	94	8 (8,5)	-	-
<b>Zwichnięcia stawu</b>	<b>IDB</b>	256	-	68	5 (7,4)
	<b>PL</b>	94	-	-	-
<b>Zranienia skóry</b>	<b>IDB</b>	256	-	68	4 (5,9)
	<b>PL</b>	94	-	-	-
<b>Podwyższony poziom ALAT</b>	<b>IDB</b>	256	3 (1,2)	-	-
	<b>PL</b>	94	0	-	-
<b>Podwyższony poziom aktywności fosfokinazy kreatynowej</b>	<b>IDB</b>	256	2 (0,8)	-	-
	<b>PL</b>	94	2 (2,1)	-	-
<b>Podwyższony poziom gammaglutamylotransferazy (GGT)</b>	<b>IDB</b>	256	4 (1,6)	-	-

	PL	94	1 (1,1)	-	-
<b>Ból stawów</b>	IDB	256	13 (5,1)	68	7 (10,3)
	PL	94	4 (4,3)	-	-
<b>Ból pleców</b>	IDB	256	27 (10,5)	68	10 (14,7)
	PL	94	7 (7,4)	-	-
<b>Skurcz mięśni</b>	IDB	256	12 (4,7)	68	8 (11,8)
	PL	94	7 (7,4)	-	-
<b>Mialgia</b>	IDB	256	14 (5,5)	-	-
	PL	94	5 (5,3)	-	-
<b>Ból szyi</b>	IDB	256	14 (5,5)	68	4 (5,9)
	PL	94	5 (5,3)	-	-
<b>Ból kończyn</b>	IDB	256	22 (8,6)	68	12 (17,6)
	PL	94	6 (6,4)	-	-
<b>Skolioza</b>	IDB	256	22 (8,6)	68	5 (7,4)
	PL	94	6 (6,4)	-	-
<b>Zawroty głowy</b>	IDB	256	15 (5,9)	68	10 (14,7)
	PL	94	5 (5,3)	-	-
<b>Ból głowy</b>	IDB	256	85 (33,2)	68	21 (30,9)
	PL	94	36 (38,3)	-	-
<b>Niepokój</b>	IDB	256	14 (5,5)	-	-
	PL	94	5 (5,3)	-	-
<b>Bezsenność</b>	IDB	256	-	68	7 (10,3)
	PL	94	-	-	-
<b>Chromaturia</b>	IDB	256	-	68	7 (10,3)
	PL	94	-	-	-
<b>Bolesne miesiączkowanie</b>	IDB	256	4 (1,6)	68	5 (7,4)
	PL	94	6 (6,4)	-	-
<b>Kaszel</b>	IDB	256	7 (7,4)	68	6 (8,8)
	PL	94	23 (9,0)	-	-

<b>Duszność</b>	<b>IDB</b>	256	-	68	5 (7,4)
	<b>PL</b>	94	-	-	-
<b>Ból gardła</b>	<b>IDB</b>	256	17 (6,6)	-	-
	<b>PL</b>	94	7 (7,4)	-	-
<b>Ból gardła i krtani</b>	<b>IDB</b>	256	-	68	12 (17,6)
	<b>PL</b>	94	-	-	-
<b>Wysypka</b>	<b>IDB</b>	256	6 (2,3)	68	4 (5,9)
	<b>PL</b>	94	3 (3,2)	-	-

<sup>a</sup>Dane pochodzą z opracowania EMA 2013

Podsumowując dane przedstawione w powyższej tabeli, częstość występowania zdarzeń niepożądanych była niska w obu grupach – idebenonu i placebo. Do najczęstszych AEs raportowanych w badaniach RCT należały: ból głowy (33,2%), zapalenie nosogardzieli (28,5%), biegunka (18,8%) oraz nudności (16%), z częstością porównywalną w obu grupach (IDB i PL).

Za związane z leczeniem uznano w badaniach RCT ból głowy, nudności, biegunkę, niestrawność, ból w nadbrzuszu oraz zmęczenie. Wśród tych zdarzeń biegunka i wymioty związane z leczeniem odnotowano częściej w grupie idebenonu w porównaniu do placebo.

Większość zdarzeń niepożądanych była łagodna lub umiarkowana w nasileniu.

## 8.6. Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie danych post-marketingowych

W opracowaniu EMA 2013 zamieszczono informacje pochodzące z raportów PSUR dla produktów leczniczych zawierających idebenon podawanych w różnych wskazaniach.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez Santhera w okresie 01.04.2004 – 31.03.2011 odnotowano 116 AEs dla idebenonu stosowanego w FRDA.

36 AEs (w tym 12 poważnych zdarzeń niepożądanych) raportowano u osób stosujących preparat Mnesis 45 mg (produkowany przez Takeda) we Francji i Szwajcarii. Do najczęstszych AEs należały: zmęczenie oraz zaburzenia chodu związane z przebiegiem choroby. Ponadto, zgodnie z informacjami przedstawionymi w opracowaniu EMA 2015 do końca grudnia 2013 roku dla preparatu Mnesis raportowano 75 zdarzeń niepożądanych (w tym 21 poważnych) we Francji i Szwajcarii.

80 AEs zgłoszono w Kanadzie, gdzie w leczeniu FRDA zarejestrowany jest produkt Catena (150 mg idebenonu) produkowany przez firmę Santhera. Wśród zgłoszonych AEs odnotowano 20 poważnych zdarzeń niepożądanych (15 SAEs dla dawki 450/900 mg/d oraz 4 SAEs dla dawki 1350/2250 mg/d) oraz 60 non-SAEs (51 dla dawki 450/900 mg/d oraz 7 dla dawki 1350/2250 mg/d). Ponadto, zgodnie z informacjami przedstawionymi w opracowaniu EMA 2015 do końca kwietnia 2013 roku dla preparatu Catena raportowano 118 zdarzeń niepożądanych (w tym 28 poważnych) na terenie Kanady.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały zdarzenia żołądkowo-jelitowe takie jak: nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha.

Odnotowano również jeden przypadek zgonu: 21-letni pacjent z ataksją Freidreicha i epizodami padaczki w przeszłości, u którego wystąpił atak padaczkowy w trakcie pływania w jeziorze i utonął.

Wśród poważnych zdarzeń niepożądanych odnotowano: stan zapalny (obrzęk stóp), medycznie istotną hiperkaliemią, wysypkę, świąd i obrzęk twarzy, migotanie przedsionków prowadzące do hospitalizacji, epizody manii prowadzące do hospitalizacji, zastoinowa niewydolność serca, upadki, duszność i wymioty prowadzące do hospitalizacji, podwyższony poziom enzymów wątrobowych.

## 9. DYSKUSJA

### 9.1. Ograniczenia

W ocenie ograniczeń analizy efektywności klinicznej należy, zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, uwzględnić cechy samej analizy (przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia badań) oraz jakość dostępnych danych wyjściowych, a także zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego (opisanego w APD).

Dziedziczna neuropatia wzrokowa Lebera jest chorobą rzadką, co implikuje trudności w przeprowadzeniu randomizowanego badania klinicznego z odpowiednią mocą statystyczną. W badaniu *RHODOS* opisano problemy z rekrutacją pacjentów ze względu na znaczące problemy ze zdiagnozowaniem LHON oraz trudności w wyborze adekwatnych punktów końcowych ze względu na brak szczegółowego opisu naturalnego przebiegu choroby.

Wśród ograniczeń badania *RHODOS* opisano również fakt korzystania przez pacjentów z dostępnych na rynku suplementów diety oraz niezarejestrowanych leków, 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 znaczącą redukcję mocy statystycznej ze względu na małą wielkość próby.

W badaniu *RHODOS* poza populacją mITT analizowano również wyniki dla sub-populacji pacjentów, m.in. z rozbieżnością z ostrości wzroku wynoszącą >1,0 logMAR pomiędzy oczami w ocenie wyjściowej. Jest to przypuszczalnie populacja pacjentów w mniej zaawansowanym stadium choroby – w jednym oku objawy choroby są już widoczne, natomiast w drugim oku dopiero rozpoczyna się utrata wzroku. Autorzy badania argumentują, że to jest przypuszczalnie populacja pacjentów, która uzyska największą korzyść ze stosowania idebenonu. Wyniki uzyskane dla tej populacji należy interpretować z ostrożnością ponieważ obejmuje jedynie 30 pacjentów (35% wszystkich pacjentów włączonych do badania).

Wyniki analiz *post-hoc* powinny być interpretowane z ostrożnością jako że charakteryzują się one niższą wiarygodnością. Analizy takie są obciążone błędem pierwszego rodzaju i w przypadku sformułowania wystarczająco dużej liczby podgrup możemy niemalże z pewnością oczekiwać, że w kilku z nich otrzymane wyniki będą miały zupełnie nieprawdziwy, przypadkowy charakter. Analizy *post-hoc*, w podgrupach chorych należy interpretować zbiorczo i ewentualnie wnioskować o heterogenicznym lub homogennym wyniku otrzymanym we wszystkich zdefiniowanych podgrupach. W przypadku różnic między grupami należy wnioskować o poszczególnych grupach z ostrożnością, mając na uwadze jej liczebność i potrzebę weryfikacji obserwacji w osobnym, dedykowanym badaniu klinicznym [1].

Potencjalne czynniki zakłócające, które mogą mieć wpływ na wyniki uzyskane w badaniu *RHODOS* (w całej populacji osób z LHON leczonych idebenonem) to: naturalna historia choroby, prawdopodobieństwo spontanicznej poprawy w zakresie przywrócenia ostrości wzroku oraz potencjalny wpływ różnic pomiędzy pacjentami w ocenie/charakterystyce wyjściowej (np. palenie papierosów, mutacja w genomie mitochondrialnym, czas trwania choroby).

Zgodnie z danymi literaturowymi częstość występowania spontanicznego przywrócenia wzroku u chorych z LHON zależy od mutacji mitochondrialnej. Najczęściej występująca w Europie mutacja G11778A jest związana z najmniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia spontanicznej poprawy (4-23%). Najczęściej do spontanicznej poprawy w ostrości wzroku dochodzi u chorych z mutacją w pozycji T14484C (37-71%). Zatem część obserwowanego efektu leczenia prawdopodobnie można przypisać spontanicznej poprawie w ostrości wzroku. Więcej informacji na temat częstości spontanicznej poprawy choroby przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego dla preparatu Raxone® [16].



Do badania *RHODOS-OFU* włączono tylko część pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniu *RHODOS*, co może mieć wpływ na uzyskane wyniki poprzez zakłócenie równowagi czynników zakłócających zapewnionej w badaniu podstawowym dzięki losowemu przydziałowi pacjentów do porównywanych grup terapeutycznych.

W badaniu *RHODOS-OFU* zaobserwowano stopniową poprawę w całej analizowanej populacji pacjentów – zarówno leczonych idebenonem, jak i otrzymujących placebo w badaniu *RHODOS*. Ten efekt można częściowo przypisać zdolności pacjentów do wykorzystania widzenia peryferyjnego (adaptacyjna zmiana), redukcji w wielkości próby (jedynie 58 pacjentów z 85 biorących udział w badaniu *RHODOS* włączono do badania *RHODOS-OFU*) oraz korzystania przez chorych z idebenonu dostępnego pozarejestryjnie (5 pacjentów).

W celu uzupełnienia danych pochodzących z badania RCT autorzy niniejszego raportu zdecydowali o przedstawieniu danych uzyskanych w badaniach retrospektywnych z grupą kontrolną lub bez oraz typu *case report*. Należy mieć na uwadze, że są to badania charakteryzujące się niższą wiarygodnością niż badanie RCT jednakże dostarczają istotne dane o skuteczności praktycznej. Przedstawione w nich dane należy interpretować z ostrożnością.

Ze względu na brak zaślepienia i grupy kontrolnej w EAP możliwe jest przeszacowanie/wypaczenie wyników.

Dane z *CRS* pochodzące z kart leczenia pacjentów – mogły występować różnice w sposobie oceniania odpowiedzi chorych, ponadto ograniczeniem jest retrospektywne zaprojektowanie badania.

W większości badań nierandomizowanych włączonych do niniejszego raportu dawka idebenonu była zdecydowanie niższa niż rekomendowana w ChPL Raxone® 900 mg na dobę (dd: 90 do 900 mg). Ponadto w kilku badaniach poza idebenonem pacjenci otrzymywali także: wit. B2 (*Mashima 2000, Barnils 2007*), wit. B12 (*Carelli 1998b*), wit. C (*Mashima 2000, Barnils 2007, Cheng 2014*), unopronon izopropylu (*Mashima 2000*), metyloprednizon (*Barnils 2007, Sabet-Peyman 2012, Cheng 2014*) lub koenzym Q10 (*Sabet-Peyman 2012, Cheng 2014*). Zatem istnieje ryzyko, że nie cały efekt leczenia może zostać przypisany działaniu idebenonu. Jednakże ze względu na fakt, iż LHON jest chorobą sierocą, w celu zaprezentowania wszystkich danych odnoszących się do skuteczności idebenonu w leczeniu LHON zdecydowano o rozszerzeniu kryteriów włączenia o interwencje obejmujące idebenon w dawce innej niż rekomendowana oraz w skojarzeniu z innymi preparatami.

W jednej publikacji analizowano pacjenta w wieku 10 lat (*Mashima 1992*), ponieważ wczesny wiek wystąpienia objawów choroby jest jednym z czynników prognozujących łagodny przebieg choroby i większe prawdopodobieństwo wystąpienia poprawy wyniki uzyskane z tego badania powinny być analizowane z ostrożnością.

## 9.2. Ograniczenia wyników

Różnice w wynikach badania *RHODOS* uzyskane dla całej populacji mITT oraz populacji mITT po wyłączeniu z analizy pacjenta 23 (u którego wystąpiło przywrócenie zdolności widzenia w okresie poprzedzających rozpoczęcie badania) wskazują na fakt, że możliwość wystąpienia spontanicznej poprawy w ostrości wzroku u pacjentów włączonych do badania jest dużym czynnikiem zakłócającym i dużym stopniu wpływa na uzyskane wyniki.

W opracowaniu *EMA 2013* przedstawiono informacje o analizie przebiegu przywrócenia widzenia u wszystkich pacjentów, u których w badaniu *RHODOS* odnotowano znaczącą poprawę w ostrości wzroku (N=6). We wszystkich przypadkach poprawa przebiegała powoli w przeciwieństwie do szybkiej i gwałtownej poprawy odnotowanej u pacjenta 23.

W badaniach stosowano różne definicje uzyskania odpowiedzi na leczenie:

- w badaniu *RHODOS* – poprawę o przynajmniej 0,2 logMAR w ostrości widzenia w porównaniu do *baseline*;

- w badaniu *Mashima 2000* poprawę o przynajmniej 0,3 logMAR w ostrości widzenia w porównaniu do *baseline*;
- w EAP, CRS w porównaniu do *nadir*.

Należy mieć na uwadze powyższe różnice w definiowaniu punktów końcowych w ocenie skuteczności idebenonu.

Wyniki dla niektórych analizowanych punktów końcowych przedstawiono w publikacji skrótowo w formie opisowej, dla niektórych punktów końcowych wyniki przedstawiono w postaci uniemożliwiającej przeprowadzenie własnych obliczeń przez Autorów raportu, część wyników zaczerpnięto z opracowań przygotowanych przez EMA.

### 9.3. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji (przeprowadzonego do dn. 17 sierpnia 2016 r.) dla Raxone® nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, jednostki chorobowej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania.

Nie wprowadzono również ograniczeń dotyczących rodzaju publikacji, aby umożliwić identyfikację badań wtórnych oraz badań obserwacyjnych zawierających dodatkowe informacje z zakresu efektywności praktycznej oraz bezpieczeństwa w długim okresie czasu. Wyszukiwanie prowadzono w bazach: *MedLine*, *EMBASE*, *Cochrane Library* oraz *CRD*. W celu odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych przeszukano rejestr badań klinicznych ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)).

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego spełniającego kryteria włączenia do przeglądu.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne z podwójnym zaślepieniem, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo idebenonu w porównaniu z placebo u chorych z dziedziczną neuropatią wzrokową Lebera (LHON) - *RHODOS*. Odnaleziono również badanie *RHODOS-OFU*, w którym zamieszczono wyniki z nieinterwencyjnej obserwacji pacjentów biorących udział w badaniu *RHODOS* przez 108 tygodni od zakończenia badania (łącznie okres obserwacji pacjentów wynosił 132 tygodni).

Ponadto, w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono dwie publikacje przygotowane przez Europejską Agencję Leków (z 2013 i 2015 roku) w której przedstawiono m.in. wyniki uzyskane przez pacjentów włączonych do Programu Rozszerzonego Dostępu (EAP) w ramach którego pacjenci z krajów europejskich byli leczeni idebenonem. W opracowaniu *EMA 2015* przedstawiono również historyczne dane odnoszące się do zdolności widzenia osób z LHON, którzy byli leczeni idebenonem lub nie otrzymywali leczenia aktywnego (*case record study*, CRS).

Firma Zlecająca dostarczyła również dwa postery konferencyjne (*Metz et al. 2014*, *Hasham et al. 2016*) w których zamieszczono dane m.in. uzyskane przez pacjentów włączonych do Programu Rozszerzonego Dostępu (EAP).

Zidentyfikowane zostały również 3 badania retrospektywne (w tym 2 badania z grupą kontrolną) oraz 9 publikacji opisujących serie przypadków lub pojedyncze przypadki chorych z LHON leczonych idebenonem (część badań została opisana w publikacjach *EMA 2013* i *EMA 2015*).

Dodatkowo, w poszerzonej analizie bezpieczeństwa uwzględniono opisane w opracowaniach *EMA 2013* i *EMA 2015* badania analizujące skuteczność i bezpieczeństwo idebenonu w populacji chorych z ataksją Fredreicha (3 RCTs: *NICOSIA*, *IONIA*, *MICONOS* oraz faza *extension* badania *IONIA*) oraz dane post-marketingowe dla preparatów zawierających idebenon (*Mnesis*, *Catena*) stosowanych we wskazaniach innych niż LHON.

## 9.4. Wybór komparatora

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [2, 3] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych Wytyczne oceny technologii medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podjmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [1]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [2, 3].

**W oparciu o dane pochodzące z analizy problemu decyzyjnego przygotowanego dla idebenonu (Raxone®), właściwym komparatorem dla niniejszego preparatu jest brak aktywnego leczenia (lub placebo w badaniach klinicznych).**

## 9.5. Wiarygodność zewnętrzna

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Raxone® jest wskazany w leczeniu młodzieży i dorosłych z dziedziczną neuropatią nerwu wzrokowego Lebera (LHON).

Charakterystyka demograficzna pacjentów włączonych do badania *RHODOS* odzwierciedla populację osób z LHON pod względem wieku, proporcji płci i mutacji mitochondrialnych związanych z LHON (trzy mutacje podstawowe, które rozważane były w badaniu *RHODOS* występują u ok. 97% osób z LHON).

Ponadto, w analizie efektywności klinicznej uwzględniono badania retrospektywne oraz opisy przypadków, które charakteryzują się niższą wiarygodnością wewnętrzną ze względu na zastosowaną metodykę zebrania i analizy danych, jednakże stanowią źródło danych o efektywności praktycznej analizowanego preparatu.

Wielkość próby analizowana w badaniu RCT wyniosła 85 pacjentów, ponadto w badaniach nierandomizowanych analizowano łącznie 401 chorych (w tym 254 pacjentów otrzymywało leczenie aktywne - idebenon). Biorąc pod uwagę, iż LHON jest chorobą sierocą (oszacowana populacja osób z LHON w Polsce wynosi: 936 pacjentów) jest to wystarczająco duża próba aby odnieść uzyskane wyniki do populacji generalnej.

Stosowana interwencja – idebenon w dawce 900 mg/dobę jest dawką możliwą do stosowania w praktyce klinicznej jak pokazały wyniki EAP.

W badaniach nierandomizowanych poza EAP, stosowano różne dawki idebenonu (90-900 mg/d), zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z innymi preparatami (witamina B2, B12, C; unoproston izopropylu, metyprednizon lub koenzym Q10). Rozszerzenie kryteriów włączenia do analizy badań, w których dawka idebenonu była niezgodna z rekomendowaną w ChPL była spowodowana chęcią przedstawienia wszystkich danych odnoszących się do skuteczności idebenonu w leczeniu LHON - choroby sieroczej, która z definicji dotyczy populacji o ograniczonej wielkości.

Czas trwania leczenia w badaniu RHODOS wyniósł 24 tygodnie, ponadto pacjenci zostali poddani ocenie w 132 tygodniu od włączenia do badania w ramach RHODOS-OFU. Chorzy otrzymywali idebenon w ramach EAP przez przynajmniej 1 rok (średni czas trwania leczenia wyniósł 15,4 miesiący). W CRS analizowano ostrość wzroku pacjentów leczonych idebenonem przez średnio 1,5 roku; czas aktywnego leczenia w badaniach retrospektywnych wyniósł: przynajmniej rok (Mashima 2000, Carelli 2011) lub 2 lata (Orssaud 2012).

**Podsumowując, przeprowadzona analiza efektywności klinicznej dla preparatu Raxone® zawierającego idebenon jest zgodna z założeniami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego.**

## 9.6. Wiarygodność wewnętrzna

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych badanie RHODOS jest poprawnie zaprojektowaną próbą kliniczną z randomizacją zapewniającą równowagę czynników zakłócających w porównywanych grupach (podtyp IIA zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych). W badaniu przedstawiono szczegółowy opis randomizacji pacjentów do poszczególnych grup terapeutycznych oraz zastosowano podwójne zaślepienie próby (*double blind*); w odniesieniu do personelu medycznego jak i w odniesieniu do pacjentów biorących udział w badaniu. Zastosowana metodyka badania pozwała na redukcję lub uniknięcie błędu selekcji (*selection bias*) związanego z doбором chorych do porównywalnych grup, błędu przeprowadzenia (*performance bias*) oraz błędu pomiaru (*detection bias*). Badanie zostało ocenione na 5 punktów w skali Jadad, co oznacza, że charakteryzuje się wysoką wiarygodnością wewnętrzną.

W badaniu RHODOS w analizie skuteczności uwzględniono 83 pacjentów (z 85 pacjentów poddanych procesowi randomizacji, 3 chorych wyłączono z nieprawidłowości w ocenie ostrości wzroku), zatem analiza ITT nie została zachowana. Wyłączenie 3 pacjentów z analizy może powodować wystąpienie błędu utraty (*attrition bias*), ze względu na możliwe zmiany w charakterystyce pacjentów uwzględnionych w analizie w porównaniu do pacjentów poddanych procesowi randomizacji. W ocenie bezpieczeństwa zachowano regułę ITT.

EAP to prospektywne badanie interwencyjne bez grupy kontrolnej, do którego włączono pacjentów z LHON na prośbę lekarza prowadzącego leczenie. Wyniki dla EAP przedstawione zostały na podstawie danych zamieszczonych w opracowaniu EMA 2015 oraz posterach konferencyjnych, stąd ocena ich wiarygodności może być niepełna.

Ponadto, włączone do analizy badania retrospektywne i opisy przypadków charakteryzują się niższą niż badania prospektywne wiarygodnością wewnętrzną. W badaniach retrospektywnych istnieje większe ryzyko pominięcia istotnych informacji. Pacjenci nie są włączani losowo do grup, co może skutkować różnicami w charakterystyce demograficznej i klinicznej pomiędzy porównywanymi grupami. Taka metodyka badania nie zapewnia równomiernego rozmieszczenia potencjalnych czynników zakłócających i rokowniczych. Opisy przypadków przedstawiają dokumentację medyczną leczenia poszczególnych pacjentów, nie stanowią zatem reprezentatywnej próby dla całej populacji chorych – są dokumentacją skuteczności lub nieskuteczności danego leczenia dostarczając również dodatkowych informacji o praktyce klinicznej i bezpieczeństwie terapii.

## 10. WNIOSKI

Wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu *RHODOS* były nieistotne statystycznie ( $p=0,291$ ) i klinicznie (3 litery na tablicy ETDRS). Podobnie w odniesieniu do drugorzędowego punktu końcowego – najlepszej ostrości wzroku – nie uzyskano istotności statystycznej ani klinicznej (6 liter,  $p=0,078$ ) pomimo widocznego trendu w kierunku pozytywnego efektu idebenonu. Istotną korzyść ze stosowania idebenonu stwierdzono w subpopulacji pacjentów których leczenie idebenonem rozpoczęto w ciągu roku od wystąpienia objawów LHON, niezależnie od mutacji mitochondrialnej. Jednakże jest to bardzo niewielka próba (28 pacjentów, w tym 19 pacjentów otrzymujących idebenon), zatem uzyskane wyniki powinny być traktowane z dużą ostrożnością. Ze względu na znacznie ograniczoną wielkość próby nie można wykluczyć, że uzyskana różnica jest efektem spontanicznej regresji choroby lub zmian adaptacyjnych u pacjentów.

Badania retrospektywne i opisy przypadków wskazują w większości przypadków na korzystny efekt idebenonu w leczeniu pacjentów LHON, szczególnie w populacji pacjentów, u których rozpoczęcie leczenia nastąpiło szybko (w czasie krótszym niż rok) po wystąpieniu objawów choroby.

### Bezpieczeństwo

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w badaniu *RHODOS* była niska i zbliżona pomiędzy analizowanymi grupami. Do najczęstszych AEs występujących w grupie chorych przyjmujących idebenon należą: zapalenie nosogardzieli, ból głowy i kaszel.

Zapalenie nosogardzieli, kaszel, biegunka i bóle pleców to zgodnie z ChPL Raxone® najczęściej występujące zdarzenia niepożądane.

W badaniach analizujących skuteczność i bezpieczeństwo idebenonu dla wskazań innych niż LHON raportowano najczęściej: ból głowy, zapalenie nosogardzieli, biegunka, nudności, infekcje górnych dróg oddechowych, ból pleców i wymioty. Łagodna lub umiarkowana biegunka była jedynym częstym zdarzeniem niepożądanym związanym ze stosowaniem idebenonu. Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych u chorych przyjmujących idebenon była niska, ponadto żadne SAE nie zostało uznane za związane z przyjmowanym leczeniem.

W oparciu o dostępne dane można uznać lek Raxone® za bezpieczny i dobrze tolerowany.

## 11. ZAŁĄCZNIKI

### 11.1. Strategia wyszukiwania

**Tabela 33. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"idebenone" [Supplementary Concept]	303
2.	"idebenone"	464
3	Raxone	2
4	2 (10 hydroxydecyl) 5, 6 dimethoxy 3 methyl 1, 4 benzoquinone	30
5	2, 3 dimethoxy 5 methyl 6 (10 hydroxydecyl) 1, 4 benzoquinone	30
6	6 (10 hydroxydecyl) 2, 3 dimethoxy 5 methyl 1, 4 benzoquinone	20
7	avan	279
8	cv 2619	464
9	cv-2619	464
10	mnesis	2
11	qsa 10	13
12	snt mc17	1
13	noben	551
14	hydroxydecyl ubiquinone	464
15	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14	841
16	"Optic Atrophy, Hereditary, Leber"[Mesh]	756
17	"Optic Atrophy, Hereditary, Leber"	756
18	Leber's hereditary optic atrophy	978
19	Leber Hereditary Optic Atrophy	822
20	Leber Hereditary Optic Neuropathy	995
21	Leber Optic Atrophy	840

<b>Lp.</b>	<b>Słowa kluczowe</b>	<b>Wyniki wyszukiwania</b>
22	Optic Atrophy, Leber	840
23	Leber Optic Atrophy and Dystonia	822
24	Leber's Disease	1925
25	Disease Leber's	731
26	Diseases, Leber's	1170
27	Leber Disease	1870
28	Leber's Diseases	1170
29	Lebers Disease	827
30	Leber's Hereditary Optic Neuropathy	1313
31	Leber's Optic Atrophy	1073
32	Leber's Optic Neuropathy	1338
33	Leber Optic Neuropathy	1004
34	Lebers Optic Neuropathy	828
35	Neuropathy, Leber's Optic	1338
36	Optic Neuropathy, Leber's	1338
37	Optic Atrophy, Leber Type	824
38	Optic Atrophy, Leber, Hereditary	822
39	Hereditary Optic Neuroretinopathy	849
40	Hereditary Optic Neuroretinopathies	822
41	Neuroretinopathies, Hereditary Optic	822
42	Neuroretinopathy, Hereditary Optic	849
43	Optic Neuroretinopathies, Hereditary	822
44	Optic Neuroretinopathy, Hereditary	849
45	Leber's Hereditary Optic Atrophy	978
46	Leber optic nerve atrophy	985

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
47	LHON	800
48	16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40 OR 41 OR 42 OR 43 OR 44 OR 45 OR 46 OR 47	3153
49	#15 AND #48	36

Data wyszukiwania: 17.08.2016

**Tabela 34. Strategia wyszukiwania w bazie Embase**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	idebenone/exp	1181
2.	"idebenone"	1217
3	Raxone	13
4	2 (10 hydroxydecyl) 5, 6 dimethoxy 3 methyl 1, 4 benzoquinone	37
5	2, 3 dimethoxy 5 methyl 6 (10 hydroxydecyl) 1, 4 benzoquinone	37
6	6 (10 hydroxydecyl) 2, 3 dimethoxy 5 methyl 1, 4 benzoquinone	37
7	avan	645
8	cv 2619	85
9	cv-2619	79
10	mnesis	18
11	qsa 10	73
12	snt mc17	10
13	noben	191
14	hydroxydecyl ubiquinone	11
15	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14	2100
16	Optic Atrophy, Hereditary, Leber/	1043
17	"Optic Atrophy, Hereditary, Leber"	1266
18	Leber's hereditary optic atrophy	12
19	Leber Hereditary Optic Atrophy	1043



Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
20	Leber Hereditary Optic Neuropathy	1966
21	Leber Optic Atrophy	1166
22	Optic Atrophy, Leber	1166
23	Leber Optic Atrophy and Dystonia	32
24	Leber's Disease	18
25	Disease Leber's	18
26	Diseases, Leber's	6
27	Leber Disease	4329
28	Leber's Diseases	6
29	Lebers Disease	18
30	Leber's Hereditary Optic Neuropathy	16
31	Leber's Optic Atrophy	13
32	Leber's Optic Neuropathy	16
33	Leber Optic Neuropathy	2004
34	Lebers Optic Neuropathy	16
35	Neuropathy, Leber's Optic	16
36	Optic Neuropathy, Leber's	16
37	Optic Atrophy, Leber Type	107
38	Optic Atrophy, Leber, Hereditary	1043
39	Hereditary Optic Neuroretinopathy	36
40	Hereditary Optic Neuroretinopathies	0
41	Neuroretinopathies, Hereditary Optic	0
42	Neuroretinopathy, Hereditary Optic	36
43	Optic Neuroretinopathies, Hereditary	0
44	Optic Neuroretinopathy, Hereditary	36

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
45	Leber's Hereditary Optic Atrophy	12
46	Leber optic nerve atrophy	610
47	LHON	1005
48	16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40 OR 41 OR 42 OR 43 OR 44 OR 45 OR 46 OR 47	5100
49	#15 AND #48	138

Data wyszukiwania: 17.08.2016

**Tabela 35. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	idebenone	86
2.	Raxone	2
3	2 (10 hydroxydecyl) 5, 6 dimethoxy 3 methyl 1, 4 benzoquinone	0
4	2, 3 dimethoxy 5 methyl 6 (10 hydroxydecyl) 1, 4 benzoquinone	0
5	6 (10 hydroxydecyl) 2, 3 dimethoxy 5 methyl 1, 4 benzoquinone	0
6	avan	2
7	cv 2619	4
8	cv-2619	4
9	mnesis	0
10	qsa 10	0
11	snt mc17	8
12	noben	0
13	hydroxydecyl ubiquinone	0
14	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13	91
15	Optic Atrophy, Hereditary, Leber/MeSH	11
16	"Optic Atrophy, Hereditary, Leber"	12
17	Leber's hereditary optic atrophy	7

<b>Lp.</b>	<b>Słowa kluczowe</b>	<b>Wyniki wyszukiwania</b>
18	Leber Hereditary Optic Atrophy	12
19	Leber Hereditary Optic Neuropathy	17
20	Leber Optic Atrophy	12
21	Optic Atrophy, Leber	12
22	Leber Optic Atrophy and Dystonia	0
23	Leber's Disease	7
24	Disease Leber's	7
25	Diseases, Leber's	7
26	Leber Disease	16
27	Leber's Diseases	7
28	Lebers Disease	0
29	Leber's Hereditary Optic Neuropathy	11
30	Leber's Optic Atrophy	7
31	Leber's Optic Neuropathy	11
32	Leber Optic Neuropathy	17
33	Lebers Optic Neuropathy	0
34	Neuropathy, Leber's Optic	11
35	Optic Neuropathy, Leber's	11
36	Optic Atrophy, Leber Type	0
37	Optic Atrophy, Leber, Hereditary	12
38	Hereditary Optic Neuroretinopathy	0
39	Hereditary Optic Neuroretinopathies	0
40	Neuroretinopathies, Hereditary Optic	0
41	Neuroretinopathy, Hereditary Optic	0
42	Optic Neuroretinopathies, Hereditary	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
43	Optic Neuroretinopathy, Hereditary	0
44	Leber's Hereditary Optic Atrophy	7
45	Leber optic nerve atrophy	3
46	LHON	13
47	15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40 OR 41 OR 42 OR 43 OR 44 OR 45 OR 46	22
48	#14 AND #47	12

Data wyszukiwania: 17.08.2016

**Tabela 36. Strategia wyszukiwania w bazie CRD**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	idebenone	16
2.	Raxone	1
3	2 (10 hydroxydecyl) 5, 6 dimethoxy 3 methyl 1, 4 benzoquinone	0
4	2, 3 dimethoxy 5 methyl 6 (10 hydroxydecyl) 1, 4 benzoquinone	0
5	6 (10 hydroxydecyl) 2, 3 dimethoxy 5 methyl 1, 4 benzoquinone	0
6	avan	1
7	cv 2619	0
8	cv-2619	0
9	mnesis	0
10	qsa 10	0
11	snt mc17	1
12	noben	1
13	hydroxydecyl ubiquinone	0
14	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13	18
15	Optic Atrophy, Hereditary, Leber/MeSH	4
16	"Optic Atrophy, Hereditary, Leber"	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
17	Leber's hereditary optic atrophy	0
18	Leber Hereditary Optic Atrophy	0
19	Leber Hereditary Optic Neuropathy	2
20	Leber Optic Atrophy	0
21	Optic Atrophy, Leber	0
22	Leber Optic Atrophy and Dystonia	0
23	Leber's Disease	0
24	Disease Leber's	0
25	Diseases, Leber's	0
26	Leber Disease	0
27	Leber's Diseases	0
28	Lebers Disease	0
29	Leber's Hereditary Optic Neuropathy	0
30	Leber's Optic Atrophy	0
31	Leber's Optic Neuropathy	0
32	Leber Optic Neuropathy	0
33	Lebers Optic Neuropathy	0
34	Neuropathy, Leber's Optic	0
35	Optic Neuropathy, Leber's	0
36	Optic Atrophy, Leber Type	0
37	Optic Atrophy, Leber, Hereditary	0
38	Hereditary Optic Neuroretinopathy	0
39	Hereditary Optic Neuroretinopathies	0
40	Neuroretinopathies, Hereditary Optic	0
41	Neuroretinopathy, Hereditary Optic	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
42	Optic Neuroretinopathies, Hereditary	0
43	Optic Neuroretinopathy, Hereditary	0
44	Leber's Hereditary Optic Atrophy	0
45	Leber optic nerve atrophy	0
46	LHON	3
47	15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40 OR 41 OR 42 OR 43 OR 44 OR 45 OR 46	5
48	#14 AND #47	3

Data wyszukiwania: 17.08.2016

## 11.2. Ocena w skali Jadad

**Tabela 37. Opis skali Jadad**

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	+1/0
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1/0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1/0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1/0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	+1/0
<b>MAX</b>	<b>5</b>

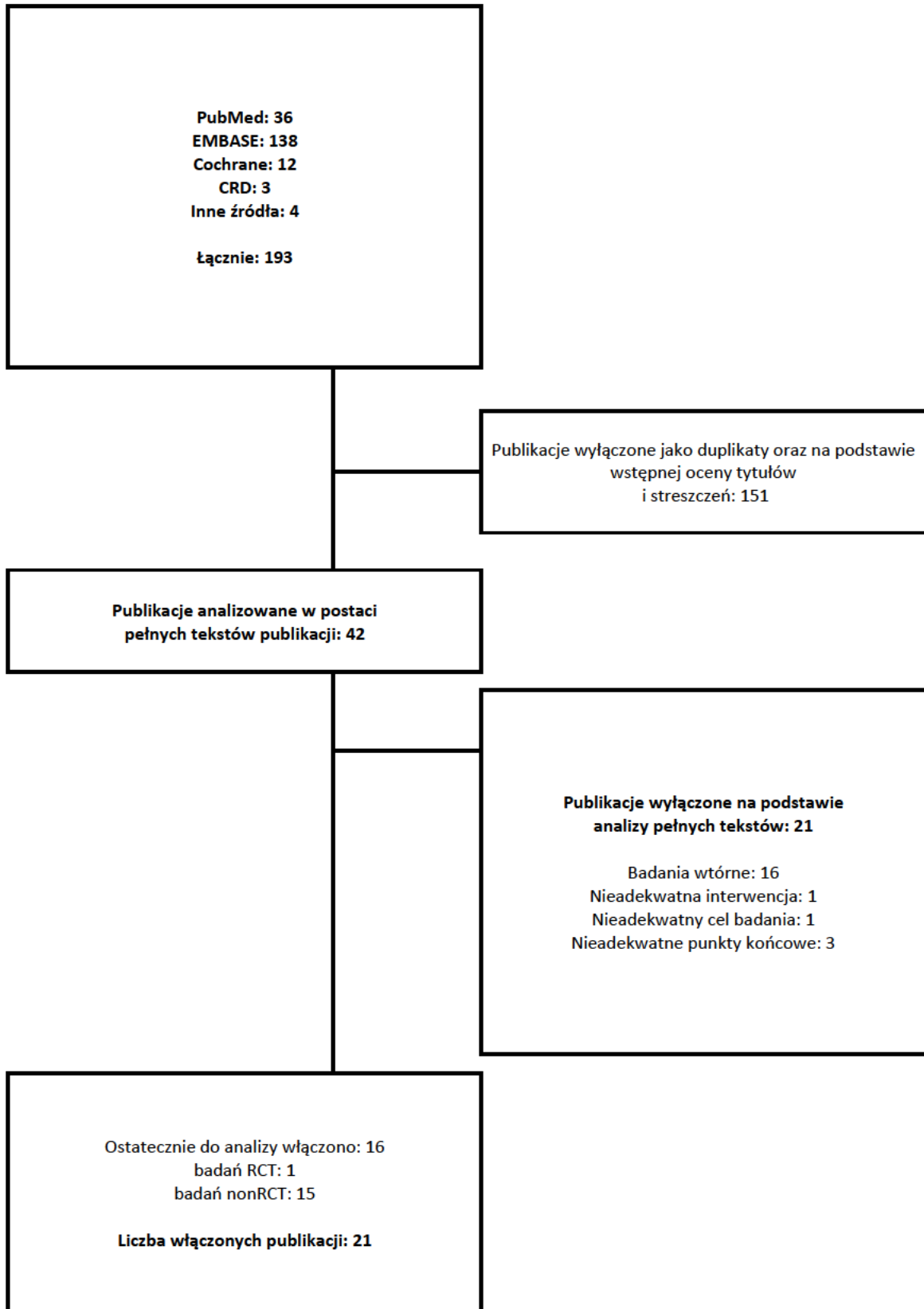
**Tabela 38. Ocena w skali Jadad (RHODOS)**

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1

Pytanie	Liczba punktów
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
<b>WYNIK</b>	<b>5</b>

### 11.3. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA)





## 11.4. Formularze ekstrakcji danych

### 11.4.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie:..... Wynik oceny w skali Jadad:..... Podtyp AOTM:.....		
Populacja	Interwencja	Punkty końcowe

Parametry (wyjściowo)	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna
-----------------------	---------------------	-----------------	---------------------	-----------------

---



---

### 11.4.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

Publikacje:

---

**11.4.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)**

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):.....  
 Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

**11.4.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)**

Badanie	Okres obserwacji	Oceniana interwencja			Komparator			Istotność statystyczna różnicy (p)
		N	n	%	N	n	%	

**11.4.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)**

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):.....  
 Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

### 11.4.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):.....  
Data:.....

Badanie	Okres obserwacji	Grupy (interwencja)	N	Wyjściowa	Końcowa	Zmiana	Istotność statystyczna na różnicę zmian między grupami (p)
				wartość parametru	wartość parametru	względem wartości wyjściowej	
				średnia/mediana	średnia/mediana	średnia/mediana	
				(SD/Ci/IQR)	(SD/Ci/IQR)	(SD/Ci/IQR)	
				[jednostka: ...]	[jednostka: ...]	[jednostka: ...]	

---



---



---

## 12. Piśmiennictwo

### 12.1. LHON – naturalny przebieg choroby

1. Mascialino B, Leinonen M, Meier T. Meta-analysis of the prevalence of Leber hereditary optic neuropathy mtDNA mutations in Europe. *Eur J Ophthalmol* 2012;22(3):461-465.
2. Tońska K, Kodroń A, Bartnik E. Genotype-phenotype correlations in Leber hereditary optic neuropathy. *Biochimica et Biophysica Acta* 2010;1797: 1119-1123.
3. Korkiamaki P, Kervinen M, Karjalainen K et al. Prevalence of the primary LHON mutations in Northern Finland associated with bilateral optic atrophy and tobacco-alcohol amblyopia. *Acta Ophthalmol* 2013;91: 630-634.
4. Yu-Wai-Man P, Votruba M, Moore AT, Chinnery PF. Treatment strategies for inherited optic neuropathies: past, present and future. *Eye* 2014; 28: 521-537.
5. Kirkman MA, Korstein A, Leonhardt M et al. Quality of life in patients with Leber hereditary optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:3112–3115.
6. <http://okulistyka.mp.pl/chorobyoczu/neurookulistykaizez/82740,dziedziczna-neuropatia-nerwow-wzrokowych-lebera> dostęp w dn. 24.05.2016
7. Spotkanie Advisory Board, Raxone w leczeniu dziedzicznej neuropatii nerwu wzrokowego Lebera (LHON), Warszawa, 27.04.2016
8. Meyerson C, Van Stavern G, McClelland C. Leber hereditary optic neuropathy: current perspectives. *Clinical Ophthalmology* 2015;9:1165-1176.
9. <http://www.lhonsociety.org/about-lhon> dostęp w dn. 24.05.2016 r.

### 12.2. Metodyka

10. Projekt programu lekowego „Leczenie dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON) (ICD-10 H 47.22)”
11. Charakterystyka produktu leczniczego Raxone®.
12. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
13. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
14. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388).
15. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Chichester (UK): John Wiley & Sons, March 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org), 2011.
16. Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Raxone® (idebenon) w dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON). Instytut Arcana, sierpień 2016
17. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *J Clin Epidemiol* 2009; 62 (10): 1006-1012.
18. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *British Medical Journal* 2004; 328: 1490-1494.
19. Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 1996; 17: 1–12.

### 12.3. Badania włączone do analizy głównej

1. Klopstock, T., P. Yu-Wai-Man, K. Dimitriadis, J. Rouleau, S. Heck, M. Bailie, A. Atawan, S. Chattopadhyay, M. Schubert, A. Garip, M. Kernt, D. Petraki, C. Rummey, M. Leinonen, G. Metz, P. G. Griffiths, T. Meier, and P. F. Chinnery. 2011. A randomized placebo-controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain*. 2011 Sep;134:2677-2686. (RHODOS)
2. Klopstock, T., G. Metz, P. Yu-Wai-Man, B. Buchner, C. Gallenmuller, M. Bailie, N. Nwali, P. G. Griffiths, L. B. von, L. Reznicek, J. Rouleau, N. Coppard, T. Meier, and P. F. Chinnery. 2013. Persistence of the treatment effect of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain*. 2013 Feb;136:e230. (RHODOS-OFU)
3. Chinnery, P. F. and F. Sci. 2010. Results of a 6-months randomized, placebo-controlled trial (RHODOS) with idebenone (CatenaVR ) in leber's hereditary optic neuropathy (LHON). *Ann. Neurol.* 68:S2.(abstract konferencyjny do RHODOS)
4. Chinnery, P. F., K. Dimitriadis, J. Rouleau, P. Yu-Wai-Man, S. Heck, A. Atawan, S. Chattopadhyay, M. Bailie, M. Schubert, C. Rummey, G. Metz, M. Leinonen, P. G. Griffiths, W. T. Andrews, T. Meier, and T. Klopstock. 2011. Idebenone in Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON): RHODOS study results. *Can. J. Neurol. Sci.* 38:S26-S27. (abstract konferencyjny do RHODOS)
5. Klopstock, T., G. Metz, M. P. Yu-Wai, B. Buchner, C. Gallenmuller, M. Bailie, N. Nwali, P. G. Griffiths, G. Rudolph, K. Kortum, J. Rouleau, N. Coppard, T. Meier, and P. F. Chinnery. 2013. Early start of treatment favours beneficial effect of idebenone in leber hereditary optic neuropathy. *Neuro ophthalmology* 37:7. (abstract konferencyjny do RHODOS)
6. European Medicines Agency .Assessment report. Raxone. EMA/191284/2013
7. European Medicines Agency .Assessment report. Raxone. EMA/480039/2015
8. Metz G., Gallenmüller C., Coppard N., Meier T., Klopstock T, on behalf of the physicians participating in the Raxone® Expanded Access Program (EAP) Clinical Experience with Idebenone (Raxone®) in the Treatment of Patients with Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON). Poster konferencyjny. ARVO annual congress, 2014.
9. Hasham S., Metz G., Catarino C., Klopstock T. Treatment of visual impairment in patients with Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON) using idebenone (Raxone®). Poster konferencyjny. ARVO annual congress, 2016.
10. Barnils, N., E. Mesa, S. Munoz, A. Ferrer-Artola, and J. Arruga. 2007. Response to idebenone and multivitamin therapy in Leber's hereditary optic neuropathy. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2007 Jun;82:377-380.
11. Carelli, V., P. Barboni, A. Zacchini, R. Mancini, L. Monari, S. Cevoli, R. Liguori, M. Sensi, E. Lugaresi, and P. Montagna. 1998. Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON) with 14484/ND6 mutation in a North African patient. *J Neurol Sci.* 1998 Oct 8;160:183-188.
12. Carelli, V., M. L. Valentino, R. Liguori, S. Meletti, R. Vetrugno, F. Provini, G. L. Mancardi, F. Bandini, A. Baruzzi, and P. Montagna. 2001. Leber's hereditary optic neuropathy (LHON/11778) with myoclonus: report of two cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001 Dec;71:813-816.
13. Carelli, V., M. C. La, M. L. Valentino, G. Rizzo, M. Carbonelli, A. M. De Negri, F. Sadun, A. Carta, S. Guerriero, F. Simonelli, A. A. Sadun, D. Aggarwal, R. Liguori, P. Avoni, A. Baruzzi, M. Zeviani, P. Montagna, and P. Barboni. 2011. Idebenone treatment in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain.* 2011 Sep;134:e188.
14. Cheng, S. W., C. H. Ko, S. K. Yau, C. Mak, Y. F. Yuen, and C. Y. Lee. 2014. Novel use of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy in Hong Kong. *Hong Kong Med J.* 2014 Oct;20:451-454.
15. Cortelli, P., P. Montagna, G. Pierangeli, R. Lodi, P. Barboni, R. Liguori, V. Carelli, S. Iotti, P. Zaniol, E. Lugaresi, and B. Barbiroli. 1997. Clinical and brain bioenergetics improvement with idebenone in a patient with Leber's hereditary optic neuropathy: a clinical and 31P-MRS study. *J Neurol Sci.* 1997;148:25-31.
16. Jancic, J. 2011. Effectiveness of idebenone therapy in Leber's hereditary optic neuropathy. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 21:S175.
17. Mashima, Y., Y. Hiida, and Y. Oguchi. 1992. Remission of Leber's hereditary optic neuropathy with idebenone. *Lancet.* 1992 Aug 8;340:368-369.
18. Mashima, Y., K. Kigasawa, M. Wakakura, and Y. Oguchi. 2000. Do idebenone and vitamin therapy shorten the time to achieve visual recovery in Leber hereditary optic neuropathy? *J Neuroophthalmol.* 2000 Sep;20:166-170.
19. Orssaud C., Robert M., Roche O., Dufier J. (2012), Visual function improvement after idebenone therapy in Leber hereditary optic neuropathy. *Acta Ophthalmologica*, 90: 0. doi: 10.1111/j.1755-3768.2012.T137.x

20. Orssaud, C., M. Robert, and O. Roche. 2012. Visual function after idebenone therapy discontinuation in leber hereditary optic neuropathy. *Neuro-Ophthalmology* 36:10.
21. Sabet-Peyman, E. J., K. R. Khaderi, and A. A. Sadun. 2012. Is Leber hereditary optic neuropathy treatable? Encouraging results with idebenone in both prospective and retrospective trials and an illustrative case. *J Neuroophthalmol.* 2012;32:54-57.

#### 12.4. Poszerzona ocena bezpieczeństwa

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388).
4. <http://www.ema.europa.eu> [data przeszukiwania bazy: 14-06-2016 r.]
5. <http://www.fda.gov> [data przeszukiwania bazy: 14-06-2016 r.]
6. <http://www.urpl.gov.pl/> [data przeszukiwania bazy:14-06-2016 r.]
7. Charakterystyka produktu leczniczego dla preparatu Raxone®
8. European Medicines Agency .Assessment report. Raxone. EMA/191284/2013
9. European Medicines Agency .Assessment report. Raxone. EMA/480039/2015

#### 12.5. Dyskusja

1. Jakubczyk M & Niewada M. Elementy organizacji i wyników badań klinicznych. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego. Warszawa 2011

#### 12.6. Badania wyłączone z analizy głównej

##### Nieadekwatny cel badania:

1. Yong, H. X., X. Ke, C. X. Xiong, L. Dan, and G. Hong. 2011. MfERG in Chinese patients with Leber's hereditary optic neuropathy. *Doc. Ophthalmol.* 123:47.

##### Nieadekwatne punkty końcowe

2. Frousiakis, S. E., A. E. Pouw, R. Karanjia, and A. A. Sadun. 2014. A female patient with down syndrome and low-penetrance leber's hereditary optic neuropathy. *Case Rep. Ophthalmol.* 5:405-410.(brak wyników dla IDB)
3. Kopishinskaya, S. V., S. N. Svetozarskiy, and A. V. Gustov. 2014. Leber hereditary optic neuropathy. *Sovrem. Tehnol. Med.* 6:148-151.(brak wyników dla IDB)
4. Rudolph, G., K. Dimitriadis, B. B+chner, S. Heck, J. Al-Tamami, F. Seidensticker, C. Rummey, M. Leinonen, T. Meier, and T. Klopstock. 2013. Effects of idebenone on color vision in patients with leber hereditary optic neuropathy. *J. Neuro-Ophthalmol.* 33:30-36.

##### Nieadekwatna interwencja (brak IDB)

5. Yamada, K., Y. Mashima, K. Kigasawa, K. Miyashita, M. Wakakura, and Y. Oguchi. 1997. High incidence of visual recovery among four japanese patients with Leber's hereditary optic neuropathy with the 14484 mutation. *J. Neuro-Ophthalmol.* 17:103-107.

##### Publikacja pogładowa/wtórna

6. Abu-Amero, K. K. 2011. Lebers hereditary optic neuropathy: The mitochondrial connection revisited. *Middle East Afr. J. Ophthalmol.* 18:17-23.

7. Avula, S., S. Parikh, S. Demarest, J. Kurz, and A. Gropman. 2014. Treatment of mitochondrial disorders. *Curr. Treat. Options Neurol.* 16.
8. Carelli, V. 2011. Mitochondrial optic neuropathies: Understanding the pathogenic mechanism and towards a therapy. *Neuro-Ophthalmology* 35:54.
9. Giorgio, V., P. Bernardi, and V. Petronilli. 2010. Mitochondrial function and idebenone: A good therapy for Leber's hereditary optic neuropathy? *Biochim. Biophys. Acta Bioenerg.* 1797:80.
10. Gueven, N. and D. Faldu. 2013. Therapeutic strategies for leber's hereditary optic neuropathy: A current update. *Intractable Rare Dis. Res.* 2:130-135.
11. Gueven, N. and D. Faldu. 2013. Idebenone treatment in Leber's hereditary optic neuropathy: Rationale and efficacy. *Expert Opin. Orphan Drugs* 1:331-339.
12. Karanjia, R. and A. A. Sadun. 2015. Advances in therapeutic strategies for Lebers hereditary optic neuropathy. *Expert Opin. Orphan Drugs* 3:1439-1446.
- Kerr, D. S. 2013. Review of clinical trials for mitochondrial disorders: 1997-2012. *Neurotherapeutics.* 2013 Apr;10:307-319.
13. Lam, B. L., W. J. Feuer, J. C. Schiffman, V. Porciatti, R. Vandenbroucke, P. R. Rosa, G. Gregori, and J. Guy. 2014. Trial end points and natural history in patients with G11778A leber hereditary optic neuropathy: Preparation for gene therapy clinical trial. *JAMA Ophthalmol.* 132:428-436.
14. Lyseng-Williamson, K. A. 2016. Idebenone: A Review in Leber's Hereditary Optic Neuropathy. *Drugs.* 2016 Apr 12..
15. Meyerson, C., S. G. Van, and C. McClelland. 2015. Leber hereditary optic neuropathy: current perspectives. *Clin Ophthalmol.* 2015 Jun 26;9:1165-1176.
16. Nakamura, M. and M. Yamamoto. 2000. Variable pattern of visual recovery of Leber's hereditary optic neuropathy. *Br. J. Ophthalmol.* 84:534-535.
17. Newman, N. J. 2012. Treatment of hereditary optic neuropathies. *Nat. Rev. Neurol.* 8:545-556.
18. Schiff, M. and P. Rustin. 2016. Idebenone in Friedreich ataxia and Leber's hereditary optic neuropathy: close mechanisms, similar therapy? LID - aww085 [pii] FAU - Schiff, Manuel. *Brain.* 2016 Apr;139:ii.
19. Tońska, K., A. Kodro+ä, and E. Bartnik. 2010. Genotype-phenotype correlations in Leber hereditary optic neuropathy. *Biochim. Biophys. Acta Bioenerg.* 1797:1119-1123.
20. Yong, H. X., X. Ke, C. X. Xiong, L. Dan, and G. Hong. 2011. MfERG in Chinese patients with Leber's hereditary optic neuropathy. *Doc. Ophthalmol.* 123:47.
21. Yu-Wai-Man, P., M. Votruba, A. T. Moore, and P. F. Chinnery. 2014. Treatment strategies for inherited optic neuropathies: Past, present and future. *Eye* 28:521-537.

### 13. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu.....	15
Tabela 2. Charakterystyka badania włączonego do analizy efektywności klinicznej; IDB vs PL (RHODOS) .....	23
Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania RHODOS: IDEBENON vs PL .....	24
Tabela 4. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu RHODOS: IDB vs PL.....	25
Tabela 5. Charakterystyka interwencji w badaniu RHODOS: IDB vs PL.....	26
Tabela 6. Charakterystyka punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego; IDBvs PL (RHODOS).....	27
Tabela 7. Najlepsze przywrócenie ostrości wzroku (ang. <i>best recovery in VA</i> ); IDB vs PL (RHODOS) .....	30
Tabela 8. Najlepsza ostrość wzroku (ang. <i>best VA</i> ); IDB vs PL (RHODOS) .....	31
Tabela 9. Zmiana w ostrości wzroku w najlepszym oku w ocenie wyjściowej; IDB vs PL (RHODOS) .....	32
Tabela 10. Zmiana ostrości wzroku w każdym analizowanym oku (ang. <i>change in VA of all eyes</i> ); IDB vs PL (RHODOS) .....	33
Tabela 11. Odpowiedź na leczenie; IDB vs PL (RHODOS) .....	34
Tabela 12. Najlepsze przywrócenie ostrości wzroku ( <i>best recovery in VA</i> ) oraz najlepsza ostrość wzroku ( <i>best VA</i> ); IDB vs PL (RHODOS – analizy <i>post-hoc</i> przedstawione w EMA2013/EMA2015).....	37
Tabela 13. CRR/CRW; IDB vs PL (EMA 2015) <sup>^</sup> .....	38
Tabela 14. Średnia zmiana w logMAR po 24 tygodniach leczenia w odniesieniu do <i>baseline</i> ; IDB vs PL (EMA 2015) .....	39
Tabela 15. Bezpieczeństwo: utrata pacjentów z leczenia; IDB vs PL (RHODOS) .....	40
Tabela 16. Bezpieczeństwo: częste (>5%) zdarzenia niepożądane: IDB vs PL (RHODOS) <sup>o</sup> .....	40
Tabela 17. Bezpieczeństwo: ciężkie zdarzenia niepożądane: IDB vs PL (RHODOS).....	43
Tabela 18. Charakterystyka badania włączonego do analizy efektywności klinicznej; IDB vs PL (RHODOS-OFU) .....	43
Tabela 19. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu RHODOS i RHODOS-OFU: IDB vs PL.....	44
Tabela 20. Najlepsza ostrość wzroku; IDB vs PL (RHODOS-OFU) .....	46
Tabela 21. Najlepsze przywrócenie ostrości wzroku; IDB vs PL (RHODOS-OFU) .....	47
Tabela 22. Zmiana ostrości wzroku w każdym analizowanym oku (ang. <i>change in VA of all eyes</i> ); IDB vs PL (RHODOS-OFU) .....	47
Tabela 23. Skuteczność: odpowiedź na leczenie; IDB vs PL (RHODOS-OFU) .....	48
Tabela 24. Charakterystyka badania włączonego do analizy efektywności klinicznej; IDB (EAP) <sup>o</sup> .....	49
Tabela 25. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w EAP: IDB .....	51
Tabela 26. Klinicznie istotne przywrócenie ostrości wzroku (CRR) w odniesieniu do <i>nadir</i> ; IDB (EAP).....	52
Tabela 27. Wielkość efektu leczenia u pacjentów, u których wystąpił CRR po 6 miesiącach leczenia z użyciem idebenonu .....	52
Tabela 28. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.....	54
Tabela 29. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (IDB).....	58
Tabela 30. Wyniki uzyskane w ocenie skuteczności w badaniach retrospektywnych, obserwacyjnych i opisach przypadków (IDB).....	60
Tabela 31. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Raxone® w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [7] .....	64
Tabela 32. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane: IDB vs PL (dane dla chorych z ataksją Friedreicha w oparciu o wyniki trzech badań RCT: NICOSIA, IONIA, MICONOS oraz fazę <i>extension</i> badania IONIA) <sup>o</sup> .....	67
Tabela 33. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed .....	78



<b>Tabela 34. Strategia wyszukiwania w bazie Embase .....</b>	<b>80</b>
<b>Tabela 35. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane .....</b>	<b>82</b>
<b>Tabela 36. Strategia wyszukiwania w bazie CRD .....</b>	<b>84</b>
<b>Tabela 37. Opis skali Jadad .....</b>	<b>86</b>
<b>Tabela 38. Ocena w skali Jadad (RHODOS) .....</b>	<b>86</b>

## 14. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) .....	88
---	----