



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Raxone (idebenon),  
w ramach programu lekowego:  
„Leczenie dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera  
(ICD-10 H47.22)”**  
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4351.21.2017

Data ukończenia: 21.07.2017 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AE</b>	zdarzenie niepożądane
<b>Agencja / AOTMIT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APD</b>	Analiza Problemu Decyzyjnego
<b>BCVA</b>	najlepszej skorygowana ostrość wzroku do dali (ang. Best Corrected Visual Acuity)
<b>bd</b>	brak danych
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CRD</b>	Center for Reviews and Dissemination
<b>CRR</b>	klinicznie istotne przywrócenie wzroku (ang. clinically relevant recovery)
<b>EBM</b>	Medycyna oparta na dowodach naukowych (ang. Evidence Based Medicine)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Medyczna (ang. European Medicines Agency)
<b>EMTREE</b>	Elsevier's Life Science Thesaurus
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>GRADE</b>	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
<b>I</b>	interwencja
<b>IA</b>	Instytut Arcana
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
<b>IDB</b>	idebenon
<b>IS</b>	istotny statystycznie
<b>ITT</b>	populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intention to treat)
<b>JADAD</b>	Skala oceny wiarygodności randomizowanych badań klinicznych
<b>logMAR</b>	logarytm z minimalnego kąta rozdzielczości (ang. logarithm of the minimum angle of resolution)
<b>MEDLINE</b>	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
<b>MESH</b>	Medical Subject Headings
<b>N</b>	liczba pacjentów w grupie
<b>n</b>	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
<b>NA</b>	nie osiągnięto
<b>nadir</b>	najniższa ostrość wzroku
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Clinical Excellence
<b>NNH</b>	Liczba pacjentów, których leczenie doprowadza do wystąpienia 1 niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie zapobiega 1 dodatkowemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. number needed to treat)
<b>NS</b>	nieistotny statystycznie
<b>„off-chart”</b>	pacjenci z ostrością wzroku wynoszącą logMAR>1,68; niezdolni do przeczytania żadnej litery na tablicy EDTRS

<b>„on-chart”</b>	pacjenci z ostrością wzroku wynoszącą logMAR<1,68; zdolni do przeczytania litery na tablicy EDTRS
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>p</b>	poziom istotności statystycznej
<b>PICOS</b>	Populacja (ang. Population), interwencja (ang. Intervention), komparator (ang. Comparator), wyniki zdrowotne (ang. Outcomes), typ badania (ang. Study)
<b>PLC</b>	placebo
<b>PRISMA</b>	diagram wyszukiwania publikacji (ang. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis)
<b>pts</b>	pacjenci (ang. patients)
<b>RCT</b>	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. randomized controlled trial)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. Risk Sharing Scheme)
<b>SAE</b>	poważne zdarzenie niepożądane
<b>sCRR</b>	spontaniczne klinicznie istotne przywrócenie wzroku (ang. spontaneous clinically relevant recovery)
<b>SD</b>	stabilizacja choroby (ang. stable disease)
<b>UPL</b>	Uzgodniony program lekowy
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>VA</b>	ostrość wzroku (ang. visual acuity)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa, sierpień 2016. <a href="http://www.aotm.gov.pl/Wytyczne_AOTMiT.pdf">http://www.aotm.gov.pl/Wytyczne_AOTMiT.pdf</a> [data dostępu 10.07.2017 r.]

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>8</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	8
2.2. Kompletność dokumentacji .....	8
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.4. Wnioskowany sposób finansowania .....	11
3.1.1.5. Wnioskowane wskazanie .....	11
3.1.1.6. Ocena analityków Agencji .....	12
3.2. Problem zdrowotny .....	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	15
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	16
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę .....	16
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>18</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy .....	18
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	18
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	19
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy .....	19
4.1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy .....	20
4.1.5. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy .....	22
4.1.6. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy .....	24
4.1.7. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy .....	25
4.1.7.1. Wyniki analizy skuteczności .....	25
4.1.7.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	34
4.1.8. Informacje na podstawie innych źródeł .....	36
4.1.8.1. Informacje na temat skuteczności idebenonu w podgrupie pacjentów na początku choroby ( $\geq 1$ roku i $< 1$ roku) .....	36
4.1.8.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	37

---

4.2.	Komentarz Agencji .....	39
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>42</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy .....	42
5.1.1.	Opis i struktura modelu Wnioskodawcy .....	42
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	43
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy .....	48
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	48
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	49
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	50
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy .....	53
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy .....	55
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	57
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	59
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	59
5.4.	Komentarz Agencji .....	59
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>61</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy .....	61
6.1.1.	Opis modelu Wnioskodawcy.....	61
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	62
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy.....	63
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy .....	64
6.3.1.	Ocena modelu Wnioskodawcy .....	65
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	66
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	67
6.4.	Komentarz Agencji .....	67
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę.....</b>	<b>68</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>69</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>70</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>72</b>
<b>11.</b>	<b>Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów .....</b>	<b>73</b>
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych .....	73
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów .....	73
<b>12.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>74</b>
<b>13.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>79</b>
<b>14.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>82</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 11.05.2017  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLA.4600.661.2016.7.ISO

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
    - Raxone (idebenon), tabl.powl., 150mg, 180 szt., kod EAN:7640137910150
  - Wnioskowane wskazanie:  
W ramach programu lekowego „Leczenie dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (ICD-10 H47.22)”.
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- 
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK       NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
  - inne: analiza problemu decyzyjnego
- 

Podmiot odpowiedzialny

Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH.  
Marie-Curie Strasse 8.  
Lörrach. 79539. Niemcy

---

Wnioskodawca

Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH.  
Marie-Curie Strasse 8.  
Lörrach. 79539. Niemcy

---

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 10.05.2017 PLA.4600.661.2016.7.ISO (data wpływu do AOTMiT 11.05.2017 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Raxone (idebenon), tabl.powl., 150mg, 180 szt., kod EAN:7640137910150

w ramach programu lekowego „Leczenie dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (ICD-10 H47.22)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca i Minister Zdrowia zostali poinformowani przez Agencję pismem z dnia 02.06.2017 r. OT.4351.21.2017.TT.KSM.MR.2 Wnioskodawca przekazał Agencji uzupełnienia pismem z dnia 23.06.2017 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Raxone (idebenon) w leczeniu dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON), ██████████ Kraków, sierpień 2016.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku leku Raxone (idebenon) w leczeniu dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON), ██████████ Kraków, sierpień 2016.
- Analiza ekonomiczna- Raxone (idebenon) w leczeniu dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON), ██████████ Kraków, listopad 2016.
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku Raxone (idebenon) w leczeniu dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON), ██████████ Kraków, listopad 2016.
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Raxone (idebenon) w leczeniu dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON), ██████████ Kraków, wrzesień 2016.

Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Raxone zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie z dnia 02.06.2017 r.

Uzupełnienie analiz HTA względem wymagań minimalnych:

- Analiza ekonomiczna- Raxone (idebenon) w leczeniu dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON), ██████████ Kraków, listopad 2016, Aktualizacja analizy: czerwiec 2017.
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku Raxone (idebenon) w leczeniu dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON), ██████████ Kraków, listopad 2016, Aktualizacja analizy: czerwiec 2017.
- Nieopublikowane dane dotyczące metodyki badań klinicznych:
  - Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badania RHODOS (plik Polish-report-pop\_itt-17-06-29)
  - Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badania EAP (plik Polish-report-pop\_extended-17-06-28).
  - Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami modelu ekonomicznego (plik Scotland Technical Report 05.07.16, Załącznik 1 oraz 2).

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez Wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały części wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w tabeli poniżej.



**Tabela 1. Niezgodności analiz Wnioskodawcy z wymaganiami minimalnymi (wg Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych)**

Rodzaj niezgodności	Komentarz AOTMiT
<b>Analiza ekonomiczna</b>	
<p>Analiza podstawowa zawiera niewłaściwe założenia (<b>§ 5. ust.1 pkt 1 Rozporządzenia</b>). Zgodnie z uzgodnionym programem lekowym (UPL), ocenę odpowiedzi na leczenie należy przeprowadzić w szóstym miesiącu terapii wraz z wykluczeniem z modelu pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Analiza podstawowa w analizie ekonomicznej nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i efektów zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii w populacji wskazanej we wniosku (<b>§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia</b>). Powyższe związane jest z nieuwzględnieniem w modelu Wnioskodawcy wpływu naturalnego spadku ostrości widzenia związanego z wiekiem i możliwości spontanicznej poprawy jakości widzenia/przywrócenia ostrości wzroku.</p>	<p>Patrz Rozdział 5.3. AWA „Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy”</p>

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Raxone (idebenon), tabl.powl., 150mg, 180 szt., kod EAN:7640137910150
<b>Kod ATC</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki wpływające na układ nerwowy, kod ATC: N06BX13
<b>Substancja czynna</b>	idebenon
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	W ramach programu lekowego „Leczenie dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (ICD-10 H47.22)”.
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka idebenonu to 900 mg/dobę (300 mg, 3 razy na dobę). Brak jest danych dotyczących ciągłego, trwającego ponad 6 miesięcy leczenia z użyciem idebenonu, pochodzących z badań klinicznych z grupą kontrolną.
<b>Droga podania</b>	Podanie doustne. Produkt Raxone, tabletki powlekane, należy połykać w całości, popijając wodą. Tabletek nie należy łamać ani żuć. Produkt Raxone należy przyjmować z posiłkami, gdyż pokarm zwiększa biodostępność idebenonu.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Idebenon, krótkołańcuchowy benzochinon, to przeciwutleniacz przypuszczalnie zdolny do przenoszenia elektronów bezpośrednio na kompleks III mitochondrialnego łańcucha transportu elektronów, a tym samym do pominięcia kompleksu I i przywrócenia wytwarzania energii w komórkach (ATP) w sytuacji braku kompleksu I w warunkach doświadczalnych. Podobnie u pacjentów z LHON idebenon może przetransportować elektrony bezpośrednio na kompleks III łańcucha transportu elektronów, pomijając tym sposobem kompleks I, który na skutek trzech mutacji w mtDNA ulega uszkodzeniu, co prowadzi do dziedzicznej neuropatii nerwu wzrokowego Lebera, i przywracając wytwarzanie ATP w komórce. Zgodnie z tym biochemicznym sposobem działania, idebenon może przywrócić czynność żywych, choć nieaktywnych komórek zwojowych siatkówki (ang. retinal ganglion cell, RGC) u pacjentów z LHON. W zależności od czasu, jaki upłynął od wystąpienia pierwszych objawów, oraz odsetka nieaktywnych komórek zwojowych siatkówki idebenon może pomóc w przywróceniu zdolności widzenia u pacjentów z utratą wzroku.

Źródło: ChPL Raxone

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	8 września 2015 „Europejska Agencja Leków (EMA) wydała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu preparatu Raxone w wyjątkowych okolicznościach, co nakłada na podmiot odpowiedzialny obowiązek przedstawiania okresowych raportów z prowadzonych badań”.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt Raxone jest wskazany do stosowania w leczeniu zaburzeń widzenia u młodzieży i dorosłych z dziedziczną neuropatią nerwu wzrokowego Lebera (ang. Leber's Hereditary Optic Neuropathy, LHON).
<b>Status leku sierocego</b>	Tak
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Lek oznaczony jest symbolem czarnego trójkąta oznaczającym konieczność dodatkowego monitorowania.

Źródło: ChPL Raxone

\*EMA [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003834/human\\_med\\_001900.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003834/human_med_001900.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Raxone nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

### 3.1.1.4. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatny
Grupa limitowa	nowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

### 3.1.1.5. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego „Leczenie dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (ICD-10 H47.22)”.
<b>1. Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<p>Pacjent jest kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Dziedzicznej Neuropatii Wzrokowej Lebera (LHON) powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>1) Rozpoznanie kliniczne dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON, ang. Leber's hereditary optic neuropathy) potwierdzone obecnością w badaniu genetycznym jednej z następujących mutacji mtDNA: 3376 G&gt;A;3460 G&gt;A; 3635 G&gt;A;3697 G&gt;A; 3700 G&gt;A; 3733 G&gt;A; 4171 C&gt;A; 10197 G&gt;A; 10663 T&gt;C; 11778 G&gt;A; 13051 G&gt;A; 14459 G&gt;A; 14482 C&gt;A; 14482 C&gt;G; 14484 T&gt;C; 14495A&gt;G; 14502 T&gt;C; 14568 &gt;</p> <p>2) wiek <math>\geq</math> 12. roku życia;</p> <p>3) zaburzenia widzenia spowodowane LHON:</p> <p>a) pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku do dali (BCVA) w jednym oku lub</p> <p>b) przy zajęciu obu oczu najlepiej skorygowana ostrość wzroku do dali (BCVA) w lepszym oku <math>&gt;0,2</math> log MAR (<math>&gt;10</math> literów EDTRS lub <math>&gt;2</math> linie wg Snellena) w stosunku do oka gorszego; oraz</p> <p>c) dyschromatopsja (zaburzenia widzenia barw w osi czerwono-zielonej lub niebiesko-żółtej);</p> <p>d) obecność w badaniu statycznym pola widzenia mroczka centrocekalnego;</p> <p>4) czas od rozpoznania LHON nie dłuższy niż 60 miesięcy;</p> <p>5) przed włączeniem do programu lekowego negatywny wynik testu ciążowego lub brak karmienia piersią (dotyczy kobiet w wieku rozrodczym).</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>
<b>2. Określenie czasu leczenia w programie</b>	<p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>Po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, w przypadku braku odpowiedzi na leczenie, lekarz prowadzący podejmuje decyzję o wyłączeniu pacjenta z programu.</p> <p>W przypadku odpowiedzi na leczenie (opisanej w ust 4) po 6 miesiącach, leczenie należy kontynuować do 24 miesięcy.</p>
<b>3. Kryteria wyłączenia z programu</b>	<p>1) Ciąża i/lub karmienie piersią;</p> <p>2) objawy uboczne uniemożliwiające stosowanie idebenonu;</p> <p>3) przeciwwskazania do stosowania idebenonu zgłaszane przez innych lekarzy specjalistów prowadzących pacjenta;</p> <p>4) przyjmowanie środków odurzających (wymienionych w załączniku do ustawy z dnia 29 lipca 2005r. o przeciwdziałaniu narkomanii);</p> <p>5) Stwierdzenie braku odpowiedzi na leczenie po 6 miesiącach leczenia;</p> <p>6)leczenie powyżej 24 miesięcy od rozpoczęcia terapii w przypadku pacjentów, u których w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia wystąpiła odpowiedź na leczenie.</p>
<b>4. Definicje odpowiedzi na leczenie</b>	<p>1) w przypadku zajęcia jednego oka:</p> <p>a) brak pogorszenia widzenia w oku lepszym oraz</p> <p>b) poprawa najlepiej skorygowanej ostrości wzroku do dali (BCVA) z lppo (liczenia polców przed okiem; 2,0 logMAR) do <math>\geq 1,0</math> logMAR (<math>\geq 5</math> liter wg EDTRS, 0,1<math>\geq</math> wg Snellena) w oku gorszym, lub</p> <p>c) poprawa najlepiej skorygowanej ostrości wzroku do dali (BCVA) z rppo (ruchów ręki przed okiem; 2,3 logMAR) do <math>\geq</math> lppo (liczenia polców przed okiem; <math>\geq 2,0</math> logMAR) w oku gorszym, lub</p>

d) poprawa najlepiej skorygowanej ostrości wzroku do dali (BCVA) z poczucia światła (2,6 logMAR) do $\geq$ rrpo (ruchów ręki przed okiem; $\geq$ 2,3 logMAR) w oku gorszym; 2) w przypadku zajęcia obu oczu: a) poprawa najlepiej skorygowanej ostrości wzroku do dali (BCVA) w oku lepszym o $\geq$ 0,2 logMAR ( $\geq$ 10 liter wg EDTRS, $\geq$ 2 linie wg Snellena) w porównaniu z wyjściową oceną uzyskaną podczas kwalifikacji do programu.
---

### 3.1.1.6. Ocena analityków Agencji

Idebenon jest syntetycznym analogiem koenzymu Q10 (CoQ10) z krótszym łańcuchem bocznym i zwiększoną rozpuszczalnością w porównaniu do CoQ10. Pomimo podobieństwa do CoQ10, idebenon nie jest syntetyzowany przez organizm i dlatego nie może być izolowany z jakichkolwiek naturalnych źródeł. Idebenon jest formą rozpuszczalną w tłuszczach i ma większe powinowactwo do przekraczania bariery krew-mózg w porównaniu ze standardowym koenzymem Q10 czy innymi jego analogami, ponieważ jego cząsteczki są znacznie mniejsze. Podobnie jak CoQ10 posiada silne właściwości antyoksydacyjne, które chronią przed uszkodzeniami wywołanymi przez wolne rodniki. Idebenon jest stosunkową nową substancją chemiczną, która została zsyntetyzowana w latach 80-tych przez Takeda Pharmaceuticals jako związek farmakologicznie czynny wyłącznie na podstawie jego właściwości farmakologicznych<sup>1,2</sup>. Należy podkreślić, że dokładny mechanizm działania leku nie jest znany.

#### Przebieg rejestracji Idebenonu

Idebenon jest lekiem, który został pierwotnie opracowany przez Takeda Pharmaceutical Company w leczeniu choroby Alzheimera i innych wad poznawczych.

Produkt Raxone jest „lekiem hybrydowym”. Oznacza to, że jest on podobny do leku referencyjnego zawierającego tę samą substancję czynną, przy czym lek Raxone zawiera idebenon w innej mocy dawki i stosowany jest w innym wskazaniu. Lekiem referencyjnym dla leku Raxone jest lek Mnesis (tabletki 45 mg), który jest zarejestrowany od 1993 roku we Włoszech w leczeniu zaburzeń poznawczych i zachowawczych związanych z zaburzeniami ośrodkowego układu nerwowego na tle zaburzeń krążenia lub procesów degeneracyjnych (treatment of cognitive and behavioural deficits due to cerebral pathologies of vascular or degenerative origin).<sup>3</sup>

W 2008 roku Firma Swiss Santhera Pharmaceuticals rozpoczęła badania nad zastosowaniem idebenonu w leczeniu chorób nerwowo-mięśniowych - choroby Friedreicha (preparat Sovrima). W listopadzie 2008 roku lek ten nie został dopuszczony do stosowania w tym wskazaniu przez EMA. W 2009 roku firma złożyła kolejny wniosek o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. W kwietniu 2009 roku EMA ponownie odmówiła wydania pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu.

W grudniu 2013 r. rozpoczęły się badania kliniczne I i II fazy dotyczące leczenia MELAS (encefalopatia mitochondrialna, kwasica mlekowa i epizody podobne do udaru mózgu) oraz stwardnienia rozsianego<sup>6</sup>.

W Ameryce Północnej idebenon jest obecny na rynku i występuje pod nazwą „Catena”. Lek ten w 2013 roku został dobrowolnie wycofany przez producenta z obrotu w Kanadzie z powodu negatywnego wyniku dodatkowego badania potwierdzającego skuteczność w leczeniu ataksji Friedreicha<sup>4</sup>. Natomiast w 2015 roku lek został objęty szybką ścieżką („Fast Track Designation”) przez FDA we wskazaniu: Dystrofia mięśniowa Duchenne’a<sup>5</sup>

W 2013 r. EMA wydała negatywną decyzję o dopuszczeniu do obrotu w wyjątkowych okolicznościach preparatu Raxone w leczeniu LHON z powodu braku wystarczających dowodów.

W 2015 r., po ponownej ocenie leku, EMA wydała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu preparat Raxone w leczeniu LHON w wyjątkowych okolicznościach, co nakłada na podmiot odpowiedzialny obowiązek przedstawiania okresowych raportów z prowadzonych badań: (1) zewnętrznego, interwencyjnego badania historii naturalnej choroby prowadzonego metodą próby otwartej w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Raxone w leczeniu, w tym w leczeniu długotrwałym, pacjentów z LHON; (2) historycznego badania CRS obejmującego dane dotyczące ostrości wzroku u pacjentów z LHON, które mogą posłużyć jako zewnętrzny element kontroli badania prowadzonego metodą próby otwartej; (3) nieinterwencyjnego badania bezpieczeństwa po wprowadzeniu leku do obrotu (PASS) oraz (4) obserwacji pacjentów aktualnie objętych programem rozszerzonego dostępu (EAP). Jednocześnie Raxone otrzymał status leku sierocego.

Na stornie EMA odnaleziono informację, że dopuszczenie do obrotu w wyjątkowych okolicznościach wynika z faktu braku dostarczenia przez podmiot odpowiedzialny kompleksowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku, ze względu na rzadkość występowania choroby, ograniczoną wiedzę naukową w danym obszarze oraz ze względów etycznych, które uniemożliwiają gromadzenie danych związanych z leczeniem.<sup>7</sup>

Obecnie Raxone jest jedynym preparatem zatwierdzonym do stosowania w LHON.

<sup>1</sup> McDaniel DH, Neudecker BA, DiNardo JC, Lewis JA II, & Ma bach HI. Clinical efficacy assessment in photodamaged skin of 0.5% and 1.0% idebenone.

<sup>2</sup> Nuri Gueven, Krystal Woolley, Jason Smith. Border between natural product and drug: Comparison of the related benzoquinones idebenone and coenzyme Q10.

<sup>3</sup> [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003834/human\\_med\\_001900.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003834/human_med_001900.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) [data dostępu 10/07/2017]

<sup>4</sup> <http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2013/23509a-eng.php> [data dostępu 10/07/2017]

<sup>5</sup> [http://www.santhera.com/assets/files/press-releases/680846\\_apr\\_9\\_2015.pdf](http://www.santhera.com/assets/files/press-releases/680846_apr_9_2015.pdf) [data dostępu 10/07/2017]

<sup>6</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00887562> [data dostępu 11/07/2017]

<sup>7</sup> [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003834/human\\_med\\_001900.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003834/human_med_001900.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) [data dostępu 19/07/2017]

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja i klasyfikacja

Dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera jest rzadką chorobą wywołaną mutacjami w obrębie mitochondrialnego DNA, które jest dziedziczona po matce. Chora kobieta przekazuje zmutowany gen całemu swemu potomstwu, niezależnie od płci. Chorują jednak głównie synowie, a córki stają się nosicielkami nieprawidłowego zmutowanego DNA. W bardzo rzadkich przypadkach mogą również i one chorować. Stosunek chorujących mężczyzn do kobiet wynosi 8:1. LHON jest zaklasyfikowana zgodnie z ICD-10 jako „H47.22 Zanik nerwu wzrokowego”.

### Epidemiologia

Dokładny mechanizm patogenezы dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera nadal nie jest do końca zbadany. Przyczyną LHON są mutacje punktowe w genomie mitochondrialnym, dziedziczone po matce. U blisko 90-97% chorych występuje jedna z trzech mutacji w genomie mitochondrialnym - w pozycji: 3460(G>A), 11778(G>A) lub 14484(T>C) - związanych z kompleksem I w mitochondrialnym łańcuchu transportu elektronów. Mutacje prowadzą do zmniejszenia ilości wytwarzanej energii komórkowej (w postaci ATP) i zwiększenia stresu oksydacyjnego, a w konsekwencji dysfunkcji i degeneracji komórek zwojowych siatkówki.

Nie odnaleziono wskaźników epidemiologicznych dotyczących zachorowalności, chorobowości, umieralności oraz śmiertelności pacjentów z LHON w Polsce.

Obliczony na podstawie meta-analizы Mascialino 2012 współczynnik chorobowości dla LHON, wywołanej przez trzy najczęstsze mutacje, w Europie, na podstawie 5 badań wynosi 2,23 przypadki na 100 000 osób (od 2,01 do 2,44/100 000 osób). Wskazana częstość pozwala na zaklasyfikowanie dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera do chorób rzadkich (zgodnie z definicją Komisji Europejskiej choroby rzadkie charakteryzują się rozpowszechnieniem mniejszym niż 5 na 10 000 osób).

Częstość występowania mutacji w genomie mitochondrialnym u chorych z LHON jest zróżnicowana – najczęściej występuje m.11778G>A (50-70%) charakteryzująca się również nacięższym przebiegiem LHON. Z mniejszą częstością raportowane są mutacje: m.14484T>C (15-30%) i m.3460G>A (5-10%). Częstość występowania poszczególnych mutacji w różnych populacjach jest różna (np. w populacji Kanady pochodzenia francuskiego, m.14484T>C jest szczególnie częsta i dotyczy 86% osób z LHON; w Japonii m.11778G>A stanowi 92% wszystkich mutacji odpowiedzialnych za LHON). Zgodnie z opinią polskich ekspertów medycznych mutacja w pozycji 14484 T>C praktycznie nie występuje w Polsce (lub występuje sporadycznie). Niska częstość, ok. 3%, m.14484T>C odnotowano również w populacjach fińskiej i duńskiej.

### Obraz kliniczny, rokowanie i przebieg naturalny

Początek choroby ma miejsce zazwyczaj między 15. a 35. rokiem życia, choć zdarzały się przypadki rozpoznania jej u osób między 2. a 80. rokiem życia. Zmiany polegają na powolnej, bezbolesnej utracie widzenia, początkowo w jednym oku. W ciągu następnych kilku tygodni lub miesięcy dochodzi do rozwoju objawów choroby w drugim oku. Spadek ostrości wzroku jest zazwyczaj znaczny. Obok upośledzenia widzenia stwierdza się też nieprawidłowe rozpoznawanie barw oraz zaburzoną reakcję źrenic na światło. W ostrej fazie choroby na dnie oka obserwuje się poszerzenie naczyń włosowatych na powierzchni tarczy nerwu wzrokowego i przylegającej siatkówce (mikroangiopatia teleangiektatyczna), obrzęk okołotarczowej warstwy włókien nerwowych (pseudoobrzęk tarczy nerwu wzrokowego) oraz poszerzenie i krętość naczyń w tylnym biegunie. Jednak u niektórych pacjentów (20-40% przypadków) dno oka nie wykazuje nieprawidłowości, nawet podczas ostrej fazy choroby, co może opóźnić diagnozę. Po około 6 tygodniach od wystąpienia pierwszych objawów rozwija się zanik nerwu wzrokowego z towarzyszącym zanikiem warstwy włókien nerwowych siatkówki, wyraźnym zwłaszcza w pęczku tarczowoplamkowym co na dnie oka manifestuje się wyraźnym zblednięciem skroniowej części pierścienia nerwowo-siatkówkowego. Rokowanie w neuropatii Lebera są złe - wzrok

większości chorych pozostaje trwale uszkodzony z powodu pogorszenia w ostrości wzroku i gęstego mrocza w polu widzenia.

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

Poprawa jakości widzenia po wystąpieniu objawów LHON ściśle zależy od rodzaju mutacji w mtDNA. Mutacje m.11778G>A oraz m.3460G>A charakteryzują się cięższym przebiegiem klinicznym LHON oraz zdecydowanie niższą szansą na spontaniczną poprawę w ostrości wzroku (odpowiednio 4-25% oraz 15-25%) w porównaniu z mutacją m.14484T>C (37-71%). Mechanizm molekularny, odpowiedzialny za ustąpienie objawów LHON, nie został dotychczas zbadany.

### Rozpoznanie i diagnostyka

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, elektroretinogram, badanie pola widzenia, ocena grubości włókien nerwowych siatkówki z użyciem OCT). Specjalista chorób oczu, po wykluczeniu innych przyczyn, może wskazać na podłoże genetyczne choroby.

Potwierdzenie rozpoznania wymaga wykonania badań genetycznych, które są dostępne tylko w wybranych ośrodkach zajmujących się genetyką okulistyczną. Należy mieć także na uwadze, że negatywny wynik dla trzech podstawowych mutacji nie wyklucza diagnozy LHON, gdyż niektóre patogenne warianty mitochondrialnego DNA były raportowane na podstawie pojedynczych przypadków.

Zgodnie z opinią polskich ekspertów medycznych średni czas od wystąpienia objawów do diagnozy LHON w Polsce wynosi około 1 roku.

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

### Eksperti kliniczni

Tabela 6. Liczba dorosłych pacjentów we wnioskowanym wskazaniu wg opinii ekspertów

Ekspert	Liczba pacjentów	Źródło oszacowań
<b>Płk. prof. dr hab. n. med. Marek Rękas</b> <b>Konsultant Krajowy w dziedzinie</b> <b>Okulistyki</b>	Badanie Man i wspł. podają, że częstość występowania schorzenia wynosi 1:14000. Zakładając, że populacja ludzi w Polsce stanowi 38mln wynika z tego, że wszystkich chorych może być około 2800. Zachorowalność dotyczy ludzi młodych (30%) populacji czyli około 840 pacjentów. Jeśli będziemy rozpatrywali przypadki w skali 5 lat to rocznie możemy spodziewać się 160-200 nowych przypadków.	Oszacowanie własne

Według opinii ekspertów klinicznych przedstawionych w raporcie Wnioskodawcy liczebność populacji pacjentów z LHON, w której idebenon miałyby być stosowany w Polsce wygląda następująco:

Tabela 7. Oszacowana liczebność populacji pacjentów z LHON

Parametr	Rok				
	2016	2017	2018	2019	2020
<b>Dane epidemiologiczne: populacja pacjentów z LHON z trzema podstawowymi mutacjami</b>					
<b>Średnia liczebność populacji</b>	894	893	891	890	889
<b>Minimalna liczebność populacji</b>	771	770	769	768	767
<b>Maksymalna liczebność populacji</b>	936	935	934	932	931
<b>Dane epidemiologiczne: całkowita liczebność populacji pacjentów z LHON</b>					
<b>Średnia liczebność populacji</b>	993	992	990	989	987
<b>Minimalna liczebność populacji</b>	857	856	854	853	852
<b>Maksymalna liczebność populacji</b>	1040	1039	1037	1036	1034
<b>Całkowita liczebność populacji spełniającej kryteria kwalifikacji do leczenia produktem Raxone w ramach programu lekowego</b>					
<b>Średnia liczebność populacji</b>	225				
<b>Minimalna liczebność populacji</b>	150				

Maksymalna liczebność populacji	300
---------------------------------	-----

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 23.06.2017 r. Do przeglądu włączono publikacje w języku polskim lub angielskim. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono wytyczne postępowania klinicznego w leczeniu LHON, przygotowane przez ekspertów zajmujących się leczeniem chorób mitochondrialnych (*Newcastle (UK) Mitochondrial Centre and the Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust in their Newcastle Mitochondrial Disease Guidelines*) z 2012 r.

Wytyczne zalecają następujące środki:

- Diagnoza LHON powinna być zweryfikowana przez neuro-okulistę.
- Ze względu na istnienie korelacji pomiędzy paleniem papierosów i wystąpieniem objawów choroby, u nosicieli mutacji LHON, jest to czynnik, którego zdiagnozowani nosiciele powinni unikać, aby zmniejszyć ryzyko utraty wzroku. Zaleca się również prowadzenie zdrowego stylu życia, stosowanie wysokobiałkowej diety bogatej w witaminy z grupy B, rezygnację z alkoholu i regularne ćwiczenia.
- Wyniki badania klinicznego *RHODOS* wskazują, że pacjenci, u których w ocenie wyjściowej odnotowano różnice w ostrości wzroku wynoszące  $>0.2$  logMAR pomiędzy oczami, a tym samym z największym ryzykiem dalszego pogarszania się w przypadku najmniej dotkniętego oka mogą więcej skorzystać z leczenia idebenonem.
- Duże dawki idebenonu podawanego doustnie wydają się być bezpieczne i dobrze tolerowane. Ponadto prawdopodobnie reprezentują ważną metodę leczenia wśród pacjentów z LHON, zwłaszcza tych, u których niedawno wystąpiła choroba.
- Należy ułatwić pacjentom dostęp do usług rehabilitacyjnych, takich jak pomoce optyczne.
- Należy ułatwić pacjentom dostęp do usług społecznych, zapewniających praktyczną pomoc dla chorych i ich rodzin, takich jak terapie zajęciowe i audiobooki.
- Należy umożliwić pacjentom dostęp do porad dotyczących zdolności do kierowania pojazdami przez chorych;
- W Wielkiej Brytanii: ułatwienie dostępu do usług zabezpieczenia społecznego poprzez przyznanie Certificate of Visual Impairment, co pozwoli na zarejestrowanie chorego jako osoby z niewielkim lub ciężkim upośledzeniem wzroku.

Ponadto odnaleziono jeden abstrakt konferencyjny z 2016 r. dotyczący leczenia LHON („Consensus on guidelines for idebenone administration in Leber's hereditary optic neuropathy (LHON)”)<sup>1</sup>. Wytyczne zalecają leczenie idebenonem w dawce 900 mg na dobę u wszystkich pacjentów z podostrym i dynamicznym stadium choroby (<6 miesięcy od wystąpienia i 6-12 miesięcy od wystąpienia objawów). Leczenie powinno być rozpoczęte jak najszybciej. Leczenie należy kontynuować przez co najmniej 1 rok, aby ocenić odpowiedź. Jeśli wynik jest korzystny i klinicznie istotny, leczenie powinno być kontynuowane przez kolejny rok. Zostało jednak podkreślone, że nie ma wystarczających dowodów na korzyści z leczenia w przewlekłym stadium choroby u pacjentów chorujących od 1 do 5 lat. Ponadto brak jest również jakichkolwiek dowodów na korzystny wpływ leczenia u pacjentów z przewlekłym LHON trwającym powyżej 5 lat.

<sup>1</sup><https://www.infona.pl/resource/bwmeta1.element.wiley-aos-v-94-i-S256-aos0502> [dostęp 23.06.2017].

#### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 7 ekspertów klinicznych. Do dnia przekazania AWA na posiedzenie Rady Przejrzystości otrzymano 1 opinię.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Płk. prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie Okulistyki
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	a) Obserwacja-100% b) Leczenie objawowe-70% (leki poprawiające mikrokrążenie, suplementy diety)-100% c) Profilaktyka (unikanie leków lub środków będących stresorem dla funkcji mitochondriów-alkohol, nikotynizm, pochodne cyjanków)-70% d) Brak aktywnego leczenia-30% e) Rehabilitacja wzrokowa-10% f) Leki anti-apoptotyczne-5% g) Terapie genowe-0%
Technologie medyczne, które w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostaną zastąpione przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją	Wprowadzenie leczenia LHON za pomocą ideberonu nie zastąpi w całości żadnej technologii medycznej (...). W dalszym ciągu konieczne będzie stosowanie schematu postępowania opartego na a) Stosowaniu czynnego lecznia ideberonem b) Obserwacji c) Profilaktyki d) Leczeniu objawowym e) Rehabilitacji wzrokowej
Najtańsze technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Leczenie objawowe oraz rehabilitacja wzrokowa
Technologie uważane za najskuteczniejsze wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Żadna ze stosowanych metod leczniczych nie jest skuteczna w leczeniu LHON. Niewątpliwie u pacjentów, którzy ostrą fazę choroby przeszli i znajdują się w stadium zejścia schorzenia pozytywne efekty można uzyskać za pomocą rehabilitacji wzroku prowadzonej przez wykwalifikowanych specjalistów.
Technologie rekomendowane w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych/stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Wytyczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego nie ustosunkowują się do leczenia LHON. W Polsce więc obowiązują zasady leczenia tej jednostki chorobowej stosowane na świecie i ujęte w literaturze tamatu.

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 68), obecnie w Polsce nie istnieje technologia medyczna, która byłaby stosowana w leczeniu LHON.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologie alternatywne we wnioskowanym wskazaniu dla produktu leczniczego Raxone (idebenon), wskazał brak atywnego leczenia.

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez Wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Brak atywnego leczenia	Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. 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 porównania, z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.  W przypadku gdy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, należy przedstawić porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego.  Obecnie nie istnieje technologia medyczna, która byłaby	Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej leczenia LHON w Polsce i na świecie oraz opiniami ekspertów, <b>wyбір komparatora uznano za zasadny</b> . Technologiami obecnie stosowanymi u pacjentów z LHON są obserwacja oraz leczenie objawowe (leki poprawiające m krokrążenie, suplementy diety, rehabilitacja wzrokowa, leki anti-apoptotyczne). Obecnie w Polsce nie istnieje refundowana technologia medyczna, która byłaby stosowana w leczeniu LHON.  W rekomendacji HAS z 2016 roku w terapii LHON dodatkowo wymieniono:



Komparator	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
	<p>stosowana w leczeniu LHON (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).</p> <p>Biorąc pod uwagę fakt, iż poza Raxone (idebenon) w leczeniu LHON brak jest zarejestrowanych produktów leczniczych jako właściwy komparator dla idebenonu jest brak atywnego leczenia.</p>	<p>specjalistyczne konsultacje kardiologiczne, poradę antytytoniową i antyalkoholową oraz stosowanie antyoksydantów (glutation, witamina E i koenzym Q10). Jednocześnie HAS wskazuje, że skuteczność antyoksydantów nie została udowodniona, jednakże ich mechanizm działania sugeruje potencjalne korzyści wynikające z ich stosowania.</p>

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną Wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Pacjenci z dziedziczną neuropatią wzrokową	Pacjenci w innym stanie klinicznym	Populacja zgodna z uzgodnionym programem lekowym (UPL) oraz ChPL Raxone.
Interwencja	Idebenon w dawce 900 mg/d. 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, izopropylu, metyloprednizonem, koenzymem Q10 wraz z idebenonem.	Interwencja inna niż idebenon	Zgodnie z UPL oraz ChPL Raxone.
Komparatory	Brak aktywnego leczenia/placebo	-	Wybór zasadny. Jednocześnie ze względu na fakt, iż brak jest jednoznacznego określenia postępowania w leczeniu pacjentów z LHON, w opinii analityków Agencji należałoby przeprowadzić szersze wyszukiwanie, niż to które zostało przeprowadzone przez Wnioskodawcę, w celu odzyskania danych na temat innych opcji terapeutycznych stosowanych w danym wskazaniu – tzn. bez ograniczenia wyboru komparatora do braku aktywnego leczenia/placebo.
Punkty końcowe	- ostrość wzroku (średnia zmiana w ostrości wzroku po zakończeniu leczenia względem wartości wyjściowych); - klinicznie istotna poprawa w ostrości wzroku (VA)/odpowiedź na leczenie (% pts z poprawą w ostrości wzroku wynoszącą $\geq 10$ liter na tablicach ETDRS po zakończeniu leczenia względem wartości wyjściowych/nadir); - jakość życia; - bezpieczeństwo i tolerancja leczenia.	Punkty końcowe oceniające: biodostępność leku, biochemię, farmakodynamikę i/lub farmakokinetykę, ekonomikę.	Wybrane punkty końcowe są zgodne z głównymi celami leczenia określonymi w wytycznych klinicznych/opinii ekspertów. Warto jednak zauważyć, że kryteria włączenia nie pozwalają na uwzględnienie w AKL Wnioskodawcy klinicznie istotnych punktów końcowych, takich jak: np.: przeżycie całkowite.
Typ badań	- Pierwotne badania kliniczne z grupą kontrolną i randomizacją (RCT); - Badania obserwacyjne prospektywne i retrospektywne; - Analiza serii przypadków oraz opis przypadków.	Badania wtórne; - artykuły poglądowe; - badania przedkliniczne, - język publikacji inny niż: polski, angielski, francuski, niemiecki	Brak uwag

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w:

- 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)

W opinii Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie rozpatrywanego problemu decyzyjnego, a strategia wyszukiwania była wystarczająco czuła.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono: 16.08.2016 roku.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji oraz interwencji. Przeszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 31 maja 2017 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań pierwotnych, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

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

Ponadto Wnioskodawca przedstawił wyniki z nierandomizowanych badań klinicznych, które były prowadzone 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.

Wnioskodawca przedstawił również wyniki 4 badań retrospektywnych oraz 9 publikacji przedstawiających opis przypadków lub serii przypadków. Szczegółowe informacje dostępne są w AKL Wnioskodawcy w rozdziale 7.2.2. Badania/analizy retrospektywne i opisy przypadków.

Ponadto Wnioskodawca przedstawił dodatkowe dane dotyczące charakterystyki wyjściowej pacjentów z badania RHODOS i EAP. Dane te różniły się od danych przedstawionych w publikacji dla badania RHODOS oraz danych dla badania EAP prezentowanych w abstrakcie konferencyjnym oraz w raporcie Wnioskodawcy. Uzupełnione dane Wnioskodawcy odnoszą się do mniejszej liczbie grupy pacjentów.

#### 4.1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Tabela 11. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Klopstock 2011/RHODOS</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Santhera , Rekrutacja pacjentów do badania była wspierana przez bazy danych pacjentów: - the German network for mitochondrial disorders (mitoNET, 01GM0862) finansowany przez niemieckie Ministerstwo Edukacji i Badań Naukowych (BMBF, Bonn, Germany); - the UK Mitochondrial Disease Cohort, finansowany przez Radę ds. Badań medycznych (Medical Research Council, UK). 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>	<p>Badanie RCT II fazy z podwójnym zaślepieniem, prowadzone w schemacie grup równoległych, porównujące interwencję aktywną z placebo.</p> <p><u>Liczba i lokalizacja ośrodków:</u> Badanie wieloośrodkowe: 3 ośrodki (na terenie: Niemiec, Wielkiej Brytanii i Kanady)</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> 24 tyg.</p> <p><u>Typ hipotezy:</u> superiority, zakładające wyższą skuteczność idebenonu nad placebo.</p> <p><u>Interwencje:</u> Idebenon 300 mg (2 tabletki), 3 razy na dobę (łącznie: 900 mg=6 tabletek/dobę) doustnie, w postaci tabletek powlekanych</p>	<p>Pacjenci z dziedziczną neuropatią wzrokową Lebera (LHON)</p> <p><u>Liczebność populacji</u> IDB, N=55 PLC, N=30</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <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 ciężowego</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <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>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Najlepsze przywrócenie ostrości wzroku (VA) (ang. best recovery of visual acuity);</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiana w najlepszej ostrości wzroku (VA) (ang. change in best visual acuity);</li> <li>Zmiana w ostrości wzroku w lepszym oku (ang. change in visual acuity of the best eye at baseline);</li> <li>Zmiana w ostrości wzroku w każdym oku (ang. change in visual acuity in both eyes in each patient);</li> <li>Odpowiedź na leczenie (ang. pre-specified responder analyses);</li> <li>Utrata pacjentów z badania ogółem;</li> <li>Utrata pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych;</li> <li>Ciężkie zdarzenia niepożądane.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Klopstock 2011/RHODOS-OFU (follow-up do badania RHODOS)</b></p>	<p>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 RHODOS.</p> <p><u>Liczba i lokalizacja ośrodków:</u> Badanie wieloośrodkowe: 3 ośrodki (na terenie: Niemiec, Wielkiej Brytanii i Kanady)</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> 132 tyg.</p> <p><u>Typ hipotezy:</u> nd</p>	<p>Pacjenci z dziedziczną neuropatią wzrokową Lebera (LHON)</p> <p><u>Liczebność populacji</u> IDB, N=39 PLA, N=19</p> <p>Łącznie 60 pacjentów (stanowiących 70,6% wszystkich włączonych do badania RHODOS-OFU) 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.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana w najlepszej ostrości wzroku (VA) (ang. change in best visual acuity) po 132 tygodniach obserwacji w porównaniu do wartości wyjściowych oraz po 24 tygodniach leczenia w badaniu RHODOS;</li> <li>• Zmiana w ostrości wzroku (VA) w każdym oku (change in visual acuity in both eyes in each patient) po 132 tygodniach obserwacji w porównaniu do wartości wyjściowych oraz po 24 tygodniach leczenia w badaniu RHODOS;</li> </ul>
<p><b>Program Rozszerzonego Dostępu (ang. Expanded Access Program, EAP) (źródło: Metz et al. 2014)</b></p>	<p>W ramach Programu Rozszerzonego Dostępu (SNT-EAP-001) idebenon (Raxone) był dostarczany chorym na LHON na prośbę lekarza prowadzącego leczenie.</p> <p><u>Cel badania</u></p> <p>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.</p> <p><u>Liczba i lokalizacja ośrodków:</u> 10</p> <p>Rekomendowana dawka idebenonu wynosiła 900 mg/dobę.</p> <p>Wizyty kontrolne odbywały się typowo co 3 miesiące.</p>	<p>Diagnoza LHON z potwierdzoną badaniem genetycznym mutacją w genomie mitochondrialnym oraz początek utraty funkcji widzenia w drugim oku obserwowany nie dłużej niż 12 miesięcy przed pierwszą wizytą w ramach EAP.</p> <p><u>Liczebność populacji</u></p> <p>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.</p> <p>Ocena skuteczności: 48 pts (pierwszy raport), 69 pts (drugi raport)</p> <p>Ocena bezpieczeństwa: 61 pts (pierwszy raport), 93 pts (drugi raport)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odsetek pacjentów z CRR w ocenie ostrości wzroku w odniesieniu do nadir 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 umożliwiającą przeczytanie 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 (baseline), palenia papierosów, czasu trwania leczenia (baseline), VA (nadir)</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 (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;</li> <li>○ wśród pacjentów z logMAR &gt;1,0 w ocenie wyjściowej – odsetek pacjentów, których ostrość wzroku nie osiągnęła</li> </ul> </li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
			„ślepoty w rozumieniu prawnym” (logMAR>1,0).
<b>Case Record Survey (CRS)</b>	<p>Retrospektywna analiza historii medycznej osób z LHON leczonych w 11 ośrodkach (10 na terenie Europy, 1 na terenie USA);</p> <p>Podstawowym celem CRS było zebranie danych klinicznych do ustalenia naturalnego przebiegu utraty i odzyskania wzroku u pacjentów z genetycznie potwierdzoną diagnozą LHON.</p> <p>Czas leczenia idebenonem: średnio 1,5 roku</p>	<p>Zidentyfikowano 383 rekordy pacjentów z LHON w analizowanych ośrodkach dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>188 pacjentów stosujących idebenon. Spośród nich dla 48 pacjentów dostępne były wyniki z oceny ostrości wzroku wykonane w ciągu <math>\geq 3-24</math> msc po pierwszej ocenie VA.</li> <li>106 pacjentów (890 ocen VA) nie stosujących idebenonu, których VA była oceniona w okresie <math>\leq 2</math> 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 <math>\geq 3-24</math> msc po pierwszej ocenie VA.</li> </ul> <p>Pacjenci, którzy otrzymywali leczenie przyjmowali idebenon w średniej dawce wynoszącej 520 mg/d (mediana: 405 mg/d; zakres: 60-900 mg/d) (N=48). Brak aktywnego leczenia (N=74).</p>	<p>Pierwszorzędowy:</p> <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> <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Odsetek pacjentów z sCRR (grupa kontrolna) lub CRR (grupa IDB) w ocenie ostrości wzroku w odniesieniu do nadir (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>

#### 4.1.5. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Ocenę wiarygodności badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych z 2016, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w Cochrane Handbook.

Tabela 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Handbook

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
<b>RHODOS</b>	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

#### Ograniczenia jakości badań według Wnioskodawcy:

- 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 homogenicznym 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.

- 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.
- 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*), unoproston 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.

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Nie przedstawiono pełnej charakterystyki pacjentów włączonych do badania *RHODOS* leczonych idebenonem. Brak informacji odnośnie wcześniej stosowanego leczenia.
- Badanie *RHODOS* było prowadzone na niskiej liczebnie próbie (łącznie 85 pacjentów) oraz dla krótkiego horyzontu czasowego (24 tyg. w badaniu *RHODOS*). Wpływa to na ograniczenie możliwości wykrycia rzadkich działań niepożądanych.
- Nie podano liczby pacjentów w grupie placebo, u których zaobserwowano spontaniczną poprawę widzenia.

- Wyniki badania EAP zostały opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych Metz 2014. Nie przedstawiono szczegółowych kryteriów włączenia i charakterystyki populacji biorącej udział w badaniu.
- Z analizy wyników badania RHODOS wyłączono jednego pacjenta z grupy placebo, u którego wystąpiła spontaniczna poprawa wzroku (z 30 zrandomizowanych pacjentów analizowano wyniki 29 z nich), więc wyniki nie pochodzą z analizy w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang.ITT – intention to treat analysis).
- Populacja badania RHODOS może nie odzwierciedlać populacji wnioskowanej (polskiej) pod względem proporcji występowania poszczególnych mutacji. Na podstawie opinii eksperta przedstawionej w AWB Wnioskodawcy w Polsce w materiale genetycznym najczęściej występuje mutacja: [REDACTED], natomiast w populacji badania RHODOS mutacje te występowały z częstotliwością odpowiednio 67,1%; 12,9% i 20,0%. Należy jednak mieć na uwadze, iż są to dane pozyskane od jednego eksperta i charakteryzują się ona niepewnością.

#### 4.1.6. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy

##### Ograniczenia analizy klinicznej według Wnioskodawcy:

- 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*.

##### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniu *RHODOS* w populacji mITT nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramieniem idebenonu a ramieniem z brakiem leczenia w ocenie pierwszorzędnego punktu końcowego – najlepsze przywrócenie ostrości wzroku (VA) oraz najlepszej VA i VA w oku lepiej widzącym. Brak istotnych statystycznie różnic odnotowano również w ocenie jakości życia ocenianej kwestionariuszem VF-14.
- Brak długoterminowych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania idebenonu w populacji docelowej.
- Brak wyników z badań długoterminowych potwierdzających utrzymywanie się efektów terapii ideberonem u pacjentów z *LHON*.
- Brak długoterminowych badań dotyczących jakości życia.
- Zgodnie z informacją z *ChPL Raxone* „brak jest danych dotyczących ciągłego, trwającego ponad 6 miesięcy leczenia z użyciem ideberonu pochodzących z badań klinicznych z grupą kontrolną.”
- Część wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pochodzi z badań o niskiej wiarygodności bez grupy kontrolnej takich jak *EAP*. Jest to badanie niższej jakości, bez grupy kontrolnej tj. obserwacyjne badanie nieinterwencyjne, w którym podczas wizyt kontrolnych odbywających się co



3 miesiące oceniano ostrość wzroku. Ponadto wyniki badania zostały opublikowane jedynie w postaci posteru konferencyjnego.

- Brak danych dotyczących skuteczności idebenonu w populacji pacjentów do 18 r.ż. Średnia wieku pacjentów biorących udział w badaniu wynosiła odpowiednio 33,8 i 33,6 lat dla IDB i PL.
- Do badania RHODOS byli włączani pacjenci u których początek utraty ostrości wzroku z powodu LHON rozpoczął się maksymalnie 5 lat przed włączeniem do badania powodując, iż pacjenci biorący udział w badaniu znajdowali się w różnych stadiach progresji choroby i mieli różny stopień upośledzenia wzroku.
- Według informacji zawartych w dokumencie EPAR Raxone 2015 większą tendencję do poprawy widzenia raportowano u pacjentów z krótszą historią choroby. Jednak ze względu na brak ocen pośrednich w badaniu RHODOS-OFU szczegółowe informacje o zmianach/poprawie widzenia od zakończenia badania RHODOS do wizyty po 132 tygodniu prowadzonej w ramach badania RHODOS OFU nie są znane.
- W badaniu RHODOS uczestniczyli pacjenci z potwierdzoną mutacją w mtDNA w genach: 11778 G>A, 14484 T>C lub 3460 G>A. Natomiast program lekowy uwzględnia szerszą populację pacjentów z LHON potwierdzoną obecnością w badaniu genetycznym jednej z następujących mutacji mtDNA: 3376 G>A;3460 G>A; 3635 G>A;3697 G>A; 3700 G>A; 3733 G>A; 4171 C>A; 10197 G>A; 10663 T>C; 11778 G>A; 13051 G>A; 14459 G>A; 14482 C>A; 14482 C>G; 14484 T>C; 14495A>G; 14502 T>C; 14568 C>T.
- W modelu do oceny skuteczności terapii idebenonem wykorzystano połączone dane z badania RHODOS i EAP. Populacje w obu tych badaniach nie odpowiadają sobie wzajemnie, różnią się pod względem: czasu od wystąpienia pierwszych objawów choroby; odsetków pacjentów z poszczególnymi mutacjami oraz bazową ostrością widzenia. Pacjenci z badania EAP charakteryzowali się krótszym czasem od wystąpienia choroby oraz lepszą bazową ostrością widzenia.
- W przypadku subpopulacji pacjentów bez rozbieżności w ostrości wzroku pomiędzy oczami dla punktów końcowych (najlepsze przywrócenie ostrości wzroku, najlepsza ostrość wzrok, zmiana w ostrości wzroku w najlepszym oku w ocenie wyjściowej i zmiana ostrości wzroku w każdym analizowanym oku) zaobserwowano nieznaczne pogorszenie ostrości wzroku w grupie idebenonu, aczkolwiek różnice te były nieistotne statycznie i dotyczyły analizy post-hoc.

#### 4.1.7. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki analizy klinicznej Wnioskodawcy. Wszystkie wyniki są dostępne w analizach Wnioskodawcy stanowiących załącznik do niniejszego opracowania.

W związku z przedstawieniem przez Wnioskodawcę w analizie klinicznej badania RCT wykazującego przewagę idebenonu nad brakiem aktywnego leczenia w leczeniu dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON) w zakresie efektywności klinicznej, w populacji docelowej, w opinii analityków Agencji, **nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji** dla idebenonu stosowanego w leczeniu LHON.

##### 4.1.7.1. Wyniki analizy skuteczności

Analizę wyników pierwotnych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa idebenonu (IDB) z placebo (PLC) w leczeniu zaburzeń wzroku osób z dziedziczną neuropatią wzrokową Lebera (LHON) przeprowadzono na podstawie randomizowanego badania klinicznego Klopstock 2011 (RHODOS). Ponadto przedstawiono wyniki dla pacjentów biorący udział w badaniu RHODOS, którzy zostali włączeni do badania RHODOS-OFU – obserwacyjnego badania nieinterwencyjnego, w którym podczas jednej wizyty kontrolnej oceniano ostrość wzroku. Przedstawiono także wyniki pacjentów z Programu Rozszerzonego Dostępu (SNT-EAP-001), w ramach którego 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.

Wnioskodawca przedstawił także wyniki z 4 badań retrospektywnych oraz 9 publikacji przedstawiających opis przypadków lub serii przypadków. Szczegółowe wyniki znajdują się w AWA Wnioskodawcy, rozdział 7.2.2. Badania/analizy retrospektywne i opisy przypadków. Ponadto Wnioskodawca przedstawił dodatkowe dane dotyczące charakterystyki wyjściowej pacjentów z badania RHODOS i EAP. Dane te różniły się od danych

przedstawionych w publikacji dla badania RHODOS oraz danych dla badania EAP prezentowanych w abstrakcie konferencyjnym oraz w raporcie Wnioskodawcy. Uzupełnione dane Wnioskodawcy odnoszą się do mniejszej liczbie grupy pacjentów.

## RHODOS

### 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.

**Tabela 13. Najlepsze przywrócenie ostrości wzroku (ang. best recovery in VA); IDB vs PLC (RHODOS)**

Punkt końcowy	Interwencja	N	Średnia zmiana względem baseline (95%CI)	MD (95% CI), p-value*	MD (95% CI), p-value RHODOS	Istotność statystyczna
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
	PLC	29	-0,071 (-0,176; 0,034) [+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
	PLC	23 <sup>a</sup>	b.d.			
SUBPOPULACJA – pts z rozbieżnością w ostrości wzroku pomiędzy oczami >0.2 logMAR w baseline	IDB	20	b.d.	-	<b>-0,285 (-0,502; -0,068); p=0,011 [+14 liter]</b>	IS
	PLC	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
	PLC	19	b.d.			

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>a</sup>Dane pochodzące z opracowania EMA 2013; b.d.- brak danych.

Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami IDB i PLC w ocenie najlepszego przywrócenia ostrości wzroku (best recovery in VA) w populacji mITT (p=0,291), w 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).

### 2) 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.

**Tabela 14. Najlepsza ostrość wzroku (ang. best VA); IDB vs PLC**

Populacja	Interwencja	N	Średnia zmiana względem baseline (95%CI)	MD (95% CI), p value*	MD (95% CI), p value RHODOS	Istotność statystyczna
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
	PLC	29	0,085 (-0,032; 0,203) [-4 litery] <sup>a</sup>			
SUBPOPULACJA – pts z mutacją m.11778G>A oraz	IDB	42 <sup>a</sup>	-0,034 (-0,145; 0,077) [+1 litera] <sup>a</sup>	-0,168 (-0,348; 0,012), p=0,068	-0,169 (-0,326; -0,011), p=0,037	NS

Populacja	Interwencja	N	Średnia zmiana względem baseline (95%CI)	MD (95% CI), p value*	MD (95% CI), p value RHODOS	Istotność statystyczna
m.3460G>A	PLC	23 <sup>a</sup>	0,134 (-0,008; 0,276) [-6 liter] <sup>a</sup>		[8 liter] <sup>a</sup>	
SUBPOPULACJA – pts z rozbieżnością w ostrości wzroku >0.2 logMAR w baseline	IDB	20	-0,011 (-0,218; 0,196) [+0 liter] <sup>a</sup>	<b>-0,421</b> (-0,741; -0,101), p=0,010	<b>-0,421</b> (- 0,692; -0,150), p=0,003 [21 liter] <sup>a</sup>	IS
	PLC	10	0,410 (0,165; 0,654) [-20 liter] <sup>a</sup>			
SUBPOPULACJA – pts z rozbieżnością w ostrości wzroku pomiędzy oczami >0.2 logMAR w baseline	IDB	33	b.d.	-	0,037 (- 0,107; 0,180), p=0,613	NS
	PLC	19				

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

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 PLC była istotna statystycznie (p=0,010) oraz klinicznie (poprawa o 21 liter).

### 3) 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.

**Tabela 15. Zmiana w ostrości wzroku w najlepszym oku w ocenie wyjściowej; IDB vs PLC (RHODOS)**

Populacja	Interwencja	N	Średnia zmiana względem baseline (95%CI)	MD (95% CI), p value*	MD (95% CI), p value RHODOS	Istotność statystyczna
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
	PLC	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.	-	<b>-0,415</b> (-0,686; -0,144), p=0,003 [+20 liter] <sup>a</sup>	IS
	PLC	10				
SUBPOPULACJA – pts bez rozbieżności w ostrości wzroku pomiędzy oczami	IDB	33	b.d.	-	0,022 (-0,120; 0,165), p=0,757	NS
	PLC	19				

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

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.

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

**Tabela 16. 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
Zmiana w ostrości wzroku w każdym oku	IDB	53	-0,054 (-0,114; 0,005)	<b>-0,100</b> (-0,198; 0,002), p=0,045	<b>-0,100</b> (-0,188; -0,012), p=0,026	IS
	PLC	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.	-	<b>-0,348</b> (-0,519; -0,176), p=0,0001	IS
	PLC	10				

Populacja	Interwencja	N	Srednia zmiana względem baseline (95%CI)	MD (95% CI), p value*	MD (95% CI), p value RHODOS	Istotność statystyczna
SUBPOPULACJA – pts bez rozbieżności w ostrości wzroku pomiędzy oczami	IDB	33	b.d.	-	0,028 (-0,070; 0,125), p=0,577	NS
	PLC	19				

\*Obliczono na podstawie dostępnych 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.

#### 5) 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 17. Odpowiedź na leczenie; IDB vs PLC

Populacja	Odpowiedź na leczenie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI), wartość p*	wartość p RHODOS	Istotność statystyczna
Populacja analizowana w ocenie skuteczności (mITT)	Najlepsze przywrócenie ostrości wzroku	IDB	53	20 (37,7)	1,91 (0,69; 5,26), p=0,214	p=0,231	NS
		PLC	29	7 (24,1)			
	Najlepsza ostrość wzroku	IDB	53	14 (26,4)	1,72 (0,55; 5,39), p=0,350	p=0,420	NS
		PLC	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
		PLC	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
		PLC	58	17 (29,3)			
SUBPOPULACJA pts z rozbieżnością w ostrości wzroku pomiędzy oczami >0.2 logMAR w baseline	Najlepsze przywrócenie ostrości wzroku	IDB	20	11 (55)	<b>11,00 (1,16; 103,95), p=0,036 parametr NNT=3 (2;13)</b>	<b>p=0,024</b>	<b>IS</b>
		PLC	10	1 (10)			
	Najlepsza ostrość wzroku	IDB	20	6 (30)	14,09 (0,40; 499,75), p=0,146	p=0,074	NS
		PLC	10	0 (0)			
	Poprawa w ostrości wzroku w każdym oku	IDB	40	15 (37,5)	<b>11,4 (1,38; 94,06), p=0,024 parametr NNT=4 (3;11)</b>	<b>p=0,011</b>	<b>IS</b>
		PLC	20	1 (5)			
	Pogorszenie w ostrości wzroku w każdym oku	IDB	40	8 (20)	<b>0,31 (0,095; 0,99), p=0,048 parametr NNT= 4 (3;125)</b>	<b>p=0,067**</b>	<b>IS</b>
		PLC	20	9 (45)			
SUBPOPULACJA pts z ostrością wzroku >1.8 logMAR w baseline – analiza pacjentów	Liczba pacjentów/oczu zdolnych do przeczytania przynajmniej 5 liter na tablicy EDTRS	IDB	25	7 (28)	16,01 (0,49; 528,17), p=0,120	p=0,072	NS
		PLC	13	0 (0)			
SUBPOPULACJA pts z ostrością wzroku >1.8 logMAR w baseline – analiza oczu	Liczba pacjentów/oczu zdolnych do przeczytania przynajmniej 5 liter na tablicy EDTRS	IDB	61	12 (19,7)	23,22 (0,68; 789,41), p=0,080	p=0,008	NS
		PLC	29	0 (0)			

Populacja	Odpowiedź na leczenie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI), wartość p*	wartość p RHODOS	Istotność statystyczna
SUBPOPULACJA: pacjenci z ostrością wzroku wynoszącą logMAR≤0,5 w baseline	Liczba pacjentów których ostrość wzroku pogorszyła się do logMAR≥1,0	IDB	6	0 (0)	0,012 (0,00; 1,458), p=0,071	p=0,036	NS
		PLC	2	2 (100)			

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych \*\*dane przedstawione przez Wnioskodawcę

Odsetki pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie po 24 tygodniach były zbliżone w obu porównywanych grupach pacjentów (idebenon vs placebo). Obliczone ilorazy szans, w populacji mITT, nie wykazują znamienności 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). 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 lecząc odpowiednio 3 i 4 pacjentów 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 lecząc 4 pacjentów idebenonem zamiast placebo przez 24 tygodnie uda się uniknąć jednego wystąpienia pogorszenia w VA.

#### 6) 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) 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.

#### 8) 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 PLC) 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 PLC doświadczyło mniejszego zmęczenia lub braku zmiany w nasileniu odczuwanego zmęczenia [EMA 2015].

### **ANALIZY POST-HOC**

W opracowaniach przygotowanych na potrzeby rejestracji produktu leczniczego Raxone (EMA2013, EMA2015) przedstawiono wyniki dla pierwszorzędowego i głównego drugorzędowego 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.

**Tabela 18. Najlepsze przywrócenie ostrości wzroku (best recovery in VA) oraz najlepsza ostrość wzroku (best VA); IDB vs PLC**

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]
	PLC	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>
	PLC	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]
	PLC	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>
	PLC	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>
	PLC	4		
Subpopulacja: pts z mutacją m.3460G>A	IDB	11	-0,031 (0,138), p=0,820 <sup>c</sup>	0,064 (0,131), p=0,631 <sup>c</sup>
	PLC	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

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 analizę odpowiedzi na leczenie w różnych subpopulacjach pacjentów:

- u pacjentów, u których wystąpiło klinicznie istotne przywrócenie wzroku CRR (ang. clinically relevant recovery)
- u pacjentów, u których wystąpiło klinicznie istotne pogorszenie ostrości wzroku CRW (ang. clinically relevant worsening)

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.

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”.

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

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

**Tabela 19. Średnia zmiana w logMAR po 24 tygodniach leczenia w odniesieniu do baseline; IDB vs PLC (EMA 2015)**

Populacja	Interwencja	N	Średnia zmiana w logMAR [litery]
Pacjenci, którzy uzyskali CRR	IDB	16	-0,23 [+11 liter]
	PLC*	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.

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.

### 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.

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.

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

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

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

Populacja	Okres obserwacji	Interwencja	N	Srednia zmiana względem baseline, wartość p	MD (95% CI), wartość p RHODOS-OFU	Istotność statystyczna
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
		PLC	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=0,981 [0 liter]	NS
		PLC	19	-0,088 [+4 litery]		
	132 tygodnie	IDB	39	b.d.	-0,173 (-0,370; 0,024), p=0,084 [+8 liter]	NS
		PLC	19	b.d.		
SUBPOPULACJA: czas od diagnozy do włączenia do badania RHODOS $\leq 1$ roku	okres pomiędzy 24 a 132 tygodniem	IDB	b.d.	-0,155	0,043*	IS
		PLC	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
		PLC	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
		PLC	17	b.d.		
	okres pomiędzy 24 a 132 tygodniem	IDB	33	b.d.	-0,216 (-0,432; 0,000), p=0,0499 [+10 liter]	IS
		PLC	17	b.d.		
	132 tygodni	IDB	33	b.d.	-0,024 (-0,231; 0,183), p=0,8173 [+1 litera]	NS
		PLC	17	b.d.		

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>a</sup>Dane pochodzące z opracowania EMA 2013.

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

#### 2) 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 PLC

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

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

Tabela 22. Zmiana ostrości wzroku w każdym analizowanym oku

Populacja	Okres obserwacji	Interwencja	N	Średnia zmiana w odniesieniu do baseline, wartość p, RHODOS-OFU	MD (95% CI), p-value RHODOS-OFU	Istotność statystyczna
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
		PLC	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
		PLC	38	-0,054, p=0,459		
	132 tygodni	IDB	78	b.d.	-0,228 (-0,364; -0,092), p=0,0011 [+11 liter]	IS
		PLC	38	b.d.		
SUBPOPULACJA: pacjenci z mutacjami mitochondrialnymi m.11887G>A lub m.3460G>A	24 tygodnie	IDB	66	b.d.	-0,146 (-0,297; 0,005), p=0,0573 [+7 liter]	NS
		PLC	34	b.d.		
	pomiędzy 24 a 132 tygodniem	IDB	66	b.d.	-0,137 (-0,279; 0,006), p=0,0599 [+6 liter]	NS
		PLC	34	b.d.		
	132 tygodni	IDB	66	b.d.	-0,283 (-0,432; -0,134), p=0,0002 [+14 liter]	IS
		PLC	34	b.d.		

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W ocenie analizowanego punktu końcowego uzyskano istotną statystyczną różnicę po 132 tygodniach od rozpoczęcia badania zarówno dla całej populacji jak i dla subpopulacji pacjentów z mutacjami mitochondrialnymi m.11887G>A lub m.3460G>A.

#### 4) 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).

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.

### 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.

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).

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w posterze konferencyjnym

**Tabela 23. Klinicznie istotne przywrócenie ostrości wzroku (CRR) w odniesieniu do nadir; IDB (EAP)**

Punkt końcowy	Subpopulacja	N	n (%)	Komentarz
<b>Pierwszy raport (31.01.2014)</b>				
CRR - pacjenci	-	48	24 (50%)	44 pacjentów przyjmowało Raxone przez 6 miesięcy, natomiast 23 pacjentów przez przynajmniej 12 miesięcy
CRR - oczy	-	96	37 (38,5)	
CRR – pacjenci; mutacja mitochondrialna	m.11778 G>A	29	9 (31)	-
	m.3460 G>A	10	7 (70)	-
	m.14484 T>C	9	8 (88,9)	-
CRR – pacjenci; czas od wystąpienia objawów choroby do rozpoczęcia leczenia	≤ 6 msc	26	10 (38,5)	-
	>6-12 msc	15	9 (60)	-
	>12-18	7	5 (71,4)	-
CRR – pacjenci; czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia CRR	< 6 msc	24	18 (75)	Średni czas trwania leczenia do wystąpienia CRR wyniósł 6,6 msc. Średni czas trwania leczenia z użyciem Raxone u pacjentów, u których wystąpiła CRR wyniósł 11,2 miesiąca.
	< 12 msc	24	20 (83,3)	
<b>Drugi raport (20.03.2015)</b>				
CRR - pacjenci	-	69	34 (49,3)	63 pacjentów przyjmowało Raxone przez 6 miesięcy, natomiast 45 pacjentów przez przynajmniej 12 miesięcy. Maksymalny czas trwania leczenia wyniósł 36 miesięcy (2 pacjentów), średni czas trwania leczenia – 15,4 msc (zakres: 2,8-36,2 msc)
CRR - oczy	-	138	55 (39,9)	
<b>Ocena CRR po 6 i 12 miesiącach leczenia idebenonem (Raxone)</b>				
CRR - pacjenci	-	62	19 (30,6)	Ocena po 6 (±3) miesiącach leczenia Raxone
CRR - oczy	-	124	30 (24,2)	
CRR - pacjenci	-	47	17 (36,2)	Ocena po 12 (±3) miesiącach leczenia Raxone
CRR - oczy	-	94	28 (29,8)	

Tabela 24 Wielkość efektu leczenia u pacjentów, u których wystąpił CRR po 6 miesiącach leczenia z użyciem idebenonu

Czas obserwacji	N	Liczba liter	logMAR	SD

#### 4.1.7.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### RHODOS

Bezpieczeństwo porównywanych opcji terapeutycznych (IDB vs PLC), 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.

##### 1) Utrata pacjentów z leczenia

Tabela 25. Bezpieczeństwo: utrata pacjentów z leczenia; IDB vs PLC

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

##### 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 26. Bezpieczeństwo: częste (>5%) zdarzenia niepożądane: IDB vs PLC (RHODOS)<sup>a</sup>

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*
Zdarzenia niepożądane ogółem	IDB	55	49* (89)	1,26 (0,33; 4,85), p=0,741
	PLC	30	26* (87)	
Przerost lewej komory serca	IDB	55	4 (7,3)	7,738 (0,245; 244,092), p=0,245
	PLC	30	0	
Ból w nadbrzuszu	IDB	55	3 (5,5)	0,519 (0,098; 2,749), p=0,441
	PLC	30	3 (10,0)	

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*
Zaparcia	IDB	55	2 (3,6)	0,340 (0,053; 2,156), p=0,252
	PLC	30	3 (10,0)	
Biegunka	IDB	55	5 (9,1)	0,900 (0,200; 4,058), p=0,891
	PLC	30	3 (10,0)	
Wzdęcia	IDB	55	0	0,140 (0,009; 2,277), p=0,167
	PLC	30	2 (6,7)	
Wymioty	IDB	55	4 (7,3)	1,096 (0,195; 6,159), p=0,917
	PLC	30	2 (6,7)	
Nieżyt żołądka i jelit	IDB	55	1 (1,8)	0,259 (0,023; 2,985); p=0,279
	PLC	30	2 (6,7)	
Grypa	IDB	55	6 (10,9)	1,102 (0,255; 4,761), p=0,896
	PLC	30	3 (10,0)	
Zapalenie nosogardzieli	IDB	55	14 (25,5)	1,707 (0,548; 5,316), p=0,356
	PLC	30	5 (16,7)	
Zapalenie zatok	IDB	55	1 (1,8)	0,259 (0,023; 2,985), p=0,279
	PLC	30	2 (6,7)	
Podwyższony poziom ALAT	IDB	55	1 (1,8)	0,167 (0,017; 1,679), p=0,128
	PLC	30	3 (10,0)	
Podwyższony poziom cholesterolu	IDB	55	0	0,140 (0,009; 2,277), p= 0,167
	PLC	30	2 (6,7)	
Podwyższony poziom aktywności fosfokinazy kreatynowej	IDB	55	1 (1,8)	0,259 (0,023; 2,985), p=0,279
	PLC	30	2 (6,7)	
Podwyższony poziom trójglicerydów	IDB	55	6 (10,9)	1,102 (0,255; 4,761), p=0,896
	PL	30	3 (10,0)	
Podwyższony poziom gammaglutamylotransferazy (GGT)	IDB	55	0	0,055 (0,004; 0,758), p=0,030
	PLC	30	5 (16,7)	
Ból stawów	IDB	55	0	0,140 (0,009; 2,277), p=0,167
	PLC	30	2 (6,7)	
Ból pleców	IDB	55	4 (7,3)	1,098 (0,189; 6,375), p=0,917
	PLC	30	2 (6,7)	
Zawroty głowy	IDB	55	3 (5,5)	5,958 (0,183; 194,132), p=0,315
	PLC	30	0	
Ból głowy	IDB	55	13 (23,6)	1,238 (0,416; 3,681), p=0,701
	PLC	30	6 (20,0)	
Kaszel	IDB	55	6 (10,9)	11,514 (0,378; 350,442), p=0,161
	PLC	30	0	
Ból gardła	IDB	55	5 (9,1)	0,900 (0,200; 4,058), p=0,891
	PLC	30	3 (10,0)	
Uogólniony świąd	IDB	55	1 (1,8)	0,259 (0,023; 2,985), p=0,279
	PLC	30	2 (6,7)	
Wysypka	IDB	55	2 (3,6)	0,528 (0,071; 3,954), p=0,534
	PLC	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 PLC), 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%).

### 3) Ciężkie zdarzenia niepożądane

Autorzy badania RHODOS analizowali częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.

**Tabela 27 Bezpieczeństwo: ciężkie zdarzenia niepożądane**

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%*)	OR (95% CI)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	IDB	55	1 (2)	0,537 (0,03; 8,91), $p=0,664$
	PLC	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.

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

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 zdarzeń niepożądanych należały: łagodna biegunka oraz łagodny do umiarkowanego ból głowy.

4 zdarzenia raportowane u 3 pacjentów zaklasyfikowano jako ciężkie, niezwiązane 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.

## 4.1.8. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.1.8.1. Informacje na temat skuteczności idebenonu w podgrupie pacjentów na początku choroby ( $\geq 1$ roku i $< 1$ roku)

**Tabela 28. Najlepsze przywrócenie ostrości wzroku i najlepsza ostrość wzroku w podgrupie pacjentów na początku choroby ( $\geq 1$  roku i  $< 1$  roku). Badanie RHODOS**

	Szacowana zmiana (95% CI) [Szacunkowa zmiana liter]		Szacowana różnica $\pm$ (95% CI)	P
	idebenon	placebo		
<b>Najlepsze przywrócenie ostrości wzroku</b>				
$\geq 1$ roku (idebenon n=34, placebo n=19)	-0,193 (-0,290; -0,097)	-0,122 (-0,246; 0,003)	-0,072 $\pm$ 0,074	p=0,336

		Szacowana zmiana (95% CI) [Szacunkowa zmiana liter]		Szacowana różnica ± (95% CI)	p
		idebenon	placebo		
<1 roku	ITT (idebenon n=19, placebo n=10)	-0,075 (-0,220; -0,071)	-0,026 (-0,226; 0,175)	-0,049±0,111	p=0,662
	mITT (idebenon n=19, placebo n=9)	-0,093 (-0,213; 0,027)	0,060 (-0,114; 0,234)	-0,154±0,096	p=0,116
<b>Najlepsza ostrość wzroku</b>					
<b>≥1 roku (idebenon n=34, placebo n=19)</b>		-0,127 (-0,218; -0,037)	-0,059 (-0,176; 0,058)	-0,068±0,070	p=0,332
<1 roku	ITT (idebenon n=19, placebo n=10)	-0,093 (-0,213; 0,027)	0,278 (-0,001; 0,555)	-0,203±0,153	p=0,190
	mITT (idebenon n=19, placebo n=9)	<b>0,051</b> <b>(-0,124; 0,227)</b>	<b>0,394</b> <b>(0,144; 0,643)</b>	<b>-0,342±0,137</b>	<b>p=0,016</b>

Źródło: EMA 2015

W ocenie punktu końcowego najlepsza ostrość wzroku uzyskano wynik istotny statystycznie (p=0,016) na korzyść idebenonu u pacjentów z LHON z chorobą trwającą poniżej 1 roku.

#### 4.1.8.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

##### Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Food and Drug Administration (FDA), a także Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA) nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu idebenon (Raxone).

<http://www.urpl.gov.pl/pl>[dostęp 04.07.2017]

[https://google2.fda.gov/search?q=Raxone&client=FDAgov&site=FDAgov&lr=&proxystylesheet=FDAgov&requiredfields=-archive%3AYes&output=xml\\_no\\_dtd&getfields=\\*](https://google2.fda.gov/search?q=Raxone&client=FDAgov&site=FDAgov&lr=&proxystylesheet=FDAgov&requiredfields=-archive%3AYes&output=xml_no_dtd&getfields=*)[dostęp 04.07.2017]

<http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=search.jsp&q=RAXone&btnG=Search&mid=>[dostęp 04.07.2017].

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

Skuteczność i bezpieczeństwo idebenonu w populacji chorych z ataksją Friedreicha było analizowane w trzech badaniach RCT (NICOSIA SNT-II-002; IONIA SNT-III-002; MICONOS SNT-III-001) (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).

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była niska w obu grupach – idebenonu i placebo. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych 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 PLC).

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.

##### 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 r. – 31.03.2011 r. odnotowano 116 zdarzeń niepożądanych dla idebenonu stosowanego w ataksji Friedreicha.

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 hiperkaliemię, 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.

### Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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 29. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Raxone w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego**

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					+

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenia niepożądane związane z lekiem	Częstość występowania				
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
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					+

ChPL Raxone [dostęp 04.07.2017].

## 4.2. Komentarz Agencji

Analizę wyników pierwotnych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa idebenonu (IDB) z placebo (PLC) w leczeniu zaburzeń wzroku osób z dziedziczną neuropatią wzrokową Lebera (LHON) przeprowadzono na podstawie randomizowanego badania klinicznego Klopstock 2011 (RHODOS). Ponadto przedstawiono wyniki dla pacjentów biorący udział w badaniu RHODOS, którzy zostali włączeni do badania RHODOS-OFU – obserwacyjnego badania nieinterwencyjnego, w którym podczas jednej wizyty kontrolnej oceniano ostrość wzroku. Przedstawiono także wyniki pacjentów z Programu Rozszerzonego Dostępu (SNT-EAP-001) w ramach którego idebenon (Raxone) był dostarczany chorym na LHON na prośbę lekarza prowadzącego leczenie. 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.

Ponadto Wnioskodawca przedstawił wyniki z 4 badań retrospektywnych oraz 9 publikacji przedstawiających opis przypadków lub serii przypadków. Szczegółowe wyniki znajdują się w AWA Wnioskodawcy, rozdział 7.2.2. Badania/analizy retrospektywne i opisy przypadków.

W badaniu RHODOS 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.

Na podstawie wyników uzyskanych z analizy post-hoc dla subpopulacji pacjentów zamieszczonych w opracowaniach EMA 2013/2015 tj.:

- 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.

wykazano brak istotnych statystycznie różnic w ocenie analizowanych punktów końcowych pomiędzy grupą idebenonu a grupą placebo.

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. Uzyskane wyniki po zakończeniu badania RHODOS-OFU są zbliżone do wyników badania RHODOS. W przypadku subpopulacji pacjentów, których leczenie rozpoczęto w krótkim okresie od wystąpienia objawów choroby oraz nosicieli mutacji w pozycji m.11887 lub m.3460, uzyskane wyniki dla pierwszorzędnego punktu końcowego (tj. najlepsza ostrość wzroku oceniana po 132 tygodniach leczenia) były istotne statystycznie na korzyść idebenonu w porównaniu do placebo.

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. 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).

#### Wybrane ograniczenia analizy Wnioskodawcy wg analityków AOTMiT

- Badanie RHODOS było prowadzone na niskiej liczebnie próbie (łącznie 85 pacjentów) oraz dla krótkiego horyzontu czasowego (24 tyg. w badaniu RHODOS). Wpływa to na ograniczenie możliwości wykrycia rzadkich działań niepożądanych.
- W badaniu RHODOS w populacji mITT nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramieniem idebenonu a ramieniem placebo w ocenie pierwszorzędnego punktu końcowego – najlepsze przywrócenie ostrości wzroku (VA) oraz najlepszej VA i VA w oku lepiej widzącym. Brak istotnych statystycznie różnic odnotowano również w ocenie jakości życia ocenianej kwestionariuszem VF-14.
- Brak długoterminowych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania idebenonu w populacji docelowej.
- Brak wyników z badań długoterminowych potwierdzających utrzymywanie się efektów terapii idebenonem u pacjentów z LHON.
- Część wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pochodzi z badań o niskiej wiarygodności bez grupy kontrolnej – EAP.

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

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

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

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.



Dodatkowo patrz ograniczenia zawarte w rozdziałach: 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę” i 4.1. „Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy”.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy

##### Cel analizy według Wnioskodawcy

„Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Raxone (idebenon) w ramach programu lekowego, w leczeniu dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON, ang. Leber's hereditary optic neuropathy), u młodzieży ( $\geq 12$  r. ż.) i dorosłych z dziedziczną neuropatią wzrokową Lebera”.

##### Porównywane interwencje

Komparatorem dla produktu leczniczego Raxone zawierającego substancję czynną idebenon, podawanego pacjentom doustnie, w formie tabletek (150 mg) jest brak aktywnego leczenia pacjentów.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Z uwagi na to, że upośledzenie widzenia związane z LHON powoduje długotrwałą niezdolność chorego do pracy, skutkującą znacznym obciążeniem ekonomicznym społeczeństwa, oprócz podstawowej perspektywy płatnika publicznego rozpatrywano również perspektywę społeczną.

##### Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-konsekwencji oraz analizy kosztów-użyteczności (CUA).

##### Horyzont czasowy

Przyjęto dożywotni horyzont czasowy (koszty i efekty zdrowotne analizowano do ukończenia 100 roku życia). Średni wiek pacjentów wchodzących do modelu wyniósł 33,8 lat.

##### Model

Wnioskodawca dostarczył model decyzyjny Markowa przygotowany w programie MS Excel, dotyczący leczenia dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON).

W modelu porównywano dwa postępowania terapeutyczne:

- Idebenon podawany w ramach programu lekowego (interwencja),
- Brak leczenia aktywnego LHON (komparator, zgodnie z obecną polską praktyką kliniczną).

W analizie przyjęto długość cyklu wynoszącą 3 miesiące (przy przyjęciu dożywotniego horyzontu czasowego) w oparciu o częstotliwość wizyt kontrolnych pacjentów w uzgodnionym programie lekowym, a także zgodnie z częstotliwością zbierania danych w badaniach RHODOS i EAP. Dodatkowo Wnioskodawca zastosował korektę połowy cyklu, zakładając że pacjent wchodzi i opuszcza poszczególne stany zdrowotne średnio w połowie każdego cyklu.

Stany zdrowotne zostały wyodrębnione w zależności od poziomu ostrości wzroku mierzonego z użyciem tablic ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) w oku lepiej widzącym (ang. best seeing eye, BSE). Ostrość wzroku określono w oparciu o skalę logarytmiczną, zgodnie z którą wyraża się ona w jednostkach logMAR równych logarytmowi przy podstawie 10 z 1/5 wielkości kątowej najmniejszego rozpoznawalnego optotypu.

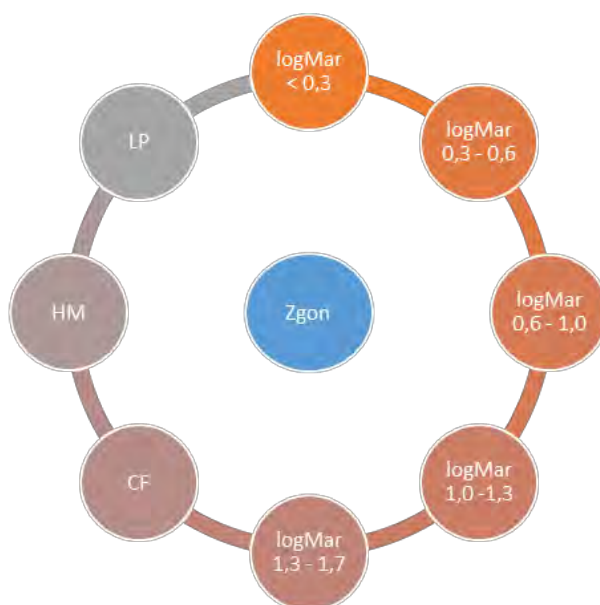
W modelu zostały wyróżnione następujące stany zdrowotne:

- logMAR  $<0,3$ ;
- logMAR  $\geq 0,3$  i  $<0,6$ ;
- logMAR  $\geq 0,6$  i  $<1,0$  (słabowzroczność umiarkowana);

- $\log\text{MAR} \geq 1,0$  i  $< 1,3$  (słabowzrocność znaczna);
- $\log\text{MAR} \geq 1,3$  i  $< 1,7$  (słabowzrocność głęboka; ślepotą umiarkowaną);
- liczenie palców (Counting Fingers, [CF]);
- ruch ręki (Hand Motion, [HM]);
- poczucie światła (Light Perception, [LP]);
- zgon.

Stany  $\log\text{MAR} < 0,3$ ,  $\log\text{MAR} \geq 0,3$  i  $< 0,6$ ,  $\log\text{MAR} \geq 0,6$  i  $< 1,0$ ,  $\log\text{MAR} \geq 1,0$  i  $< 1,3$ ,  $\log\text{MAR} \geq 1,3$  i  $< 1,7$ , liczenie palców, ruch ręki, poczucie światła są stanami początkowymi. Ryzyko znalezienia się pacjentów w którymś z wymienionych stanów w momencie wejścia do modelu zostało określone zgodnie z charakterystyką wejściową pacjentów z badań RHODOS i EAP, wyznaczającą rozkład pacjentów w zależności od ostrości wzroku. Zgon jest stanem terminalnym (pochłaniającym).

W badaniu RHODOS stanom zdrowotnym liczenie palców, ruch ręki, poczucie światła przyporządkowano wartości  $\log\text{MAR}$  wynoszące odpowiednio 2,0; 2,3 oraz 2,6.



**Rysunek 1. Struktura modelu Markowa wykorzystanego w analizie ekonomicznej**

Z każdego ze stanów położonych na pierścieniu zewnętrznym pacjent może przejść do pozostałych stanów lub pozostać w stanie bieżącym. Dodatkowo w przypadku śmierci, pacjent przechodzi do stanu Zgon i pozostaje w nim do końca horyzontu czasowego modelu (stan terminalny, pochłaniający).

Dodatkowo Wnioskodawca przeprowadził analizę ilorazu kosztu i efektu porównywanych technologii.

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Skuteczność kliniczna

W modelu zostały wyróżnione następujące stany zdrowotne:

- stany nieterminalne:  $\log\text{MAR} < 0,3$ ;  $\log\text{MAR} \geq 0,3$  i  $< 0,6$ ;  $\log\text{MAR} \geq 0,6$  i  $< 1,0$  (słabowzrocność umiarkowana);  $\log\text{MAR} \geq 1,0$  i  $< 1,3$  (słabowzrocność znaczna);  $\log\text{MAR} \geq 1,3$  i  $< 1,7$  (słabowzrocność głęboka; ślepotą umiarkowaną); liczenie palców (Counting Fingers, [CF]); ruch ręki (Hand Motion, [HM]); poczucie światła (Light Perception, [LP])
- stan terminalny: zgon.

#### Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami nieterminalnymi

Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami nieterminalnymi wyznaczono w oparciu o dane pochodzące z rejestrów badań klinicznych RHODOS, RHODOS-OFU oraz EAP i CRS:

- Dla ramienia idebenonu wykorzystano połączone dane z badań RHODOS oraz EAP; w innych dostępnych próbach klinicznych nie raportowano danych w okresach trzymiesięcznych, spójnych

z długością cykli w modelu (RHODOS-OFU, jednorazowa obserwacja po 132 tygodniach od rozpoczęcia leczenia) lub dane nie były zbierane systematycznie, a także brak jest informacji na temat długości leczenia idebenonem (np. dane pochodzące z Case Record Study, CRS).

Z uwagi na krótki horyzont czasowy randomizowanego badania RHODOS wynoszący 6 miesięcy, w celu poprawnego oszacowania efektów zdrowotnych związanych z terapią idebenonem, Wnioskodawca oparł się na wynikach retrospektywnej próby klinicznej EAP, z 3-letnim okresem obserwacji pacjentów leczonych idebenonem.

Prawdopodobieństwa przejść dla pierwszego i drugiego cyklu modelu (miesiące 1-3 oraz 4-6) oszacowano na podstawie połączonych danych z badań RHODOS i EAP, natomiast w kolejnych cyklach, do upływu 36 miesięcy od rozpoczęcia leczenia, wyłącznie na podstawie danych z badania EAP. Przyjęto, że po 36 miesiącach wartości logMAR pacjentów pozostają na stałym poziomie (brak zmian).

- Dla ramienia braku leczenia przyjęto dane z badania RHODOS, RHODOS-OFU oraz CRS; do próby klinicznej EAP nie włączono pacjentów pozostających bez leczenia aktywnego.

Prawdopodobieństwa przejść dla pierwszego i drugiego cyklu modelu (miesiące 1-3 oraz 4-6) oszacowano na podstawie połączonych danych z badań RHODOS, RHODOS-OFU oraz CRS, a dla cyklu trzeciego (miesiące 7-9) w oparciu o dane z RHODOS-OFU oraz CRS, natomiast w okresach późniejszych korzystając wyłącznie z badania CRS. Przyjęto, że po 36 miesiącach wartości logMAR pacjentów pozostają na stałym poziomie (brak zmian).

Otrzymane od Wnioskodawcy dane pochodzą bezpośrednio z badań klinicznych, w których liczba pacjentów leczonych (liczebność grupy, w której możliwa była obserwacja wartości logMAR) maleje wraz z upływem czasu. Wnioskodawca w celu zapewnienia wystarczającej liczby danych dla każdego z wyróżnionych w modelu stanów zdrowotnych w kolejnych cyklach, przyjął metodę ekstrapolacji ostatniej obserwacji (ang. *last observation carried forward*, LOCF), do końca horyzontu czasowego danego badania:

- Dla ramienia idebenonu LOCF zastosowano dla danych pochodzących z połączonych wyników badań RHODOS i EAP (obserwacja do 36 mies.).
- Dla ramienia braku leczenia LOCF zastosowano dla danych pochodzących z połączonych wyników badań RHODOS i RHODOS-OFU i CRS (obserwacja do 36 mies.).

Zastosowanie metody LOCF jest związane z przyjęciem założenia, zgodnie z którym w okresie po ostatniej obserwacji brak jest dodatkowego efektu leczenia (obserwowany efekt zdrowotny pozostaje na stałym poziomie).

Ryzyka znalezienia się w poszczególnych niepochtłaniających stanach modelu wyznaczone zostały w oparciu o dane kliniczne prezentujące prawdopodobieństwo polepszenia, pogorszenia lub stabilizacji ostrości wzroku w oku lepiej widzącym, wyrażonej za pomocą wartości logMAR. Polepszenie odpowiada spadkowi, pogorszenie wzrostowi, zaś stabilizacja oznacza brak zmian wartości logMAR.

W sytuacji, gdy nie istnieją dane pozwalające określić ryzyko przejścia pacjenta z danego stanu zdrowia do ośmiu pozostałych w danym cyklu, założono, że pacjent pozostaje w tym samym stanie.

#### Prawdopodobieństwa przejść do stanu zgon

Ryzyko znalezienia się w stanie terminalnym Zgon oszacowano na podstawie śmiertelności w populacji ogólnej, zgodnie z opublikowanymi przez GUS tablicami trwania życia (przyjęto dane dla 2014 roku). Prawdopodobieństwo zgonu zmienia się w czasie w zależności od wieku i płci pacjentów.

Wnioskodawca uwzględnił również efekt zwiększonej śmiertelności związanej z ograniczeniem ostrości wzroku (lub/i jego utratą) na podstawie publikacji Crewe 2013.

Zgodnie z wynikami badania Crewe 2013 w kohorcie pacjentów ślepych współczynnik umieralności zależny od wieku przyjmuje wartość siedem razy wyższą niż w populacji ogólnej (12/1000 osobo-lat vs 1,8/1000 osobo-lat, różnica istotna statystycznie;  $p < 0.001$ ); okres obserwacji wyniósł 11 lat.

W oparciu o powyższe dane, korzystając ze standardowych wzorów pozwalających obliczyć ryzyka zdarzeń dla różnych okresów czasowych, oszacowano:

- 11 letnie prawdopodobieństwa zgonu wynoszące 0,1320 w grupie pacjentów z logMAR > 1,0 oraz 0,0198 w populacji ogólnej,
- kwartalne (zgodne z długością cyklu modelu) prawdopodobieństwa zgonu wynoszące 0,0032 w grupie pacjentów z logMAR > 1,0 oraz 0,0005 w populacji ogólnej,
- ryzyko względne zgonu (populacja logMAR > 1,0 vs populacja ogólna) wynoszące 7,07.

W oparciu o powyższe przedstawione dane w modelu dla wszystkich stanów zawierających pacjentów z wartością logMAR > 1,0 ryzyko zgonu wzrasta o 6,53 w stosunku do pozostałych stanów (w których

uwzględniono wyłącznie prawdopodobieństwo śmierci jak w populacji ogólnej Polski). Powyższy efekt dotyczy obu ramion w modelu.

#### Odpowiedź na leczenie

Zgodnie z zapisami programu lekowego, stwierdzenie braku odpowiedzi po 6 miesiącach terapii stanowi jedno z kryteriów zaprzestania leczenia. W celu skalkulowania kosztów terapii produktem Raxone Wnioskodawca wyznaczył odsetki pacjentów z odpowiedzią na leczenie w czasie, w tym dla punktu czasowego 6 miesięcy od rozpoczęcia terapii idebenonem. W tym celu wykorzystano dane z posteru konferencyjnego Hasham 2016, przedstawiające odsetki pacjentów, którzy uzyskali klinicznie istotną poprawę ostrości wzroku (CRR) w badaniu EAP w porównaniu do wartości wyjściowej (baseline) po 6, 12 oraz 16 miesiącach od rozpoczęcia leczenia.

Oszacowany na podstawie parametrycznej krzywej przeżycia odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia wynosi [ ] (parametry rozkładu log-logistycznego: alfa = [ ]; beta = [ ]).

**Tabela 30. Dane wejściowe do modelu Wnioskodawcy**

Parametr	Wartość	Zródło
<b>Populacja</b>		
Średni wiek [lata]	33,8	Badanie RHODOS
Płeć męska [%]	86,6	
<b>Skuteczność kliniczna</b>		
Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami nieabsorbującymi	Wyznaczone przez odsetki pacjentów z polepszeniem, pogorszeniem lub stabilizacją (brakiem zmian) ostrości wzroku z uwzględnieniem przedziałów logMAR opisujących stany zdrowotne modelu	Dane z protokołów badań RHODOS, RHODOS-OFU oraz EAP, a także CRS (dla ramienia obserwacji)
Prawdopodobieństwa przejść do stanu zgon	6,53*	GUS, Tablice życia 2014, Crewe 2013
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie po 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii	[ ]	Wartość na podstawie publikacji Metz 2014 (poster EAP)
<b>Pozostałe parametry</b>		
Maksymalna długość leczenia w programie lekowym	Pacjenci z odpowiedzią na leczenie - 2 lata; Pacjenci bez odpowiedzi na leczenie - 6 miesięcy	Opis uzgodnionego programu lekowego
Compliance	100%	Założenie Wnioskodawcy

\* Dla wszystkich stanów zawierających pacjentów z wartością logMAR>1,0 ryzyko zgonu wzrasta o 6,53 w stosunku do pozostałych stanów.

#### Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszt substancji czynnej: idebenon (technologia wnioskowana produkt leczniczy Raxone);
- koszt diagnostyki i monitorowania leczenia;
- koszt podania leku;
- koszt diagnostyki i monitorowania pacjentów pozostających bez leczenia aktywnego,
- koszt rehabilitacji oraz zużycia wyrobów medycznych.

W analizie uwzględniono także koszty medyczne niezwiązane bezpośrednio z leczeniem LHON, lecz wynikające z upośledzenia widzenia takie jak koszt leczenia depresji oraz koszt leczenia złamań kości udowej (patrz rozdział 1.3.3.6. AW).

W ramach perspektywy społecznej rozpatrywano również koszty utraconej produktywności oraz koszty utraconych zarobków netto (utracone zarobki minus renty i zasiłki) (patrz rozdział 1.3.3.7. AW).

#### Koszt produktu leczniczego Raxone

Wnioskowane jest finansowanie produktu leczniczego Raxone (idebenon), tabl. powł., 150 mg, 180 szt., w ramach programu lekowego: „Leczenie dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON) (ICD-10 H47.2)”.

Wnioskowana cena zbytu netto wynosi [ ] odpowiednio z uwzględnieniem mechanizmu RSS i bez uwzględnienia mechanizmu RSS. Pacjent w ramach programu lekowego otrzymuje lek bezpłatnie (całość kosztu pokrywa NFZ).

W analizie uwzględniono zaproponowany dla preparatu Raxone instrument podziału ryzyka. Patrz rozdział „3.1.2.1.Wnioskowany sposób finansowania”.

#### Koszty podania leków

Założono, że produkt leczniczy Raxone, dostępny w ramach programu lekowego, będzie wydawany pacjentom podczas wizyty ambulatoryjnej (przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu). Wycenę punktową świadczenia uzyskano z Zarządzenia Nr 93/2016/DGL Prezesa NFZ.

#### Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w ramach programu lekowego

W celu oszacowania kosztów diagnostyki wykorzystano Charakterystykę grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych oraz o Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych zawarte w aktualnie obowiązującym zarządzeniu Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dodatkowo w analizie ekonomicznej uwzględniono koszt wykonania badania genetycznego potwierdzającego rozpoznanie LHON w ramach diagnostyki w programie lekowym.

#### Koszt diagnostyki i monitorowania pacjentów pozostających bez leczenia aktywnego.

Kategorie kosztów oraz sposób monitorowania pacjentów pozostających bez leczenia aktywnego określono zgodnie z opinią polskich ekspertów klinicznych.

Wnioskodawca przyjął, że badania wykonywane w ramach diagnostyki pacjentów, z wyjątkiem badania genetycznego, mogą zostać przeprowadzone w ramach jednej wizyty ambulatoryjnej (oznacza to, że zostaną rozliczone jako jedno świadczenie). Monitorowanie pacjentów również odbywa się w ramach jednej wizyty ambulatoryjnej, dlatego wykonywane badania rozliczane są jako jedno świadczenie.

#### Koszty rehabilitacji oraz pomocy optycznych dla osób słabowidzących

Koszt rehabilitacji osób z dysfunkcją wzroku oszacowano w oparciu o Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 90/2014/DSOZ Prezesa NFZ. Średnią cenę punktu wyznaczono na podstawie Informatora o umowach NFZ, który zawiera dane o liczbie i wartości umów zawartych w 2016 r. przez wszystkie Oddziały Wojewódzkie NFZ.

W przypadku kosztów pomocy optycznych dla osób słabo widzących, na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie przedstawiono limit finansowania NFZ, wysokość udziału własnego świadczeniobiorcy i okres użytkowania wyrobów medycznych poprawiających widzenie.

#### Koszty z perspektywy społecznej

W ramach perspektywy społecznej oszacowano koszty utraconej produktywności metodą kosztów frykcyjnych oraz koszty utraconych zarobków netto (utracone zarobki minus renty i zasiłki).

Utraconą produktywność wyznaczono w oparciu o jednostkę PKB na osobę pracującą, którą obliczono na podstawie danych GUS: wartości PKB i liczby pracujących w 2013 r. oraz wskaźnika korygującego na poziomie 0,65 (wartość przyjmowana w analizach Komisji Europejskiej). Oszacowaną roczną utraconą produktywność skorygowano o współczynnik aktywności zawodowej w populacji ogólnej, wynoszący 56,5% (dane GUS). Długość okresu frykcyjnego (czasu niezbędnego do zastąpienia utraconego pracownika nowym), została przyjęta na poziomie 3 miesiące (zgodnie z rekomendacjami z raportu Koszty pośrednie w ocenie technologii medycznych) – koszty utraconej produktywności z perspektywy społecznej oszacowanej metodą kosztów frykcyjnych wystąpią tylko w pierwszym cyklu modelu.

W celu wyznaczenia kosztu utraconych zarobków pomniejszonego o renty wykorzystano dane GUS dotyczące przeciętnego wynagrodzenia brutto w gospodarce narodowej w latach 2010-2015 oraz przeciętnej renty z tytułu niezdolności do pracy z pozarolniczego systemu ubezpieczeń społecznych w latach 2010-2015.

**Tabela 31. Dane wejściowe do modelu Wnioskodawcy – koszty**

Parametr	Wartość	Źródło
<b>Koszty leków [PLN]</b>		
Cena zbytu netto z RSS / bez RSS Raxone (idebenon), (tabl. powł., 150 mg, 180 szt.)	[redacted]	Dane Wnioskodawcy
Cena hurtowa brutto z RSS / bez RSS Raxone (idebenon), (tabl. powł., 150 mg, 180 szt.)	[redacted]	
<b>Koszty dodatkowe</b>		

Parametr		Wartość	Źródło
Koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym*		1 163,83 PLN (koszt początkowy) 130,35 PLN / cykl	Opis uzgodnionego programu lekowego, taryfikator NFZ
Koszt podania produktu Raxone		104 PLN / cykl	Opis uzgodnionego programu lekowego, taryfikator NFZ
Koszt leczenia działań niepożądanych**		0 PLN	ChPL Raxone, badania: RHODOS, EAP
Koszty postępowania terapeutycznego w obecnej praktyce klinicznej	Koszty diagnostyki przy rozpoznaniu choroby i rozpoczęciu leczenia	1 163,83 PLN	Opinia ekspertów klinicznych, taryfikator NFZ
	Koszty monitorowania oraz wizyt kontrolnych (co 6 miesięcy)	56,49 PLN / cykl	
Koszt rehabilitacji (jedenrazowy koszt ponoszony w pierwszym cyklu)		64,20 PLN	Opinia eksperta klinicznego, taryfikator NFZ
Koszty pomocy optycznych (koszt jednostkowy)		Monookular ( ) Lupa ( ) Okulary lupowe ( ) Okulary lornetkowe do blizy ( ) Laska dla niewidomych ( )	Opinia eksperta klinicznego, Rozporządzenie Ministra Zdrowia
Koszty z perspektywy społecznej (utracone zarobki minus renty)		6 790,38 PLN / cykl	Dane GUS

\* Zawiera jedenrazowy koszt badań wykonywanych w ramach kwalifikacji w programie lekowym oraz cykliczny koszt monitorowania,  
\*\* Wnioskodawca założył brak kosztów leczenia działań niepożądanych na podstawie wyników badania RHODOS, w którym nie wykazano różnic IS w występowaniu działań niepożądanych w grupie idebenon i placebo.

### Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności stanów zdrowia, wykorzystane do określenia ilorazu kosztu i efektu, zidentyfikowano na podstawie przeglądu systematycznego baz medycznych Medline przez PubMed, Cochrane oraz CRD.

Na podstawie publikacji zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono wartości użyteczności dla analizowanej populacji pacjentów z LHON. W związku z powyższym zdecydowano się na przeprowadzenie dodatkowego wyszukiwania w celu odnalezienia publikacji raportujących użyteczności w powiązaniu z ostrością wzroku (bez zawężenia do populacji z dziedziczną neuropatią nerwu wzrokowego Lebera).

W wyniku wyszukiwania Wnioskodawca zidentyfikował pięć publikacji, które spełniły zdefiniowane kryteria włączenia i wyłączenia: Brown 1999, Brown 2001, Sharma 2000, Sharma 2002 oraz Briesen 2014. Wnioskodawca ostatecznie przyjął użyteczności raportowane w publikacji Brown 1999, z uwagi na zidentyfikowane ograniczenia pozostałych badań.

W celu wyznaczenia użyteczności w badaniu Brown 1999 wykorzystano metody handlowania czasem (ang. time trade-off, TTO) oraz loterii standardowej (ang. standard gamble, SG). W analizie Wnioskodawcy przyjęto wartości wyznaczone w oparciu o TTO.

W analizie wykorzystano wartości użyteczności raportowane dla oka lepiej widzącego, co odpowiada danym pochodzącym z drugorzędowego punktu końcowego w badaniu RHODOS. Poszczególne wartości użyteczności wykorzystano w celu oszacowania prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami modelu (ryzyka polepszenia, pogorszenia lub stabilizacji ostrości wzroku w oku lepiej widzącym, wyrażone za pomocą wartości logMAR). Przyjęto, że ostrość wzroku w oku słabiej widzącym w niewielkim stopniu wpływa na jakość życia pacjentów.

**Tabela 32. Wartości użyteczności wykorzystane do określenia ilorazu kosztu i efektu (badanie Brown 1999)**

Parametr	Wartości przyjęte w modelu							
	logMAR <0,3	logMAR 0,3-0,6	logMAR 0,6-1,0	logMAR 1,0-1,3	logMAR 1,3-1,7	CF	HM	LP
Użyteczność	0,84	0,77	0,67	0,63	0,54	0,52	0,35	0,35

### Dyskontowanie

W analizie podstawowej uwzględniono roczną stopę dyskontową wynoszącą 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

#### Analiza kosztów-konsekwencji

Tabela 33. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania idebenon vs brak leczenia

Parametr	Idebenon	Brak leczenia
<b>Konsekwencje zdrowotne</b>		
Zyskane lata życia [LYG]	17,2868	16,0573
Zyskane lata życia skorygowane o jakość [QALY]	10,6296	8,7930
<b>Koszty [PLN]</b>		
Idebenon: wariant bez RSS		
Idebenon: wariant z RSS		
Diagnostyka, monitorowanie, wizyty ambulatoryjne	5 144,47	4 201,14
Rehabilitacja		
Wyroby medyczne		
Koszty nie związane bezpośrednio z leczeniem LHON	12 445,99	15 541,58
Koszty z perspektywy społecznej	501 114,81	631 517,35

Wyniki analizy kosztów-konsekwencji Wnioskodawcy wskazują, że dla porównania idebenon vs brak aktywnego leczenia, stosowanie idebenonu pozwala na uzyskanie 10,6 lat życia skorygowanych o jakość (QALY), natomiast brak leczenia wiąże się z uzyskaniem 8,8 lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

W horyzoncie dożywočním stosowanie idebenonu wiąże się z wydatkiem [redacted] PLN z uwzględnieniem wnioskowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) oraz [redacted] PLN bez uwzględnienia RSS. Dla ramienia z brakiem aktywnego leczenia kategorią kosztów związaną z największymi wydatkami płatnika publicznego są koszty medyczne niezwiązane bezpośrednio z leczeniem LHON (koszt leczenia depresji oraz alloplastyki stawu biodrowego).

#### Analiza kosztów-użyteczności (CUA)

Tabela 34. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa społeczna	
	Idebenon	Brak aktywnego leczenia	Idebenon	Brak aktywnego leczenia
QALY	10,63	8,79	10,63	8,79
Koszty z RSS [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty bez RSS [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wynik inkrementalny [QALY]	1,84		1,84	
Koszt inkrementalny z RSS [PLN]	[redacted]		[redacted]	
Koszt inkrementalny bez RSS [PLN]	393 243,68		262 841,15	
ICUR z RSS [PLN/ QALY]	[redacted]		[redacted]	
ICUR bez RSS [PLN/ QALY]	214 112,89		143 111,46	

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie idebenonu w miejsce braku aktywnego leczenia jest droższe i skuteczniejsze.

Oszacowany ICUR dla porównania idebenon vs brak aktywnego leczenia wyniósł [redacted] PLN/QALY w wariacie z uwzględnieniem RSS oraz 214 113 PLN/QALY bez uwzględnienia zaproponowanego mechanizmu RSS z perspektywy NFZ.



Oszacowany ICUR dla porównania idebenon vs brak aktywnego leczenia wyniósł [redacted] PLN/QALY w wariacie z uwzględnieniem RSS oraz 143 111 PLN/QALY bez uwzględnienia zaproponowanego mechanizmu RSS z perspektywy społecznej.

Powyższe wartości znajdują się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji (130 002 PLN/QALY<sup>1</sup>).

## 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez Wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu<sup>1</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted] PLN z perspektywy NFZ oraz [redacted] PLN z perspektywy społecznej. Cena progowa dla wariantów z uwzględnieniem mechanizmu podziału ryzyka oraz bez jego uwzględnienia jest jednakowa. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Wnioskodawca przeprowadził dodatkowo oszacowania ceny progowej dla wszystkich wariantów deterministycznej analizy wrażliwości. Szczegóły podano w tabeli poniżej.

**Tabela 35. Wyniki analizy progowej Wnioskodawcy**

Scenariusz	Wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy Raxone (idebenon), tabl. powł., 150 mg, 180 szt. [PLN]	
	p. NFZ	p. społeczna
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]
Wyniki analizy progowej dla scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości		
Dane kliniczne: Interwencja –RHODOS (LOCF) komparator - RHODOS (LOCF)	[redacted]	[redacted]
Dane kliniczne: EAP (LOCF) komparator - CRS (LOCF)	[redacted]	[redacted]
Dane kliniczne: RHODOS+EAP (brak LOCF) komparator - RHODOS/OFU+CRS (brak LOCF)	[redacted]	[redacted]
Dane kliniczne: RHODOS (brak LOCF) komparator - RHODOS (brak LOCF)	[redacted]	[redacted]
Dane kliniczne: EAP (brak LOCF) komparator - CRS (brak LOCF)	[redacted]	[redacted]
Brak różnic we wzroście śmiertelności związanej z upośledzeniem widzenia	[redacted]	[redacted]
Minimalne wartości użyteczności z pracy Brown 1999	[redacted]	[redacted]
Maksymalne wartości użyteczności z pracy Brown 1999	[redacted]	[redacted]
Stopy dyskontowe: 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	[redacted]	[redacted]
Stopy dyskontowe: 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	[redacted]	[redacted]
Stopy dyskontowe: 5% dla kosztów i 5% dla wyników zdrowotnych	[redacted]	[redacted]
Rozkład początkowy pacjentów: RHODOS	[redacted]	[redacted]
Rozkład początkowy pacjentów: EAP	[redacted]	[redacted]
Monitorowanie pacjentów nieleczonych co 3 miesiące	[redacted]	[redacted]
Monitorowanie pacjentów nieleczonych raz w roku	[redacted]	[redacted]
Parametry rozkładu Weibulla na podstawie krzywej dopasowanej do 36 miesięcy	[redacted]	[redacted]

<sup>1</sup> 130 002 zł/QALY. Komunikat Prezesa GUS w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012–2014. <http://stat.gov.pl/> [data dostępu: 11.07.2017 r.]

Parametry rozkładu Weibulla na podstawie krzywej dopasowanej do 60 miesięcy		
---	--	--

W związku z przedstawieniem przez Wnioskodawcę w analizie klinicznej badania RCT wykazującego przewagę idebenonu nad brakiem aktywnego leczenia w leczeniu dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON) w zakresie efektywności klinicznej, w populacji docelowej, w opinii analityków Agencji, **nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji** dla idebenonu stosowanego w leczeniu LHON.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną (jedno- i wielokierunkową) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 36. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości**

Parametr	Wartość parametru w analizie wrażliwości	Wartość parametru w analizie podstawowej
Horyzont czasowy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 24 miesiące</li> <li>• 36 miesięcy</li> </ul>	W analizie podstawowej przyjęto dożywni horyzont czasowy (koszty i efekty zdrowotne analizowano do ukończenia 100 roku życia).
Wybór danych klinicznych dla określenia prawdopodobieństw przejść dla ramienia idebenonu	<p>W analizie wrażliwości testowano alternatywne warianty, w którym dane pochodzą z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interwencja –RHODOS (LOCF) komparator - RHODOS (LOCF);</li> <li>• Interwencja –EAP (LOCF) komparator - CRS (LOCF);</li> <li>• Interwencja –RHODOS+EAP (brak LOCF) komparator - RHODOS/OFU+CRS (brak LOCF);</li> <li>• Interwencja –RHODOS (brak LOCF) komparator - RHODOS (brak LOCF);</li> <li>• Interwencja –EAP (brak LOCF) komparator - CRS (brak LOCF).</li> </ul>	W analizie podstawowej dane kliniczne określające prawdopodobieństwo przejść dla ramienia idebenonu oszacowano na podstawie badań RHODOS i EAP, zaś dla ramienia obserwacji na podstawie badań RHODOS/OFU i CRS (dla obu ramion uwzględniono podejście LOCF – brakujące dane są zastąpione ostatnią obserwowaną wartością).
Brak różnic we wzroście śmiertelności związanej z upośledzeniem widzenia w stosunku do populacji ogólnej	W ramach analizy wrażliwości testowano wariant braku różnic w śmiertelności pomiędzy populacją ogólną a populacją z upośledzeniem widzenia.	W analizie podstawowej założono wzrost śmiertelności w oparciu o publikację Crewe 2013.
Użyteczności	W ramach analizy wrażliwości testowano minimalne i maksymalne wartości użyteczności dostosowane do zakresów logMAR dla stanów z publikacji Brown 1999.	W wariacie podstawowym analizy przyjęto wartości obliczone na podstawie średnich wartości użyteczności z publikacji Brown 1999, które dostosowano do zakresów logMAR dla stanów uwzględnionych w modelu.
Stopy dyskontowe	<p>W ramach analizy wrażliwości testowano dyskontowanie na poziomie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych,</li> <li>• 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych,</li> <li>• 5% dla kosztów i 5% dla wyników zdrowotnych.</li> </ul>	W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.
Rozkład początkowy pacjentów pomiędzy stanami modelu	W analizie wrażliwości rozpatrywano warianty opierające się na badaniach RHODOS i EAP osobno.	W analizie podstawowej przyjęto odsetki oszacowane na podstawie połączonych danych z badań klinicznych wykorzystanych dla ramienia idebenonu (RHODOS i EAP).
Monitorowanie pacjentów nieleczonych	W ramach analizy wrażliwości przetestowano warianty z monitorowaniem pacjentów nieleczonych co 3 miesiące oraz raz w roku.	W analizie podstawowej, zgodnie z obecną praktyką kliniczną, przyjęto że pacjenci nieleczeni są monitorowani 2 razy w roku.
Alternatywne rozkłady określające prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie	<p>W ramach analizy wrażliwości testowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• krzywą wyznaczoną w oparciu o rozkład Weibulla,</li> <li>• krzywą wyznaczoną w oparciu o rozkład Weibulla na podstawie alternatywnego źródła danych: posteru Metz 2014.</li> </ul>	W analizie podstawowej przyjęto parametry rozkładu log-logistycznego.

Do największego wzrostu wartości ICUR względem analizy podstawowej prowadzi przyjęcie w modelu horyzontu czasowego wynoszącego:

- 24 miesiące: ICUR = 4 053 417,13 PLN/QALY (p. NFZ, bez RSS); ██████████ PLN/QALY (p. NFZ z RSS) oraz
- 36 miesięcy: ICUR = 2 465 190,15 PLN/QALY (p. NFZ, bez RSS); ██████████ PLN/QALY (p. NFZ z RSS).

Ponadto do wzrostu wartości ICUR względem analizy podstawowej prowadzi przyjęcie w modelu alternatywnych danych klinicznych: Interwencja – RHODOS (LOCF) komparator – RHODOS (LOCF), z perspektywy NFZ oszacowany ICUR zwiększa się o ██████████/45,9% (z RSS/ bez RSS) względem wyników analizy podstawowej, natomiast z perspektywy społecznej wzrost wartości ICUR wynosi odpowiednio ██████████/60,7% (z RSS/ bez RSS).

Do największego spadku wartości ICUR względem scenariusza podstawowego prowadzi przyjęcie w modelu alternatywnych danych klinicznych: EAP (brak LOCF) komparator – CRS (brak LOCF). Wiąże się to ze spadkiem procentowym wartości ICUR w zakresie od 64,7% do 85,7% w zależności od przyjętego scenariusza i perspektywy.

Wyniki analizy wrażliwości wykazały, że zmiana niektórych testowanych przez Wnioskodawcę parametrów, wpływa na zmianę wniosku dotyczącego użyteczności kosztowej wnioskowanej technologii. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 37. Wybrane wyniki analizy wrażliwości**

Scenariusz analizy wrażliwości	Wartość ICUR [PLN/QALY]		Zmiana % wyniku względem wyniku analizy podstawowej	
	p. NFZ/p. społeczna z RSS	p. NFZ/p. społeczna bez RSS	p. NFZ/p. społeczna z RSS	p. NFZ/p. społeczna bez RSS
Analiza podstawowa	██████████	214 112,89/ 143 111,46	██████████	0,0%/0,0%
Dane kliniczne: Interwencja – RHODOS (LOCF) komparator - RHODOS (LOCF)	██████████	312 462,97/ 229 967,29	██████████	45,9%/60,7%
Dane kliniczne: EAP (LOCF) komparator - CRS (LOCF)	██████████	215 400,33/ 141 047,96	██████████	0,6%/-1,4%
Dane kliniczne: RHODOS+EAP (brak LOCF) komparator - RHODOS/OFU+CRS (brak LOCF)	██████████	75 685,87/ 20 975,12	██████████	-64,7%/-85,3%
Dane kliniczne: RHODOS (brak LOCF) komparator - RHODOS (brak LOCF)	██████████	303 837,93/ 223 619,39	██████████	41,9%/56,3%
Dane kliniczne: EAP (brak LOCF) komparator - CRS (brak LOCF)	██████████	78 197,38/ 23 572,33	██████████	-63,5%/-83,5%
Brak różnic we wzroście śmiertelności związanej z upośledzeniem widzenia	██████████	294 662,37/ 158 982,69	██████████	37,6%/11,1%
Minimalne wartości użyteczności z pracy Brown 1999	██████████	256 051,44/ 171 142,88	██████████	19,6%/19,6%
Maksymalne wartości użyteczności z pracy Brown 1999	██████████	183 979,05/ 122 970,23	██████████	-14,1%/-14,1%
Stopy dyskontowe: 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	██████████	98 321,02/ 35 109,50	██████████	-54,1%/-75,5%
Stopy dyskontowe: 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	██████████	97 776,87/ 65 353,33	██████████	-54,3%/-54,3%
Stopy dyskontowe: 5% dla kosztów i 5% dla wyników zdrowotnych	██████████	277 375,34/ 185 395,61	██████████	29,5%/29,5%
Rozkład początkowy pacjentów: RHODOS	██████████	262 504,78/ 192 158,63	██████████	22,6%/34,3%
Rozkład początkowy pacjentów: EAP	██████████	179 253,51/ 107 780,04	██████████	-16,3%/-24,7%
Monitorowanie pacjentów nieleczonych co 3 miesiące	██████████	214 101,47/ 143 100,04	██████████	0,0%/0,0%
Monitorowanie pacjentów nieleczonych raz w roku	██████████	214 118,61/ 143 117,18	██████████	0,0%/0,0%
Parametry rozkładu Weibulla na podstawie krzywej dopasowanej do 36 miesięcy	██████████	214 124,53/ 143 123,10	██████████	0,0%/0,0%

Scenariusz analizy wrażliwości	Wartość ICUR [PLN/QALY]		Zmiana % wyniku względem wyniku analizy podstawowej	
	p. NFZ/p. społeczna z RSS	p. NFZ/p. społeczna bez RSS	p. NFZ/p. społeczna z RSS	p. NFZ/p. społeczna bez RSS
Parametry rozkłady Weibulla na podstawie krzywej dopasowanej do 60 miesięcy		204 329,61/ 133 328,18		-4,6%/-6,8%

#### Wyniki analizy probabilistycznej (PSA)

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości przypisano rozkłady prawdopodobieństwa wszystkim krytycznym, wg autorów modelu, parametrom niepewnym zidentyfikowanym w ramach AE Wnioskodawcy dotyczących skuteczności, kosztów oraz użyteczności. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości Wnioskodawca przedstawił w postaci średniej wartości ICUR z 5 000 iteracji. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 38. Wyniki analizy probabilistycznej. Średnia wartość ICUR**

Średnia wartość ICUR [PLN/QALY] uzyskana w analizie probabilistycznej			
p. NFZ z RSS	p. społeczna z RSS	p. NFZ bez RSS	p. społeczna bez RSS
		192 601	116 898

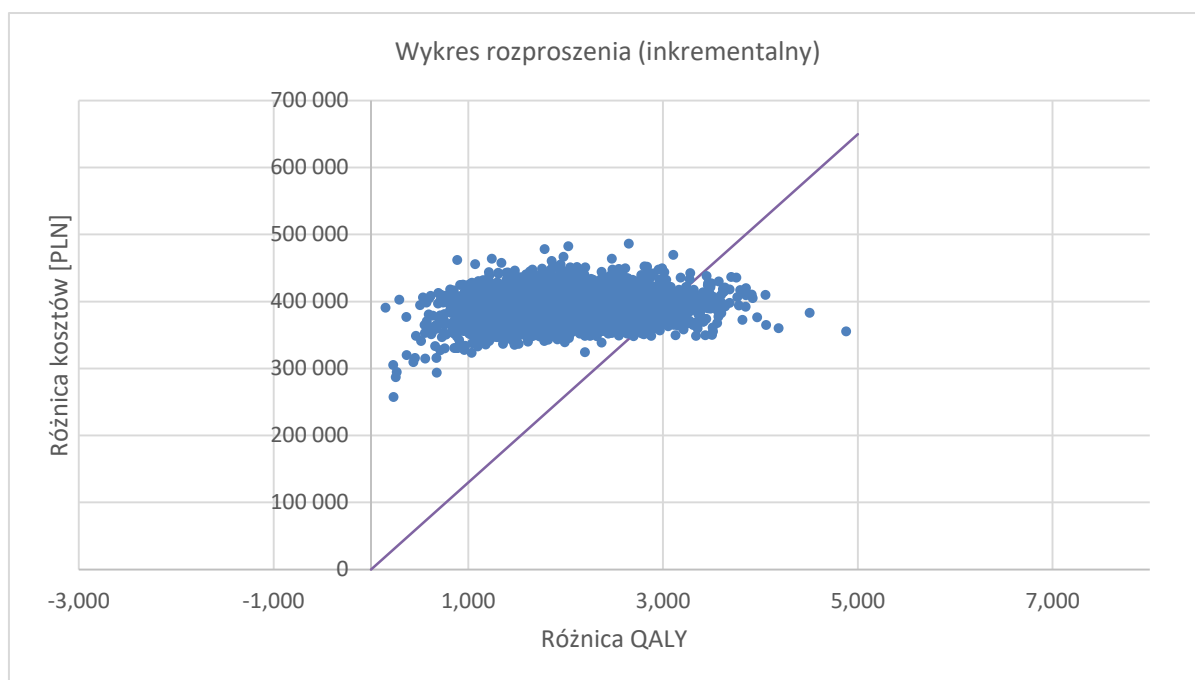
Oszacowane na podstawie probabilistycznej analizy wrażliwości prawdopodobieństwo, że przy aktualnym progu opłacalności technologia wnioskowana będzie użyteczna kosztowo wynosi 5,4% (p. NFZ bez RSS).

W poniższej tabeli przedstawiono prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej (przy aktualnym progu opłacalności) idebenonu oraz braku aktywnego leczenia dla różnych scenariuszy, oszacowane na podstawie probabilistycznej analizy wrażliwości.

**Tabela 39. Wyniki analizy probabilistycznej. Prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej IDB i braku leczenia**

Prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej IDB i braku leczenia uzyskane w analizie probabilistycznej							
p. NFZ z RSS		p. społeczna z RSS		p. NFZ bez RSS		p. społeczna bez RSS	
Idebenon	Brak leczenia	Idebenon	Brak leczenia	Idebenon	Brak leczenia	Idebenon	Brak leczenia
				5,4%	94,6%	54,9%	45,1%

Poniżej przedstawiono wykres scatter plot z perspektywy NFZ (bez RSS).



Rysunek 2. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w postaci wykresu scatter plot z perspektywy NFZ (bez RSS)

Patrz komentarz analityków Agencji przedstawiony w rozdz. rozdz. 5.3.2. AWA „Ocena danych wejściowych do modelu.”

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 40. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	Populacja wnioskowana różni się od populacji badania RHODOS – tzn. jest szersza od populacji włączonej do badania rejestracyjnego dla idebenonu. Patrz komentarz analityków przedstawiony w rozdz. 5.3.1. AWA „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy”.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Dawkowanie i sposób podawania idebenonu zgodnie z aktualną ChPL Raxone (900 mg/dobę w 3 podaniach po 300 mg).
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	W opinii analityków Agencji wybrany przez Wnioskodawcę komparator, tj. brak aktywnego leczenia, jest zasadny. Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej leczenia LHON w Polsce i na świecie oraz opiniami ekspertów, technologiami obecnie stosowanymi u pacjentów z LHON są obserwacja oraz leczenie objawowe (leki poprawiające m. krokrążenie, suplementy diety, rehabilitacja wzrokowa, leki anty-apoptotyczne). Obecnie w Polsce nie istnieje refundowana technologia medyczna, która byłaby stosowana w leczeniu LHON. Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-konsekwencji i analizy kosztów-użyteczności (CUA).

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		Patrz komentarz analityków przedstawiony w rozdz. 5.3.1. AWA „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy”.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, przy znikomym współpłaceniu świadczeniobiorcy, przyjęto wyłącznie perspektywę płatnika publicznego (NFZ). Ponadto oprócz podstawowej perspektywy płatnika publicznego, rozpatrywano również perspektywę społeczną. Według Wnioskodawcy upośledzenie widzenia związane z LHON powoduje długotrwałą niezdolność chorego do pracy, skutkującą znacznym obciążeniem ekonomicznym społeczeństwa niezwiązanym wyłącznie z kosztami ponoszonymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Z badań włączonych do analizy efektywności klinicznej model bezpośrednio korzysta z danych pacjentów z prób klinicznych RHODOS, RHODOS-OFU, EAP oraz CRS Patrz komentarz analityków przedstawiony w rozdz.5.3.2. AWA „Ocena danych wejściowych do modelu.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie podstawowej przyjęto dożywni horyzont czasowy. Średnia wieku pacjentów włączonych do modelu (wiek w momencie rozpoczęcia terapii) wynosi 33,8 lata. Dane na temat przeżycia w modelu Wnioskodawcy wskazują, że w 265 cyklu (co odpowiada 100 r.ż.) zmarło 96,6% pacjentów w grupie stosującej idebenon oraz 99,8% w grupie stosującej brak leczenia. Dodatkowo Wnioskodawca przedstawił wyniki analizy wrażliwości otrzymane dla horyzontu czasowego analizy wynoszącego 24 i 36 miesięcy. Patrz komentarz analityków AOTMiT przedstawiony w rozdz. 5.3.1. AWA „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy”.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	?	<u>Według Wnioskodawcy „(...) koszty i efekty zdrowotne kalkulowane zostają do ukończenia 100 roku życia)” – rozdz. 1.1.5. AW.</u> Jednakże wątpliwości budzą założenia przyjęte w modelu Wnioskodawcy. Mianowicie punktem granicznym w modelu jest 2 cykl leczenia (6 mies.) – zgodny z długością obserwacji w badaniu RHODOS. Zgodnie z modelem Wnioskodawcy odpowiedź na leczenie w 2 cyklu uzyskuje [redacted] czyli ok [redacted] pacjentów odpada z dalszego leczenia (brak CRR – odpowiedzi istotnej klinicznie). Po 2 cyklu (6 mies.) następuje duży spadek kosztów ponoszonych na lek idebenon z [redacted] w 2 cyklu na [redacted] w 3 cyklu (9 mies.) – zgodnie z modelem Wnioskodawcy. Natomiast szacowana przez Wnioskodawcę wartość QALY/cykl zmniejsza się zaledwie o ok. 1%: z 0,14133 / cykl w cyklu 2 na 0,140085 / cykl w cyklu 3. Według analityków AOTMiT powyższe wskazuje na błędną strukturę / założenia modelu, ponieważ koszty spadają nieproporcjonalnie w stosunku do oszacowanych efektów zdrowotnych. W związku z tym, przyjmując oszacowany przez Wnioskodawcę niewie ki spadek wartość QALY/cykl po 2 cyklu (6 mies.) w stosunku do 3 i kolejnych cykli leczenia, wskazuje na przeszacowanie wartości QALY w modelu oraz w konsekwencji niedoszacowanie wartości ICUR. należy przypuszczać, iż oszacowana wartość QALY jest przeszacowana. Ponadto zgodnie z uzgodnionym programem lekowym terapia idebenonem trwa maksymalnie 2 lata. Natomiast Wnioskodawca posiłkuje się danymi klinicznymi dla okresu obserwacji wynoszącym 36 mies. (3 lata). Z wykorzystaniem tych danych Wnioskodawca szacuje użyteczność terapii idebenonem.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
zdrowotnych?		
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony poprawnie. W celu oszacowania ilorazu kosztów i efektów wykorzystano metodologię / wartości użyteczności raportowane w publikacji Brown 1999. Dodatkowo patrz rozdz.5.3.2. AWA „Ocena danych wejściowych do modelu”.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Patrz komentarz analityków przedstawiony w rozdz. 5.3.1. AWA „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy”.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną (jedno- i wielokierunkową) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. Dodatkowo patrz rozdz.5.3.2. AWA „Ocena danych wejściowych do modelu”.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy jest ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych preparatu Raxone (idebenon) w leczeniu dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON), u młodzieży ( $\geq 12$  r. ż.) i dorosłych z dziedziczną neuropatią wzrokową Lebera.

#### Niezgodność populacji badania RHODOS z populacją wnioskowaną

Populacja wnioskowana różni się od populacji badania RHODOS – tzn. jest szersza od populacji włączonej do badania rejestracyjnego dla idebenonu. Do badania RHODOS włączono populację z mniejszą liczbą mutacji mtDNA potwierdzających obecność dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON).

Program lekowy uwzględni pacjentów z LHON potwierdzoną obecnością w badaniu genetycznym jednej z następujących mutacji mtDNA: 3376 G>A; 3460 G>A; 3635 G>A; 3697 G>A; 3700 G>A; 3733 G>A; 4171 C>A; 10197 G>A; 10663 T>C; 11778 G>A; 13051 G>A; 14459 G>A; 14482 C>A; 14482 C>G; 14484 T>C; 14495A>G; 14502 T>C; 14568 >. Natomiast w badaniu RHODOS uczestniczyli pacjenci z potwierdzoną mutacją w mtDNA w genach: 11778 G>A, 14484 T>C lub 3460 G>A.

Jednocześnie należy wskazać, że blisko u  $\geq 90\%$  wszystkich chorych z LHON występuje jedna z trzech mutacji, potwierdzona u pacjentów z badania RHODOS, tj.: 11778 G>A, 14484 T>C lub 3460 G>A.

Populacja badania RHODOS może nie odzwierciedlać populacji wnioskowanej (polskiej) pod względem proporcji występowania poszczególnych mutacji. Na podstawie opinii eksperta przedstawionej w AWB Wnioskodawcy w Polsce w materiale genetycznym najczęściej występuje mutacja: [redacted], natomiast w populacji badania RHODOS mutacje te występowały z częstotliwością odpowiednio 67,1%; 12,9% i 20,0%. Należy jednak mieć na uwadze, iż są to dane pozyskane od jednego eksperta i charakteryzują się ona niepewnością.

Ponadto do badania RHODOS włączono pacjentów, u których początek utraty ostrości wzroku z powodu LHON rozpoczął się maksymalnie 5 lat przed włączeniem do badania. Natomiast w uzgodnionym programie lekowym czas od rozpoznania LHON jest nie dłuższy niż 60 miesięcy.

#### Ocena wyboru techniki analitycznej

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-konsekwencji i kosztów-użyteczności (CUA). Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami badania RHODOS i EAP.

Jednocześnie należy wskazać, że w badaniu RHODOS w populacji mITT nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramieniem idebenonu a ramieniem z placebo w ocenie pierwszorzędnego punktu końcowego – najlepsze przywrócenie ostrości wzroku (VA) oraz najlepszej VA i VA w oku lepiej widzącym. Brak istotnych statystycznie różnic odnotowano również w ocenie jakości życia ocenianej kwestionariuszem VF-14.

Korzyść kliniczną, związaną ze stosowaniem idebenonu wykazano dla drugorzędowych punktów końcowych w badaniu RHODOS i RHODOS-OFU (follow-up do badania RHODOS) oraz z danych pochodzących z badania EAP (Expanded Access Program).

Wnioskodawca w ramach CUA oprócz wyników badania RHODOS, wyznaczył prawdopodobieństwa pogorszenia, polepszenia lub stabilizacji ostrości wzroku, korzystając również z danych pochodzących z badania EAP. Jednakże jest to badanie niższej jakości, bez grupy kontrolnej tj. obserwacyjne badanie nieinterwencyjne, w którym podczas jednej wizyty kontrolnej oceniano ostrość wzroku. Ponadto wyniki zostały opublikowane jedynie w postaci posteru konferencyjnego.

#### Wybór komparatorów

Wybór komparatorów dokonany przez Wnioskodawcę należy uznać za zasadny, jako komparatory wybrano brak aktywnego leczenia. Uzasadnienie wyboru komparatorów znajduje się w rozdziale 3.6 AWA „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”. Ponadto patrz rozdz. 5.3. AWA „Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy”.

#### Horyzont czasowy

W podstawowej analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Jednocześnie należy zauważyć, iż uzgodniony program lekowy dokładnie precyzuje czas leczenia dla wszystkich pacjentów włączonych do programu, tj. do 24 mies. (2 lata), w przypadku pacjentów, u których w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia wystąpiła odpowiedź na leczenie. Dane nt. efektywności klinicznej idebenonu pochodzą z połączonych danych badań RHODOS i EAP dla 36 miesięcznego okresu obserwacji.

Przyjęty horyzont czasowy w analizie podstawowej, w kontekście przeprowadzonej analizy kosztów użyteczności wydaje się właściwy. Aczkolwiek krótszy horyzont modelu ogranicza niepewność związaną z modelowaniem wyników i prowadzi do znacznego wzrostu wartości ICUR.

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przetestował alternatywne długości horyzontu czasowego: dwuletni (długość trwania leczenia w uzgodnionym programie lekowym wynosi 24 miesiące) oraz trzyletni (zgodnie z czasem obserwacji pacjentów na podstawie połączonych danych z badań RHODOS i EAP).

#### Struktura modelu

Biorąc pod uwagę wybór techniki analitycznej tj. analiza kosztów użyteczności, Wnioskodawca przedstawił model uwzględniający: prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami nieterminalnymi ( $\log\text{MAR} < 0,3$ ;  $\log\text{MAR} \geq 0,3$  i  $< 0,6$ ;  $\log\text{MAR} \geq 0,6$  i  $< 1,0$  (słabowzroczność umiarkowana);  $\log\text{MAR} \geq 1,0$  i  $< 1,3$  (słabowzroczność znaczna);  $\log\text{MAR} \geq 1,3$  i  $< 1,7$  (słabowzroczność głęboka; ślepotą umiarkowaną); liczenie palców (Counting Fingers, [CF]); ruch ręki (Hand Motion, [HM]); poczucie światła (Light Perception, [LP])) oraz terminalnym (zgon).

Struktura modelu Wnioskodawcy w niekompletny sposób oddaje przebieg modelowanego problemu zdrowotnego oraz nie jest w całości dostosowana do wnioskowanego programu lekowego. Mianowicie w modelu brak jest możliwości przejścia pacjenta do stanu brak odpowiedzi na leczenie po 6 miesiącach leczenia (model nie uwzględnia pacjentów którzy nie odpowiedzieli na leczenie w 6 mies.) – zgodnie z kryteriami wyłączenia uzgodnionego programu lekowego. Wnioskodawca oszacował odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie po 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii (tj.           ), jedynie w celu skalkulowania kosztów terapii produktem idebenon. Ponadto w badaniu RHODOS jednym z ocenianych punktów końcowych była wiedza na leczenie, definiowana jako poprawa ostrości wzroku o  $>0,2 \log\text{MAR}$  (10 liter na tablicy ETRS) po 24 tygodniach leczenia w porównaniu do wartości wyjściowych, jednakże wynik ten był nieistotny statystycznie dla populacji mITT.

Dodatkowo Wnioskodawca założył w modelu brak przejścia pacjentów (w ramieniu idebenon i brak leczenia) do poszczególnych stanów zdrowia po 36 mies. (w modelu przyjęto utrzymywanie się korzyści zdrowotnych z terapii idebenonem po 36 mies. na podstawie metody ekstrapolacji ostatniej obserwacji LOCF (ang. Last observation carried forward). Według analityków AOTMiT nie jest to konserwatywne podejście. Brak jest dowodów na długotrwałe utrzymanie się korzyści zdrowotnych z terapii idebenonem (tzn. brak jest danych klinicznych potwierdzających utrzymywanie się korzyści terapii idebenonem dla długiego horyzontu analizy, przyjętego przez Wnioskodawcę). Ponadto należałoby uwzględnić wpływu naturalnego spadku ostrości widzenia związanego z wiekiem. W związku z tym struktura modelu Wnioskodawcy nie oddaje przebiegu problemu zdrowotnego oraz nie jest w całości zgodna z dowodami naukowymi.

Początkowy rozkład pacjentów pomiędzy stanami modelu został przyjęty zgodnie z danymi z badań RHODOS oraz EAP dla ramienia idebenonu oraz braku aktywnego leczenia. Następnie Wnioskodawca założył prawdopodobieństwa przejść pacjentów do poszczególnych stanów zdrowia na podstawie połączonych danych badań RHODOS i EAP dla grupy idebenonu oraz RHODOS, RHODOS-OFU i CRS dla grupy braku leczenia. Według analityków Agencji w przypadku grupy bez aktywnego leczenia niniejsze założenie wydaje się błędne i nie odzwierciedla rzeczywistych stanów zdrowotnych obserwowanych w tej grupie pacjentów. Między 1 a 2 cyklem następuje duża zmiana w rozkładzie pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia w ramieniu bez aktywnego leczenia. Natomiast w ramieniu idebenonu tak dużej zmiany w rozkładzie pacjentów między 1 a 2 cyklem nie obserwuje się. Powyższe założenie Wnioskodawcy również wpływa na obniżenie wiarygodności analizy ekonomicznej.



### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

#### Efektywność kliniczna

Z badań włączonych do analizy efektywności klinicznej model bezpośrednio korzysta z danych pacjentów z opublikowanych prób klinicznych RHODOS (Klopstock 2011), RHODOS-OFU (Klopstock 2013).

Oprócz ww. badań, w celu określania prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami użytymi w modelu dla ramienia idebenonu i braku leczenia, Wnioskodawca wykorzystał nieopublikowane dane z badania EAP i CRS.

Dane dla badania EAP pochodzą z opracowania EMA 2015 oraz z posteru konferencyjnego Metz 2014/ Hashman 2016. Dane dla badania CRS pochodzą z opracowania EMA 2015.

Dodatkowo patrz komentarz analityków AOTMiT przedstawiony w rozdz. 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy” (w szczególności: niezgodność populacji badania RHODOS z populacją wnioskowaną, ocena wyboru techniki analitycznej) oraz 4.1.3.2. „Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy”.

Jednocześnie ze względu na fakt, iż brak jest jednoznacznego określenia postępowania w leczeniu pacjentów z LHON, w opinii analityków Agencji należałoby przeprowadzić szersze wyszukiwanie, niż to które zostało przeprowadzone przez Wnioskodawcę, w celu odszukania danych na temat innych opcji terapeutycznych stosowanych w danym wskazaniu – tzn. bez ograniczenia wyboru komparatora do braku aktywnego leczenia/placebo.

W modelu do oceny skuteczności terapii idebenonem wykorzystano połączone dane z badania RHODOS i EAP. Populacje w obu tych badaniach nie odpowiadają sobie wzajemnie, różnią się pod względem: czasu od wystąpienia pierwszych objawów choroby; odsetków pacjentów z poszczególnymi mutacjami oraz bazową ostrością widzenia. Pacjenci z badania EAP charakteryzowali się krótszym czasem od wystąpienia choroby oraz lepszą bazową ostrością widzenia.

#### Koszty

Koszty podania leków przyjęto na podstawie punktowej wyceny świadczenia (przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu) uzyskanej z Zarządzenia Nr 93/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.

W celu oszacowania kosztów diagnostyki Wnioskodawca wykorzystał charakterystykę grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych oraz o Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych zawarte w zarządzeniu Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.

Kategorie kosztów oraz sposób monitorowania pacjentów pozostających bez leczenia aktywnego Wnioskodawca określił zgodnie z opinią polskich ekspertów klinicznych. Wnioskodawca przyjął, że zarówno badania wykonywane w ramach diagnostyki pacjentów, z wyjątkiem badania genetycznego, jak i monitorowanie pacjentów, mogą zostać przeprowadzone w ramach jednej wizyty ambulatoryjnej (oznacza to, że zostaną rozliczone jako jedno świadczenie).

Koszt rehabilitacji osób z dysfunkcją wzroku oszacowano w oparciu o Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 90/2014/DSOZ Prezesa NFZ. Średnią cenę punktu wyznaczono na podstawie Informatora o umowach NFZ, który zawiera dane o liczbie i wartości umów zawartych w 2016 r. przez wszystkie Oddziały Wojewódzkie NFZ.

Uwzględnienie danych NFZ należy uznać za słuszne, gdyż przedstawiają one rzeczywiste nakłady płatnika publicznego na refundację leków oraz diagnostykę i monitorowanie pacjenta.

Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej leczenia LHON oraz opiniami ekspertów, technologiami obecnie stosowanymi u pacjentów z LHON są obserwacja oraz leczenie objawowe. Leczenie objawowe może polegać m.in. na stosowaniu leków poprawiających mikrokrążenie oraz suplementów diety. Natomiast w ramach analizy podstawowej oraz wrażliwości nie testowano wspomnianych kategorii kosztowych generowanych u pacjentów z LHON.

Jednym z kluczowych parametrów zastosowanych w modelu, który wpływa na wysokość kosztów ponoszonych na leczenie idebenonu jest CRR – odsetek pacjentów, którzy uzyskali klinicznie istotną poprawę ostrości wzroku (ang. Clinically Relevant Recovery, CRR). Wnioskodawca wykorzystując dane z posteru konferencyjnego Hashman 2016 (do badania EAP), przyjął w modelu wartość CRR na poziomie [REDACTED] (dla 6 mies. terapii). Jednocześnie Wnioskodawca założył, że ok. [REDACTED] osób po 6 mies. nie odpowiada na leczenie. Wraz ze spadkiem liczby pacjentów, Wnioskodawca założył spadek kosztów ponoszonych na leczenie idebenonem (patrz opis poniżej, dot. użyteczności). Tak więc Wnioskodawca jeden z kluczowych parametrów w modelu oszacował na podstawie danych z nieopublikowanego badania niższej jakości (EAP). W abstrakcie Hashman 2016 brak informacji na temat istotności statystycznej CRR. W rejestracyjnym badaniu dla leku idebenon RHODOS nie analizowano CRR. Dodatkowo definicja CRR (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.) jest odmienna od definicji odpowiedzi na leczenie w uzgodnionym programie lekowym. Tym samym nie jest wiadome, jak przyjęta w abstrakcie Hasham 2016 metoda definiowania odpowiedzi na leczenie (CRR), w rzeczywistości wpłynie na liczbę pacjentów z LHON leczonych w ramach uzgodnionego programu lekowego.

#### Użyteczność

Zgodnie z uzgodnionym programem lekowym terapia idebenonem trwa maksymalnie 2 lata. Natomiast Wnioskodawca posiłkuje się danymi klinicznymi dla okresu leczenia idebenonem wynoszącym 3 lata (36 mies.). Z wykorzystaniem tych danych Wnioskodawca szacuje użyteczność terapii idebenonem. W związku z tym przyjmując użyteczność oszacowaną na podstawie dłuższego okresu, niż zakłada to uzgodniony program lekowy, Wnioskodawca przeszacował użyteczność w modelu.

Wartości użyteczności stanów zdrowia Wnioskodawca przyjął na podstawie badania Brown 1999. Wśród pacjentów włączonych do niniejszego badania, nie było pacjentów odpowiadających populacji wnioskowanej, tj. z LHON. Badanie przeprowadzono na populacji, u której wystąpiło pogorszenie wzroku w wyniku wystąpienia różnych chorób. Celem pracy było zbadanie zależności pomiędzy ostrością wzroku a jakością życia, tym samym w badaniu nie porównywano ostrości wzroku w grupie osób leczonych i nieleczonych aktywnie (tj. farmakologicznie).

Ponadto wątpliwości budzą założenia przyjęte w modelu Wnioskodawcy dot. braku zmiany wartości szacowanych użyteczności dla grupy idebenonu w przyjętym horyzoncie analizy. Mianowicie model nie odzwierciedla spadku użyteczności w grupie idebenonu dla pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie po 6 miesiącach terapii, przy jednoczesnym spadku kosztów dla terapii idebenonem.

#### Wyjaśnienie:

Uwzględniona w modelu użyteczność jest iloczynem arbitralnie przyjętych wartości użyteczności dla poszczególnych stanów (uzyskanych na podstawie badania Brown 1999) i proporcją liczby pacjentów w danym stanie do ogólnej liczby pacjentów uwzględnionych w modelu.

Punktem granicznym w modelu jest 2 cykl leczenia (6 mies.) – zgodnie z czasem oceny odpowiedzi na leczenie w uzgodnionym programie lekowym. W modelu Wnioskodawcy odpowiedź na leczenie w 2 cyklu uzyskuje [ ] (wartość oszacowana przez Wnioskodawcę na podstawie publikacji Metz 2014, poster EAP), czyli ok [ ] pacjentów odpada z dalszego leczenia (brak CRR – odpowiedź istotnej klinicznie). Jednocześnie po 2 cyklu (6 mies.) następuje duży spadek kosztów ponoszonych na lek idebenon ze [ ] PLN w 2 cyklu na [ ] PLN w 3 cyklu (9 mies.) – zgodnie z modelem Wnioskodawcy. Natomiast szacowana przez Wnioskodawcę wartość QALY/cykl zmniejsza się zaledwie o ok. 1%: z 0,14133 / cykl w cyklu 2 na 0,14085 / cykl w cyklu 3.

Według analityków AOTMiT powyższe wskazuje na błędną strukturę / założenia modelu, ponieważ koszty idebenonu spadają nieproporcjonalnie w stosunku do utrzymujących się efektów zdrowotnych idebenonu. Niniejsze założenie jest powielane w każdym, począwszy od 3 (9 mies.) cyklu przez cały horyzont analizy (do setnego roku życia pacjenta w modelu, tj. do 265 cyklu).

Oszacowany przez Wnioskodawcę niewielki spadek wartości QALY/cykl po 2 cyklu (6 mies.) w stosunku do 3 i kolejnych cykli leczenia, wskazuje na przeszacowanie wartości QALY w modelu oraz w konsekwencji niedoszacowanie wartości ICUR.

W związku z powyższym oszacowany przez Wnioskodawcę ICUR, należy traktować jako mało wiarygodny.

#### Analiza wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną (jedno- i wielokierunkową) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA).

Biorąc pod uwagę ww. uwagi AOTMiT dot. struktury modelu Wnioskodawcy, w opinii analityków Agencji analiza wrażliwości obarczona jest szeregiem niepewności i jej wyniki należy traktować z ostrożnością.

W opinii analityków Agencji PSA nie odzwierciedla rzeczywistych wyników uzyskanych w badaniu RHODOS. Wykresy scatter plot (wariant z/bez uwzględnienia RSS) dla różnicy kosztów i efektów, wskazują na poprawę jakości życia pacjentów leczonych idebenonem, w stosunku do pacjentów bez aktywnego leczenia. Natomiast w badaniu RHODOS nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ocenie jakości życia ocenianej kwestionariuszem VF-14. Dodatkowo dla wielu z analizowanych punktów końcowych, poszczególne parametry przyjmowały wartość ujemne. W związku z tym przedstawiona przez Wnioskodawcę PSA jest niewiarygodna.

Największy wpływ na wynik analizy ekonomicznej miały wyższe koszty związane ze stosowaniem idebenonu u pacjentów z LHON w porównaniu do braku aktywnego leczenia. Jednocześnie należy zaznaczyć, że po 2 cyklu (6 mies.) nastąpił znaczny spadek kosztów leczenia idebenonem (pomimo znikomego spadku wartości QALY – patrz komentarze powyżej). Po stronie wyników zdrowotnych największy wpływ na wynik analizy ekonomicznej

miały wartość użyteczność dla poszczególnych stanów i proporcja liczby pacjentów z obu grup będących w danym stanie.

W związku niepoprawną strukturą modelu oraz niepewnością związaną z modelowaniem wyników w przedstawionej analizie ekonomicznej Wnioskodawcy (patrz komentarze powyżej) w opinii Agencji wyniki analizy należy traktować jako mało wiarygodne.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca w celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadził walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu.

W ramach walidacji konwergencji Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem idebenonu w analizowanym wskazaniu.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono analiz ekonomicznych spełniających powyższe kryterium, jednak Wnioskodawca dostarczył Agencji, w ramach uzupełnień nieopublikowane dane dotyczące metodyki badań klinicznych, załącznik do raportu przedłożonego w trakcie oceny leku Raxone przeprowadzonej w Szkocji (plik Scotland Technical Report 05.07.16). W raporcie tym przedstawiono opis i wyniki modelu, którego struktura była zbliżona do modelu przedstawionego Agencji. Jednak dotyczył on populacji, która nie jest niewidoma (tj. o logMAR < 1,0), a więc populacji o wyjściowej lepszej ostrości widzenia. W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie podstawowych założeń i wyniki ww. modelu.

**Tabela 41. Wyniki analizy ekonomicznej przedstawionej przez Wnioskodawcę w ramach walidacji konwergencji**

Scotland Technical Report 2016	Parametr	Idebenon	BSC (najlepsza terapia wspomagająca)	Δ koszty/QALY	ICUR [GBP/QALY]
Ocena 36 miesięcznej długości terapii w horyzoncie dożywotnym w populacji z LHON o wyjściowym logMAR < 1,0	Koszty [GBP]	■	■	■	■
	QALY	■	■	■	

Z powodu braku odnalezienia odpowiednich publikacji, przeprowadzenie walidacji zewnętrznej nie było możliwe. Spośród badań włączonych do analizy efektywności klinicznej Wnioskodawcy, model bezpośrednio korzysta z danych dot. pacjentów z prób klinicznych RHODOS, RHODOS-OFU, EAP oraz CRS. Według Wnioskodawcy pozostałe badania włączone do analizy klinicznej ze względu na sposób raportowania wyników nie mogą służyć za podstawę porównań w dłuższym okresie czasu.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W rozdziale 5.3.; 5.3.1. i 5.3.2. analitycy Agencji przedstawili szereg uwag i ograniczeń, odnoszących się do struktury, założeń oraz danych wejściowych użytych w modelu Wnioskodawcy, które oprócz obniżenia wiarygodności wyników analizy ekonomicznej, wpływają na obniżoną wiarygodność poprawności strukturalnej modelu. W związku z tym w celu uniknięcia powielenia błędnych założeń przyjętych w modelu Wnioskodawcy, analitycy odstąpili od przeprowadzenia obliczeń własnych poprzez wprowadzenie alternatywnych wartości poszczególnych parametrów w modelu.

## 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy jest ocena opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Raxone (idebenon) w leczeniu dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera, u młodzieży (≥ 12 r. ż.) i dorosłych.

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-konsekwencji i analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami badania RHODOS i EAP. Komparatorem dla produktu leczniczego Raxone zawierającego substancję czynną idebenon, podawanego pacjentom doustnie, w formie tabletek (150 mg) jest brak aktywnego leczenia pacjentów.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie idebenonu w miejsce braku aktywnego leczenia jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania idebenon vs brak aktywnego leczenia wyniósł [redacted] PLN/QALY w wariancie z uwzględnieniem RSS oraz 214 113 PLN/QALY bez uwzględnienia zaproponowanego mechanizmu RSS z perspektywy NFZ. Powyższe wartości znajdują się powyżej proggu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji (130 002 PLN/QALY).

Największy wpływ na wynik analizy ekonomicznej miały wyższe koszty związane ze stosowaniem idebenonu u pacjentów z LHON w porównaniu do braku aktywnego leczenia. Jednocześnie należy zaznaczyć, że po 2 cyklu (6 mies.) nastąpił znaczny spadek kosztów leczenia idebenonem (pomimo znikomego spadku wartości QALY). Po stronie wyników zdrowotnych największy wpływ na wynik analizy ekonomicznej miały wartości użyteczności dla poszczególnych stanów i proporcja liczby pacjentów z obu grup będących w danym stanie.

#### Wybrane uwagi analityków AOTMiT do analizy Wnioskodawcy:

Populacja wnioskowana różni się od populacji badania RHODOS – tzn. jest szersza od populacji włączonej do badania rejestracyjnego dla idebenonu.

Przyjęty horyzont czasowy, w kontekście przeprowadzonej analizy kosztów użyteczności wydaje się właściwy. Aczkolwiek krótszy horyzont modelu ogranicza niepewność związaną z modelowaniem wyników uzyskanych na podstawie badania RHODOS i prowadzi do znacznego wzrostu wartości ICUR.

Struktura modelu Wnioskodawcy w niekompletny sposób oddaje przebieg modelowanego problemu zdrowotnego oraz nie jest w całości dostosowana do wnioskowanego programu lekowego. Mianowicie w modelu brak jest możliwości przejścia pacjenta do stanu brak odpowiedzi na leczenie po 6 miesiącach leczenia – zgodnie z kryteriami wyłączenia uzgodnionego programu lekowego.

Dodatkowo Wnioskodawca założył w modelu brak przejścia pacjentów (w ramieniu idebenon i brak leczenia) do poszczególnych stanów zdrowia po 36 mies. (w modelu przyjęto utrzymywanie się korzyści zdrowotnych z terapii idebenon po 36 mies. na podstawie metody ekstrapolacji ostatniej obserwacji LOCF). Brak dowodów na długotrwałe utrzymanie się korzyści zdrowotnych z terapii idebenonem (tzn. brak jest danych klinicznych potwierdzających utrzymywanie się korzyści terapii idebenonem dla długiego horyzontu analizy, przyjętego przez Wnioskodawcę). Ponadto należałoby uwzględnić wpływ naturalnego spadku ostrości widzenia związanego z wiekiem. W związku z tym struktura modelu Wnioskodawcy nie oddaje przebiegu problemu zdrowotnego oraz nie jest w całości zgodna z dowodami naukowymi.

Dodatkowo wątpliwości budzą założenia przyjęte w modelu Wnioskodawcy dot. braku zmiany wartości szacowanych użyteczności dla grupy idebenonu w przyjętym horyzoncie analizy. Mianowicie model nie odzwierciedla spadku użyteczności w grupie idebenonu dla pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie po 6 miesiącach terapii, przy jednoczesnym spadku kosztów dla terapii idebenonem.

Oszacowany przez Wnioskodawcę niewielki spadek wartości QALY/cykl po 2 cyklu (6 mies.) w stosunku do 3 i kolejnych cykli leczenia, wskazuje na przeszacowanie wartości QALY w modelu oraz w konsekwencji niedoszacowanie wartości ICUR. W związku z tym wartość oszacowanego przez Wnioskodawcę ICUR, którą należy interpretować z dużą ostrożnością.

Początkowy rozkład pacjentów pomiędzy stanami modelu został przyjęty zgodnie z danymi z badań RHODOS oraz EAP dla ramienia idebenonu oraz braku aktywnego leczenia. Następnie Wnioskodawca założył prawdopodobieństwa przejść pacjentów do poszczególnych stanów zdrowia na podstawie połączonych danych badań RHODOS i EAP dla grupy idebenonu oraz RHODOS, RHODOS-OFU i CRS dla grupy braku leczenia. Według analityków Agencji w przypadku grupy bez aktywnego leczenia niniejsze założenie wydaje się błędne i nie odzwierciedla rzeczywistych stanów zdrowotnych obserwowanych w tej grupie pacjentów. Między 1 a 2 cyklem następuje duża zmiana w rozkładzie pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia w ramieniu bez aktywnego leczenia. Natomiast w ramieniu idebenonu tak dużej zmiany w rozkładzie pacjentów między 1 a 2 cyklem nie obserwuje się.

W związku niepoprawną strukturą modelu oraz niepewnością związaną z modelowaniem wyników w przedstawionej analizie ekonomicznej Wnioskodawcy (patrz komentarze powyżej oraz komentarze zawarte w rozdziale 5.3. AWA) w opinii Agencji wyniki analizy należy traktować jako mało wiarygodne.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym Wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

##### Cel analizy według Wnioskodawcy

„Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) refundacji produktu leczniczego Raxone® (idebenon). Zgodnie z wnioskiem o refundację preparatu Raxone®, jego finansowanie zostanie zapewnione w ramach programu lekowego: »Leczenie dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON) (ICD – 10 H47.22)«.”

##### Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 4-letni horyzont czasowy (lata 2017-2020).

##### Scenariusze

###### Scenariusz istniejący

W scenariuszu tym założono brak refundacji produktu leczniczego Raxone (idebenon) w leczeniu dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON). Ze względu na brak innych metod leczenia LHON pacjenci ci objęci są wyłącznie obserwacją.

###### Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym założono refundację preparatu Raxone (idebenon) w ramach uzgodnionego programu lekowego oraz objęcie pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie po 6 miesiącach terapii obserwacją.

W celu oszacowania wielkości populacji Wnioskodawca posłużył się wynikami ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych. W analizie przyjęto długość cyklu wynoszący trzy miesiące.

Założono, iż w pierwszym i drugim roku refundacji leczeniem w ramach programu lekowego zostaną objęci wszyscy pacjenci, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do programu tj. chorzy ze zdiagnozowaną chorobą w trakcie ostatnich 5 lat oraz pacjenci nowo zdiagnozowani w latach obowiązywania programu lekowego. Natomiast w trzecim i czwartym roku do programu lekowego będą włączani tylko nowo zdiagnozowani pacjenci.

Przyjęto stopniowe włączanie pacjentów do programu lekowego. W każdym kwartale 25% pacjentów leczonych w danym roku rozpoczyna leczenie idebenonem. Zgodnie z programem lekowym do 6 miesiąca terapii wszyscy pacjenci leczeni są idebenonem. Po tym okresie terapię kontynuują przez kolejne 18 miesięcy tylko pacjenci, którzy uzyskują odpowiedź na leczenie. Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie oszacowano na podstawie parametru CRR (clinically relevant response) otrzymanego na podstawie ekstrapolacji danych z badania EAP przedstawionych w plakacie konferencyjnym Hasham 2016. Pacjenci, którzy nie uzyskują odpowiedzi na leczenie, po 6 miesiącach terapii, obejmowani są obserwacją. Szczegóły podano w tabeli poniżej.

**Tabela 42. Odsetek pacjentów leczonych idebenonem w ramach uzgodnionego programu lekowego**

Kwartał/rok	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	Idebenon	Obserwacja	Idebenon	Obserwacja
1/2017	0,00%	100,00%		
2/2017	0,00%	100,00%		
3/2017	0,00%	100,00%		
4/2017	0,00%	100,00%		
1/2018	0,00%	100,00%		
2/2018	0,00%	100,00%		

Kwartał/rok	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	Idebenon	Obserwacja	Idebenon	Obserwacja
3/2018	0,00%	100,00%		
4/2018	0,00%	100,00%		
1/2019	0,00%	100,00%		
2/2019	0,00%	100,00%		
3/2019	0,00%	100,00%		
4/2019	0,00%	100,00%		
1/2020	0,00%	100,00%		
2/2020	0,00%	100,00%		
3/2020	0,00%	100,00%		
4/2020	0,00%	100,00%		

## 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Populacja

Podstawą obliczeń w analizie wpływu na budżet Wnioskodawcy były założenia dotyczące liczebności populacji uzyskane na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych.

Liczebność populacji w I i II roku analizy określono na podstawie całkowitej liczby pacjentów z dziedziczną neuropatią wzrokową Lebera, która zostanie objęta leczeniem w ramach uzgodnionego programu lekowego, w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji o refundacji idebenonu, wskazaną przez ekspertów klinicznych.

Liczbę nowo zdiagnozowanych pacjentów w skali roku (wartość zaimplementowaną w modelu dla III i IV roku analizy) uzyskano na podstawie ilorazu średniej liczebności populacji uzyskanej w ankiecie eksperckiej i oczekiwanej średniej długości trwania życia. Średnią długość życia uzyskano na podstawie odsetka leczonych mężczyzn i średniego wieku rozpoczęcia terapii w badaniu RHODOS oraz tablic trwania życia w 2014 r. opracowanych przez GUS.

Wartości średniej arytmetycznej z oszacowań ekspertów posłużyły Wnioskodawcy do ustalenia liczebności populacji w scenariuszu podstawowym. Zaś wartości minimalne i maksymalne posłużyły do określenia liczebności populacji w scenariuszach skrajnych. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 43. Wyniki ankiety eksperckiej. Liczebność populacji docelowej**

Ekspert	Całkowita liczebność populacji z dziedziczną neuropatią wzrokową Lebera spełniająca kryteria kwalifikacji do leczenia idebenonem w programie lekowym (populacja ta obejmuje zarówno pacjentów leczonych idebenonem po wprowadzeniu programu, jak i pacjentów, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do zastosowania terapii, lecz pozostają bez leczenia aktywnego) w Polsce (liczba nowych zachorowań rocznie)	Oszacowanie całkowitej liczby pacjentów z dziedziczną neuropatią wzrokową Lebera, która zostanie objęta leczeniem w ramach programu lekowego (populacja obejmująca chorych, którzy faktycznie zostaną włączeni do projektowanego programu) w pierwszych 12 miesiącach od rozpoczęcia programu oraz w miesiącach 13-24 od rozpoczęcia programu (drugi rok) w Polsce	
		I rok	II rok
Wartość średnia	225,0 (5)	30,3	46,7 2
Scenariusz minimalny	150 (4)	6	20
Scenariusz maksymalny	300 (7)	70	90

### Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Wnioskowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Raxone (idebenon) w nowej grupie limitowej w wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych – B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, ze względu na brak refundowanych substancji czynnych stosowanych w terapii LHON.

### Koszty

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem następujących kosztów:

- koszty produktu leczniczego Raxone (idebenon)
- koszty diagnostyki i monitorowania chorych w ramach programu lekowego
  - koszty kwalifikacji i monitorowania pacjentów w ramach programu lekowego

o koszty diagnostyki i monitorowania pacjentów w grupie z brakiem leczenia

- koszt podania leków

Koszty określono zgodnie z metodyką przyjętą w analizie ekonomicznej. Szczegóły podano w tabeli poniżej.

**Tabela 44. Dane kosztowe wykorzystane w analizie wpływu na budżet**

Parametr	Wartość	Źródło
<b>Koszt produktu leczniczego Raxone (idebenon)</b>		
Cena zbytu netto z RSS/ bez RSS Raxone (Idebenon) [PLN]		Dane Wnioskodawcy
Cena hurtowa brutto z RSS/ bez RSS Raxone (Idebenon) [PLN]		
Koszt terapii / cykl z RSS/ bez RSS [PLN]		
<b>Koszty kwalifikacji i monitorowania pacjentów</b>		
Badania przy kwalifikacji do programu lekowego	1 163,83 PLN	Oszacowania Wnioskodawcy na podstawie częstotliwości i rodzajów badań uwzględnionych w ramach uzgodnionego programu lekowego; Zarządzenie Nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna; Zarządzenia Nr 93/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (załącznik nr 1)
Koszt monitorowania w programie lekowym	130,35 PLN / cykl	
Koszty diagnostyki i monitorowania pacjentów w grupie z brakiem leczenia	56,49 PLN /cykl	
Koszt podania leku	104,00 PLN / cykl	

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

**Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet. Liczebność populacji**

Populacja	I rok	II rok	III rok	IV rok
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym - rozpoczynający leczenie w ramach programu lekowego w danym roku (min-max)	30 (6-70)	16 (14-20)	5 (4-7)	5 (4-7)

**Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet. Scenariusz podstawowy bez RSS (z RSS)**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ bez RSS (z RSS) [PLN]			
	I rok	II rok	III rok	IV rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty sumaryczne, w tym:	13 070	16 579	17 507	18 402
Idebenon – lek	0	0	0	0
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty sumaryczne, w tym:	6 360 513	7 804 663	4 898 928	2 656 869
Idebenon – lek				
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty sumaryczne, w tym:	6 347 442	7 788 085	4 881 421	2 638 467
Idebenon – lek				

Łączny koszt stosowania idebenonu w ramach uzgodnionego programu lekowego oszacowano w scenariuszu podstawowym na [bez RSS (z RSS)]:

Wprowadzenie finansowania idebenonu w ramach uzgodnionego programu lekowego w scenariuszu podstawowym będzie wiązało się z:

- dodatkowymi wydatkami NFZ wynoszącymi: 6 347 442 PLN w I roku; 7 788 085 PLN w II roku; 4 881 421 w III roku i 2 638 467 PLN w IV roku – w przypadku braku uwzględnienia mechanizmu RSS
- dodatkowymi wydatkami NFZ wynoszącymi: – w przypadku uwzględnienia mechanizmu RSS.

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 47. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych Wnioskodawca założył, że leczenie preparatem Raxone będzie rozpoczynało, w ramach uzgodnionego programu lekowego, 30 (6-70) w I roku, 16 (14-20) w II roku oraz po 5 (4-7) pacjentów w III i IV roku. Według opinii eksperta (Konsultant Krajowy w dziedzinie Okulistyki) w skali pięciu lat do programu zostanie włączonych 160 osób, czyli 32 osoby w skali roku. Jest to wartość przybliżona do oszacowań Wnioskodawcy dla I i II roku analizy. Ograniczeniem założeń Wnioskodawcy odnośnie wielkości populacji jest jej oszacowanie na podstawie opinii ekspertów. Ze względu na brak danych epidemiologicznych nt. chorych z LHON dla regionu Europy Środkowej, liczebność osób z LHON w Polsce nie jest możliwa do zweryfikowania.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie przyjęto 4-letni horyzont czasowy (lata 2017-2020). Okres ten jest dłuższy od obowiązywania ewentualnej pozytywnej decyzji refundacyjnej. Wniosek refundacyjny dotyczy dwuletniego okresu obowiązywania decyzji o objęciu refundacją
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Arbitralnie założono, iż co kwartał 25% populacji docelowej będzie rozpoczynać leczenie preparatem Raxone (idebenon) w ramach uzgodnionego programu lekowego.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Zarówno w analizie klinicznej jak i ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet Wnioskodawcy za technologie alternatywną przyjęto brak aktywnego leczenia. Obecnie w Polsce nie istnieje dostępna metoda leczenia pacjentów z LHON.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Brak danych NFZ dotyczących liczby pacjentów z LHON w Polsce.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Zadeklarowana we wniosku refundacyjnym wielkość dostaw preparatu Raxone dla I i II roku refundacji jest wyższa od wartości oszacowanego zapotrzebowania w ramach BIA o odpowiednio dla pierwszego i drugiego roku obowiązywania ewentualnej pozytywnej decyzji o refundacji preparatu Raxone. Wyższe wartości odpowiadają oszacowanej liczbie opakowań dla analizy



Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		wpływu na budżet przed wprowadzeniem zmian w ramach uzupełnień względem wymagań minimalnych.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek wydawany bezpłatnie w ramach programu lekowego, zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założono utworzenie odrębnej grupy limitowej dla preparatu Raxone. Obecnie w Polsce nie istnieje dostępna metoda leczenia pacjentów z LHON.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził analizę scenariuszy skrajnych.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

### 6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy

#### Populacja

Głównym ograniczeniem BIA są założenia dotyczące liczebności populacji. Wnioskodawca oparł oszacowania na pisemnych konsultacjach z trzema ekspertami klinicznymi. Wartości uzyskane od poszczególnych ekspertów cechuje rozbieżność.

Na podstawie wskaźników epidemiologicznych uzyskanych z metaanalizy Mascialino 2012 (w której analizowano liczbę zachorowań na LHON w Europie Zachodniej) Wnioskodawca oszacował wielkość populacji w Polsce na poziomie 992, 990, 989, 987 osób odpowiednio dla czterech lat horyzontu analizy. Wartości uzyskane w ten sposób są około cztery razy wyższe od średniej liczebności populacji uzyskanej od ekspertów klinicznych przez Wnioskodawcę.

Należy mieć na uwadze, iż brak jest danych epidemiologicznych na temat liczby chorych z LHON dla regionu Europy Środkowej. Pomimo że, opinie ekspertów są one obarczone dużą niepewnością, stanowią jedyne dostępne źródło danych na temat wielkości populacji z LHON w Polsce.

Przy oszacowaniu liczby nowych zachorowań na rok założono brak różnic w śmiertelności między populacją ogólną a populacją cierpiącą na upośledzenie widzenia. Taką zależność uwzględniono jednak w analizie ekonomicznej Wnioskodawcy. Prowadzi to potencjalnie do nieznacznego zmniejszenia liczebności populacji docelowej i zmniejszenia oszacowanych kosztów NFZ ponoszonych na refundację idebenonu.

Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie oszacowano na podstawie parametru CRR (clinically relevant response) uzyskanego na podstawie ekstrapolacji danych z badania EAP przedstawionych w plakacie konferencyjnym Hasham 2016. Parametr ten nie jest tożsamy z definicją odpowiedzi na leczenie zawartej w uzgodnionym programie lekowym (patrz 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu „Koszty”). Dlatego istnieje niepewność w kwestii oszacowania odsetka pacjentów, którzy będą kontynuować leczenie po ocenie odpowiedzi na leczenie po 6 miesiącach terapii idebenonem, co bezpośrednio przekłada się na niepewność względem wyników analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy.

Także ograniczenia dotyczące populacji wnioskowanej przedstawione w rozdziale 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy „Niezgoda populacji badania RHODOS z populacją wnioskowaną”, wpływają na niepewność oszacowania parametru CRR zastosowanego w oszacowaniu kosztów refundacji idebenonu.

#### Koszty

W modelu nie uwzględniono wszystkich kosztów, które zostały wzięte pod uwagę w analizie ekonomicznej Wnioskodawcy (koszty rehabilitacji oraz zużycia wyrobów medycznych, koszty leczenia depresji oraz koszty leczenia złamań kości udowej). Biorąc pod uwagę, iż koszty te nie są kosztami różnicującymi, a główny wpływ na wyniki analizy ma cena produktu Raxone (idebenon), zaimplementowanie ww. kosztów nie miałoby istotnego wpływu na wyniki analizy wpływu na budżet.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości Wnioskodawca przeprowadził analizę scenariuszy skrajnych dot. liczebności populacji docelowej.

**Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet. Scenariusz minimalny bez RSS (z RSS)**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ bez RSS (z RSS) [PLN]			
	I rok	II rok	III rok	IV rok
<b>Scenariusz istniejący minimalny</b>				
Koszty sumaryczne, w tym:	7 572	10 692	9 305	9 965
Idebenon – lek	0	0	0	0
<b>Scenariusz nowy minimalny</b>				
Koszty sumaryczne, w tym:	1 258 123	3 801 950	3 047 553	1 914 314
Idebenon – lek				
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty sumaryczne, w tym:	1 250 551	3 791 257	3 038 248	1 904 349
Idebenon – lek				

Wprowadzenie finansowania idebenonu w ramach uzgodnionego programu lekowego w scenariuszu minimalnym będzie wiązało się z:

- dodatkowymi wydatkami NFZ wynoszącymi: 1 250 551 PLN w I roku; 3 791 257 PLN w II roku; 3 038 248 PLN w III roku i 1 904 349 PLN w IV roku – w przypadku nieuwzględnienia mechanizmu RSS
- dodatkowymi wydatkami NFZ wynoszącymi: – w przypadku uwzględnienia mechanizmu RSS.

**Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet. Scenariusz maksymalny bez RSS (z RSS)**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ bez RSS (z RSS) [PLN]			
	I rok	II rok	III rok	IV rok
<b>Scenariusz istniejący maksymalny</b>				
Koszty sumaryczne, w tym:	22 033	26 144	29 292	30 327
Idebenon – lek	0	0	0	0
<b>Scenariusz nowy maksymalny</b>				
Koszty sumaryczne, w tym:	14 678 106	14 300 911	7 662 583	3 465 214
Idebenon – lek				
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty sumaryczne, w tym:	14 656 073	14 274 767	7 633 291	3 434 887
Idebenon – lek				

Wprowadzenie finansowania idebenonu w ramach uzgodnionego programu lekowego w scenariuszu maksymalnym będzie wiązało się z:

- dodatkowymi wydatkami NFZ wynoszącymi: 14 656 073 PLN w I roku; 14 274 767 PLN w II roku; 7 633 291 PLN w III roku i 3 434 887 PLN w IV roku – w przypadku nieuwzględnienia mechanizmu RSS;
- dodatkowymi wydatkami NFZ wynoszącymi: – w przypadku uwzględnienia mechanizmu RSS.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

### 6.4. Komentarz Agencji

Populację docelową, wskazaną w analizie Wnioskodawcy stanowią dorośli chorzy z dziedziczną neuropatią wzrokową Lebera (LHON). Wnioskowane jest stosowanie preparatu Raxone (idebenon) bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego. Obecnie nie ma dostępnej w Polsce metody leczenia pacjentów z LHON.

Wprowadzenie finansowania idebenonu w ramach uzgodnionego programu lekowego w scenariuszu podstawowym będzie wiązało się z:

- dodatkowymi wydatkami NFZ wynoszącymi: 6 347 442 PLN w I roku; 7 788 085 PLN w II roku; 4 881 421 w III roku i 2 638 467 PLN w IV roku – w przypadku braku uwzględnienia mechanizmu RSS
- dodatkowymi wydatkami NFZ wynoszącymi: [redacted] – w przypadku uwzględnienia mechanizmu RSS.

Oszacowania populacji docelowej na podstawie opinii ekspertów, choć są one obarczone dużą niepewnością, są jedynymi dostępnymi źródłami na temat wielkości populacji z LHON w Polsce.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę

W analizie wykorzystano oszczędności wynikające z „upowszechnienie wśród pacjentów informacji o istnieniu odpowiedników tańszych od podstawy limitu” i tym samym generowaniu oszczędności dla NFZ.

„W wyniku przeprowadzonych działań nastąpi zmiana podstawy limitu na najtańszy lek w grupie limitowej, poprzez zwiększenie sprzedaży leków z ceną detaliczną za DDD niższą od ceny za DDD leku stanowiącego podstawę limitu w grupie.”

Przykładowo Wnioskodawca podaje, iż społeczeństwo może być informowane o ww. lekach poprzez:

- udostępnienie internetowej bazy informującej o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu;
- rozpowszechnienie broszur, wydanie biuletynu;
- ogłoszenia społeczne w mediach.

Analizę racjonalizacyjną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie jednego roku.

Roczne koszty refundacji leków przyjęto zgodnie z komunikatem Departamentu Gospodarki Lekami (DGL) za okres styczeń-grudzień 2015; styczeń-maj 2015 oraz styczeń-maj 2016. Uwzględniono ceny leków ogłoszone w obwieszczeniu refundacyjnym z dnia 19 sierpnia 2016 r.

Założono, że uwolnione środki będą na stałym poziomie w kolejnych latach. Analizę przeprowadzono w trzech scenariuszach: pesymistycznym, bazowym oraz optymistycznym.

W scenariuszu pesymistycznym założono wprowadzenie zaproponowanego sposobu generowania oszczędności dla dwóch grup limitowych (83.0 i 178.2) i będzie się to wiązało z generowaniem oszczędności na poziomie 38,3% w stosunku do wartości z przed wprowadzenia rozwiązania oszczędnościowego.

W scenariuszu bazowym założono, że wprowadzony mechanizm generowania oszczędności będzie skutkował zmniejszeniem wydatków NFZ na poziomie pięciokrotnie niższym od scenariusz pesymistycznego (7,7%), w stosunku do całego planowanego budżetu NFZ na refundację produktów wydawanych na receptę<sup>2</sup>.

W scenariuszu optymistycznym założono, że wprowadzony mechanizm generowania oszczędności będzie skutkował zmniejszeniem wydatków NFZ na poziomie dwukrotnie niższym od scenariusz pesymistycznego (19,2%), w stosunku do całego planowanego budżet NFZ na refundację produktów wydawanych na receptę. Szczegóły podano w tabeli poniżej.

**Tabela 50. Roczne koszty refundacji leków oraz prognozowane oszczędności [PLN]**

Scenariusz	Brak wprowadzenia rozwiązania oszczędnościowego	Wprowadzenie rozwiązania oszczędnościowego	Oszczędności wynikające z wprowadzanych rozwiązań
Bazowy	162 461 046	100 203 136	62 257 910
Pesymistyczny	7 797 510 000	7 307 140 664	490 369 336
Optymistyczny	7 797 510 000	6 303 438 993	1 494 071 007

Oszczędności dla płatnika publicznego wynikające z zastosowania ww. mechanizm generują oszczędności w scenariusz podstawowym na poziomie 490,4 mln PLN rocznie. Kwota ta jest większa od oszacowanego obciążenia budżetowego będącego skutkiem pozytywnej decyzji refundacyjnej preparatu Raxone (idebenon) tj. 6,35 mln PLN w I roku; 7,79 mln PLN w II roku; 4,88 mln PLN w III roku i 2,64 mln PLN w IV roku obowiązywania decyzji refundacyjnej.

<sup>2</sup>Zmiana planu finansowego Narodowego Funduszu Zdrowia na 2016 r. zatwierdzona przez Ministra Zdrowia w porozumieniu z Ministrem Finansów w dniu 29 września 2015 r. <http://www.mz.gov.pl/system-ochrony-zdrowia/powszechno-ubezpieczenie-zdrowotne/finansowanie-ubezpieczenia-zdrowotnego/plany-finansowe-nfz/> [data dostępu 07/07/2017r.]

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

### Uwagi do zapisów programu lekowego wg opinii AOTMiT

- 1) Populacja wnioskowana jest szersza od populacji włączonej do badania rejestracyjnego dla idebenonu RHODOS. Do badania RHODOS włączono populację z mniejszą liczbą mutacji mtDNA potwierdzających obecność dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON) 11778 G>A, 14484 T>C lub 3460 G>A. Natomiast program lekowy uwzględnia pacjentów z LHON potwierdzoną obecnością w badaniu genetycznym jednej z następujących mutacji mtDNA: 3376 G>A; 3460 G>A; 3635 G>A; 3697 G>A; 3700 G>A; 3733 G>A; 4171 C>A; 10197 G>A; 10663 T>C; 11778 G>A; 13051 G>A; 14459 G>A; 14482 C>A; 14482 C>G; 14484 T>C; 14495A>G; 14502 T>C; 14568 C>T. Jednocześnie należy podkreślić, że blisko u  $\geq 90\%$  wszystkich chorych z LHON występuje jedna z trzech mutacji, potwierdzona u pacjentów z badania RHODOS, tj.: 11778 G>A, 14484 T>C lub 3460 G>A.
- 2) W kryteriach kwalifikacji do programu lekowego brak ograniczenia ilościowego dotyczącego danej mutacji, która z kolei występuje w kryteriach włączenia do badania RHODOS. Na stronie [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)<sup>3</sup> umieszczono informację, iż do badania RHODOS (NCT00747487) włączano pacjentów, u których dana mutacja wystąpiła w ilości powyżej 60% we krwi („Confirmation of either G11778A, T14484C or G3460A LHON mtDNA mutations at >60% in blood”).
- 3) Niejasny wydaje się punkt 1.1. w rozdziale UPL „Badania przy kwalifikacji”. Mianowicie doprecyzowania wymaga sformułowanie „posiadany wynik badania genetycznego potwierdzający rozpoznanie LHON”, które może wskazywać na wymóg posiadania wyniku badania genetycznego lub przeprowadzenia takiego badania w celu kwalifikacji pacjenta do programu.
- 4) W punkcie 3a w rozdziale 1. „Kryteria kwalifikacji” brak sprecyzowania wartości wskazującej na pogorszenie widzenia spowodowanego LHON oraz czasu w którym nastąpiło to pogorszenie.

### Uwagi do zapisów programu lekowego wg opinii ekspertów

Płk. prof. dr hab. n. med. Marek Rękas (Konsultant Krajowy w dziedzinie Okulistyki) nie miał uwag do zaproponowanego programu lekowego.

<sup>3</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00747487?term=idebenone&rank=8> [data dostępu 14/07/2017]

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Raxone (idebenon) we wskazaniu leczenie młodzieży ( $\geq 12$  r.ż.) i dorosłych pacjentów z dziedziczną neuropatią wzrokową Lebera (LHON) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>, <https://www.gov.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>, <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au/>/[www.pbs.gov.au](http://www.pbs.gov.au/)
- Nowa Zelandia – [http://www.pharmac.health.nz](http://www.pharmac.health.nz/)
- Szwecja - <http://www.tlv.se/beslut/sok-i-databasen>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 23 i 26 czerwca 2017 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Raxone /idebenone. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje: 1 pozytywną z ograniczeniami SMC 2017 i 1 negatywną rekomendację HAS 2016. W rekomendacji SMC 2017 (pozytywnej z ograniczeniami) zwraca się uwagę na brak innych opcji leczenia dla pacjentów z LHON przy szybko postępującej chorobie. W rekomendacji negatywnej HAS 2016 zostało podkreślone niewykazanie dodatkowej korzyści terapii idebenonem, dlatego też dowody naukowe uznano za niewystarczające. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Na stronie walijskiej Agencji AWMSG odnaleziono informację, że przy braku rekomendacji NICE dla przedmiotowej technologii, w związku z niezłożeniem przez podmiot odpowiedzialny wniosku oraz wobec braku rekomendacji, nie można zatwierdzić stosowania idebenoneu (Raxone) w leczeniu zaburzeń wzroku u pacjentów w wieku młodzieńczym i dorosłym z dziedziczną neuropatią Lebera w ramach NHS Wales.

GB-A zleciła IQWIG obliczenie populacji docelowej i oszacowanie kosztów terapii, co pozwoliłoby ocenić istotne dla pacjenta korzyści wynikające z zastosowania idebenonu. Zgodnie z obowiązującymi w Niemczech przepisami prawa, dodatkowa korzyść leku sierociego potwierdzona jest przez jego rejestrację.

GB-A na podstawie opracowania IQWIG dochodzi do następującej oceny stopnia dodatkowej korzyści: dodatkowa korzyść istnieje, ale nie można określić jej ilościowo, ponieważ dane naukowe nie pozwalają na wymierne wskazanie dodatkowej korzyścią wynikającej ze stosowania idebenonu.

**Tabela 51. Rekomendacje refundacyjne dla leku Raxone (idebenon)**

Organizacja, rok	Decyzja	Treść i uzasadnienie
SMC (Szkocja) 2017	Pozytywna z ograniczeniami	SMC <u>rekomenduje</u> Raxone w leczeniu pacjentów z LHON, którzy spełniają brytyjskie kryteria osoby niedowidzącej (<logMAR 1.0), ale nie utracili całkowicie wzroku. Stwierdzono, że silne dowody na skuteczność idebenonu są ograniczone, jednakże jest mało prawdopodobne, aby inne randomizowane, kontrolowane badania były przeprowadzone w porównaniu z placebo. Ponieważ idebenon jest jedyną bezpieczną opcją dla pacjentów z LHON powinni oni mieć możliwość dostępu do terapii idebenonem. Ponieważ LHON postępuje szybko całkowita utrata wzroku następuje w krótkim czasie po rozpoznaniu choroby, z tego względu dostęp pacjentów do idebenonu może przynieść potencjalne korzyści i stanowić terapeutyczną opcję do momentu pojawienia się innych metod leczenia. Ze względu na to, że idebenon jest lekiem ultra-sierocym (ultra-orphan) SMC zdecydowało, że akceptuje wynikające z tego faktu niepewności dotyczące opłacalności stosowania leku.
HAS (Francja) 2016	Negatywna	HAS <u>nie rekomenduje</u> finansowania Raxone w leczeniu pacjentów z LHON ze względu na niewystarczającą rzeczywistą korzyść medyczną. Dowody naukowe uznano za niestarczające ze względu na zbyt niską jakość metodologiczną. Zwrócono m.in. uwagę na możliwość spontanicznej poprawy ostrości widzenia w grupie placebo w badaniu RHODOS. Zaznaczono, że dane sugerujące skuteczność idebenonu w leczeniu pacjentów z LHON są wynikiem analiz post-hoc danych dotyczących skuteczności z badania RHODOS, jak również danych dołączonych do wniosku. Wobec braku wykazania skuteczności uznano, że oceniany lek nie odgrywa istotnej

Organizacja, rok	Decyzja	Treść i uzasadnienie
		roli w strategii terapeutycznej. Mając na uwadze niezaspokojoną potrzebę kliniczną w leczeniu LHON, Komisja Przejrzystości HAS przewiduje ponowną ocenę leku, jak tylko dostępne będą wyniki badań, do przeprowadzenia których został zobowiązany podmiot odpowiedzialny przy wydaniu przez EMA pozwolenia na dopuszczenie do obrotu preparatu Raxone w wyjątkowych okolicznościach.

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 52. Warunki finansowania wnioskowanego leku Raxone ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	Indywidualna decyzja refundacyjna	Dane niedostępne
Belgia	nie dotyczy	Produkt nierefundowany	nie dotyczy
Bulgaria	nie dotyczy	Produkt nierefundowany	nie dotyczy
Cypr	nie dotyczy	Produkt nierefundowany	nie dotyczy
Czechy	nie dotyczy	Produkt nierefundowany	nie dotyczy
Dania	100%	Indywidualna/kohortowa decyzja refundacyjna	nie dotyczy
<b>Estonia</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>Produkt nierefundowany</b>	<b>nie dotyczy</b>
Finlandia	nie dotyczy	Produkt nierefundowany	nie dotyczy
Francja	100%	W ramach programu rozszerzonego dostępu	nie dotyczy
<b>Grecja</b>	<b>100%</b>	<b>Indywidualna decyzja refundacyjna</b>	<b>Dane niedostępne</b>
Hiszpania	nie dotyczy	Produkt nierefundowany	nie dotyczy
Holandia	100%	Indywidualna decyzja refundacyjna	nie dotyczy
Irlandia	nie dotyczy	Produkt nierefundowany	nie dotyczy
Islandia	100%	Indywidualna decyzja refundacyjna	Dane niedostępne
Liechtenstein	nie dotyczy	Produkt nierefundowany	nie dotyczy
<b>Litwa</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>Produkt nierefundowany</b>	<b>nie dotyczy</b>
Luksemburg	100%	Krajowa decyzja refundacyjna	Dane niedostępne
<b>Łotwa</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>Produkt nierefundowany</b>	<b>nie dotyczy</b>
Malta	nie dotyczy	Produkt nierefundowany	nie dotyczy
Niemcy	100%	Brak specyficznych warunków	Dane niedostępne
Norwegia	100%	Indywidualna decyzja refundacyjna	Dane niedostępne
<b>Portugalia</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>Produkt nierefundowany</b>	<b>nie dotyczy</b>
Rumunia	nie dotyczy	Weryfikacja wniosku refundacyjnego w trakcie	nie dotyczy
<b>Słowacja</b>	<b>100%</b>	<b>Indywidualna decyzja refundacyjna</b>	<b>nie dotyczy</b>
Słowenia	nie dotyczy	Weryfikacja wniosku refundacyjnego w trakcie	nie dotyczy
Szwajcaria	nie dotyczy	Produkt niedostępny	nie dotyczy
Szwecja	100%	Krajowa decyzja refundacyjna (w tym wskazania off-label)	Dane niedostępne
<b>Węgry</b>	<b>100%</b>	<b>Indywidualna decyzja refundacyjna</b>	<b>Dane niedostępne</b>
Wielka Brytania	100%	Indywidualna decyzja refundacyjna	nie dotyczy
Włochy	W trakcie negocjacji	Indywidualna decyzja refundacyjna	Dane niedostępne

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita wg danych za 2015 rok

<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en> [data dostępu 12/07/2017]

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę lek Raxone jest finansowany w 13 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.



## 11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

### 11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 53. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
<p><b>Płk. prof. dr hab. n. med. Marek Rękas</b></p> <p><b>Konsultant Krajowy w dziedzinie Okulistyki</b></p>	<p>A. Idebenon stanowi w chwili obecnej jedyną skuteczną opcję terapeutyczną stosowaną w leczeniu LHON</p> <p>B. Skuteczność i bezpieczeństwo metody wykazana jest na podstawie badań klinicznych</p> <p>C. Przebieg kliniczny LHON jest bardzo szybki i dotyczy młodych ludzi- w krótkim czasie doprowadza do inwalidzstwa wzrokowego i związanych z tym kosztów po stronie systemu finansowania ochrony zdrowia</p>	<p>A. Duży koszt leczenia przy niepewnym rokowaniu</p> <p>B. Rejestracja leku we wskazaniu LHON jest warunkowa</p> <p>C. Przedstawione badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo są nieliczne</p>	<p>Rozpoczęcie leczenia ideberonem powinno zależeć od wyników badania genetycznego przy obecnej charakterystyce symptomatologii. Najlepszym momentem do włączenia leczenia jest faza ostra schorzenia w której właściwe rozpoznanie wiąże się z najlepszymi wynikami leczenia. (...) Badanie genetyczne powinno być również oceniane w zależności od rokowania, gdyż w przypadku obecności mutacji 14484 spontaniczna poprawa może dotyczyć 37-71% natomiast w innych mutacjach zaledwie 4%. Finansowanie powinno dotyczyć rozpoznawanych przypadków w najwcześniejszej fazie choroby i to gwarantuje program lekowy. Z drugiej strony pacjenci z zanikiem nerwu wzrokowego powinni mieć podjęte leczenie z szybką oceną co również zostało uwzględnione w założeniach programu. Badania kliniczne z zastosowaniem idebenonu w LHON nie stanowią ostatecznych dowodów naukowych. Wymagane są dalsze badania potwierdzające skuteczność terapii. Na ten fakt wskazują również dokumenty rejestracyjne leku w tym wskazaniu.</p>

### 11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Do dnia przekazania AWA na posiedzenie Rady Przejrzystości, nie otrzymano opinii od przedstawiciela organizacji reprezentujących pacjentów.

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 10.05.2017 PLA.4600.661.2016.7.ISO (data wpływu do AOTMiT 11.05.2017 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Raxone (idebenon), tabl.powl., 150mg, 180 szt., kod EAN:7640137910150 w ramach programu lekowego „Leczenie dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (ICD-10 H47.22)”.

### Problem zdrowotny

Dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera jest rzadką chorobą wywołaną mutacjami w obrębie mitochondrialnego DNA, które jest dziedziczona po matce. Chora kobieta przekazuje zmutowany gen całemu swemu potomstwu, niezależnie od płci. Chorują jednak głównie synowie, a córki stają się nosicielkami nieprawidłowego zmutowanego DNA. W bardzo rzadkich przypadkach mogą również i one chorować. Stosunek chorujących mężczyzn do kobiet wynosi 8:1. LHON jest zaklasyfikowana zgodnie z ICD-10 jako „H47.22 Zanik nerwu wzrokowego”.

Dokładny mechanizm patogenezы dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera nadal nie jest do końca zbadany. Przyczyną LHON są mutacje punktowe w genomie mitochondrialnym, dziedziczone po matce. U blisko 90-97% chorych występuje jedna z trzech mutacji w genomie mitochondrialnym - w pozycji: 3460(G>A), 11778(G>A) lub 14484(T>C) - związanych z kompleksem I w mitochondrialnym łańcuchu transportu elektronów. Mutacje prowadzą do zmniejszenia ilości wytwarzanej energii komórkowej (w postaci ATP) i zwiększenia stresu oksydacyjnego, a w konsekwencji dysfunkcji i degeneracji komórek zwojowych siatkówki.

Początek choroby ma miejsce zazwyczaj między 15. a 35. rokiem życia, choć zdarzały się przypadki rozpoznania jej u osób między 2. a 80. rokiem życia. Zmiany polegają na powolnej, bezbolesnej utracie widzenia, początkowo w jednym oku. W ciągu następnych kilku tygodni lub miesięcy dochodzi do rozwoju objawów choroby w drugim oku. Spadek ostrości wzroku jest zazwyczaj znaczny. Obok upośledzenia widzenia stwierdza się też nieprawidłowe rozpoznawanie barw oraz zaburzoną reakcję źrenic na światło.

Diagnostyka neuropatii Lebera jest trudna. Część przypadków pozostaje niezdiagnozowana i opisana jako zanik nerwu wzrokowego o nieznanym przyczynie.

Zgodnie z opinią polskich ekspertów średni czas od wystąpienia objawów do diagnozy LHON w Polsce wynosi około 1 roku.

Nie odnaleziono wskaźników epidemiologicznych dotyczących zachorowalności, chorobowości, umieralności oraz śmiertelności pacjentów z LHON w Polsce.

Obliczony na podstawie meta-analizы Mascialino 2012 współczynnik chorobowości dla LHON, wywołanej przez trzy najczęstsze mutacje, w Europie, na podstawie 5 badań wynosi 2,23 przypadki na 100 000 osób (od 2,01 do 2,44/100 000 osób). Wskazana częstość pozwala na zaklasyfikowanie dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera do chorób rzadkich (zgodnie z definicją Komisji Europejskiej choroby rzadkie charakteryzują się rozpowszechnieniem mniejszym niż 5 na 10 000 osób).

Według informacji uzyskanej od eksperta klinicznego „zakładając, że populacja ludzi w Polsce stanowi 38 mln wynika z tego, że wszystkich chorych może być około 2 800. Zachorowalność dotyczy ludzi młodych (30%) populacji czyli około 840 pacjentów. Jeśli będziemy rozpatrywali przypadki w skali 5 lat to rocznie możemy spodziewać się 160-200 nowych przypadków”.

### Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej leczenia LHON w Polsce i na świecie oraz opiniami ekspertów, wybór komparatora uznano za zasadny. Technologiami obecnie stosowanymi u pacjentów z LHON są obserwacja oraz leczenie objawowe (leki poprawiające mikrokrążenie, suplementy diety, rehabilitacja wzrokowa, leki anty-apoptotyczne). Obecnie w Polsce nie istnieje refundowana technologia medyczna, która byłaby stosowana w leczeniu LHON.

W rekomendacji HAS z 2016 roku w terapii LHON dodatkowo wymieniono: specjalistyczne konsultacje kardiologiczne, poradę antytytoniową i antyalkoholową oraz stosowanie antyoksydantów (glutation, witamina E i koenzym Q10). Jednocześnie HAS wskazuje, że skuteczność antyoksydantów nie została udowodniona, jednakże ich mechanizm działania sugeruje potencjalne korzyści wynikające z ich stosowania.

## Skuteczność kliniczna i praktyczna

Analizę wyników pierwotnych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa idebenonu (IDB) z placebo (PLC) w leczeniu zaburzeń wzroku osób z dziedziczną neuropatią wzrokową Lebera (LHON) przeprowadzono na podstawie randomizowanego badania klinicznego Klopstock 2011 (RHODOS). Ponadto przedstawiono wyniki dla pacjentów biorący udział w badaniu RHODOS, którzy zostali włączeni do badania RHODOS-OFU – obserwacyjnego badania nieinterwencyjnego, w którym podczas jednej wizyty kontrolnej oceniano ostrość wzroku. Przedstawiono także wyniki pacjentów z Programu Rozszerzonego Dostępu (SNT-EAP-001) w ramach którego idebenon (Raxone) był dostarczany chorym na LHON na prośbę lekarza prowadzącego leczenie. 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.

Ponadto Wnioskodawca przedstawił wyniki z 4 badań retrospektywnych oraz 9 publikacji przedstawiających opis przypadków lub serii przypadków. Szczegółowe wyniki znajdują się w AWA Wnioskodawcy, rozdział 7.2.2. Badania/analizy retrospektywne i opisy przypadków.

W badaniu RHODOS w analizie mITT (3 chorych wyłączono z powodu nieprawidłowości w ocenie ostrości wzroku, N=83) nie odnotowano istotnych statystycznie i klinicznie różnic w ocenie pierwszorzędnego 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. Istotnie 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 pierwszorzędnego 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.

Na podstawie wyników uzyskanych z analizy post-hoc dla subpopulacji pacjentów zamieszczonych w opracowaniach EMA 2013/2015 tj.:

- 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.

wykazano brak istotnych statystycznie różnic w ocenie analizowanych punktów końcowych pomiędzy grupą idebenonu a grupą placebo.

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

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. 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).

Wybrane ograniczenia analizy Wnioskodawcy wg analityków AOTMiT

- Badanie RHODOS było prowadzone na niskiej liczebnej próbie (łącznie 85 pacjentów) oraz dla krótkiego horyzontu czasowego (24 tyg. w badaniu RHODOS). Wpływa to na ograniczenie możliwości wykrycia rzadkich działań niepożądanych.
- W badaniu RHODOS w populacji mITT nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramieniem idebenonu a ramieniem placebo w ocenie pierwszorzędnego punktu końcowego

– najlepsze przywrócenie ostrość wzroku (VA) oraz najlepszej VA i VA w oku lepiej widzącym. Brak istotnych statystycznie różnic odnotowano również w ocenie jakości życia ocenianej kwestionariuszem VF-14.

- Brak długoterminowych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania idebenonu w populacji docelowej.
- Brak wyników z badań długoterminowych potwierdzających utrzymywanie się efektów terapii ideberonem u pacjentów z LHON.
- Część wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pochodzi z badań o niskiej wiarygodności bez grupy kontrolnej – EAP.

Dodatkowo patrz ograniczenia zawarte w rozdziałach: 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę” i 4.1. „Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy”.

### **Analiza bezpieczeństwa**

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

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

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

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.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Celem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy jest ocena opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Raxone (idebenon) w leczeniu dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera, u młodzieży ( $\geq 12$  r. ż.) i dorosłych.

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-konsekwencji i analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami badania RHODOS i EAP. Komparatorem dla produktu leczniczego Raxone zawierającego substancję czynną idebenon, podawanego pacjentom doustnie, w formie tabletek (150 mg) jest brak aktywnego leczenia pacjentów.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie idebenonu w miejsce braku aktywnego leczenia jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania idebenon vs brak aktywnego leczenia wyniósł [redacted] PLN/QALY w wariancie z uwzględnieniem RSS oraz 214 113 PLN/QALY bez uwzględnienia zaproponowanego mechanizmu RSS z perspektywy NFZ. Powyższe wartości znajdują się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji (130 002 PLN/QALY).

Największy wpływ na wynik analizy ekonomicznej miały wyższe koszty związane ze stosowaniem idebenonu u pacjentów z LHON w porównaniu do braku aktywnego leczenia. Jednocześnie należy zaznaczyć, że po 2 cyklu (6 mies.) nastąpił znaczny spadek kosztów leczenia idebenonem (pomimo znikomego spadku wartości QALY). Po stronie wyników zdrowotnych największy wpływ na wynik analizy ekonomicznej miały wartości użyteczności dla poszczególnych stanów i proporcja liczby pacjentów z obu grup będących w danym stanie.

Wybrane uwagi analityków AOTMiT do analizy Wnioskodawcy:

Populacja wnioskowana różni się od populacji badania RHODOS – tzn. jest szersza od populacji włączonej do badania rejestracyjnego dla idebenonu.

Przyjęty horyzont czasowy, w kontekście przeprowadzonej analizy kosztów użyteczności wydaje się właściwy. Aczkolwiek krótszy horyzont modelu ogranicza niepewność związaną z modelowaniem wyników uzyskanych na podstawie badania RHODOS i prowadzi do znacznego wzrostu wartości ICUR.

Struktura modelu Wnioskodawcy w niekompletny sposób oddaje przebieg modelowanego problemu zdrowotnego oraz nie jest w całości dostosowana do wnioskowanego programu lekowego. Mianowicie w modelu brak jest możliwości przejścia pacjenta do stanu brak odpowiedzi na leczenie po 6 miesiącach leczenia – zgodnie z kryteriami wyłączenia uzgodnionego programu lekowego.

Dodatkowo Wnioskodawca założył w modelu brak przejścia pacjentów (w ramieniu idebenon i brak leczenia) do poszczególnych stanów zdrowia po 36 mies. (w modelu przyjęto utrzymywani się korzyści zdrowotnych z terapii idebenon po 36 mies. na podstawie metody ekstrapolacji ostatniej obserwacji LOCF). Brak dowodów na długotrwałe utrzymanie się korzyści zdrowotnych z terapii idebenonem (tzn. brak jest danych klinicznych potwierdzających utrzymywanie się korzyści terapii idebenonem dla długiego horyzontu analizy, przyjętego przez Wnioskodawcę). Ponadto należałoby uwzględnić wpływ naturalnego spadku ostrości widzenia związanego z wiekiem. W związku z tym struktura modelu Wnioskodawcy nie oddaje przebiegu problemu zdrowotnego oraz nie jest w całości zgodna z dowodami naukowymi.

Dodatkowo wątpliwości budzą założenia przyjęte w modelu Wnioskodawcy dot. braku zmiany wartości szacowanych użyteczności dla grupy idebenonu w przyjętym horyzoncie analizy. Mianowicie model nie odzwierciedla spadku użyteczności w grupie idebenonu dla pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie po 6 miesiącach terapii, przy jednoczesnym spadku kosztów dla terapii idebenonem.

Oszacowany przez Wnioskodawcę niewielki spadek wartości QALY/cykl po 2 cyklu (6 mies.) w stosunku do 3 i kolejnych cykli leczenia, wskazuje na przeszacowanie wartości QALY w modelu oraz w konsekwencji niedoszacowanie wartości ICUR. W związku z tym wartość oszacowanego przez Wnioskodawcę ICUR, którą należy interpretować z dużą ostrożnością.

Początkowy rozkład pacjentów pomiędzy stanami modelu został przyjęty zgodnie z danymi z badań RHODOS oraz EAP dla ramienia idebenonu oraz braku aktywnego leczenia. Następnie Wnioskodawca założył prawdopodobieństwa przejść pacjentów do poszczególnych stanów zdrowia na podstawie połączonych danych badań RHODOS i EAP dla grupy idebenonu oraz RHODOS, RHODOS-OFU i CRS dla grupy braku leczenia. Według analityków Agencji w przypadku grupy bez aktywnego leczenia niniejsze założenie wydaje się błędne i nie odzwierciedla rzeczywistych stanów zdrowotnych obserwowanych w tej grupie pacjentów. Między 1 a 2 cyklem następuje duża zmiana w rozkładzie pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia w ramieniu bez aktywnego leczenia. Natomiast w ramieniu idebenonu tak dużej zmiany w rozkładzie pacjentów między 1 a 2 cyklem nie obserwuje się.

W związku niepoprawną strukturą modelu oraz niepewnością związaną z modelowaniem wyników w przedstawionej analizie ekonomicznej Wnioskodawcy (patrz komentarze powyżej oraz komentarze zawarte w rozdziale 5.3. AWA) w opinii Agencji wyniki analizy należy traktować jako mało wiarygodne.

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Populację docelową, wskazaną w analizie Wnioskodawcy stanowią dorośli chorzy z dziedziczną neuropatią wzrokową Lebera (LHON). Wnioskowane jest stosowanie preparatu Raxone (idebenon) bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego. Obecnie nie ma dostępnej w Polsce metody leczenia pacjentów z LHON.

Wprowadzenie finansowania idebenonu w ramach uzgodnionego programu lekowego w scenariuszu podstawowym będzie wiązało się z:

- dodatkowymi wydatkami NFZ wynoszącymi: 6 347 442 PLN w I roku; 7 788 085 PLN w II roku; 4 881 421 w III roku i 2 638 467 PLN w IV roku – w przypadku braku uwzględnienia mechanizmu RSS
- dodatkowymi wydatkami NFZ wynoszącymi: ██████████ – w przypadku uwzględnienia mechanizmu RSS.

Oszacowania populacji docelowej na podstawie opinii ekspertów, choć są one obarczone dużą niepewnością, są jedynymi dostępnymi źródłami na temat wielkości populacji z LHON w Polsce.

**Uwagi do zapisów programu lekowego**

- 1) Populacja wnioskowana jest szersza od populacji włączonej do badania rejestracyjnego dla idebenonu RHODOS. Do badania RHODOS włączono populację z mniejszą liczbą mutacji mtDNA potwierdzających obecność dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON) 11778 G>A, 14484 T>C

lub 3460 G>A. Natomiast program lekowy uwzględnia pacjentów z LHON potwierdzoną obecnością w badaniu genetycznym jednej z następujących mutacji mtDNA: 3376 G>A; 3460 G>A; 3635 G>A; 3697 G>A; 3700 G>A; 3733 G>A; 4171 C>A; 10197 G>A; 10663 T>C; 11778 G>A; 13051 G>A; 14459 G>A; 14482 C>A; 14482 C>G; 14484 T>C; 14495A>G; 14502 T>C; 14568 C>T. Jednocześnie należy podkreślić, że blisko u  $\geq 90\%$  wszystkich chorych z LHON występuje jedna z trzech mutacji, potwierdzona u pacjentów z badania RHODOS, tj.: 11778 G>A, 14484 T>C lub 3460 G>A.

- 2) W kryteriach kwalifikacji do programu lekowego brak ograniczenia ilościowego dotyczącego danej mutacji, która z kolei występuje w kryteriach włączenia do badania RHODOS. Na stronie [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)<sup>4</sup> umieszczono informację, iż do badania RHODOS (NCT00747487) włączano pacjentów, u których dana mutacja wystąpiła w ilości powyżej 60% we krwi („Confirmation of either G11778A, T14484C or G3460A LHON mtDNA mutations at >60% in blood”).
- 3) Niejasny wydaje się punkt 1.1. w rozdziale UPL „Badania przy kwalifikacji”. Mianowicie doprecyzowania wymaga sformułowanie „posiadany wynik badania genetycznego potwierdzający rozpoznanie LHON”, które może wskazywać na wymóg posiadania wyniku badania genetycznego lub przeprowadzenia takiego badania w celu kwalifikacji pacjenta do programu.
- 4) W punkcie 3a w rozdziale 1. „Kryteria kwalifikacji” brak sprecyzowania wartości wskazującej na pogorszenie widzenia spowodowanego LHON oraz czasu w którym nastąpiło to pogorszenie.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje: 1 pozytywną z ograniczeniami SMC 2017 i 1 negatywną rekomendację HAS 2016. W rekomendacji SMC 2017 (pozytywnej z ograniczeniami) zwraca się uwagę na brak innych opcji leczenia dla pacjentów z LHON przy szybko postępującej chorobie. W rekomendacji negatywnej HAS 2016 zostało podkreślone niewykazanie dodatkowej korzyści terapii idebenonem, dlatego też dowody naukowe uznano za niestarczające. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Na stronie walijskiej Agencji AWMSG odnaleziono informację, że w przypadku braku złożenia przez podmiot odpowiedzialny pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, preparat Idebenone (Raxone) nie może być zatwierdzony do stosowania w ramach NHS Wales w leczeniu zaburzeń wzroku u pacjentów w wieku młodzieńczym i dorosłym z dziedziczną neuropatią Lebera.

Na stronie IQWiG (Niemcy) odnaleziono informację, że GB-A zleciła IQWiG obliczenie populacji docelowej i oszacowanie kosztów terapii co pozwoli ocenić istotne dla pacjenta korzyści wynikające z zastosowania idebenonu. Zgodnie z dokumentem IQWiG dodatkowa korzyść leku sierocego potwierdzona jest przez jego rejestrację.

<sup>4</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00747487?term=idebenone&rank=8> [data dostępu 14/07/2017]

## 13. Źródła

Analiza problem decyzyjnego i Analiza kliniczna	
<b>Barnils 2007</b>	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.
<b>Carelli 1998</b>	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.
<b>Carelli 2001</b>	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.
<b>Carelli 2011</b>	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.
<b>Cheng 2014</b>	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.
<b>Chinnery 2010</b>	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)
<b>Chinnery 2011</b>	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)
<b>ChPL Raxone</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Raxone <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document/1/brary/EPAR_-_Product_Information/human/003834/WC500193836.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document/1/brary/EPAR_-_Product_Information/human/003834/WC500193836.pdf</a> [data dostępu 12/07/2017]
<b>Cortelli 1997</b>	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.
<b>EMA 2013</b>	European Medicines Agency .Assessment report. Raxone. EMA/191284/2013
<b>EMA 2015</b>	European Medicines Agency .Assessment report. Raxone. EMA/480039/2015
<b>Hasham 2016</b>	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.[dane niepublikowane]
<b>Jancic 2011</b>	Jancic, J. 2011. Effectiveness of idebenone therapy in Leber's hereditary optic neuropathy. Eur. Neuropsychopharmacol. 21:S175.
<b>Kirkman 2009</b>	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.
<b>Klopstock 2011</b>	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
<b>Klopstock 2011</b>	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)
<b>Klopstock 2013</b>	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)
<b>Klopstock 2013</b>	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)
<b>Korkiamaki 2013</b>	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.
<b>Krawczyński 2012</b>	Krawczyński MR. Wady wrodzone i genetycznie uwarunkowane choroby narządu wzroku – diagnostyka i poradnictwo genetyczne. 2012
<b>Lam 2014</b>	Lam BL, Feuer WJ, Schiffman JC et al. Trial end points and natural history in patients with G11778A Leber hereditary optic neuropathy. JAMA Ophthalmol. 2014;132(4):428-436.
<b>Mascialino 2012</b>	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.

<b>Mashima 1992</b>	Mashima, Y., Y. Hiida, and Y. Oguchi. 1992. Remission of Leber's hereditary optic neuropathy with idebenone. <i>Lancet</i> . 1992 Aug 8;340:368-369.
<b>Mashima 2000</b>	Mashima Y, Kigasawa K, Wakakura M, Oguchi Y. Do idebenone and vitamin therapy shorten the time to achieve visual recovery in Leber hereditary optic neuropathy? <i>J Neuroophthalmol</i> . 2000;20:166-170.
<b>Mashima 2000</b>	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? <i>J Neuroophthalmol</i> . 2000 Sep;20:166-170.
<b>Metz 2014</b>	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. {dane niepubl kowane}
<b>Meyerson 2015</b>	Meyerson C, Van Stavern G, McClelland C. Leber hereditary optic neuropathy: current perspectives. <i>Clinical Ophthalmology</i> 2015;9:1165-1176.
<b>Nikoskelainen 1996</b>	Nikoskelainen EK, Huoponen K, Juvonen V et al. Ophthalmologic findings in Leber hereditary optic neuropathy, with special reference to mtDNA mutations. <i>Ophthalmology</i> . 1996;103(3):504-14.
<b>Orssaud 2012</b>	Orssaud C., Robert M., Roche O., Dufier J. (2012), Visual function improvement after idebenone therapy in Leber hereditary optic neuropathy. <i>Acta Ophthalmologica</i> , 90: 0. doi: 10.1111/j.1755-3768.2012.T137.x
<b>Orssaud 2012</b>	Orssaud, C., M. Robert, and O. Roche. 2012. Visual function after idebenone therapy discontinuation in leber hereditary optic neuropathy. <i>Neuro-Ophthalmology</i> 36:10.
<b>Puomila 2007</b>	Puomila A, Hamalainen P, Kivioja S et al. Epidemiology and penetrance of Leber hereditary optic neuropathy in Finland. <i>European Journal of Human Genetics</i> 2007;15:1079–1089.
<b>Sabet-Peyman 2012</b>	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. <i>J Neuroophthalmol</i> . 2012;32:54-57.
<b>Tońska 2010</b>	Tońska K, Kodroń A, Bartnik E. Genotype-phenotype correlations in Leber hereditary optic neuropathy. <i>Biochimica et Biophysica Acta</i> 2010;1797: 1119-1123.
<b>Yu-Wai-Man 2014</b>	Yu-Wai-Man P, Votruba M, Moore AT, Chinnery PF. Treatment strategies for inherited optic neuropathies: past, present and future. <i>Eye</i> 2014; 28: 521-537.
<b>Rekomendacje kliniczne i refundacyjne</b>	
<b>AWMSG 2015</b>	All Wales Medicines Strategy Group Statement of Advice 807 SOA Idebenone (Raxone®) film-coated tablet Santhera Pharmaceuticals, December 2015. <a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/807">http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/807</a> [Dostęp: 26.06.2017]
<b>HAS 2016a</b>	Haute Autorité de Santé. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 16 mars 2016 RAXONE Idébénone – CT 14749 <a href="https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2621694/fr/raxone-16032016-avis-ct14749">https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2621694/fr/raxone-16032016-avis-ct14749</a> [dostęp: 21.07.2017]
<b>HAS 2016b</b>	Haute Autorité de Santé. BRIEF SUMMARY OF THE TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION. RAXONE (idebenone), ophthalmic medicinal product. March 2016. [Dostęp: 26.06.2017] <a href="https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-11/raxone_summary_ct14749.pdf">https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-11/raxone_summary_ct14749.pdf</a> [dostęp: 21.07.2017]
<b>IQWIG 2015</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWIG). Dossierbewertung G15-11 Idebenon – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V, 17.12.2015. <a href="https://www.iqwig.de/download/G15-11_Idebenon_Dossierbewertung_35a-Absatz-1-Satz-10-SGB-V.pdf">https://www.iqwig.de/download/G15-11_Idebenon_Dossierbewertung_35a-Absatz-1-Satz-10-SGB-V.pdf</a> [Dostęp: 26.06.2017]
<b>G-BA 2016</b>	Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Idebenon <a href="https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3663/2016-03-17_AM-RL-XII_Idebenon_D-191_TrG.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3663/2016-03-17_AM-RL-XII_Idebenon_D-191_TrG.pdf</a> [dostęp: 21.07.2017]
<b>Newcastle Mitochondrial Disease Guidelines</b>	Newcastle Mitochondrial Disease Guidelines. Gastrointestinal Involvement in Adult Mitochondrial Disease: Screening and Initial Management, December 2015. [Dostęp: 26.06.2017] <a href="http://www.newcastle-mitochondria.com/wpcontent/uploads/2016/03/Gastrointestinal-guidelines.pdf">http://www.newcastle-mitochondria.com/wpcontent/uploads/2016/03/Gastrointestinal-guidelines.pdf</a>
<b>SMC 2017</b>	Scottish Medicines Consortium NHS Scotland. SMC No. (1226/17) Idebenone (Raxone®) 150mg film-coated tablets SMC 07 April 2017. <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/idebenone_Raxone_FINAL_April_2017_for_website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/idebenone_Raxone_FINAL_April_2017_for_website.pdf</a> [Dostęp: 26.06.2017]
<b>Analiza ekonomiczna</b>	
<b>Brown 1999</b>	Brown GC, Vision and Quality of life, <i>Tr. Am. Ophth. Soc.</i> 1999, Vol. XCVII
<b>Crewe 2013</b>	Crewe J. M., Morlet N., Morgan W. H., et al., Mortality and hospital morbidity of working - age blind, <i>Br J Ophthalmol</i> 2013; 97: 1579 – 1585.



---

<b>CRS</b>	Data on file, Santhera.
<b>GUS, Tablice życia 2014</b>	Główny Urząd Statystyczny, Trwanie życia w 2014 r. <a href="http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2014-r-,2,9.html">http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2014-r-,2,9.html</a> [data dostępu: 14.07.2017]

## 14. Załączniki

Zał. 1. Strategia wyszukiwania.

Zał. 2. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Raxone (idebenon) w leczeniu dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON), [REDACTED] Kraków, sierpień 2016.

Zał. 3. Analiza efektywności klinicznej dla leku leku Raxone (idebenon) w leczeniu dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON), [REDACTED], Kraków, sierpień 2016.

Zał. 4. Analiza ekonomiczna- Raxone (idebenon) w leczeniu dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON), [REDACTED], Kraków, listopad 2016.

Zał. 5. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Raxone (idebenon) w leczeniu dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON), [REDACTED], Kraków, listopad 2016.

Zał. 6. Analiza racjonalizacyjna dla leku Raxone (idebenon) w leczeniu dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON), [REDACTED] Kraków, wrzesień 2016.

Zał. 7. Analiza ekonomiczna- Raxone (idebenon) w leczeniu dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON), [REDACTED], Kraków, listopad 2016, Aktualizacja analizy: czerwiec 2017.

Zał. 8. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Raxone (idebenon) w leczeniu dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON), [REDACTED], Kraków, listopad 2016, Aktualizacja analizy: czerwiec 2017

Zał. 9. Uzgodniony projekt programu lekowego.