

Rekomendacja nr 49/2017

z dnia 31 lipca 2017 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Raxone, idebenon, tabl. powl., 150 mg, 180 szt. w ramach programu lekowego: „Leczenie dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON) (ICD-10 H47.2)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Raxone, idebenon, tabl. powl., 150 mg, 180 szt. EAN 7640137910150 w ramach programu lekowego: leczenie dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON) (ICD-10 H47.2).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych, oraz wytyczne międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej nie jest uzasadnione.

W odniesieniu do skuteczności interwencji dla populacji mITT, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramieniem idebenonu a ramieniem z placebo w ocenie pierwszorzędnego punktu końcowego – najlepszego przywrócenia ostrości wzroku oraz najlepszej ostrości wzroku i ostrości wzroku w oku lepiej widzącym. Nie odnotowano także istotnych statystycznie różnic w ocenie jakości życia ocenianej kwestionariuszem VF-14.

Wyniki uzyskane po zakończeniu badania RHODOS-OFU są zbliżone do wyników badania RHODOS.

Korzyść kliniczną, związaną ze stosowaniem idebenonu wykazano w populacji mITT dla drugorzędowych punktów końcowych. W subpopulacji chorych z rozbieżnością w ostrości wzroku pomiędzy oczami wynoszącą $>0,2$ logMAR w ocenie wyjściowej wykazano istotne statystycznie i klinicznie różnice na korzyść idebenonu w ocenie najlepszego przywrócenia ostrości wzroku, najlepszej ostrości wzroku, ostrości wzroku w oku lepiej widzącym, zmiany ostrości wzroku w każdym oku. Różnica wystąpienia najlepszego przywrócenia ostrości wzroku oraz poprawy ostrości wzroku w każdym oku były korzystna dla idebenonu w porównaniu z placebo.

W populacji pacjentów zdiagnozowanych w okresie do 1 roku przed włączeniem do badania, gdzie spodziewana jest duża efektywność leczenia idebenonem oraz w populacji z mutacjami mitochondrialnymi: 11778G>A, 3460G>A, 14484T>C wykazano brak istotnych statystycznie

różnic w ocenie analizowanych punktów końcowych pomiędzy grupą idebenonu a grupą placebo. Wyniki uzyskano z analizy post-hoc i należy interpretować ostrożnie, ponieważ charakteryzują się niższą wiarygodnością.

Ocena profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii wskazała brak statystycznie istotnych różnic w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych pomiędzy analizowanymi grupami, z wyjątkiem podwyższonego poziomu gammaglutamylotransferazy, który istotnie częściej występował u osób przypisanych do grupy placebo niż idebenonu.

Należy mieć przy tym na uwadze szereg ograniczeń związanych z analizą kliniczną, takich jak niska wiarygodność badań, niewielki rozmiar populacji, brak dowodów na długoterminowe bezpieczeństwo oraz utrzymywanie się efektów terapii idebenonem u pacjentów z LHON.

Stosowanie idebenonu w miejsce braku aktywnego leczenia jest droższe i skuteczniejsze, ale niezależnie od uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka technologia nie jest efektywna kosztowo biorąc pod uwagę aktualną wysokość progu opłacalności dla technologii medycznych.

Jednak z uwagi na niepoprawną strukturę modelu oraz niepewności związane z modelowaniem wyników w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, wyniki analizy ekonomicznej należy uznać za mało wiarygodne.

Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego wskazują na wzrost kosztów płatnika niezależnie od perspektyw i uwzględnienia proponowanej umowy podziału ryzyka.

Należy jednak zaznaczyć, że z powodu braku danych epidemiologicznych oszacowanie populacji docelowej przeprowadzono na podstawie dość rozbieżnych opinii ekspertów i obarczone jest niepewnością.

Zidentyfikowano jedną rekomendację refundacyjną pozytywną z ograniczeniami (do subpopulacji pacjentów niedowidzących (<logMAR 1.0), ale którzy nie utracili całkowicie wzroku) i jedną negatywną, która wskazuje na niewystarczającą rzeczywistą korzyść medyczną, podkreślając, że dowody naukowe uznano za niewystarczające ze względu na zbyt niską jakość metodologiczną.

Wobec powyższych wniosków zaproponowany instrument podziału ryzyka wydaje się niewystarczający i zasadnym byłoby jego pogłębienie poprzez powiązanie go z istotnym klinicznie efektem terapii w wybranej subpopulacji pacjentów, mogących uzyskać największą korzyść zdrowotną. Proponowany instrument powinien także umożliwiać uzyskanie przez ocenianą technologię efektywności kosztowej, a także wskazane jest aby zabezpieczał całkowite wydatki płatnika publicznego.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Raxone, idebenon, tabl. powł., 150 mg, 180 szt. EAN 7640137910150 w ramach programu lekowego: leczenie dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON) (ICD-10 H47.2), wnioskowanego do wydawania pacjentom bezpłatnie, z proponowaną ceną zbytu netto wynoszącą [REDACTED].

Wnioskodawca wnioskuje o umieszczenie leku na wykazie leków refundowanych w nowej grupie limitowej. Wnioskodawca przedstawił instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera (LHON, ICD-10 jako „H47.22 Zanik nerwu wzrokowego”, ang. *Leber's Hereditary Optic Neuropathy*, LHON), jest rzadką chorobą wywołaną mutacjami w obrębie mitochondrialnego DNA (mtDNA), która jest dziedziczona po matce. Objawy chorobowe manifestują się głównie u chłopców, córki stają się nosicielkami nieprawidłowego zmutowanego DNA. Stosunek chorujących mężczyzn do kobiet wynosi 8:1.

Zmiany polegają na powolnej, bezbolesnej utracie widzenia, początkowo w jednym oku, następnie w drugim oku. Spadek ostrości wzroku jest zazwyczaj znaczny. Po około 6 tygodniach od wystąpienia pierwszych objawów rozwija się zanik nerwu wzrokowego z towarzyszącym zanikiem warstwy włókien nerwowych siatkówki.

Rokowanie w neuropatii Lebera są złe. Wzrok większości chorych pozostaje trwale uszkodzony z powodu pogorszenia w ostrości wzroku i gęstego mroczka w polu widzenia.

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

Obliczony na podstawie meta-analizy 5 badań Mascialino 2012 współczynnik chorobowości dla LHON w Europie, wywołanej przez trzy najczęstsze mutacje, wynosi 2,23 przypadki na 100 000 osób (od 2,01 do 2,44/100 000 osób), co pozwala na zaklasyfikowanie dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera do chorób rzadkich.

Częstość występowania mutacji w genomie mitochondrialnym u chorych z LHON jest zróżnicowana – najczęściej występuje m.11778G>A (50-70%) charakteryzująca się również najcięższym przebiegiem LHON. Z mniejszą częstością raportowane są mutacje: m.14484T>C (15-30%) i m.3460G>A (5-10%).

Początek choroby ma miejsce zazwyczaj między 15. a 35. rokiem życia, choć są przypadki rozpoznania jej u osób między 2. a 80. rokiem życia.

Doniesienia literaturowe wskazują na możliwe spontaniczne poprawy jakości widzenia/przywrócenie ostrości wzroku w pewnej grupie pacjentów, co może nastąpić nawet po 10 latach. Spontaniczna poprawa wzroku może prowadzić do całkowitego odzyskania zdolności widzenia, przy czym nie odnotowano nawrotów choroby u chorych, u których doszło do poprawy widzenia w LHON.

Alternatywna technologia medyczna

Obecnie w Polsce nie istnieje technologia medyczna, która byłaby refundowana w leczeniu LHON.

Technologiami obecnie stosowanymi u pacjentów z LHON są obserwacja oraz leczenie objawowe (leki poprawiające mikrokrążenie, suplementy diety, rehabilitacja wzrokowa, leki anty-apoptotyczne).

W rekomendacji HAS z 2016 roku, w terapii LHON wymieniono dodatkowo: świadczenia wpływające na zmianę stylu życia polegająca na rzuceniu palenia, picia alkoholu: poradę antytytoniową i antyalkoholową oraz stosowanie antyoksydantów (glutation, witamina E i koenzym Q10).

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

Opis wnioskowanego świadczenia

Idebenon (zawarty w produkcie Raxone), krótkołańcuchowy benzochinon, jest syntetycznym analogiem koenzymu Q10 (CoQ10) z krótszym łańcuchem bocznym i zwiększoną rozpuszczalnością oraz większym powinowactwem do przekraczania bariery krew-mózg w porównaniu z CoQ10. Dokładny mechanizm działania leku nie jest znany.

Produkt Raxone jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu zaburzeń widzenia u młodzieży i dorosłych z dziedziczną neuropatią nerwu wzrokowego Lebera (ang. *Leber's Hereditary Optic Neuropathy*, LHON). Ma status leku sierocego.

Kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego „Leczenie dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (ICD-10 H47.22)” obejmują łącznie:

- 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>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;
- 2) wiek \geq 12. roku życia;
- 3) zaburzenia widzenia spowodowane LHON:
 - a) pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku do dali (BCVA¹) w jednym oku lub
 - b) przy zajęciu obu oczu najlepiej skorygowana ostrość wzroku do dali (BCVA) w lepszym oku $>0,2$ logMAR² (>10 liter wg EDTRS³ lub >2 linie wg Snellena⁴) w stosunku do oka gorszego; oraz
 - c) dyschromatopsję (zaburzenia widzenia barw w osi czerwono-zielonej lub niebiesko-żółtej);
 - d) obecność w badaniu statycznym pola widzenia mroczka centrocekalnego;
- 4) czas od rozpoznania LHON nie dłuższy niż 60 miesięcy;
- 5) przed włączeniem do programu lekowego negatywny wynik testu ciążowego lub brak karmienia piersią (dotyczy kobiet w wieku rozrodczym).

Po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, w przypadku braku odpowiedzi na leczenie, lekarz prowadzący podejmuje decyzję o wyłączeniu pacjenta z programu.

W przypadku odpowiedzi na leczenie po 6 miesiącach, leczenie należy kontynuować do 24 miesięcy.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii przeprowadzono z wykorzystaniem:

- Klopstock 2011 (RHODOS) - prospektywnego randomizowanego badania klinicznego (RCT⁵), z niską oceną ryzyka błędu systematycznego; hipotezą superiority; okresem obserwacji 24 tyg.

¹ najlepsza skorygowana ostrość wzroku do dali (ang. Best Corrected Visual Acuity);

² logarytm z minimalnego kąta rozdzielczości (ang. logarithm of the minimum angle of resolution);

³ tablice do badania ostrości wzroku;

⁴ tablice do badania ostrości wzroku;

⁵ badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. randomized controlled trial);

i populacją IDB N=55, PLC N=30, w którym bezpośrednio porównano efektywność kliniczną idebenonu (IDB) z placebo (PLC);

- Klopstock 2011/RHODOS-OFU (follow-up do badania RHODOS) - badania obserwacyjnego, nieinterwencyjnego - pojedyncza wizyta kontrolna po 30,5 miesiącach (SD=4,9; mediana: 30,1 miesiąca) od zakończenia leczenia z użyciem idebenonu w ramach badania RHODOS; czas trwania badania: 132 tyg.; liczebność populacji IDB N=39; PLC N=19;
- Programu Rozszerzonego Dostępu (ang. Expanded Access Program, EAP) (Metz 2014) - badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej; liczebność populacji dla oceny skuteczności: n=48 (pierwszy raport), n=69 (drugi raport); dla oceny bezpieczeństwa: n=61 (pierwszy raport), n=93 (drugi raport); maksymalny czas trwania leczenia 36 miesięcy (2 pacjentów), a średni czas trwania leczenia 13,3 (0-36,2 miesiąca);
- Case Record Survey (CRS) - retrospektywnej analizy historii medycznej osób z LHON leczonych w 11 ośrodkach; czas leczenia idebenonem: średnio 1,5 roku; zidentyfikowano 383 rekordy pacjentów z LHON w analizowanych ośrodkach dla:
 - 188 pacjentów stosujących idebenon; spośród nich dla 48 pacjentów dostępne były wyniki z oceny ostrości wzroku wykonane w ciągu ≥ 3 -24 mies. po pierwszej ocenie ostrości wzroku (ang. visual acuity, VA);
 - 106 pacjentów (890 ocen VA) nie stosujących idebenonu, 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.

Danych o skuteczności praktycznej dostarczyły dwa ostatnie badania.

Skuteczność kliniczna

Badanie RHODOS

Istotnie statystycznie i klinicznie różnice na korzyść idebenonu wobec placebo wykazano w ocenie:

- najlepszego przywrócenia ostrości wzroku (*ang. best recovery in visual acuity*):
 - w subpopulacji z rozbieżnością w ostrości wzroku pomiędzy oczami >0.2 logMAR poziomu podstawowego; średnia zmiana wyniku w grupie badanej jest mniejsza niż w grupie kontrolnej o 0,285; MD⁶ (95% CI)=-0,285 (-0,502; -0,068); p=0,011 [zmiana o 14 liter];
- najlepszej ostrości wzroku (*ang. best visual acuity*):
 - w subpopulacji z rozbieżnością w ostrości wzroku >0.2 logMAR poziomu podstawowego, średnia zmiana wyniku w grupie badanej jest mniejsza niż w grupie kontrolnej o 0,421; MD (95% CI)=-0,421(- 0,692; -0,150), p=0,003 [zmiana o 21 liter];
- zmiana w ostrości wzroku w oku lepiej widzącym (*ang. change in visual acuity of the best eye*):
 - w subpopulacji pacjentów z rozbieżnością w ostrości wzroku pomiędzy oczami >0.2 logMAR poziomu podstawowego, średnia zmiana wyniku w grupie badanej jest mniejsza niż w grupie kontrolnej; MD (95% CI)=-0,415 (-0,686; -0,144), p=0,003 [zmiana o 20 liter];
- zmiana w ostrości wzroku w każdym oku (*ang. change in visual acuity of all eyes*):

⁶ różnica średnich (mean difference);

- w populacji mITT⁷ średnia zmiana wyniku w grupie badanej jest mniejsza niż w grupie kontrolnej o 0,1; MD (95% CI)=-0,100 (-0,188;-0,012), p=0,026;
- w subpopulacji pacjentów z rozbieżnością w ostrości wzroku pomiędzy oczami >0.2 logMAR poziomu podstawowego, średnia zmiana wyniku w grupie badanej jest mniejsza niż w grupie kontrolnej o 0,348; MD (95% CI)=-0,348 (-0,519; -0,176), p=0,0001;

Istotnie statystycznie i klinicznie różnice na korzyść idebenonu wobec placebo wykazano w ocenie:

- odpowiedź na leczenie:
 - w subpopulacji pacjentów z rozbieżnością w ostrości wzroku pomiędzy oczami >0.2 logMAR poziomu podstawowego:
 - dla najlepszego przywrócenia ostrości wzroku szansa wystąpienia odpowiedzi na leczenie była większa w grupie idebenonu w porównaniu do placebo jedenastokrotnie; OR⁸ (95% CI)=11,00 (1,16; 103,95), p=0,036, NNT⁹=3 (2;13), należy poddać interwencji 3 pacjentów, aby zapobiec jednemu przypadkowi nie wystąpienia odpowiedzi;
 - dla poprawy ostrości wzroku w każdym oku szansa wystąpienia odpowiedzi na leczenie była większa w grupie idebenonu ponad jedenastokrotnie; OR (95% CI)=11,4 (1,38; 94,06), p=0,024, NNT=4 (3;11), należy poddać interwencji 4 pacjentów, aby zapobiec jednemu przypadkowi nie wystąpienia odpowiedzi;
 - dla pogorszenia ostrości wzroku w każdym oku prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie było mniejsze o blisko 70% w grupie idebenonu w porównaniu do placebo, OR (95% CI)=0,31 (0,095; 0,99), p=0,048, NNT=4 (3;125), należy poddać interwencji 4 pacjentów, aby zapobiec jednemu przypadkowi nie wystąpienia odpowiedzi;
- wrażliwość na kontrast kolorów niebieski-żółty: w grupie pacjentów otrzymujących idebenon odnotowano poprawę w porównaniu do grupy 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 po 24 tygodniach.

Brak istotnych statystycznie i klinicznie różnic pomiędzy grupami IDB i PLC wykazano w ocenie:

- najlepszego przywrócenia ostrości wzroku:
 - w populacji mITT (p=0,291);
 - w subpopulacji pacjentów z mutacjami mitochondrialnymi G11778A lub G3460A (p=0,187);
 - w subpopulacji pacjentów bez rozbieżności w ostrości wzroku pomiędzy oczami (p=0,452);
- najlepszej ostrości wzroku:
 - w populacji mITT (p=0,113);
 - w subpopulacji i pacjentów z mutacjami mitochondrialnymi 11778G>A lub 3460G>A (p=0,068);
- zmiany w ostrości wzroku w oku lepiej widzącym w populacji mITT (p=0,087);
- odpowiedzi na leczenie w populacji mITT:
 - najlepsze przywrócenie ostrości wzroku (p=0,231);

⁷ populacja zmodyfikowana (ang. modified Intended-to-Treat - mITT), modyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem;

⁸ iloraz szans (ang. odds ratio - OR);

⁹ liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. number needed to treat - NNT);

- najlepsza ostrość wzroku ($p=0,420$);
- poprawa w ostrości wzroku w każdym oku ($p=0,131$);
- pogorszenie w ostrości wzroku w każdym oku ($p=0,075$);
- wrażliwość na kontrast kolorów czerwony-zielony (p brak danych);
- jakości życia z użyciem kwestionariusza VF-14¹⁰ ($p=0,577$).

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.

Jakość życia oceniana z użyciem kwestionariusza Clinical Global Impression of Change (CGIC)¹¹: poprawę jakości życia uzyskało 12 (22,6%) pacjentów leczonych idebenonem oraz 7 (24,1%) pacjentów otrzymujących placebo; 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. Brak jest informacji o istotności statystycznej.

Wyniki analizy post-hoc

Wyniki analizy post-hoc przeprowadzonej dla subpopulacji pacjentów, w której spodziewana jest duża efektywność leczenia idebenonem ze względu na doniesienia świadczące o korzyści ze stosowania leku w krótkim okresie od wystąpienia pierwszych objawów choroby (populacji pacjentów zdiagnozowanych w okresie do 1 roku przed włączeniem do badania) oraz z poszczególnymi mutacjami mitochondrialnymi (11778G>A, 3460G>A, 14484T>C) wykazały brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą idebenonu a grupą placebo w ocenie analizowanych punktów końcowych:

- pierwszorzędowego i głównego drugorzędowego punktu końcowego: najlepsze przywrócenie ostrości wzroku (*best recovery in VA*),
- najlepsza ostrość wzroku (*best VA*).

Wśród pacjentów, którzy uzyskali klinicznie istotne przywrócenie wzroku CRR (ang. *clinically relevant recovery*), po 24 tygodniach leczenia wielkość efektu (średnia zmiana w logMAR [liter]) wyniosła odpowiednio:

- -0,23 [11 liter] dla IDB;
- -0,37 [18 liter] dla PLC.

Istotna statystycznie na korzyść idebenonu ($p=0,0133$) była różnica w czasie do osiągnięcia odpowiedzi pomiędzy analizowanymi grupami; mediana czasu do osiągnięcia CRR wyniosła w grupie IDB 42,4 miesiące, natomiast w grupie placebo nie została osiągnięta.

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

Badanie RHODOS-OFU

Istotne statystycznie różnice na korzyść idebenonu wobec placebo wykazano w ocenie:

- zmiany w ostrości wzroku w każdym oku (ang. *change in visual acuity of all eyes*);
 - w populacji ogólnej; MD (95% CI)=-0,228 (-0,364; -0,092), $p=0,0011$ [+11 liter],
 - w subpopulacji pacjentów z mutacjami mitochondrialnymi *m.11887G>A* lub *m.3460G>A*; MD (95% CI)=-0,283 (-0,432; -0,134), $p=0,0002$ [+14 liter]
- najlepszej ostrości wzroku (ang. *best visual acuity*) po 132 tyg. leczenia

¹⁰ kwestionariusz do oceny zdolności wykonywania czynności życia codziennego wymagających zdolności widzenia przez chorych po operacji zaćmy; liczba punktów w skali VF-14 mieści się pomiędzy 0 (najniższa jakość życia) a 100 (najwyższa jakość życia);

¹¹ ocena z użyciem 7-punktowej skali *Clinical Global Impression of Change (CGIC)*;

- o dla subpopulacji pacjentów z mutacjami m.11887G>A lub m.3460G>A wyniki uzyskane w grupie pacjentów otrzymujących idebenon w badaniu RHODOS były lepsze niż w grupie placebo; MD (95% CI)=-0,216 (-0,432; 0,000), p=0,0499 [+10 liter];
- o dla subpopulacji pacjentów, których leczenie rozpoczęto w krótkim okresie od wystąpienia objawów choroby wyniki uzyskane w grupie pacjentów otrzymujących idebenon w badaniu RHODOS były lepsze niż w grupie placebo (p=0,043).

Brak istotnych statystycznie różnic wyników pomiędzy idebenonem a placebo wykazano w ocenie:

- najlepszego przywrócenia ostrości wzroku (ang. *best recovery of visual acuity*);
- odpowiedzi na leczenie (zmiana z off-chart¹² na on-chart): uzyskano 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. Odpowiedź na leczenie utrzymano u 5 pacjentów, którzy w trakcie badania RHODOS ją uzyskali i zostali włączeni do RHODOS-OFU.

Skuteczność praktyczna na podstawie Programu Rozszerzonego Dostępu (ang. Expanded Access Program) EAP

Odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie CRR w odniesieniu do nadir¹³ wyniósł 49,3%:

- u 30,6% pacjentów po 6 miesiącach leczenia;
- u 36,2% chorych po 12 miesiącach.

Wielkość efektu u pacjentów, u których wystąpił CRR wyniosła **średnio** [redacted]

Bezpieczeństwo

Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie badania RHODOS

Istotność statystyczną różnic dla porównania idebenon vs placebo (IDB vs PLC) odnotowano dla:

- częstości występowania zdarzeń niepożądanych:
 - o podwyższony poziom gammaglutamylotransferazy (GGT), który częściej występował u osób przypisanych do grupy placebo niż idebenonu (OR (95% CI)=0,055 (0,004; 0,758), p=0,030).

Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (IDB vs PLC) raportowano dla punktów końcowych:

- utrata pacjentów z leczenia ogółem;
- utrata pacjentów z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz z innych powodów;
- zdarzenia niepożądane ogółem;
- zdarzenia niepożądane występujące u >5% pacjentów;
- ciężkie zdarzenia niepożądane.

Zdarzenia niepożądane występujące u >5% pacjentów, to: przerost lewej komory serca, ból

¹² u pacjentów, których ostrość wzroku w ocenie wyjściowej nie pozwalała na przeczytanie ani jednej litery na tablicy ETDRS (off-chart);

¹³ najniższa ostrość wzroku;

w nadbrzuszu, zaparcia, biegunka, wzdęcia, wymioty, nieżyt żołądka i jelit, grypa, zapalenie nosogardzieli, zapalenie zatok, podwyższony poziom ALAT, podwyższony poziom cholesterolu, podwyższony poziom aktywności fosfokinazy kreatynowej, podwyższony poziom trójglicerydów, podwyższony poziom gammaglutamylotransferazy (GGT), ból stawów, ból pleców, zawroty głowy, ból głowy, kaszel, ból gardła, uogólniony świąd, wysypka.

Ocena profilu bezpieczeństwa w Programie Rozszerzonego Dostępu (ang. Expanded Access Program, EAP)

Odnotowano:

- 5 zdarzeń niepożądanych raportowanych u 4 pacjentów, które uznano za związane z leczeniem: nudności, ból głowy, podwyższony poziom enzymów wątrobowych, biegunka oraz spadek w liczbie białych krwinek;
- 4 zdarzenia raportowane u 3 pacjentów, które zaklasyfikowano jako ciężkie, niezwiązane ze stosowaniem Raxone;
- 17 zdarzeń niepożądanych u 10 pacjentów:, z których:
 - 65% uznano za łagodne w nasileniu,
 - 24% umiarkowane w nasileniu oraz
 - 11% o nieznanym stopniu nasilenia;
- brak zgonów.

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

Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Działania niepożądane, wiązane ze stosowaniem idebenonu, występujące:

- bardzo często ($\geq 1/10$) to: kaszel, zapalenie nosogardzieli;
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) to: biegunka, bóle pleców;

Ponadto, częstość występowania pozostaje nieznaną dla takich zdarzeń jak: 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 żołądka i jelit (nudności, wymioty, brak łaknienia, dyspepsja), zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, fosfatazy alkalicznej i dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, zapalenie wątroby), wysypka i świąd, bóle kończyn, azotemia i chromaturia.

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

W badaniach randomizowanych przeprowadzonych na populacji chorych z ataksją Friedreicha zdarzenia niepożądane odnotowano u większości pacjentów włączonych do badań (po podaniu ok. 90% dawek idebenonu oraz po podaniu ok. 80% dawek placebo), z częstością porównywalną w obu grupach (IDB i PLC).

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach należały:

- ból głowy (33,2%),
- zapalenie nosogardzieli (28,5%),
- biegunka (18,8%),
- nudności (16%).

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

Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie danych post-marketingowych

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

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

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).

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników analizy klinicznej mają wpływ aspekty, które wymieniono poniżej:

- nie przeprowadzono szerszego wyszukiwania (czyli bez ograniczenia wyboru komparatora do braku aktywnego leczenia/placebo), w celu odszukania danych na temat innych opcji terapeutycznych stosowanych w danym wskazaniu, co w świetle wytycznych klinicznych wskazujących na stosowanie różnych interwencji obniża wiarygodność analizy klinicznej;
- przedstawione przez wnioskodawcę dodatkowe dane dotyczące charakterystyki wyjściowej pacjentów z badania RHODOS i EAP 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 odnoszą się do mniejszej liczebnie grupy pacjentów;
- ograniczenia dotyczące jedyne go dostępnego badania RCT RHODOS polegające na:
 - niewielkiej populacji pacjentów włączonych do badania;
 - krótki okres obserwacji utrudniający wykrycie rzadkich działań niepożądanych;
 - problemach z rekrutacją pacjentów ze względu na znaczące problemy ze zdiagnozowaniem LHON;
 - trudności w wyborze adekwatnych punktów końcowych ze względu na brak szczegółowego opisu naturalnego przebiegu choroby;
 - stosowanie przez pacjentów suplementów diety oraz niezarejestrowanych leków, które mogły mieć wpływ na skuteczność prowadzonego leczenia;
 - do badania byli włączani pacjenci, u których początek utraty ostrości wzroku z powodu LHON rozpoczął się maksymalnie 5 lat przed włączeniem do badania; pacjenci biorący udział w badaniu znajdowali się w różnych stadiach progresji choroby i mieli różny stopień upośledzenia wzroku; projekt programu przewiduje czas od rozpoznania LHON nie dłuższy niż 60 miesięcy, co biorąc pod uwagę opinię polskich ekspertów medycznych, że średni czas od wystąpienia objawów do diagnozy LHON w Polsce wynosi około 1 roku, powoduje wydłużenie czasu do włączenia do badania o rok; zatem można wnioskować, że populacja w badaniu klinicznym jest mniej obciążona chorobą;
 - w badaniu 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 tj. z jedną z 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; wskazane powyżej różnice mogą skutkować tym, że w proponowanym programie można nie uzyskać podobnych wyników skuteczności terapii; w opinii eksperta w materiale genetycznym populacji polskiej najczęściej występuje mutacja: 11778G>A (91%), następnie 3460G>A (ok.6%), a najrzadziej 14484T>C (3%), natomiast w populacji badania RHODOS mutacje te występowały z częstotliwością odpowiednio 67,1%; 12,9% i 20,0%; dane pozyskano od jednego eksperta, mogą cechować się niepewnością;

- czynnikiem zakłócającym mogącym mieć wpływ na wyniki badania RHODOS jest prawdopodobieństwo spontanicznej poprawy w zakresie przywrócenia ostrości wzroku; ponadto występują różnice pomiędzy pacjentami w charakterystyce wyjściowej takie, jak: palenie papierosów, mutacja w genomie mitochondrialnym, czas trwania choroby; najczęściej do spontanicznej poprawy w ostrości wzroku dochodzi u chorych z mutacją w pozycji T14484C (37-71%); część obserwowanego efektu leczenia prawdopodobnie można przypisać spontanicznej poprawie w ostrości wzroku;
- tylko część pacjentów z badania RHODOS włączono do RHODOS-OFU; może to wpływać na wyniki, szczególnie w tak małej populacji, poprzez zakłócenie równowagi czynników zakłócających, zapewnionej w badaniu podstawowym dzięki losowemu przydziałowi pacjentów do porównywanych grup terapeutycznych; ponadto w badaniu RHODOS-OFU zaobserwowano stopniową poprawę w całej analizowanej populacji pacjentów (IDB i PLC);
- część wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pochodzi z badań o niskiej wiarygodności bez grupy kontrolnej;
- w badaniach stosowano różne definicje uzyskania odpowiedzi na leczenie, co stwarza trudność porównywania wyników oraz ogranicza wiarygodność wnioskowania;
- w większości badań nierandomizowanych dawka idebenonu była niższa niż rekomendowana w ChPL Raxone;
- wyniki badania EAP opublikowano w postaci abstraktów konferencyjnych Metz 2014 i Hashman 2016;
- bez szczegółowych kryteriów włączenia i charakterystyki populacji, wobec czego nie można stwierdzić czy populacja odpowiada tej kwalifikującej się do terapii idebenonem ;
- 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”; czas przyjmowania leku w programie, przy odpowiedzi na leczenie wynosi 24 miesiące;
- brak jest długoterminowych badań dotyczących: bezpieczeństwa stosowania idebenonu w populacji docelowej, potwierdzających utrzymywanie się efektów terapii ideberonem czy oceniających jakość życia pacjentów;
- wyniki analiz post-hoc powinny być interpretowane z ostrożnością, ponieważ charakteryzują się one niższą wiarygodnością;

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach instrumentu dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS),

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności zł wynosi 130 002 zł (3 x 43 334 zł).

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

Ocenę ekonomiczną wnioskowanej technologii przeprowadzono w porównaniu z brakiem aktywnego leczenia pacjentów z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz perspektywy społecznej, w dożywotnim horyzoncie czasowym z zastosowaniem analizy kosztów-konsekwencji oraz analizy kosztów-użyteczności. Średni wiek pacjentów wchodzących do modelu wyniósł 33,8 lat, a koszty i efekty zdrowotne analizowano do ukończenia 100 roku życia.

Uwzględniono następujące koszty:

- bezpośrednio medyczne: koszt substancji czynnej: idebenon, diagnostyki i monitorowania leczenia, podania leku, diagnostyki i monitorowania pacjentów pozostających bez leczenia aktywnego, koszt rehabilitacji oraz zużycia wyrobów medycznych;
- medyczne niezwiązane bezpośrednio z leczeniem LHON, lecz wynikające z upośledzenia widzenia takie, jak koszt leczenia depresji oraz koszt leczenia złamań kości udowej;
- koszty utraconej produktywności oraz koszty utraconych zarobków netto w ramach perspektywy społecznej (utracone zarobki minus renty i zasiłki).

Wyniki analizy kosztów-konsekwencji

W horyzoncie dożywotnim stosowanie idebenonu wiąże się z wydatkiem:

- [] PLN z uwzględnieniem wnioskowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS);
- [] 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, których tu nie przedstawiono).

Wyniki analizy kosztów-użyteczności

Stosowanie idebenonu w miejsce braku aktywnego leczenia jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ICUR) dla porównania idebenon vs brak aktywnego leczenia wyniósł:

- z perspektywy NFZ:
 - [] PLN/QALY w wariancie z uwzględnieniem RSS oraz
 - 214 113 PLN/QALY bez uwzględnienia zaproponowanego mechanizmu RSS
- z perspektywy społecznej

- [redacted] PLN/QALY w wariacie z uwzględnieniem RSS oraz
- 143 111 PLN/QALY bez uwzględnienia zaproponowanego mechanizmu RSS.

Wyniki analizy wrażliwości wskazały, że zmiana niektórych parametrów, wpływa na zmianę wnioskowania z analizy podstawowej, dotyczącego użyteczności kosztowej wnioskowanej technologii:

- do największego wzrostu wartości ICUR względem analizy podstawowej prowadzi przyjęcie w modelu horyzontu czasowego wynoszącego:
 - 24 miesiące:
 - ICUR = 4 053 417,13 PLN/QALY (perspektywa NFZ, bez RSS);
 - ICUR = [redacted] PLN/QALY (perspektywa NFZ, z RSS);
 - 36 miesięcy:
 - ICUR = 2 465 190,15 PLN/QALY (perspektywa NFZ, bez RSS);
 - ICUR = [redacted] PLN/QALY (perspektywa NFZ, z RSS).
- do wzrostu wartości ICUR względem analizy podstawowej prowadzi przyjęcie w modelu alternatywnych danych klinicznych: interwencja – RHODOS (LOCF¹⁴) komparator – RHODOS (LOCF) :
 - z perspektywy NFZ oszacowany ICUR zwiększa się o [redacted]/45,9% (z RSS/bez RSS) względem wyników analizy podstawowej
 - z perspektywy społecznej wzrost wartości ICUR wynosi odpowiednio [redacted]/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 stosunku do wyniku analizy podstawowej.

Oszacowane na podstawie probabilistycznej analizy wrażliwości prawdopodobieństwo, że przy aktualnym progu opłacalności technologia wnioskowana będzie użyteczna kosztowo wynosi z perspektywy płatnika 5,4% bez RSS i [redacted] z RSS .

Oszacowana wartość progowa ceny zbytu netto leku, wynosi:

- z perspektywy NFZ [redacted] PLN oraz
- z perspektywy społecznej [redacted] PLN.

Cena progowa dla wariantów z uwzględnieniem mechanizmu podziału ryzyka oraz bez jego uwzględnienia jest jednakowa.

Ograniczenia analizy

Wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz niepewności oszacowań, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii, znajdują zastosowanie w odniesieniu do oceny efektywności kosztowej.

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników analizy ekonomicznej mają wpływ aspekty, które wymieniono poniżej:

- struktura i wielkość populacji nie w pełni jest zgodna w wnioskowaną:
 - do oceny skuteczności terapii idebenonem w modelu wykorzystano połączone dane z badania RHODOS i EAP; tymczasem populacje różnią się pod względem: czasu od wystąpienia pierwszych objawów choroby; odsetków pacjentów z poszczególnymi

¹⁴ ekstrapolacja ostatniej obserwacji (ang. *last observation carried forward*, LOCF); obserwowany efekt zdrowotny pozostaje na stałym poziomie;

- mutacjami oraz bazową ostrością widzenia; pacjenci z badania EAP charakteryzowali się krótszym czasem od wystąpienia choroby oraz lepszą bazową ostrością widzenia.
- struktura modelu wnioskodawcy nie jest w całości zgodna z dowodami naukowymi, nie oddaje także przebiegu schorzenia:
 - w modelu przyjęto, że po 36 mies. nadal utrzymują się korzyści zdrowotne z terapii idebenonem na poziomie ostatniej obserwacji (ang. *last observation carried forward*, LOCF); brak jest danych klinicznych potwierdzających utrzymywanie się korzyści terapii idebenonem dla dożywotniego horyzontu analizy;
 - przy założonym horyzoncie należałoby też uwzględnić wpływ naturalnego spadku ostrości widzenia związanego z wiekiem;
 - zgodnie z zapisami wnioskowanego programu terapia idebenonem trwa maksymalnie 24 mies., natomiast użyteczność terapii idebenonem wnioskodawca szacuje z wykorzystaniem danych klinicznych dla okresu obserwacji wynoszącego 36 mies.; również dla takiego okresu są dane dotyczące efektywności klinicznej idebenonu; krótszy horyzont modelu niż okresu obserwacji prowadzi do znacznego wzrostu wartości ICUR i ogranicza wiarygodność wnioskowania;
 - punktem granicznym w modelu wnioskodawcy jest 2 cykl leczenia (6 mies.) – zgodny z długością obserwacji w badaniu RHODOS; zgodnie z modelem odpowiedź na leczenie w 2 cyklu uzyskuje [] pacjentów; czyli ok. [] odpada z dalszego leczenia (brak CRR – odpowiedzi istotnej klinicznie); wtedy też (po 2 cyklu) następuje duży spadek ponoszonych kosztów: z [] w 2 cyklu na [] w 3 cyklu (9 mies.); natomiast szacowana wartość QALY/cykl zmniejsza się zaledwie o ok. 1%: z 0,14133/cykl w cyklu 2 na 0,140085/cykl w cyklu 3; w opinii Agencji wskazuje to na błędną strukturę/założenia modelu, ponieważ koszty spadają nieproporcjonalnie w stosunku do oszacowanych efektów zdrowotnych; powoduje to niedoszacowanie wartości ICUR;
 - wnioskodawca założył prawdopodobieństwa przejść pacjentów do poszczególnych stanów zdrowia na podstawie połączonych danych z odmiennych grup badań dla grupy idebenonu oraz grupy braku leczenia w ten sposób, że następuje duża zmiana w rozkładzie pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia w ramieniu bez aktywnego leczenia pomiędzy 1. a 2. cyklem, której dla ramienia idebenonu nie obserwuje się;
 - w modelu brak jest możliwości przejścia pacjenta do stanu brak odpowiedzi na leczenie po 6 miesiącach leczenia – zgodnie z kryteriami wyłączenia uzgodnionego programu lekowego;

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.)

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

Analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badanie kliniczne (RCT) dowodzące wyższości wnioskowanego produktu Raxone nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.

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

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

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

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

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na system ochrony zdrowia objęcia idebenonu finansowaniem w ramach wnioskowanego programu lekowego przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), w 4-letnim horyzoncie czasowym (lata 2017-2020).

Uwzględniono następujące koszty: koszty produktu leczniczego Raxone,, koszty diagnostyki i monitorowania chorych w ramach programu lekowego (koszty kwalifikacji i monitorowania pacjentów w ramach programu lekowego oraz koszty diagnostyki i monitorowania pacjentów w grupie z brakiem leczenia), koszt podania leków.

Populację docelową pacjentów w kolejnych 4. latach oszacowano (min.-max.) odpowiednio na: 30 (6-70), 16 (14-20), 5 (4-7), 5 (4-7) osób.

Objęcie idebenonu finansowaniem w ramach uzgodnionego programu lekowego będzie wiązało się z dodatkowymi wydatkami NFZ wynoszącymi:

- przy braku uwzględnienia mechanizmu RSS 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 uwzględnienia mechanizmu RSS wynoszącymi:
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych dot. liczebności populacji docelowej, której wyniki wskazują, że wprowadzenie finansowania idebenonu w ramach uzgodnionego programu lekowego:

- w scenariuszu minimalnym będzie wiązało się z dodatkowymi wydatkami NFZ wynoszącymi:
 - w przypadku nieuwzględnienia mechanizmu RSS:
 - 1 250 551 PLN w I roku;
 - 3 791 257 PLN w II roku;
 - 3 038 248 PLN w III roku;
 - 1 904 349 PLN w IV roku;
 - w przypadku uwzględnienia mechanizmu RSS:
 - [REDACTED];

- [redacted];
- w scenariuszu maksymalnym będzie wiązało się z dodatkowymi wydatkami NFZ wynoszącymi:
 - w przypadku nieuwzględnienia mechanizmu RSS:
 - 14 656 073 PLN w I roku;
 - 14 274 767 PLN w II roku;
 - 7 633 291 PLN w III roku;
 - 3 434 887 PLN w IV roku;
 - w przypadku uwzględnienia mechanizmu RSS:
 - [redacted]

Ograniczenia analizy

Wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz niepewności oszacowań, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii oraz efektywności kosztowej, znajdują zastosowanie w odniesieniu do oceny wpływu na budżet płatnika decyzji o objęciu idebenonu refundacją.

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- brak jest przeprowadzenia analizy z perspektywy wspólnej, która jest rekomendowana w wytycznych HTA, a wydaje się tu uzasadniona, ponieważ pacjenci ponoszą koszty niektórych leków nie objętych refundacją, jak leki poprawiające mikrokrążenie, suplementów diety, antyoksydantów (glutation, witamina E i koenzym Q10), itp.

Na niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- brak jest danych dotyczących liczby pacjentów z LHON w Polsce; ze względu na brak danych epidemiologicznych także dla regionu Europy Środkowej, liczebność osób z LHON w Polsce nie jest możliwa do zweryfikowania, a oszacowania opierają się na opiniach ekspertów, które są rozbieżne, ale stanowią jedyne źródło danych;
- istnieje niepewność w kwestii oszacowania odsetka pacjentów, którzy będą kontynuować leczenie po ocenie odpowiedzi na leczenie po 6 miesiącach terapii idebenonem, ponieważ odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie oszacowano na podstawie parametru CRR (*clinically relevant response*), uzyskanego na podstawie ekstrapolacji danych z badania EAP, który nie jest tożsamy z definicją odpowiedzi na leczenie zawartej w uzgodnionym programie lekowym.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Wnioskodawca proponuje uzyskanie oszczędności wynikających z upowszechnienia wśród pacjentów informacji o istnieniu odpowiedników leków tańszych od podstawy limitu, i tym samym generowanie oszczędności dla NFZ.

Założono, że dla płatnika publicznego uwolnione środki wynikające z zastosowania ww. mechanizmu będą na stałym poziomie w kolejnych latach i wyniosą 490,4 mln PLN rocznie.

Wnioskodawca proponuje upowszechnienie informacji poprzez:

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

Należy wskazać, że koszty upowszechnienia informacji nie zostały uwzględnione w analizie wnioskodawcy.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Należy jednak wskazać, że zastosowanie instrumentu nie powoduje uzyskania efektywności kosztowej, wobec powyższego zasadnym byłoby jego pogłębienie poprzez powiązanie go z istotnym klinicznie efektem terapii.

Ponadto, wobec niepewności oszacowań populacji, wartym rozważenia jest także uwzględnienie elementu zabezpieczającego maksymalne wydatki płatnika publicznego z tytułu refundacji ocenianej technologii medycznej (mechanizm typu „cap”).

Uwagi do zapisów programu lekowego

1. 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.gov¹⁵ 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”).
2. Niejasny wydaje się punkt 1.1. w rozdziale „Badania przy kwalifikacji”. 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.
3. W punkcie 3a w rozdziale 1. „Kryteria kwalifikacji” brak sprecyzowania wartości wskazującej na pogorszenie widzenia spowodowanego LHON oraz czasu, w którym to pogorszenie nastąpiło.
4. Wnioskowany 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; tymczasem wiadomo, że 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.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

¹⁵ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00747487?term=idebenone&rank=8> [data dostępu 14/07/2017]

- 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., w których zauważono, że:
 - 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.
- abstrakt konferencyjny z 2016 r. dotyczący leczenia LHON („Consensus on guidelines for idebenone administration in Leber's hereditary optic neuropathy (LHON)”), z którego wytyczne zalecają leczenie idebenonem w dawce 900 mg na dobę u wszystkich pacjentów z podostрым 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.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 2 rekomendacje:

- 1 pozytywną z ograniczeniami:
 - Scottish Medicines Consortium, SMC 2017 - rekomenduje Raxone w leczeniu pacjentów z LHON, którzy spełniają brytyjskie kryteria osoby niedowidzącej (<logMAR 1.0), ale nie utracili całkowicie wzroku; zwraca się uwagę na brak innych opcji leczenia dla pacjentów z LHON przy szybko postępującej chorobie;
- 1 negatywną:
 - Haute Autorité De Santé, HAS 2016 - nie rekomenduje 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; wobec braku wykazania skuteczności uznano, że oceniany lek nie odgrywa istotnej 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 European Medicines Agency (EMA) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu preparatu Raxone w wyjątkowych okolicznościach

Na stronie walijskiej agencji All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) odnaleziono informację, że przy braku rekomendacji National Institute for Clinical Excellence NICE dla przedmiotowej technologii i w związku z niezłożeniem przez podmiot odpowiedzialny wniosku, nie można zatwierdzić stosowania idebenoneu (Raxone) w leczeniu zaburzeń wzroku u młodzieży i dorosłych z dziedziczną neuropatią Lebera w ramach NHS Wales.

Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung (G-BA) na podstawie opracowania Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (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.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Raxone jest finansowany w 13 krajach (Austria, Dania, Francja, Holandia, Islandia, Luksemburg, Niemcy, Norwegia, Szwecja, Wielka Brytania) UE i EFTA w tym w 3 krajach o PKB podobnym do Polski (Grecja, Słowacja, Węgry) (na 31 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %. W żadnym kraju nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 10.05.2017 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4600.661.2016.7.ISO), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Raxone, idebenon, tabl. powł., 150 mg, 180 szt. EAN 7640137910150 w ramach programu lekowego: leczenie dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON) (ICD-10 H47.2), na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr

80/2017 z dnia 31 lipca 2017 roku w sprawie oceny leku Raxone (idebenon) kod EAN: 7640137910150, w ramach programu lekowego „Leczenie dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON) (ICD-10 H47.2)”.

Piśmiennictwo

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 80/2017 z dnia 31 lipca 2017 roku w sprawie oceny leku Raxone (idebenon) kod EAN: 7640137910150, w ramach programu lekowego „Leczenie dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON) (ICD-10 H47.2)”.

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.