Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Raxone (idebenon), tabletki 150 mg, we wskazaniu: dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.24.2021

Data ukończenia: 14 lipca 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).*

***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem 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 2020 r. poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r. poz. 1913).*

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

***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: nie dotyczy*

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

***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 2020 r. poz. 2176) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 10 maja 2018 r. o ochronie danych osobowych (Dz.U. 2019 poz. 1781).*

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

***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: nie dotyczy.*

*Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).*

***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*

***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r. poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r. poz. 1913).*

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

***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: nie dotyczy*

Wykaz skrótów

Agencja, AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ALT	aminotransferaza alaninowa
AST	aminotransferaza asparaginianowa
BCVA	najlepsza skorygowana ostrość wzroku do dali
CD	cena detaliczna
CGIC	Clinical Global Impression of Change
CHB	cena hurtowa brutto
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności
CRI	klinicznie istotna poprawa wzroku
CRR	klinicznie istotne przywrócenie wzroku
CRW	klinicznie istotne pogorszenie wzroku
DNA	kwas deoksyrybonukleinowy
EAP	Program rozszerzonego dostępu
EDTRS	tablica służąca do badania wzroku
EMA	Europejska Agencja Leków
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GGT	gamma-glutamylotransferaza
HAS	Haute Autorité de Santé
IDB	idebenon
IS	istotny statystycznie
KK	Konsultant Krajowy
KW	Konsultant Wojewódzki
LHON	dziedziczna neuropatia wzrokowa Lebera
LHV	lewa komora serca
logMAR	logarytm z minimalnego kąta rozdzielczości
MD	różnica średnich
mDNA	mitochondrialny DNA
MDPI	Multidisciplinary Digital Publishing Institute
mITT	zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nadir	najniższa ostrość wzroku
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego
NS	nieistotny statystycznie
OR	iloraz szans
OUN	ośrodkowy układ nerwowy

PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
RCT	badanie kliniczne z randomizacją
RNFL	warstwa włókien nerwowych siatkówki
SCRR	spontaniczne klinicznie istotne przywrócenie wzroku
SD	odchylenie standardowe
SOB	szczególne zobowiązania
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TLV	Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523)
VA	ostrość wzroku
VEP	wzrokowy potencjał wywołany
VF	pole widzenia

Spis treści

Wykaz skrótów ... **3**
Spis treści ... **5**
1. Podstawowe Informacje o zleceniu ... **6**
2. Przedmiot i historia zlecenia ... **7**
2.1. Korespondencja w sprawie ... 7
3. Problem zdrowotny ... **9**
3.1. Problem zdrowotny ... 9
3.2. Liczebność populacji ... 10
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne ... **12**
4.1. Technologia oceniana ... 12
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą ... 14
5. Opinie ekspertów klinicznych ... **16**
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne ... **18**
7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych ... **20**
8. Alternatywne technologie medyczne ... **22**
9. Wskazanie dowodów naukowych ... **23**
9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych ... 23
9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa ... 26
9.2.1. Dowody naukowe przedstawione w raporcie AOTMiT nr OT.4351.21.2017 ... 26
9.2.2. Aktualizacja dowodów naukowych przedstawionych w raporcie AOTMiT nr OT.4351.21.2017 ... 32
9.3. Ograniczenia badań i analizy ... 37
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych ... **40**
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce ... 40
10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców ... 40
11. Kluczowe informacje i wnioski ... **42**
12. Źródła ... **47**
13. Załączniki ... **49**
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji ... 49
Diagram metodologii dotyczącej włączania badań ... 50

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR)	*24-06-2021*
i znak pisma zlecającego	*PLD.46434.7413.2019.4.AB*

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Raxone, idebenon, tabletki 150 mg, sprowadzany z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r. poz. 974 z późn. zm.)

Typ zlecenia: art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523)

- [X] *zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu*
- [ ] *zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*
- [ ] *zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*
- [ ] *zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia*
- [ ] *zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*

Analizowane technologie medyczne:

- Raxone, idebenon, tabletki 150 mg

Do finansowania we wskazaniu:

- dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 23.06.2021 r., znak PLD.46434.7413.2019.4.AB (data wpływu do AOTMiT: 24.06.2021 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego:

- **Raxone, idebenon, tabletki 150 mg**

we wskazaniu: dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera (kontynuacja leczenia dla indywidualnego pacjenta).

Do zlecenia załączono następującą historię choroby pacjenta:

Pacjentka lat 40 z dziedziczną neuropatią nerwów wzrokowych Lebera potwierdzoną w badaniu genetycznym – mutacja 14459G>A w genie MT-ND6. Pogorszenie widzenia narastało od 2 miesięcy w 2017 r. – oko prawe kwiecień 2017 r.; oko lewe lipiec 2017 r. Początkowo rozpoznano wewnątrzgałkowe zapalenie nerwu wzrokowego. Leczona ambulatoryjnie Alcaine, Dexave, Diclobak, Polfin, Tarsime, Encorton, Solu-Medrol bez poprawy.

(…) pacjentka uczestniczyła w badaniu klinicznym LEROS oceniającym skuteczność długoterminowej terapii idebenonem w dziedzicznej neuropatii nerwów wzrokowych Lebera. W trakcie badania pacjentka otrzymywała lek w łącznej dawce dobowej 900 mg w 3 dawkach dzielonych. Z uwagi na trwanie badania, brak możliwości ujawnienia wyników.

Zgodnie z zaświadczeniem lekarskim porównującym wyniki badań przed leczeniem idebenonem: Vop = 1/50, Vol = 1/50; po leczeniu (10.06.2021): Vop = 1,0 sc, Vol = 1,0 sc, SNOPL D 0,5/30 cm, tabl. Ishiary OPL – tablica testowa „12”, poczucie kontrastu: OP i OL 30% wysycenia optotypów Sto c.ut: spojówki spokojne, załamki wolne, rogówka gładka, lśniąca, prezierna. Komora przednia średniogłeboka, wolna, płyn komorowy wodojasny, klarowny. Tęczówka spokojna. Źrenica okrągła, ok 3 mm szerokości, żywo reaktywna na światło. Soczewka własna, przezierna, w płaszczyźnie czołowej. KCsz przezierna.

Dno oka OPL: tarcza n11 o wyraźnych granicach, blada, wnęka naczyniowa wolna, centralna, C/D 0,4 – 0,5, nieznaczne zawężenie pierścienia nerwowo-siatkówkowego od skroni, pierścień nerwowo-siatkówkowy szary. Naczynia tętnicze i żylne wąskie.

Siatkówka obwodowa prawidłowa, różowa, przyłożona we wszystkich kwadrantach. OCT plamek OPL: układ warstw siatkówki prawidłowy, zarys dołeczka nieco spłycony, zanik wewnętrznych warstw siatkówki.

OCT RNFL OPL: ścieńczenie okołotarczowych włókien nerwowych

Pole widzenia(full field):

OPL; centralny mroczek bezwzględny w obu oczach – większy w oku lewym oraz zawężenie pola widzenia od góry oraz skroni.

AngioOCT plamek – zwraca uwagę rozszerzenie utkania naczyniowego w zakresie powierzchniowego splotu naczyniowego siatkówki w stosunku do oka prawego.

Niewielkie poszerzenie strefy FAZ w oku lewym w stosunku do oka prawego – znaczna poprawa.

Zgodnie z opinią lekarza prowadzącego, dzięki uczestnictwu w badaniu klinicznym i przyjmowaniu leku pacjentka uzyskała znamienną poprawę ostrości wzroku. Pacjentka może w miarę samodzielnie funkcjonować, wróciła do aktywności zawodowej - jest to praca z dokumentami, przy komputerze. W listopadzie 2017 r. nie była w stanie czytać ani pisać, obecnie samodzielnie obsługuje smartfon i komputer bez pomocy aplikacji czytających czy piszących.

Produkt leczniczy Raxone jest dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczpospolitej Polskiej w procedurze centralnej, jednak ze względu na niedostępność w krajowym obrocie jest sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2021 poz. 974, z późn. zm.)

W odpowiedzi na pismo AOTMiT znak OT.4211.24.2021.AKP.5 z dnia 1.07.2021 r., w dniu 8.07.2021 r. otrzymano pismo MZ (PLD.46434.7413.2019.6.AB) dotyczące przekazania danych refundacji w ramach importu docelowego produktu leczniczego Raxone (idebenon) za lata 2020 i 2021.

W dniu 8.07.2021 r. Agencja wystosowała do MZ pismo znak OT.4211.24.2021.AKP.8 z zapytaniem o aktualność zlecenia w obliczu zachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 39 ust. 3e pkt 2 ustawy o refundacji oraz z prośbą o potwierdzenie brzmienia wskazania. W odpowiedzi nadesłanej 9.07.2021 r. Ministerstwo Zdrowia poinformowało o podtrzymaniu zlecenia (pismo znak PLD. 46434.7413.2019.8.AB). Jednocześnie zmodyfikowano brzmienie wskazania na: dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja i klasyfikacja

Dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera (LHON) jest rzadką chorobą wywołaną mutacjami w obrębie mitochondrialnego DNA (…). LHON jest zaklasyfikowana zgodnie z ICD-10 jako „H47.22 Zanik nerwu wzrokowego".

Źródło: Analiza weryfikacyjna Agencji, OT.4351.21.2017

Etiologia i patogeneza

Dziedziczna neuropatia wzrokowa Lebera jest jedną z najczęstszych chorób mitochondrialnych. Wywołuje ją punktowa mutacja w mitochondrialnym DNA (mDNA), prowadząca do defektu kompleksu łańcucha oddechowego w wyniku zmian w genach kodujących podjednostki kompleksu. Za ok. 95% przypadków LHON odpowiada jedna z trzech poniższych mutacji mDNA: 3460G > A, 11778G > A lub 14484T > C.

Mitochondria z mDNA są dziedziczone niemal wyłącznie w linii żeńskiej, dlatego chora matka przekazuje zmutowany gen dzieciom niezależnie od płci. Zachorowania występują o wiele częściej u mężczyzn, a obraz kliniczny LHON może być bardzo zróżnicowany ze względu na stopień heteroplazmii, czyli jednoczesne występowanie w jednej komórce cząsteczek zmutowanego DNA obok mDNA bez mutacji. Mitochondria zmutowane i prawidłowe są przekazywane potomstwu, a na ujawnienie się pełnoobjawowego zespołu Lebera i jego nasilenie wpływa znaczny poziom zmutowanego mDNA. Patologiczne zmiany w mitochondriach nie stanowią wystarczającego powodu rozwoju choroby, prawdopodobnie konieczne są także mutacje w jądrze komórkowym. Zmienność objawów u poszczególnych pacjentów sugeruje wpływ jeszcze innych, zewnętrznych czynników, takich jak: alkoholizm, nikotynizm, niedobór witamin z grupy B, znaczenie może mieć także morfologicznie mała tarcza nerwu II. Należy podkreślić, że do utraty wzroku dochodzi u 50% mężczyzn będących nosicielami wadliwego genu, a tylko u 10% kobiet, co tłumaczy się ochronnym działaniem żeńskich hormonów płciowych.

Źródło: Szumny 2021

Rozpoznanie

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

Źródło: Analiza weryfikacyjna Agencji, OT.4351.21.2017

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

W przebiegu choroby dochodzi do ostrej lub podostrej, bezbolesnej utraty widzenia centralnego, początkowo w jednym, a później (w ciągu tygodni lub miesięcy) w drugim oku. (...) Obserwuje się centralne lub centrocekalne ubytki w polu widzenia, zaburzenia widzenia barwnego w osi czerwono-zielonej oraz zmniejszenie wrażliwości na kontrast. Zwykle początkowo zostaje zajęte jedno oko (do uszkodzenia drugiego dochodzi średnio po 2-6 miesiącach), lecz w 25% przypadków choroba rozpoczyna się obuocznie.

Niekiedy objawom okulistycznym towarzyszą patologie kostno-stawowe, kardiologiczne (arytmia) lub neurologiczne, takie jak: neuropatia, dystonia, dyzartria bądź miopatia. Współistnienie zmian pozaokulistycznych określa się jako chorobę Leber-plus.

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. Możliwość wystąpienia spontanicznej poprawy jakości widzenia/przywrócenia ostrości wzroku zależy od typu mutacji, dla m. m.11778G>A dotyczy 4%-23%, m.14484T>C - 37%-71%, m.3460G>A - 15%-25%.

Źródło: Analiza weryfikacyjna Agencji, OT.4351.21.2017; Szumny 2021, Catarino 2017.

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Dziedziczna neuropatia wzrokowa Lebera jest rzadką jednostką chorobową, której minimalną chorobowość szacuje się na 1:10 000, ale badania epidemiologiczne w poszczególnych rejonach wykazały duże zróżnicowanie zapadalności: w północnej części Wielkiej Brytanii – 1:31 000, a w Finlandii – 1:50 000. (…) Dziedziczna neuropatia wzrokowa Lebera ujawnia się głównie u mężczyzn w wieku 20–30 lat, chociaż może wystąpić też u młodszych i starszych, powyżej 70. r.ż., a także u kobiet w każdym wieku. Nie odnaleziono wskaźników epidemiologicznych dotyczących zachorowalności, chorobowości, umieralności oraz śmiertelności pacjentów z LHON w Polsce.

Źródło: Analiza weryfikacyjna Agencji, OT.4351.21.2017; Szumny 2021

Leczenie

Brak leczenia specyficznego powoduje, że rokowanie dotyczące widzenia nie jest korzystne. Podejmuje się próby stosowania terapii wspomagającej kwasem foliowym lub kombinacją witamin B. Rekomendacja francuskiej organizacji Haute Autorité de santé (HAS) z 2016 r. zaleca w terapii LHON dodatkowe działania wpływające na zmianę stylu życia polegające na rzuceniu palenia, picia alkoholu; stosowanie antyoksydantów (glutationu, witaminy E i koenzymu Q10). Nie wykazano pozytywnego wpływu steroidoterapii, także pod kątem ochrony drugiego oka.

Nową opcją leczenia wydaje się być idebenon. We wrześniu 2015 r. lek ten uzyskał rejestrację Europejskiej Agencji Leków (EMA, European Medicines Agency) w terapii upośledzenia widzenia u dzieci powyżej 12. r.ż. i dorosłych chorujących na LHON

Trwają badania kliniczne nad terapią genową u pacjentów z LHON. Pierwsze wyniki wykazały poprawę ostrości wzroku po zastosowaniu preparatu Lumevoq u chorych z punktową mutacją 11778G>A w mitochondrialnym genie ND4. Mutacja ta odpowiada za 75% przypadków choroby. W październiku 2020 roku firma Gen-Sight złożyła wniosek o dopuszczenie preparatu Lumevoq do obrotu w Unii Europejskiej. Wniosek jest obecnie procedowany.

Źródło: Szumny 2021, Anuszkiewicz 2021

3.2. Liczebność populacji

W celu oszacowania populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby osób w Polsce chorych na dziedziczną neuropatię nerwów wzrokowych Lebera. Oszacowania ekspertów są rozbieżne i wskazują, że wielkość tej grupy może wynosić 800 – 2800 osób. Należy jednak zwrócić uwagę, że ta wyższa wartość została oszacowana w oparciu o dane epidemiologiczne i może być znacznie zawyżona. Odsetek pacjentów, u których lek Raxone byłby stosowany po objęciu go refundacją w ramach importu docelowego został określony na 3,7% – 30% (co daje od 30 do 840 osób w zależności od przyjętej przed ekspertów wielkości populacji całkowitej). Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 1. Oszacowania ekspertów dotyczące wielkości populacji docelowej dla leku Raxone we wskazaniu: dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera

Ekspert	Obecna liczba chorych >18 r.ż. w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją w ramach importu docelowego
Płk. prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki	*Występowania schorzenia wynosi 1:14000. Zakładając, że populacja ludzi w Polsce stanowi 38 mln wynika z tego, że wszystkich chorych może być około 2800.*	*Jeżeli będziemy rozpatrywali przypadki w skali 5 lat to rocznie możemy spodziewać się 160-200 nowych przypadków.*	*Zachorowalność dotyczy ludzi młodych (30% populacji) czyli około 840 pacjentów.*
Prof. dr hab. n. med. Wojciech Lubiński Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki	*~800 osób*	*~20-30 osób*	*3,7%*

Według danych przedstawionych w Analizie weryfikacyjnej dla leku Raxone (OT.4351.21.2017) liczba osób cierpiących na LHON w Polsce jest względnie stała w czasie i na przestrzeni lat 2016-2020 została oszacowana średnio na ok. 990 osób rocznie (od 852 do 1040 osób). Przyjęta w analizach przez wnioskodawcę całkowita liczba chorych leczonych idebenonem w ramach proponowanego programu lekowego, ocenianego w ramach raportu OT.4351.21.2017, wynosiła 30 pacjentów w pierwszym roku po objęciu refundacją, 46 pacjentów w drugim roku.

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Technologia oceniana

Tabela 2. Informacje dotyczące produktu leczniczego Raxone

Nazwa produktu	Raxone 150 mg tabletki powlekane
Zawartość opakowania	180 tabletek powlekanych (*ilość wystarczająca na 30 dni kuracji zgodnej z zalecanym dawkowaniem – przypis analityka*)
Skład jakościowy i ilościowy	Idebenon, 150 mg
Postać farmaceutyczna	Tabletka powlekana
Wskazania	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)
Dawkowanie	Leczenie powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z LHON. 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.
Podmiot odpowiedzialny	Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH Niemcy
Status leku sierocego	TAK, m.in. we wskazaniu: leczenie dziedzicznej neuropatii nerwu wzrokowego Lebera od 15 lutego 2007 r.
Lek dodatkowo monitorowany	TAK, dodatkowe monitorowanie w zakresie bezpieczeństwa
Inne informacje	Warunkowe dopuszczenie do obrotu (szczegóły pod tabelą)

Źródło: Europejska Agencja Leków (https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/raxone; dostęp: 08.07.2021 r.)

Produkt leczniczy Raxone jest obecnie warunkowo dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej. Pozwolenie zostało wydane pod warunkiem spełnienia szczególnych zobowiązań, ponieważ wnioskodawca nie był w stanie przedstawić wyczerpujących danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku w normalnych warunkach stosowania. Według informacji zamieszczonych przez EMA, tego typu rejestracja jest możliwa gdy schorzenie, które ma być leczone, jest rzadkie lub gdy zebranie pełnych informacji jest niemożliwe lub nieetyczne.

Szczególne zobowiązania wynikające z warunkowego dopuszczenia do obrotu obejmują dostarczenie dwóch raportów okresowych: na podstawie badania otwartego oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo produktu Raxone i pacjentów z LHON (badanie LEROS) oraz na podstawie badania oceniającego długoterminowy profil bezpieczeństwa w praktyce klinicznej (badanie PAROS). Więcej informacji przedstawiono w poniższej tabeli zaczerpniętej z Charakterystyki Produktu Leczniczego Raxone. Warto podkreślić, że podmiot odpowiedzialny został zobowiązany do przedłożenia raportu końcowego z badania LEROS do dnia 31 sierpnia 2021 r.

Tabela 3. Szczególne zobowiązania porejestracyjne dla produktu leczniczego Raxone

Numer zobowiązania	Opis zobowiązania	Termin
SOB 015 (poprzednio SOB-1)	Badanie otwarte mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Raxone u pacjentów z LHON (LEROS) (SNT-IV-005) **Pierwszorzędowe**: Ocena skuteczności produktu Raxone w porównaniu z brakiem leczenia w poprawie widzenia lub zapobieganiu jego pogorszeniu u pacjentów leczonych preparatem Raxone krócej niż 1 rok od wystąpienia objawów. **Drugorzędowe**: Ocena skuteczności produktu Raxone w porównaniu z brakiem leczenia w poprawie widzenia lub zapobieganiu jego pogorszeniu u pacjentów leczonych preparatem Raxone dłużej niż 1 rok od wystąpienia objawów.	Raporty okresowe mają być przekazywane w ramach corocznych ponownych ocen **Raport końcowy z badania: 31 sierpnia 2021 r.** (składany wraz z coroczną ponowną oceną)

Numer zobowiązania	Opis zobowiązania	Termin
	Porównanie skuteczności produktu Raxone w poprawie widzenia lub zapobieganiu jego pogorszeniu u pacjentów leczonych preparatem Raxone krócej niż 1 rok i dłużej niż 1 rok od wystąpienia objawów. Ocena wpływu mutacji na poprawę widzenia lub zapobieganie jego pogorszeniu u pacjentów z LHON leczonych preparatem Raxone. Ocena czy skuteczność preparatu Raxone zmienia się w zależności od czasu między wystąpieniem objawów a rozpoczęciem leczenia preparatem Raxone. Ocena wpływu czasu trwania leczenia preparatem Raxone na zmiany ostrości wzroku u pacjentów z LHON. Ocena bezpieczeństwa długotrwałego leczenia pacjentów z LHON preparatem Raxone	
SOB 003	Nieinterwencyjne badanie doświadczeń klinicznych u pacjentów, którym przepisano preparat Raxone w leczeniu LHON **Pierwszorzędowe**: Dalsza ocena długoterminowego profilu bezpieczeństwa preparatu Raxone w leczeniu LHON stosowanym w rutynowej praktyce klinicznej. **Drugorzędowe**: Dalsza ocena długoterminowej skuteczności preparatu Raxone w leczeniu LHON stosowanym w rutynowej praktyce klinicznej. Ilościowe określenie przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych lub braku odpowiedzi terapeutycznej lub utraty odpowiedzi. Lepsze zrozumienie ryzyka wystąpienia nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby i zapalenia wątroby (rejestr PASS SNT-IV-003)(PAROS)	Raporty okresowe i raport końcowy z badań mają być przekazywane wraz z corocznymi ponownymi ocenami

SOB – szczególne zobowiązanie (ang. *specific obligation*)

Źródła: EMA (https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/raxone; dostęp: 08.07.2021 r.); ChPL Raxone

Informacje uzupełniające

Produkt Raxone otrzymał warunkowe dopuszczenie do obrotu w ocenianym wskazaniu w dniu 8.09.2015 r. Wcześniej Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*) zalecił odmowę rejestracji Raxone w leczeniu dziedzicznej neuropatii Lebera. Poniżej przytoczono fragment zaleceń komitetu z marca 2013 roku:

W chwili wydania negatywnej opinii CHMP wyraził obawę, iż u pacjentów z LHON, u których objawy pojawiły się w ciągu pięciu lat przed badaniem, przyjmowanie produktu Raxone przez sześć miesięcy nie doprowadziło do istotnej poprawy zdolności widzenia w porównaniu z placebo (pacjenci przyjmujący produkt Raxone byli w stanie rozróżnić trzy litery więcej na tablicy literowej w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo). CHMP nie uznał tej korzyści za istotną. W oparciu o to samo badanie firma zaproponowała później ograniczenie stosowania produktu Raxone do pacjentów z LHON, której objawy pojawiły się w ciągu roku przed badaniem. U pacjentów tych zaobserwowano poprawę wynoszącą 17 liter na tablicy literowej w porównaniu z placebo. Jednak CHMP stwierdził, że nowa podgrupa pacjentów, którą zaproponowano do leczenia, nie była wystarczająco licznie reprezentowana w badaniu (28 pacjentów) oraz że wiarygodność uzyskanych wyników jest dyskusyjna. Ze względu na niewielką liczebność tej podgrupy CHMP uznał, że nie można wykluczyć wystąpienia samoczynnej poprawy. Dodatkowo CHMP uznał, że dane wykazujące sposób działania idebenonu w przypadku LHON nie są wystarczające. Dlatego też w momencie wycofania wniosku według CHMP korzyści ze stosowania produktu Raxone nie przewyższały ryzyka.

Z informacji dostępnych na stronach EMA wynika, że podmiot odpowiedzialny wystąpił o ponowną ocenę, ale wycofał wniosek przed rozpoczęciem tej oceny, uzasadniając wycofanie powodami strategicznymi.

W maju 2014 roku do EMA wpłynął ponowny wniosek o rejestrację produktu Raxone w leczeniu pacjentów powyżej 14 r.ż. z dziedziczną neuropatią nerwu wzrokowego Lebera, który został rozpatrzony pozytywnie.

Raxone pozostaje jedynym produktem leczniczy dopuszczonym do obrotu w Unii Europejskiej wskazanym w leczeniu LHON w chwili tworzenia opracowania.

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministra Zdrowia, pismem znak PLD.46434.7413.2019.6.AB z dnia 8.07.2021 r. produkt leczniczy Raxone nie był wcześniej finansowany ze środków publicznych w ramach importu docelowego. W roku 2020 złożono 2 wnioski o objęcie refundacją, a w okresie od stycznia do czerwca 2021 – 1 wniosek. Żaden z tych wniosków nie został rozpatrzony pozytywnie.

Z danych otrzymanych jako uzupełnienie zlecenia wynika, że w ocenianym wskazaniu nie sprowadzono do Polski w procedurze importu docelowego żadnego innego produktu leczniczego.

Produkt leczniczy Raxone był przedmiotem oceny Agencji w 2017 roku (zlecenie nr 68/2017). Oceniono wówczas wniosek o objęcie refundacją we wskazaniu tożsamym z obecnie wnioskowanym. Stanowisko Rady Przejrzystości (80/2017) i Rekomendacja Prezesa Agencji (49/2017) były wówczas negatywne. Głównym argumentem tych opinii były niewystarczające dowody naukowe na skuteczność idebenonu w leczeniu LHON. Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 4. Wcześniejsze oceny AOTMiT wnioskowanej technologii

Dokument	Decyzja i treść uzasadnienia
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 80/2017[1] z dnia 31 lipca 2017 r.	Rada Przejrzystości **uznaje za niezasadne** objęcie refundacją produktu leczniczego Raxone (idebenon), tabl. powl., 150 mg, 180 szt., kod EAN: 7640137910150, w ramach programu lekowego „Leczenie dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON) (ICD-10 H47.2)". Uzasadnienie: *Brak jest dowodów naukowych przemawiających za skutecznością wnioskowanej technologii w leczeniu LHON. W jedynym znanym prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym nie wykazano różnic statystycznych pod względem efektów klinicznych w porównaniu populacji mITT z grupą chorych otrzymującą placebo. Efekty istotne statystycznie obserwowano jedynie w subpopulacji chorych z wyjściową rozbieżnością w ostrości wzroku pomiędzy oczami >0,2 logMAR. Wyniki te cechuje jednak duża niepewność, ze względu na znaczne zróżnicowanie indywidualnej ekspresji przebiegu choroby, różny wiek chorych i moment rozpoczęcia stosowania technologii w stosunku do czasu wystąpienia pierwszych objawów, możliwość występowania samoistnych remisji choroby, stosowanie w różnym zakresie i czasokresie leczenia objawowego, a także suplementów diety u poszczególnych chorych. Utrudnia to wnioskowanie dotyczące skuteczności działania idebenonu jako takiego. Obecnie prowadzone są w Polsce badania w trzech ośrodkach, w ramach których polscy pacjenci mogą mieć dostęp do idebenonu. Na podstawie analizy ekonomicznej wykazano, że wnioskowana technologia, przy proponowanej cenie zbytu i symbolicznym RSS, jest nieefektywna kosztowo, w stosunku do korzyści klinicznych.*
Rekomendacja Prezesa Agencji nr 49/2017[2] z dnia 31 lipca 2017 r.	*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 *W odniesieniu do skuteczności interwencji dla populacji mITT, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramieniem idebenonu a ramieniem z placebo w ocenie pierwszorzędowego 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. (…)* *Korzyść kliniczną, związaną ze stosowaniem idebenonu wykazano w populacji mITT dla drugorzędowych punktów końcowych. (…)* *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.*

[1] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/068/SRP/U_30_290_170731_stanowisko_80_Raxone_art_35.pdf (dostęp: 09.07.2021r.)
[2] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/068/REK/RP_49_2017_Raxon.pdf (dostęp: 09.07.2021 r.)

Dokument	Decyzja i treść uzasadnienia
	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. (…)* *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 wskazane jest aby zabezpieczał całkowite wydatki płatnika publicznego*

Komentarz analityka

Charakterystyka kliniczna dołączona do zlecenia MZ uwzględnia obecność mutacji mitochondrialnej 14459G>A. Należy ona do grona mutacji, których występowanie stanowiło – według wnioskowanego w 2017 r. programu lekowego – jedną z przesłanek do rozpoczęcia leczenia idebenonem. Wymaga podkreślenia, że kryteria włączenia do badania RHODOS oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo idebenonu w LHON obejmowały wyłącznie mutacje: 11778 G>A, 14484 T>C oraz 3460 G>A, a więc inne niż opisana w aktualnym zleceniu MZ. W obrębie populacji noszącej jedną z trzech mutacji wymienionych powyżej nie stwierdzono w badaniu RHODOS istotnych statystycznie różnic w ocenie analizowanych punktów końcowych pomiędzy grupą idebenonu a grupą placebo.

5. Opinie ekspertów klinicznych

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia. W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinię dwóch ekspertów klinicznych.

Tabela 5. Opinie ekspertów klinicznych

Zakres odpowiedzi	Ankietowany ekspert	
	Płk. prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki	**Prof. dr hab. n. med. Wojciech Lubiński** Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki
Aktualnie stosowane technologie medyczne	• Profilaktyka • Brak aktywnego leczenia • Rehabilitacja wzrokowa • Leki antyapoptotyczne Technologie najtańsze; *Leczenie równoległe z przyjmowaniem idebenonu* • Terapie genowe Technologia najskuteczniejsza; *Jedyne leczenie przyczynowe, niewielka grupa pacjentów spełnia kryteria kwalifikacji do terapii*	*Brak ogólnie dostępnych opcji leczenia. Terapia genowa w trakcie badań.*
Technologie (z wymienionych powyżej) mogące mieć zastosowanie u pacjentki z historią choroby opisaną w zleceniu MZ	*Wszystkie oprócz terapii genowej z powodu innej mutacji dotyczącej leczenia Luxturną.*	*Brak*
Argumenty przemawiające za finansowaniem ocenianej technologii w ramach importu docelowego u pacjentki z historią choroby opisaną w zleceniu MZ	• *Idebenon stanowi w chwili obecnej jedyną skuteczną opcję terapeutyczną stosowaną w leczeniu LHON.* • *Skuteczność i bezpieczeństwo metody wykazana jest na podstawnie badań klinicznych* • *Przebieg kliniczny LHON jest bardzo szybki i dotyczy młodych ludzi – w krótkim czasie doprowadza do inwalidztwa wzrokowego i wiązanych z tym kosztów po stronie systemu finansowania ochrony zdrowia*	*Jedyna skuteczna metoda zahamowania destrukcji komórek zwojowych siatkówki lub poprawiająca istniejące dysfunkcje komórek zwojowych.*

Zakres odpowiedzi	Ankietowany ekspert	
	Płk. prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki	**Prof. dr hab. n. med. Wojciech Lubiński** Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki
Argumenty przemawiające <u>przeciwko finansowaniu</u> ocenianej technologii w ramach importu docelowego u pacjentki z historią choroby opisaną w zleceniu MZ	• *Duży koszt leczenia przy niepewnym rokowaniu: w konkretnym przypadku uzyskano bardzo dużą poprawę do pełnej ostrości wzroku- czyli całkowite wyleczenie. Wynik tego typu może wynikać z samoistnej poprawy stanu opisywanej w literaturze w tej jednostce chorobowej, a nie jest rezultatem stosowania leku. Tak spektakularny efekt powinien podlegać weryfikacji w niezależnym ośrodku klinicznym.* • *Rejestracja leku we wskazaniu LHON jest warunkowa* • *Przedstawione badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo są nieliczne*	*W każdej z możliwych mutacji mitochondrialnych DNA istnieje możliwość samoistnej poprawy funkcji oczu.* *Brak przekonywujących długotrwałych dowodów na dużej grupie pacjentów o skuteczności idebenonu w leczeniu LHON.*
Umiejscowienie leku Raxone w schemacie leczenia LHON w warunkach polskich	*W chwili obecnej nie istnieją skuteczne metody leczenia LHON. Idebenon jest również lekiem, który został zarejestrowany warunkowo w tym schorzeniu ze względu na mała populację chorych objętych badaniami i z powodu rzadkiego występowania choroby w populacji. Strategie leczenia LHON obejmują postepowanie charakterystyczne dla leczenia schorzeń mitochondrialnych:* *a. terapie genowe – w chwili obecnej niewielkie znaczenie kliniczne* *b. leki anty-apoptotyczne – w chwili obecnej niewielkie znaczenie kliniczne* *c. leczenie objawowe – poprawiające jakość życia chorych* *d. unikanie leków lub środków będących stresorem dla funkcji mitochondrium (alkohol, nikotynizm, pochodne cyjanków)* *e. rehabilitacja wzrokowa*	*Zgodnie z międzynarodowym konsensusem do leczenia należy włączyć zdiagnozowanych chorych do 12 miesiąca od pojawienia się pierwszych objawów choroby.*
Średni czas stosowania leku Raxone w ocenianym wskazaniu	*Średni czas po rozpoczęciu terapii konieczny do oceny jej wyniku powinien wynosić około 6-12 miesięcy. W przypadku braku skuteczności leczenie powinno być przerwane jeżeli stwierdzona jest poprawa leczenie należy kontynuować do 24 miesięcy.*	*6 miesięcy*
Inne uwagi	*Przedstawiony wynik leczenia wymaga weryfikacji w niezależnym ośrodku klinicznym*	*Brak*

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianych wskazaniach w dniach 5-6.07.2021 r. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Guidelines International Network (http://www.g-i-n.net/);
- National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov);
- Turning Research into Practice – TRIP (https://www.tripdatabase.com/);
- National Institute for Health and Care Excellence (http://guidance.nice.org.uk/CG);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (https://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (https://kce.fgov.be/);
- National Health and Medical Research Council (https://nhmrc.gov.au/);
- New Zealand Guidelines Group (https://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group);

strony towarzystw naukowych związanych z chorobami mitochondrialnymi

- Mitochondrial Medicine Society (MMS), http://www.mitosoc.org/
- United Mitochondrial Disease Foundation (UMDF), https://www.umdf.org/

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: Leber Hereditary Optic Neuropathy, Leber's Hereditary Optic Neuropathy, recommendation, guideline, consensus.

Wyszukiwanie ograniczono do rekomendacji opublikowanych w latach 2017-2021, przeprowadzając aktualizację wyszukiwania przeprowadzonego w analizie weryfikacyjnej dla leku Raxone OT.4351.21.2017. Odnaleziono dwie wytyczne: międzynarodowe MDPI Gruosso 2020 oraz International Consensus Carelli 2017.

Według International Consensus Carelli 2017 terapia idebenonem powinna być rozpoczęta najszybciej jak to możliwe u pacjentów z objawami choroby występującymi krócej niż rok. Leczenie idebenonem jest zalecane u pacjentów w stanach podostrych i z dynamicznym rozwojem choroby. W celu oceny odpowiedzi na leczenie powinno być kontynuowane u tych pacjentów przynajmniej jeden rok lub do uzyskania stanu plateau dla poprawy stanu pacjenta. Po potwierdzeniu korzyści klinicznych, po wystąpieniu plateau leczenie powinno być kontynuowane przez jeden rok.

Wytyczne MDPI Gruosso 2020 dotyczące bezpieczeństwa terapii w chorobach mitochondrialnych rekomendują idebenon jako lek bezpieczny.

Odnalezione wytyczne są spójne z wytycznymi przedstawionymi w raporcie OT.4351.21.2017. W raporcie z 2017 r. opisano skróconą wersję wytycznych International Consensus Carelli 2017, dostępną wówczas jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego Carelli 2016[3]. Zalecenia pochodzące z wersji wytycznych przedstawionych w abstrakcie konferencyjnym nie uległy zmianie w publikacji pełnotekstowej Carelli 2017[4]. Ponadto w raporcie OT.4351.21.2017 uwzględniono wytyczne Newcastle 2012[5], które przywoływały wyniki badania RHODOS pochodzące z publikacji Klopstock 2011, wskazujące 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. W momencie powstawania wytycznych Newcastle 2012 Ophthalmology Guidelines idedenon nie był zarejestrowany przez EMA w leczeniu dziedzicznej neuropatii nerwów wzrokowych Lebera (LHON).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

[3] https://www.infona.pl/resource/bwmeta1.element.wiley-aos-v-94-i-S256-aos0502

[4] https://journals.lww.com/jneuro-ophthalmology/Fulltext/2017/12000/International_Consensus_Statement_on_the_Clinical.5.aspx

[5] https://www.newcastle-mitochondria.com/wp-content/uploads/2016/03/Ophthalmology-Guidelines.pdf

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
MDPI Gruosso 2020 **(międzynarodowe)** Konfl kt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów	Strategie terapeutyczne i bezpieczeństwo terapii w chorobach mitochondrialnych W przypadku zdecydowanej większości chorób mitochondrialnych terapia ma charakter jedynie objawowy, mimo że wyniki kilku ostatnich badań klinicznych wskazują na rolę terapii modyfikujących przebieg choroby, takich jak idebenon lub wektory adenowirusowe w leczeniu dziedzicznej neuropatii nerwów wzrokowych Lebera (LHON). • Postępowanie i leczenie pacjentów z zajęciem OUN Utrata wzroku LHON należący do częstych mitochondrialnych neuropatii wzrokowych objawia się gwałtowną bezbolesną utratą obustronnego widzenia. Choroba częściej rozwija się u młodych dorosłych. Należy unikać czynników ryzyka takich jak nadużywanie alkoholu czy ekspozycja na nikotynę, które zwiększają ryzyko wystąpienia objawów. Idebenon, krótkołańcuchowy benzochinon mający działanie przeciwutleniające, jest jedynym lekiem modyfikującym przebieg choroby dopuszczonym do leczenia uszkodzenia wzroku u nastolatków i osób dorosłych z LHON. W różnych badaniach klinicznych zademonstrowano bezpieczeństwo jego stosowania, niemniej jednak wymagane są dalsze badania dotyczące skuteczności idebenonu biorąc pod uwagę rzadkość występowania choroby i niewielką liczbę uczestników badań. W leczeniu LHON badano kilka innych terapii o właściwościach neuroprotekcyjnych, antyoksydacyjnych, antyapoptotycznych i przeciwzapalnych, natomiast wyniki badań są niejednoznaczne. Obiecujące wydają się być wyniki badań z modeli LHON in vitro i in vivo dotyczące terapii genowej. W szczególności bezpieczna wydaje się allotopowa terapia genowa LHON stosowana w niskich i umiarkowanych dawkach, co otwiera możliwość testowania wysokich dawek. • Rekomendacje dotyczące bezpiecznego stosowania głównych leków i klas leków w chorobach mitochondrialnych Idebenon rekomendowany jako lek bezpieczny. Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: konsensus ekspertów oparty na zmodyfikowanej metodzie Delphi.
International Consensus Carelli 2017 **(międzynarodowe)** Konflikt interesów:	Postępowanie kliniczne i terapeutyczne w dziedzicznej neuropatii nerwów wzrokowych Lebera Terapia idebenonem, w dawce 900mg/dzień, powinna być rozpoczęta najszybciej jak to możliwe u pacjentów z objawami choroby występującymi krócej niż rok (silny konsensus). Leczenie idebenonem jest zalecane u pacjentów w stanach podostrych i z dynamicznym rozwojem choroby. W celu oceny odpowiedzi na leczenie powinno być kontynuowane u tych pacjentów przynajmniej jeden rok lub do uzyskania stanu plateau dla poprawy stanu pacjenta (silny konsensus). Po potwierdzeniu korzyści klinicznych, po wystąpieniu plateau leczenie powinno być kontynuowane przez jeden rok (silny konsensus, częściowy brak zgody 2 spośród 13 ekspertów, brak zgody u1 eksperta). Powinno być kontynuowane u pacjentów, u których wykazano odpowiedź na leczenie w oparciu o wyn ki pomiaru BCVA i pola widzenia, natomiast przerwane w przypadku braku odpowiedzi. Aktualnie nie jest rekomendowane w przewlekłym stadium choroby. Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: konsensus ekspertów w oparciu o aktualne dane literaturowe

7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych preparatów zawierających idebenon we wskazaniu: dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

• Wielka Brytania - http://www.nice.org.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

• 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

• Nowa Zelandia – http://www.pharmac.health.nz

• Szwecja - http://www.tlv.se/beslut/sok-i-databasen.

Wyszukiwanie ograniczono do rekomendacji opublikowanych w latach 2017-2021, przeprowadzając aktualizację wyszukiwania przeprowadzonego w analizie weryfikacyjnej dla leku Raxone OT.4351.21.2017.

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w dniu 12.07.2019 z użyciem słów kluczowych: idebenone, Raxone odnaleziono cztery rekomendacje opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie OT.4351.21.2017: brytyjską NICE 2019, irlandzką rekomendację NCPE 2018, niemiecką G-BA 2019 oraz holenderską rekomendację Zorginstituut 2017. Ponadto zdecydowano się przedstawić szwedzką rekomendację TLV 2016, nieuwzględnioną w raporcie OT.4351.21.2017.

Należy zwrócić uwagę, że spośród odnalezionych rekomendacji jedynie holenderska rekomendacja Zorginstituut 2017 jest pozytywną rekomendacją bezwarunkową. Podkreśla się w niej brak refundowanych alternatywnych opcji terapeutycznych dla pacjentów z dziedziczną neuropatią nerwów wzrokowych Lebera. Szwedzka rekomendacja TLV 2016 jest rekomendacją pozytywną warunkową, wynikającą z zawarcia z podmiotem odpowiedzialnym porozumienia cenowego i wprowadzenia RSS. Również walijska rekomendacja AWMSG 2021 jest pozytywna pod warunkiem odpowiedniej ceny leku (w ramach WPAS W niemieckiej rekomendacji G-BA 2019 przedłużono do 1 kwietnia 2022 r. decyzję z 2016 r. o istnieniu udowodnionej dodatkowej korzyści, niemożliwej do określenia ilościowego, oczekując na dodatkowe wyniki badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa idebenonu. Po tym czasie planowana jest ponowna ocena. W irlandzkiej rekomendacji NCPE nie rekomenduje się idebenonu dopóki nie zostanie zwiększona efektywność kosztowa terapii, podkreślając brak wystarczających dowodów na skuteczność leczenia idebenonem. W związku z tym wysoki koszt terapii w porównaniu z innymi opcjami terapeutycznymi nie znajduje uzasadnienia. Według brytyjskiej rekomendacji NICE 2019, będącej rekomendacją tymczasową *(policy statements)* do stosowania do momentu opublikowania przez NICE formalnej oceny, tj. *NICE Technology Appraisal Guideline*, brak jest wystarczających dowodów naukowych uzasadniających zapewnienie dostępności leczenia idebenonem w ramach NHS.

Podobne argumenty przedstawiano w wytycznych refundacyjnych uwzględnionych w raporcie OT.4351.21.2017. W szkockiej rekomendacji SMC 2017 (pozytywnej z ograniczeniami) zwracano uwagę na brak innych opcji leczenia dla pacjentów z LHON przy szybko postępującej chorobie. W negatywnej francuskiej rekomendacji HAS 2016 podkreślono natomiast niewykazanie dodatkowej korzyści terapii idebenonem, a dowody naukowe uznano za niewystarczające. W raporcie OT.4351.21.2017 przedstawiono też wspomniany wyżej wynik oceny G-BA 2016 i informację o ówczesnym braku rekomendowania idebenonu przez AWMSG, wynikającym z braku rekomendacji NICE dla przedmiotowej technologii, w związku z niezłożeniem przez podmiot odpowiedzialny odpowiedniego wniosku. Obecnie rekomendacja AWMSG jest warunkowo pozytywna, co przedstawiono wyżej.

Tabela 7. Rekomendacje refundacyjne dla Raxone (idebenon)

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
NICE 2019 * (Wielka Brytania)	**Brak jest wystarczających dowodów naukowych** dotyczących stosowania idebenonu w leczeniu pacjentów powyżej 12 roku życia z dziedziczną neuropatią nerwów wzrokowych Lebera**, uzasadniających zapewnienie dostępności leczenia idebenonem w ramach NHS.** Wyniki badania RHODOS powinny być traktowane z ostrożnością. Było to badanie fazy II z relatywnie niewie ką populacją pacjentów w różnym stadium progresji choroby i krótkim follow-up. W związku z tym dowody dotyczące długoterminowych korzyści związanych ze stosowaniem idebenonu są ograniczone. Według EPAR istnieje ryzyko przeszacowania skuteczności idebenonu ze względu na potencjalną możliwość spontanicznej remisji choroby w LHON, a analiza mITT może prowadzić do niepewności odnośnie do wiarygodności danych z badania RHODOS, jako że wykluczenie jednego pacjenta, którego wynik uznano za zakłócający, spowodowało znaczny wzrost różnic między grupami.[6]
AWMSG 2021 (Walia)	AWMSG **rekomenduje warunkowo** finansowanie Raxone w ramach wal jskiego NHS w leczeniu zaburzeń widzenia u młodzieży i osób dorosłych z dziedziczną neuropatią nerwów wzrokowych Lebera. Rekomendacja ma zastosowanie jedynie przy wykorzystaniu zatwierdzonego *Wales Patient Access Scheme (WPAS)* lub w przypadku ceny leku równoważnej/ niższej do ceny w ramach WPAS. Idebenon zostaje uznany za lek ultra-sierocy zgodnie z przyjętymi przez AWMSG kryteriami oceny produktów leczniczych stosowanych w chorobach rzadkich.
NCPE 2018 (Irlandia)	NCPE **nie rekomenduje** finansowania idebenonu w leczeniu dziedzicznej neuropatii nerwów wzrokowych Lebera dopóki nie zostanie zwiększona efektywność kosztowa terapii. Brak jest wystarczających dowodów na skuteczność leczenia idebenonem. Wysoki koszt terapii nie znajduje uzasadnienia. HSE powinno rozważyć refundację leczenia jedynie w przypadku zaproponowania przez wnioskodawcę obniżenia ceny leku.
Zorginstituut 2017 (Holandia)	Zorginstituut **rekomenduje** finansowanie idebenonu u młodzieży i osób dorosłych z dziedziczną neuropatią nerwów wzrokowych Lebera. Aktualnie żaden lek nie jest refundowany w tym wskazaniu. Idebenon jest jedynym lekiem zarejestrowanym w leczeniu LHON i nie posiada refundowanych zamienn ków. Istnieją przesłanki, że terapia idebenonem ma korzystny wpływ na ostrość wzroku, przynajmniej u części pacjentów z LHON.
G-BA 2019 (Niemcy)	G-BA **przedłuża decyzję o istnieniu udowodnionej dodatkowej korzyści, niemożliwej do określenia ilościowego,** dla produktu Raxone (idebenon) w leczeniu dziedzicznej neuropatii nerwu wzrokowego Lebera (LHON) do 1 kwietnia 2022 r. W 2016 roku ważność decyzji określono do 1 kwietnia 2018, co było głównie podyktowane tym, że rejestracja Raxone przez EMA była warunkowa, a podmiot odpowiedzialny został zobligowany do dostarczenia dalszych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa idebenonu. W 2018 roku decyzję G-BA przedłużono do 1 września 2020 roku. Pod koniec terminu wyznaczonego przez G-BA zwrócono się do podmiotu odpowiedzialnego o przedłożenie danych wymaganych przez EMA (m.in. badanie otwarte mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Raxone, badanie obserwacyjne dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa w tym danych z follow-up pacjentów, którzy otrzymali lek w ramach EAP) oraz innych dowodów umożliwiających bardziej wiarygodną ocenę z zakresu dodatkowej korzyści w kontekście punktów końcowych mających znaczenie dla pacjenta w długim okresie terapii idebenonem. W odpowiedzi podmiot odpowiedzialny uzasadnił niemożność dotrzymania tego terminu opóźnieniem w rekrutacji do badań i tym, że wyn ki końcowe oczekiwane są odpowiednio w czwartym kwartale 2021 i w sierpniu 2021 r. W celu umożliwienia włączenia ostatecznych danych decyzję G-BA przedłużono do kwietnia 2022 r. Po tym terminie rozpocznie się ponowna ocena dodatkowej korzyści terapii idebenonem.
TLV 2016 (Szwecja)	TLV **rekomenduje warunkowo** finansowanie produktu Raxone (idebenon) w leczeniu dziedzicznej neuropatii nerwu wzrokowego Lebera (LHON), biorąc pod uwagę zawarcie dodatkowego porozumienia cenowego z podmiotem odpowiedzialnym i wprowadzenia instrumentu podziału ryzyka, co wiąże się z niepewnością co do efektu leczenia oraz liczby pacjentów. Podmiot odpowiedzialny zobowiązany jest do 30 kwietnia 2018 r. przekazać informacje dotyczące liczby pacjentów, którzy zostali objęci leczeniem.

* *policy statements* - rekomendacja tymczasowa do stosowania do momentu opublikowania przez NICE formalnej oceny, tj. NICE Technology Appraisal Guideline, https://www.england.nhs.uk/commissioning/spec-services/npc-crg/group-d/d06/

[6] 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 wyn ki. 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. (źródło: raport AOTMiT nr OT.4351.21.2017)

8. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r. obecnie brak jest refundowanych technologii medycznych w ocenianym wskazaniu.

Według opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie okulistyki, prof. M. Rękasa, równolegle z przyjmowaniem idebenonu stosuje się profilaktykę, brak aktywnego leczenia, rehabilitację wzrokową, leki antyapoptotyczne. Terapia genowa jest nierefundowana i dotyczy tylko niewielkiej grupy pacjentów, z odpowiednią mutacją. Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki, prof. W. Lubiński wskazał, że: *Brak ogólnie dostępnych opcji leczenia. Terapia genowa w trakcie badań.*

W związku z powyższym zdecydowano się uznać, że produkt leczniczy Raxone nie ma w Polsce refundowanych komparatorów w ocenianym wskazaniu. Jedyną opcją terapeutyczną dla pacjentów pozostaje leczenie objawowe. Zatem za komparator dla idebenonu należy uznać brak aktywnego leczenia.

9. Wskazanie dowodów naukowych

9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianej substancji czynnej przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 6 lipca 2021. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13.1.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczano natomiast względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 8. Kryteria włączenia badań do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Osoby z dziedziczną neuropatią wzrokową Lebera	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań.
Interwencja	Idebenon	Nie ograniczano.
Komparator	Nie ograniczano	Nie ograniczano.
Punkty końcowe	Dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania idebenonu w analizowanej populacji pacjentów.	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia.
Typ badań	W pierwszej kolejności dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytycznych HTA dla skuteczności eksperymentalnej i skuteczności praktycznej.	Publikacji poglądowe i przeglądy niesystematyczne, publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania, listy do redakcji.
Inne	Publikacje w języku angielskim i polskim	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

Do niniejszego przeglądu włączono badania przedstawione w raporcie AOTMiT nr OT.4351.21.2017:

- Prospektywne randomizowane badanie kliniczne Klopstock 2011 (RHODOS - NCT00747487) z podwójnym zaślepieniem, prowadzone w schemacie grup równoległych, w którym bezpośrednio porównano efektywność kliniczną idebenonu (IDB) z placebo (PLC) w leczeniu zaburzeń wzroku osób z dziedziczną neuropatią wzrokową Lebera;
- Badanie RHODOS-OFU (NCT01421381), obserwacyjne badania nieinterwencyjne, w którym podczas jednej wizyty kontrolnej oceniano ostrość wzroku. Do badania zostali włączeni pacjenci z badania RHODOS. Celem badania było stwierdzenie czy efekt leczenia z użyciem idebenonu utrzymuje się po zakończeniu leczenia;
- Wyniki z nierandomizowanych badań klinicznych, które były prowadzone w ramach Programu Rozszerzonego Dostępu (SNT-EAP-001).W EAP idebenon 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;
- Trzy badania retrospektywne: Mashima 2000, Carelli 2011, Orssaud 2012 oraz retrospektywna analiza CRS 2015 (EMA) niespełniająca kryteriów badania klinicznego.

Ponadto w ramach aktualizacji dowodów naukowych przedstawionych w raporcie AOTMiT nr OT.4351.21.2017 do niniejszego przeglądu włączono:

- Wyniki analizy post hoc z 2019 do badania RHODOS (Klopstock 2019), dostępne w postaci abstraktu konferencyjnego;
- Badanie retrospektywne Catarino 2020, przedstawiające wyniki długoterminowej oceny skuteczności programu EAP;

- Retrospektywne badanie kliniczno-kontrolne Zhao 2020;
- Retrospektywne badanie Pemp 2019;
- Retrospektywne badanie Pemp 2021 – badanie mające na celu zbadanie zmian w ostrości widzenia u pacjentów z ostrym i przewlekłym LHON leczonych idebenonem i ich korelację ze strukturą siatkówki oka;
- Retrospektywne badanie Mashima 2017;
- Międzynarodowe, wieloośrodkowe, obserwacyjne, retrospektywne badanie REALITY You Wai Man 2021.

Odnaleziono także informacje o badaniach klinicznych dot. idebenonu, dla których nie opublikowano do dnia przekazania niniejszego opracowania wyników:

- LEROS (NCT02774005) “External Natural History-Controlled Open-Label Intervention Study to Assess the Efficacy and Safety of Long-term Treatment with Raxone in LHON Patients” (otwarte badanie fazy 4, oceniające efekty długoterminowej terapii idebenonem). W badaniu LEROS uczestniczyła pacjentka, której charakterystykę dołączono do zlecenia MZ. Nie odnaleziono publikacji przedstawiających wyniki badania, jedynie informacje przedstawione przez producenta leku, które opisano w kolejnym rozdziale);
- USA EAP LHON (NCT04381091) - Program rozszerzonego dostępu do idebenonu u pacjentów z dziedziczną neuropatią nerwu wzrokowego Lebera, którzy ukończyli badanie LEROS (aktualnie dostępny dla pacjentów);
- PAROS (NCT02771379) „Post-Authorisation Safety Study with Raxone in LHON Patients” (badanie obserwacyjne, prospektywne, bez opublikowanych wyników).

Poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę głównych badań włączonych do przeglądu.

Tabela 9. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego, na podstawie raportu AOTMiT nr OT.4351.21.2017.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Klopstock 2011/RHODOS Źródło finansowania: Santhera , Rekrutacja pacjentów do badania była wspierana przez: - the German network for mitochondrial disorders (mitoNET, 01GM0862) finansowany przez niemieckie Ministerstwo Edukacji i Badań Naukowych - the UK Mitochondrial Disease Cohort, finansowany przez Radę ds. Badań medycznych.	Badanie RCT II fazy z podwójnym zaślepieniem, prowadzone w schemacie grup równoległych, porównujące interwencję aktywną z placebo. Badanie wieloośrodkowe: 3 ośrodki (na terenie: Niemiec, Wielkiej Brytanii i Kanady) Czas trwania badania: 24 tyg. Typ hipotezy: superiority, Badanie zostało zaprojektowane, aby z mocą 80% wykryć różnicę 0,2 (SD 0,3) logMAR między idebenonem i placebo. Autorzy zwrócili też uwagę, że brak informacji dot. pochodzenia choroby utrudnia wybór klinicznie istotnych punktów końcowych w celu określenia w obliczeniach mocy a priori Interwencje: Idebenon 300 mg (2 tabletki), 3 razy na dobę (łącznie: 900 mg=6 tabletek/ dobę) doustnie, w postaci tabletek powlekanych. W analizie skuteczności nie zachowano reguły ITT.	Pacjenci z dziedziczną neuropatią wzrokową Lebera (LHON) Liczebność populacji IDB, N=55 PLC, N=30 Kryteria włączenia: • wiek ≥ 14. oraz <65. roku życia; • potwierdzenie mutacji: G11778A, T14484C lub G3460A; • początek utraty ostrości wzroku rozpoczął się maksymalnie 5 lat przed włączeniem do badania; • Uszkodzenie wzroku w przynajmniej jednym oku spowodowane LHON • Masa ciała ≥ 45 kg • Negatywny wyn k testu ciążowego Kryteria wykluczenia: • Ciąża i/lub karmienie piersią; • Uzależnienie od narkotyków; • Leczenie z użyciem koenzymu Q10 lub idebenonem w okresie 1 miesiąca poprzedzającego włączenie do badania; • Spożywanie 35 (mężczyźni) lub 25 (kobiety) jednostek alkoholu na tydzień; • Klinicznie istotne nieprawidłowości w parametrach hematologicznych lub biochemicznych, w tym ponaddwukrotne przekroczenie normy AST, ALT lub kreatyniny; • Udział w innym badaniu klinicznym w okresie 3 miesięcy poprzedzających badanie; • Inne czynn ki, które w opinii badaczy powinny skutkować wykluczeniem pacjenta z badania	Pierwszorzędowy punkt końcowy: • Najlepsze przywrócenie ostrości wzroku (VA) (ang. best recovery of visual acuity); Drugorzędowe punkty końcowe: • Zmiana w najlepszej ostrości wzroku (VA) (ang. change in best visual acuity); • Zmiana w ostrości wzroku w lepszym oku (ang. change in visual acuity of the best eye at baseline); • Zmiana w ostrości wzroku w każdym oku (ang. change in visual acuity in both eyes in • each patient); • Odpowiedź na leczenie (ang. pre-specified responder analyses); • Utrata pacjentów z badania ogółem; • Utrata pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych; • Ciężkie zdarzenia niepożądane.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	Analizę skuteczności przeprowadzono dla 82 pacjentów, dla których dostępne były dane dotyczące ostrości wzroku (analiza mITT)		
Klopstock 2011/RHODOS-OFU (follow-up* do badania *RHODOS)	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. Badanie wieloośrodkowe: 3 ośrodki (na terenie: Niemiec, Wielkiej Brytanii i Kanady) Czas trwania badania: 132 tyg.	Pacjenci z dziedziczną neuropatią wzrokową Lebera (LHON) Liczebność populacji IDB, N=39 PLA, N=19 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.	• 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; • 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;
Program Rozszerzonego Dostępu (ang. Expanded Access Program, EAP)	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. Liczba i lokalizacja ośrodków: 10 Rekomendowana dawka idebenonu wynosiła 900 mg/dobę. Wizyty kontrolne odbywały się typowo co 3 miesiące.	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. Liczebność populacji W momencie podsumowania danych do pierwszego raportu (31 stycznia 2014) w EAP uczestniczyło 61 pacjentów uwzględnionych w ocenie bezpieczeństwa (osoby, które przyjęły przynajmniej jedną dawkę Raxone). W ocenie skuteczności uwzględniono dane dla 48 pacjentów, nosicieli jednej z trzech podstawowych mutacji w genomie mitochondrialnym odpowiedzialnym za LHON, dla których dostępne były wyniki z oceny ostrości wzroku na przynajmniej jednej wizycie kontrolnej poza oceną wyjściową. Uaktualniony raport z dn. 20 marca 2015 roku obejmował 93 pts w ocenie bezpieczeństwa oraz 69 pacjentów w ocenie skuteczności. Ocena skuteczności: 48 pts (pierwszy raport), 69 pts (drugi raport) Ocena bezpieczeństwa: 61 pts (pierwszy raport), 93 pts (drugi raport)	• Odsetek pacjentów z CRR w ocenie ostrości wzroku w odniesieniu do nadir CRR definiowane było jako: o pacjenci „off-chart" w ocenie wyjściowej: zdolność do przeczytania przynajmniej 1 linii (5 liter) na tablicach ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study); o pacjenci „on-chart" w ocenie wyjściowej: poprawa w ostrości wzroku umożliwiająca przeczytanie 10 dodatkowych liter na tablicach ETDRS (2 linie). • Odsetek pacjentów z CRR z uwzględnieniem mutacji mitochonrialnych • Odsetek pacjentów z CRR z uwzględnieniem płci, wieku (baseline), palenia papierosów, czasu trwania leczenia (baseline), VA (nadir) • Czas trwania leczenia w momencie osiągniecia CRR • Wie kość efektu leczenia idebenonem w odniesieniu do VA u pacjentów z CRR • Odsetek pacjentów, u których nie wystąpiło pogorszenie po rozpoczęciu leczenia idebenonem: o 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;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
			○ wśród pacjentów z logMAR >1,0 w ocenie wyjściowej – odsetek pacjentów, których ostrość wzroku nie osiągnęła „ślepoty w rozumieniu prawnym" (logMAR>1,0).
Case Record Survey (CRS 2015)	Retrospektywna analiza historii medycznej osób z LHON leczonych w 11 ośrodkach (10 na terenie Europy, 1 na terenie USA); Podstawowym celem CRS było zebranie danych klinicznych do ustalenia naturalnego przebiegu utraty i odzyskania wzroku u pacjentów z genetycznie potwierdzoną diagnozą LHON. 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 msc po pierwszej ocenie VA. • 106 pacjentów (890 ocen VA) nie stosujących idebenonu, których VA była oceniona w okresie ≤2 lat od wystąpienia pierwszych objawów choroby, u których stwierdzono jedną z trzech podstawowych mutacji mitochondrialnych odpowiadających za LHON. Spośród tej populacji dla 74 pacjentów (774 oceny VA) dostępne były wyniki z oceny ostrości wzroku wykone w ciągu ≥3-24 msc po pierwszej ocenie VA. 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).	Pierwszorzędowy: • VA oceniany w czasie od wystąpienia pierwszych objawów choroby (oceniany w populacji 106 pacjentów nie leczonych idebenonem) Drugorzędowe: • 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); • Czas do wystąpienia sCRR (grupa kontrolna) lub CRR (grupa IDB); • Wie kość efektu sCRR (grupa kontrolna) lub CRR (grupa IDB); • Odsetek pacjentów, u których nie wystąpiło klinicznie istotne pogorszenie VA.

W badaniach stosowano następujące definicje dotyczące oceny ostrości wzroku:

- pacjenci off-chart – pacjenci z ostrością wzroku wynoszącą logMAR > 1,68, niezdolni do przeczytania żanej litery na tablicy ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study). Chorym, którym ostrość wzroku nie pozwalała na badanie z użyciem ETDRS, przyporządkowano wynik: logMAR 2,0 - chory liczy palce; logMAR 2,3 – chory wykrywa ruch ręki, logMAR 2,6 – chory ma poczucie światła.

9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

9.2.1. Dowody naukowe przedstawione w raporcie AOTMiT nr OT.4351.21.2017

Badanie RHODOS (Klopstock 2011)

W badaniu RHODOS poza populacją mITT analizowano również wyniki dla subpopulacji pacjentów, m.in. z rozbieżnością w ostrości wzroku wynoszącą >1,0 logMAR pomiędzy oczami w ocenie wyjściowej. Według autorów badania jest to przypuszczalnie populacja pacjentów, która uzyska największą korzyść ze stosowania idebenonu. Wyniki otrzymane dla tej populacji należy interpretować z ostrożnością ponieważ obejmuje jedynie 30 pacjentów (35% wszystkich pacjentów włączonych do badania).

- Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu 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.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami IDB i PLC w ocenie najlepszego przywrócenia ostrości wzroku w populacji mITT (p=0,291), w subpopulacji pacjentów z mutacjami G11778A lub G3460A (p=0,187). Uzyskane różnice pomiędzy analizowanymi grupami nie są także istotne klinicznie (poprawa w ostrości wzroku umożliwiająca 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 umożliwiająca przeczytanie 14 liter więcej przez pacjentów leczonych z użyciem idebenonu w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo).

- W badaniu RHODOS analizowano też zmianę w najlepszej ostrości wzroku po 24 tygodniach leczenia w porównaniu do oceny wyjściowej, ale 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 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 w ostrości wzroku umożliwiająca przeczytanie 21 liter więcej).

- W badaniu RHODOS analizowano też zmiany w ostrości wzroku w oku lepiej widzącym i w każdym oku. W ocenie zmiany w ostrości wzroku w oku lepiej widzącym 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 w ostrości wzroku umożliwiająca przeczytanie o 20 liter na tablicy ETDRS) na korzyść idebenonu w porównaniu z placebo.

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.

- W badaniu oceniano też częstość występowania odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej jako poprawa ostrości wzroku o >0,2 logMAR (poprawa w ostrości wzroku umożliwiająca przeczytanie 10 liter na tablicy ETDRS) po 24 tygodniach leczenia w porównaniu do wartości wyjściowych. Odsetki pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie po 24 tygodniach były zbliżone w obu porównywanych grupach pacjentów. 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.

W badaniu oceniano także jakość życia z użyciem kwestionariuszy: VF-14 oraz Clinical Global Impression of Change (CGIC): nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy pomiędzy analizowanymi grupami (IDB vs PLC) w ocenie tego parametru.

Ocena bezpieczeństwa

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

ANALIZY POST-HOC (EMA 2013, EMA 2015)

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:11778G>A, 3460G>A, 14484T>C.

Tabela 10. 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[a]	**IDB**	19	-0,049 (0,111); p=0,662	-0,203 (0,153), p=0,190[c]
	PLC	10		
Subpopulacja: pts z mutacją m.11778G>A lub m.3460G>A, z czasem trwania choroby <1 rok[b]	**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[c]	-0,132 (0,087), p=0,133[c]
	PLC	**19**		
Subpopulacja: pts z mutacją m.3460G>A	**IDB**	**7**	-0,097 (0,155), p=0,541[c]	-0,338 (0,211), p=0,128[c]
	PLC	**4**		
Subpopulacja: pts z mutacją m.3460G>A	**IDB**	**11**	-0,031 (0,138), p=0,820[c]	0,064 (0,131), p=0,631[c]
Subpopulacja: pts z mutacją m.14484C>T	**IDB**	**6**		

[a]Dane pochodzące z opracowania EMA 2015;[b]Dane pochodzą z opracowania EMA2013; [c]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 zdefinowano 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 ≤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 11. 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.

Badanie 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.

Do badania RHODOS-OFU włączono łącznie 60 pacjentów. 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.

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

Tabela 12. Najlepsza ostrość wzroku; IDB vs PLC (RHODOS-OFU)

Populacja	Okres obserwacji	Interwencja	N	Średnia 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)[a] [+2 litery][a]	-0,175 (-0,375; 0,024), p=0,0844 [+8 liter]	NS
		PLC	19	0,127 (-0,052; 0,306)[a] [-6 litery][a]		
	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 ≤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; [a]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 nosicieli mutacji w pozycji m.11887 lub m.3460, uzyskane wyniki w grupie pacjentów otrzymujących idebenon były lepsze niż w grupie placebo.

W badaniu RHODOS-OFU oceniano też 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 i nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami.

Z kolei w ocenie zmiany ostrości wzroku w każdym analizowanym oku uzyskano istotną statystyczną różnicę po 132 tygodniach od rozpoczęcia badania zarówno dla całej populacji jaki dla subpopulacji pacjentów z mutacjami mitochondrialnymi m.11887G>A lub m.3460G>A (tabela poniżej).

Tabela 13. 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 publikacji RHODOS-OFU zamieszczono też informację dotyczącą odpowiedzi na leczenie u pacjentów off-chart w ocenie wyjściowej (których ostrość wzroku nie pozwała na przeczytanie ani jednej litery na tablicy ETDRS) - 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 pacjentów w ocenie bezpieczeństwa oraz 69 pacjentów w ocenie skuteczności.

Ocena skuteczności: 48 pacjentów (pierwszy raport), 69 pacjentów (drugi raport).

Ocena bezpieczeństwa: 61 pacjentów (pierwszy raport), 93 pacjentów (drugi raport).

Szczegółowe informacje dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Klinicznie istotne przywrócenie ostrości wzroku (CRR) w odniesieniu do nadir; IDB (EAP)

Punkt końcowy	Subpopulacja	N	n (%)	Komentarz
Pierwszy raport (31.01.2014)				
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)	
	< 12 msc	**24**	20 (83,3)	Średni czas trwania leczenia do wystąpienia CRR wynosił 6,6 msc. Śrendni czas trwania leczenia z użyciem Raxone u pacjentów, u których wystąpiła CRR wynosił 11,2 miesiąca.
Drugi raport (20.03.2015)				
CRR - pacjenci	**-**	**69**	34 (49,3)	63 pacjentów przyjmowało Raxone przez 6 miesięcy, natomiast 45 pacjentów przez przynajmniej 12 miesięcy. Maksymalny czas trwania leczenia wynosił 36 miesięcy (2 pacjentów), średni czas trwania leczenia – 15,4 msc (zakres: 2,8-36,2 msc)
CRR - oczy	**-**	**138**	55 (39,9)	
Ocena CRR po 6 i 12 miesiącach leczenia idebenonem (Raxone)				
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)	

Ocena bezpieczeństwa

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.

Natural History Case Record Survey 2015 (EMA 2015)

Retrospektywna analiza (niespełniająca kryteriów badania klinicznego) 383 pacjentów z LHON (3 mutacje G117778A, G3460A lub T14484C, dane z Europy i USA), spośród których dla 48 pacjentów stosujących idebenon w średniej dawce 520 mg/dzień (mediana 405 mg/dzień, zakres: 60-900 mg/dzień) i 74 nie otrzymujących aktywnego leczenia były dostępne wyniki z oceny ostrości wzroku wykonane w ciągu ≥3-24 miesięcy po pierwszej ocenie ostrości wzroku. Czas leczenia wyniósł średnio 1,5 roku.

W porównaniu do grupy placebo, w grupie leczonych idebenonem odnotowano większy odsetek osób o zachowanej funkcji widzenia. CRR wystąpiło u 50% pacjentów leczonych a spontaniczna poprawa u 31,1% pacjentów w grupie placebo. Spontaniczną poprawę ostrości wzroku obserwowano częściej u pacjentów

z mutacją G3460A (50,0%, 6/12) i T14484C (42,9%, 3/7) w porównaniu z pacjentami z mutacją G11778A (25,5%, 14/55). Poprawa w ostrości wzroku wyniosła odpowiednio średnio 38 (8-82) liter w grupie leczonej i 39 (5-90) liter w grupie placebo. Czas od wystąpienia objawów do CRR wyniósł średnio 16,2 (1,9-39,4) miesiąca w grupie leczonej i 9,9 (1,0-27,5) miesiąca w grupie placebo.

Mashima 2000

Badanie retrospektywne z grupą kontrolną, którego celem było porównanie skuteczności idebenonu (w dawce 180 mg/dzień) podawanego z wit. B2 i C przez minimum rok (14 pacjentów) z brakiem leczenia (14 pacjentów). Pacjenci byli leczeni ambulatoryjnie przez 2-19 lat na wczesnym etapie choroby (10 miesięcy od wystąpienia objawów) w latach 1980-1995. Pacjenci otrzymywali idebenon od 1990 roku i potwierdzone mutacje: G11778A, G3460A lub T14484C.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w ocenie poprawy ostrości wzroku o ≥ 0,3 logMAR w grupie leczonej poprawa wystąpiła u 32% pacjentów a w grupie kontrolnej u 25% pacjentów. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wyniósł 11,1 miesiąca w grupie leczonej oraz 17,4 miesiąca w grupie kontrolnej (p=0,03). Czas do wystąpienia poprawy ostrości wzroku do 0,3 logMAR wyniósł 17,6 miesiąca w grupie idebenonu i 34,4 miesiąca w grupie placebo (p=0,01).

W ocenie autorów stosowanie idebenonu przyspiesza przywrócenie wzroku u pacjentów z LHON.

Carelli 2011

Badanie retrospektywne chorych z LHON na wczesnym etapie choroby (leczenie zostało rozpoczęte maksymalnie 1 rok od diagnozy), porównujące 44 pacjentów leczonych idebenonem (początkowo w dawce 270 mg/dzień, a następnie 540-675 mg/dzień) z 59 pacjentami bez aktywnego leczenia. Okres obserwacji w badaniu wyniósł min. 12 miesięcy. Uwzględniono tylko pacjentów leczonych w ciągu 1 roku od zachorowania, ponieważ jest to czas do osiągnięcia nadir utraty wzroku, a prawdopodobieństwo samoistnego powrotu wzroku jest najwyższe w ciągu następnych 5 lat. Pacjenci byli w wieku co najmniej 10 lat i mieli potwierdzoną mutację: G11778A, G3460A lub T14484C.

Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa w ostrości wzroku był większy w grupie leczonej w porównaniu do grupy kontrolnej: 45,5% vs 32,2%. Czas od wystąpienia objawów choroby do uzyskania poprawy w ostrości wzroku wyniósł: 17,0 (SD: 7,7) miesiąca w grupie leczonej vs 25,0 (SD: 18,9) miesięcy w grupie kontrolnej.

Nie odnotowano poważnych działań niepożądanych podczas leczenia, u jednego pacjenta przerwano leczenie z powodu bezsenności.

Według autorów rozpoczęcie leczenia idebenonem wcześnie po diagnozie i jego kontynuacja może znacząco zwiększyć szansę na wystąpienie poprawy w ostrości widzenia.

Orssaud 2012

Badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej, idebenon w dawce 270 mg/dzień podawano 75 pacjentom z LHON przez 2 lata. Średni okres pomiędzy diagnozą a początkiem leczenia wyniósł 36 miesięcy. W badaniu nie sprecyzowano, jaki rodzaj mutacji występował u pacjentów.

27% pacjentów doświadczyło poprawy ostrości wzroku po 24 miesiącach leczenia: logMAR 1,461 > logMAR 0,673, p<0,02. U 36,2% chorych, u których wystąpiła poprawa, odnotowano też redukcję mroczka centralnego o ponad 30%.

9.2.2. Aktualizacja dowodów naukowych przedstawionych w raporcie AOTMiT nr OT.4351.21.2017

RHODOS - Klopstock 2019 (analiza post hoc, abstrakt konferencyjny)

Analiza post-hoc badania RCT RHODOS oceniająca skuteczność terapii idebenonem w subpopulacji pacjentów rozpoczynających leczenie w okresie >1 roku od wystąpienia objawów. W badaniu oceniano klinicznie istotny powrót do zdrowia (CRR) w 24. tygodniu na ostatniej wizycie, zdefiniowany jako odpowiedź na leczenie u pacjentów off-chart w ocenie wyjściowej (których ostrość wzroku nie pozwała na przeczytanie ani jednej litery na tablicy ETDRS), rozumiana jako poprawa w ostrości wzroku umożliwiająca przeczytanie 5 liter na tablicy ETDRS lub poprawa o 10 liter względem wartości wyjściowej.

W analizie uwzględniono 53/82 pacjentów (34 leczonych idebenonem: 19 otrzymywało placebo) z przewlekłym LHON. 35,3% pacjentów leczonych idebenonem osiągnęło CRR (w odniesieniu do wartości wyjściowej) (p = 0,0596) w porównaniu do 10,5% pacjentów otrzymujących placebo (23,5% oczu pacjentów leczonych idebenonem vs. 5,3% oczu leczonych placebo osiągnęło CRR p = 0,0163). Poprawa ostrości wzroku przy CRR dla idebenonu wyniosła 2–10 linii; placebo, 2-5. linii Czas do osiągnięcia CRR dla idebenonu wyniósł średnia 2,8 miesięcy (zakres 0,9–6,2), a dla placebo średnia 3,4 miesięcy (zakres 1,1-5,7).

Według autorów u pacjentów w przewlekłym LHON leczenie idebenonem pozwoliło na uzyskanie CRR u znacznie większego odsetka pacjentów/oczu niż w grupie placebo.

Badanie LEROS NCT02774005 (informacje przedstawione przez Santhera Pharmaceuticals, 23 czerwca 2021 r.)

Badanie otwarte wieloośrodkowe fazy 4, z kontrolą zewnętrzną, mające na celu potwierdzenie skuteczności idebenonu w dawce dziennej 900 mg u 250 pacjentów z LHON rozpoczynających leczenie do jednego roku po wystąpieniu objawów oraz po 12 miesiącach leczenia i późniejszej oceny długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa w ciągu 24 miesięcy. Populacja ITT obejmowała mutacje: G11778A, G3460A lub T14484C. Do badania włączano pacjentów powyżej 12 r.ż. Wyniki podano dla 199 pacjentów. Pierwszorzędowy punkt końcowy został zdef. jako odsetek oczu z klinicznie istotną poprawą ostrości wzroku w stosunku do wartości wyjściowej lub w których wartość wyjściowa ostrości wzroku lepsza niż 1,0 logMAR utrzymywała się w 12 miesiącu u pacjentów leczonych idebenonem ≤1 rok od wystąpienia objawów, w porównaniu z zewn. grupą kontrolną

Dla pierwszorzędowego punkt końcowego: odsetek oczu z klinicznie istotną poprawą po 12 miesiącach leczenia produktem Raxone w porównaniu z nieleczonymi pacjentami, odnotowano różnicę znamienną statystycznie na korzyść leku (p=0,002).

Po 12 miesiącach leczenia u 43,1% pacjentów leczonych idebenonem odnotowano klinicznie istotną korzyść (CRB) w porównaniu z 20,7% pacjentów z grupy kontrolnej (p=0,002; OR [95% CI]: 2,286 [1,352; 3,884]). Klinicznie istotny korzystny efekt leczenia utrzymywał się po 24 miesiącach w porównaniu z grupą nieleczoną (p=0,0297; OR [95% CI]: 2,082 [1,074; 4,099]). Pozytywne wyniki zaobserwowano również po 12 miesiącach leczenia u pacjentów rozpoczynających leczenie idebenonem w czasie >1 rok od wystąpienia objawów, w porównaniu z populacją nieleczoną (p=0,0058; OR [95% CI]: 1,994 [1,219 ; 3.296]).

EAP dane z czerwca 2018 (Catarino 2020)

Badanie otwarte, wieloośrodkowe, retrospektywne, jednoramienne, mające na celu długoterminową ocenę skuteczności (długoterminowej ostrości wzroku) i bezpieczeństwa 111 pacjentów z LHON leczonych idebenonem (900 mg/dobę). Dawka leku i czas trwania leczenia zależały od lekarza prowadzącego. Pacjenci mieli potwierdzoną mutację mitochondrialnego DNA z początkiem objawów (w drugim oku) w ciągu 1 roku przed włączeniem do badania. Skuteczność oceniano jako odsetek pacjentów z klinicznie istotnym powrotem do zdrowia (CRR, ang. clinically relevant recovery) lub klinicznie istotną stabilizacją ostrości wzroku (CRS, ang. clinically relevant stabilization). W przypadku CRR oceniano także czas do osiągnięcia CRR i wielkość efektu.

Klinicznie istotna stabilizacja najlepiej skorygowanej ostrości wzroku (ang. best-corrected visual acuity, BCVA) została zdefiniowana jako logMAR <1,0 na początku leczenia w co najmniej jednym oku, które zostało zachowane w tym oku podczas ostatniej wizyty obserwacyjnej.

Z kolei klinicznie istotna poprawa BCVA została zdefiniowana poprawa ze stanu: brak możliwości odczytania liter z tablicy ETDRS z odległości 1m (1,68 logMAR) na możliwość odczytania co najmniej jednej pełnej linii (5 liter) lub poprawa początkowego BCVA o co najmniej 2 linie (10 liter; 0,2 logMAR).

Dane dot. długoterminowej skuteczności były dostępne dla 87 pacjentów, a w zakresie analizy bezpieczeństwa dla 111 pacjentów. Średni czas trwania leczenia wyniósł 25,6 miesiąca. CRR zaobserwowano u 46,0% pacjentów. Analiza efektu wraz z czasem trwania badania wykazała, że odsetek pacjentów z CRR wzrastał wraz z czasem trwania leczenia. Średni efekt rozumiany jako najlepiej skorygowana ostrość wzroku u pacjentów wyniósł 0,72 logMAR, odpowiadający ponad 7 liniom na tablicy ETDRS. Ponadto 50% pacjentów z ostrością wzroku poniżej 1,0 logMAR w przynajmniej jednym oku na początku badania pomyślnie utrzymało poziom widzenia poniżej tego progu przy ostatniej obserwacji.

Klinicznie istotna stabilizacja BCVA: 24 z 87 osób miało BCVA na początku leczenia większe niż 1,0 logMAR w co najmniej jednym oku, u 50% z nich (12/24) odnotowano klinicznie istotną stabilizację ostrości wzroku (CRS). U pacjentów z CRS średnia BCVA poprawiła się z 0,47 logMAR na początku leczenia do 0,29 logMAR na ostatniej wizycie. Spośród 3 pacjentów z jednym zdrowym okiem na początku badania, u 16-letniego pacjenta wystąpiło

pogorszenie BCVA do stanu poza wykresem w obu oczach po 6 miesiącach terapii, bez poprawy na ostatniej wizycie. U dwojga pozostałych pacjentów nadal odnotowano normalne BCVA na ostatniej wizycie po 12 miesiącach obserwacji. Tych 2 pacjentów miało również CRR w drugim oku, w którym na początku leczenia BCVA był gorszy niż 1,0 logMAR.

Klinicznie istotna poprawa BCVA: Czas do osiągnięcia CRR różnił się od 2,5 do 26,5 miesiąca, średnio wyniósł 9,5 miesiąca. Poprawa wzroku w najlepszym oku wyniosła od 0.45 logMAR (początkowa odpowiedź CRR) i wzrosła do 0.72 logMAR przy ostatniej obserwacji.

Autorzy zwracają uwagę na możliwość przejściowego pogorszenia ostrości wzroku do nadir pomimo rozpoczęcia leczenia, a następnie osiągnięcia CRR oraz istotnej poprawy ostrości wzroku, niezależnie od oceny ostrości wzroku w nadir. W badaniu spośród 173 oczu u 87 pacjetów (utrata wzroku w jednym oku u jednego pacjenta była spowodowana innym czynnikiem niż LHON) 86 z nich (49,7%) w momencie nadir było off-chart, 76 (43,9%) miało ostrość wzroku (BCVA) wynoszącą 1,0-1,68 logMAR i 11 (6,4%) miało BCVA poniżej 1,0 logMAR. W przypadku oczu, które w nadir były off-chart, 24,4% osiągnęło CRR w porównaniu do 53,9% dla oczu z odpowiedzią pomiędzy 1,0-1,68 logMAR i 45,5% dla oczu z odpowiedzią poniżej 1,0 logMAR w nadir.

Idebenon był dobrze tolerowany, a większość zdarzeń niepożądanych sklasyfikowano jako drobne (minor). U 111 pacjentów leczonych idebenonem 65 działań niepożądanych odnotowano u 32 pacjentów (60,7% łagodne; 4,5% umiarkowane; 4,5% ciężkie). Najczęstszymi były żołądkowo-jelitowe działania niepożądane (n = 17). Dziewięć ciężkich AE zgłoszono u 7 pacjentów (wszystkie uznano jako związane z leczeniem). Trzy przypadki zakończone zgonem nie były związane ze stosowaniem idebenonu. Dziewięciu pacjentów przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych.

Otrzymane wyniki wskazują, ż leczenie idebenonem powinno rozpoczynać się wcześnie i być utrzymane powyżej 24 miesięcy, żeby zmaksymalizować jego skuteczność.

Badania retrospektywne

Zhao 2020

Retrospektywne badanie kliniczno-kontrolne dotyczące wpływu leczenia idebenonem (900 mg/d) u 30 pacjentów z Chin w wieku 12-67 lat z LHON z mutacjami m.3460G>A, m.11778G>A i m.14484T>C. Pierwszorzędowym punktem końcowym była poprawa ostrości widzenia po 3 i 6 miesiącach. Głównym drugorzędowym punktem końcowym była zmiana: pola widzenia VF, wzrokowego potencjału wywołanego (ang. Visual Evoked Potentials, VEP) i warstwy włókien nerwowych siatkówki (ang. retinal nerve fibre layer, RNFL. Drugim drugorzędowym punktem końcowym była korelacja między zmianami wzrokowymi po 6 mies. oraz grubości VF, VEP i RNFL.

W grupie idebenonu 22 pacjentów otrzymywało lek w stopniowo zwiększanej dawce: 360 mg/dzień przez 1 tydzień, 540 mg/dzień przez 2 tydzień, 720 mg/dzień przez 3 tydzień oraz ostatecznie 900 mg/d przez 21 tygodni. Dodatkowo pacjenci otrzymywali też preparat multiwitaminowy. Jedenastu pacjentów wybrało leczenie tylko multiwitaminami i uznano ich za grupę kontrolną. Trzech pacjentów (dwóch w grupie idebenonu oraz jeden w grupie kontrolnej) nie ukończyło badania ze względów ekonomicznych/niepełnych danych medycznych. Ostatecznie 20 pacjentów w grupie idebenonu i 10 pacjentów w grupie kontrolnej uwzględniono w analizie statystycznej. Badania przeprowadzono w 0, 3 i 6 miesiącu po rozpoczęciu leczenia.

W grupie idebenonu 18 pacjentów rozpoczęło udział w badaniu w ciągu 1 roku od początku choroby, a dwóch między 1 a 2 rokiem od początku utraty ostrości wzroku.

Nie stwierdzono różnic pomiędzy pacjentami odnośnie charakterystyki początkowej (różnic w płci, wieku zachorowania, proporcji typów mutacji LHON, VA, VF, VEP i RNFL najlepszego i najgorszego oka).

Wykazano, że idebenon jest bezpieczny i dobrze tolerowany. Główny punkt końcowy osiągnął istotność statystyczną. W grupie kontrolnej odnotowano podwyższony trend w kierunku pogorszenia ostrości wzroku (1.51 ± 0.71 logMAR vs 1.26 ± 0.69 logMAR, $p > 0,05$). Natomiast w grupie idebenonu odnotowano znamienną poprawę ostrości wzroku po 3 i 6 miesiącach (0.95 ± 0.70 logMAR i 0.78 ± 0.56 logMAR $p < 0,05$) względem wartości początkowej (1.37 ± 0.89 logMAR). Zmiana ostrości widzenia w najgorszym oku, najlepszym oku i wszystkich oczach w 3 i 6 miesiącu osiągnęła istotność statystyczną względem wartości początkowej ($p < 0,01$). Nie odnotowano różnicy znamiennej statystycznie pomiędzy grupami w ocenie średniego odchylenia pola widzenia względem wartości początkowej.

Nie było istotnej różnicy w latencji i grubości RNFL między grupami. Leczenie miało znaczący wpływ na poprawę ostrości wzroku po 6 miesiącach.

Ograniczenia badania: niewielka populacja, brak randomizacji, ryzyko błędu w wyborze pacjentów, chociaż podstawowe dane dotyczące płci, BCVA, grubości VF, VEP i RNFL były dobrze zrównoważone między grupami.

Mashima 2017

Celem badania było wyznaczenie czynników mających wpływ na możliwość wystąpienia poprawy w ostrości wzroku u pacjentów z LHON. Badaniem objęto retrospektywnie 61 Japończyków z LHON z mutacją 11778 po 3 do 5 lat od początku choroby w wieku 23,1 ± 12,1 lat (zakres: 9 - 65 lat). Po roku od zachorowania najniższa ostrość wzroku wynosiła <0,1 we wszystkich oczach pacjentów i była związana z obecnością mroczków centralnych u wszystkich pacjentów. 21 pacjentów otrzymywało 90 mg/dziennie idebenonu, 120 mg/dziennie ryboflawiny, oraz 750 mg/dzień kwasu askorbowego przez 1 rok od początku choroby. 17 pacjentów w późniejszym czasie otrzymywało także podawany miejscowo 0,12% unoproston izopropylowy dziennie do obu oczu. 27 pacjentów nie otrzymywało żadnego leczenia.

U piętnastu (24,6%) z 61 pacjentów nastąpiła poprawa ostrości wzroku do ≥ 0,2. Średni wiek zachorowania 15 pacjentów z poprawą ostrości wzroku wynosił 17,5 ± 7,7 lat, a u pozostałych 46 pacjentów wynosił 25,0 ± 12,8 lat (p = 0,02). Średnia najniższa ostrość wzroku u tych 15 pacjentów wynosiła 0,04, a u pozostałych 0,015 (p < 0,001).

U 50% (15/30) oczu, których najniższa ostrość widzenia wynosiła ≥ 0,04 w ciągu 1 roku od początku choroby ostrość wzroku polepszyła się do ≥ 0,2, podczas gdy u 11% (10/92) oczu, których najniższa ostrość wzroku wynosiła ≤ 0,03, uzyskano wartość ≥ 0,2 (p < 0,001). Nie było istotnych różnic w pozostałych czynnikach klinicznych.

7 z 21 pacjentów, którzy otrzymywało idebenon uzyskało końcową ostrość wzroku ≥ 0.2, podczas gdy u ośmiu z 40 pacjentów nieleczonych końcowa ostrość wzroku wyniosła ≥ 0.2. Nie odnotowano różnic znamiennych statystycznie pomiędzy grupami (p> 0,05).

Wyniki wykazały, że końcowa ostrość wzroku ≥ 0,2 wiązała się z mniej dotkliwym pogorszeniem ostrości wzroku w ciągu 1 roku od zachorowania.

Pemp 2019

Badanie retrospektywne, oceniające możliwe efekty leczenia idebenonem u pacjentów z LHON, gdy leczenie zostało rozpoczęte po ponad 5 latach od zachorowania.

Leczenie doustne idebenonem w dawce 300 mg trzy razy dziennie podawano 7 pacjentom w czasie od 5 do 51 lat po wystąpieniu LHON. Wszyscy pacjenci mieli genetycznie potwierdzone pierwotne mutacje LHON (m11778G>A, m14484T>C i m13051G>A).

Przed leczeniem, ostrość wzroku u pacjentów wynosiła 0,78 ± 0,38 logMAR (zakres od 0,24 do 1,50 logMAR). Podczas pierwszego roku terapii ostrość widzenia poprawiła się istotnie średnio o − 0,20 ± 0,10 logMAR lub 10 ± 5 liter na tablicy ETDRS (p = 0,002; zakres ostrości widzenia od 0,06 do 1,30 logMAR). Siedem z czternastu oczu wykazało poprawę o 2 lub więcej linii. Średnie odchylenie pola widzenia[7] wzrosło z − 8,02 ± 6,11 dB do − 6,48 ± 5,26 dB po 12 miesiącach, ale zmiana ta nie była istotna statystycznie (p = 0,056).

Według autorów, z powodu postępującej utraty funkcji wzroku i osiągania nadir głównie w pierwszym roku LHON, odpowiedź na leczenie w porównaniu z wartościami wyjściowymi ostrości wzroku u pacjentów z ostrym stanem chorobowym mogła być mniej nasilona w pierwszych miesiącach leczenia i nie być bezpośrednio porównywalna z efektami leczenia u pacjentów przewlekle chorych, u których nie przewiduje się dalszego pogorszenia ostrości wzroku.

Poprawa ostrości widzenia u pacjentów z diagnozą LHON powyżej 5 lat obserwowana wkrótce po rozpoczęciu leczenia może nie stanowić przypadkowego spontanicznego powrotu do zdrowia. Według autorów odpowiedź na leczenie w przewlekłym LHON była wynikiem reaktywowanej transdukcji sygnału w przeżywających dysfunkcyjnych komórkach zwojowych siatkówki. Według autorów, również przy innych przewlekłych neuropatiach nerwu wzrokowego, przede wszystkim w jaskrze, po leczeniu może nastąpić odzyskanie funkcji wzroku, co sugeruje, że możliwe jest przywrócenie funkcji uszkodzonym komórkom zwojowym siatkówki, a tym samym poprawa ostrości widzenia.

[7] zaawansowane zmiany w polu widzenia można rozpoznać wtedy, gdy: średnie odchylenie pola widzenia jest mniejsze niż -12 dB, (M. Rękas, Surgical treatment of the advanced glaucoma; Okulistyka weterynaryjna, nr 4/2012 art. 56)

Ograniczenia badania: brak grupy kontrolnej, mała populacja pacjentów, małe zaawansowanie choroby u części pacjentów.

Pemp 2021

Badanie retrospektywne, eksploracyjne mające na celu zbadanie zmian w ostrości widzenia i ich korelację z morfologią wewnętrznej warstwy siatkówki u 23 pacjentów z genetycznie potwierdzonym ostrym i przewlekłym LHON podczas leczenia idebenonem po minimum 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Wszyscy pacjenci mieli LHON (w obu oczach) i żaden z pacjentów nie miał żadnych dodatkowych objawów neurologicznych ani zaburzeń kardiologicznych. W badaniu uczestniczyli pacjenci z potwierdzonymi mutacjami: m.3460G>A, m.11778G>A, m.14484T>C, m.13051G>A, m.13513G>A, m.14495A>G**.**

Wszyscy pacjenci otrzymywali doustnie idebenon w dawce 900 mg na dobę. Pacjenci byli badani co trzy miesiące w trakcie leczenia i w większych odstępach czasu po jego przerwaniu. Leczenie przerywano, jeśli ostrość widzenia i pola widzenia były stabilne przez okres 12 miesięcy bez dalszej znaczącej poprawy.

Zmiana o co najmniej -0,2 logMAR odpowiadająca poprawie o 10 liter na wykresie ETDRS lub zmiana spoza wykresu (off-chart) na wykres została zdef. jako klinicznie istotna poprawa ostrości widzenia (ang.clinically relevant improvement CRI). Z uwagi na to, że funkcja widzenia w LHON zależy od etapu choroby, pacjentów podzielono na trzy grupy według czasu od początku LHON do rozpoczęcia leczenia, w tym ośmiu pacjentów z ostrym stanem (<1 rok), siedmiu pacjentów z wczesną przewlekłą chorobą (1 do 5 lat) oraz ośmiu pacjentów z późną przewlekłą chorobą (>5 lat). Wiek pacjentów, czas obserwacji od rozpoczęcia leczenia i średni czas trwania leczenia były porównywalne między grupami.

Wyjściowa ostrość wzroku była podobna w obu grupach, ale ostrość wzroku ośmiu oczu u pięciu pacjentów z ostrym stanem wykazała wyraźny spadek w pierwszym roku, osiągając minimum (nadir) po 3 do 9 miesiącach.

Średnia ostrość wzroku poprawiła się istotnie u pacjentów ze stanem ostrym leczonych w ciągu 1 roku od zachorowania (-0,52 ± 0,46 logMAR od nadir), u pacjentów wcześnie przewlekłych, którzy rozpoczęli leczenie po 1–5 latach od zachorowania (-0,39 ± 0,27 logMAR od wartości wyjściowej), oraz u chorych w późnej fazie przewlekłej, u których leczenie rozpoczęto po >5 latach (-0,33 ± 0,28 logMAR od wartości wyjściowej, $p < 0,001$ we wszystkich grupach).

Odnotowano znaczącą poprawę średniego odchylenia pola widzenia na ostatniej wizycie w porównaniu z nadir lub wartością wyjściową w grupach pacjentów w ostrej/przewlekłej fazie choroby. Maksymalny przyrost MD podczas całego okresu obserwacji był znamienny we wszystkich grupach (faza ostra choroby: +7,3 ± 5,9 dB, $p = 0,001$; wczesna przewlekła: +2,7 ± 3,4 dB,$p = 0,003$; późna przewlekła: +5,8 ± 4,6 dB, $p < 0,001$).

W opinii autorów trwałe odzyskiwanie wzroku po leczeniu u pacjentów z ostrą i przewlekłą fazą choroby może wskazywać na reaktywowaną transdukcję sygnału w dysfunkcyjnych komórkach zwojowych siatkówki, które przeżyją fazę ostrą choroby.

W opinii autorów stan pacjentów, u których choroba pojawiła się niedawno, może ulec dalszemu pogorszeniu w pierwszych miesiącach leczenia idebenonem. Wydaje się, że u niektórych pacjentów w ostrej fazie choroby idebenon nie jest w stanie ustabilizować progresji dysfunkcji komórek zwojowych siatkówki. Z drugiej strony, niektórzy pacjenci z ostrymi objawami wykazali bardzo dużą poprawę ostrości wzroku po nadir podczas dalszego leczenia (obserwowano to głównie u pacjentów z mutacją 14484T>C). Ponieważ wiadomo, że ten genotyp ma lepsze rokowanie wystąpienia spontanicznej poprawy wzroku w tempie do 58% w ciągu pierwszych lat, nie można jednoznacznie odróżnić efektów leczenia od wystąpienia spontanicznej poprawy ostrości wzroku w grupie pacjentów w ostrej fazie choroby. Podobnie średnią poprawę ostrości wzroku u pacjentów we wczesnej fazie przewlekłej można również przypisać spontanicznemu wyzdrowieniu, które obserwuje się u niektórych pacjentów w ciągu pierwszych 5 lat choroby. Jednak CRI zaobserwowane zarówno w m.11778G>A, jak i u trzech z czterech pacjentów z m.3460G>A z chorobą we wczesnej fazie przewlekłej wskazuje na wyższy wskaźnik powrotu do zdrowia w trakcie leczenia niż wcześniej zgłoszone odsetki spontanicznego wyzdrowienia wynoszące 4–25% w przypadku m.11778G>A i 11–40% w genotypach m.3460G>A. Wydaje się także, że samoistna poprawa w tempie obserwowanym u sześciu z siedmiu pacjentów z późną przewlekłą chorobą jest jeszcze bardziej nieprawdopodobna. Spontaniczne wyzdrowienie w długotrwałym LHON odnotowano dla 9% w m.11778G>A, 0% w m.3460G>A i 19% pacjentów w 14484T>C. Ponadto podobny wzorzec poprawy ostrości wzroku obserwowany u większości przewlekłych pacjentów zaraz po rozpoczęciu leczenia również prawdopodobnie jest efektem terapii a nie samoistnej poprawy.

Ograniczenia badania: niewielka populacja pacjentów, niezrównoważone grupy, różne mutacje, jednakże według autorów poprawa ostrości wzroku podczas leczenia przekroczyła poziom powszechnie akceptowanego progu

istotności klinicznej dla ponad połowy badanych oczu, przez co możliwe efekty treningu lub placebo są raczej mało prawdopodobne.

Yu-Wai-Man 2021

Międzynarodowe, wieloośrodkowe, obserwacyjne, retrospektywne badanie REALITY, obejmujące ocenę ostrości wzroku u 44 pacjentów z LHON w okresie 1 roku od diagnozy na podstawie danych z rejestrów medycznych. Do badania włączono pacjentów z mutacją m.11778G>A ND4, m.3460G>A ND1, m.14484T>C ND6. Pacjentów uwzględniono tylko wtedy, gdy przeszli o najmniej dwie oceny funkcji wzrokowych, wykonane w dowolnym czasie między 1. a 3. rokiem od początku utraty wzroku. Nie przyjęto ograniczeń wiekowych, a pacjenci mogli otrzymywać idebenon lub jakiekolwiek inne leczenie. Czternastu (32%) pacjentów miało mniej niż 18 lat w chwili diagnozy, a 5 (11%) miało mniej niż 12 lat. Średni czas obserwacji wynosił 32,5 miesiąca po wystąpieniu objawów.

Dwudziestu pięciu pacjentów (25/44, 57%) przyjmowało idebenon. Średni łączny czas trwania leczenia wyniósł 55,7 miesiąca. Grupa leczona obejmowała 16/27 (59%) pacjentów ND4, 5/8 (62%) pacjentów ND1 i 4/9 (44%) pacjentów z ND6. Leczenie rozpoczęto w pierwszym roku po wystąpieniu choroby u 21/25 (84%) pacjentów.

W całej kohorcie pacjentów średnia wartość BCVA wyniosła 1,37 (SD: 0,78) logMAR podczas ostatniej wizyty (średnio 32,2 miesiąca).

W ostatnim pomiarze średnia wartość BCVA wyniosła 1,46 logMAR u pacjentów z ND4, 1,52 logMAR u pacjentów pacjentów z ND1 i 0,97 logMAR u pacjentów z ND6. Najgorsze wyniki odnotowano u pacjentów z ND4 w wieku co najmniej 15 lat w momencie diagnozy, średnia BCVA wyniosła 1,55 logMAR z brakiem tendencji do samoistnego powrotu do zdrowia.

U pacjentów ND4 w wieku ≥ 15 w momencie diagnozy leczonych idebenonem (N = 30 oczu) średnia wartość BCVA wyniosła 1,57 (SD: 0,62) logMAR po około 40,5 (SD: 38,0) miesiącach od diagnozy względem wartości wyjściowej.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Raxone

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane idebenonu to biegunka o nasileniu od małego do umiarkowanego (zwykle nie wymagająca przerwania leczenia), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, kaszel i ból pleców.

Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie badań klinicznych, w których idebenon stosowano we wskazaniu innym niż LHON przedstawiono szczegółowo w raporcie AOTMiT nr OT.4351.21.2017.

9.3. Ograniczenia badań i analizy

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa idebenonu (IDB) w leczeniu zaburzeń wzroku osób z dziedziczną neuropatią wzrokową Lebera (LHON) przeprowadzono na podstawie randomizowanego badania klinicznego RHODOS porównującego leczenie za pomocą idebenonu z placebo, obserwacyjnego badania nieinterwencyjnego RHODOS-OFU, w którym podczas jednej wizyty kontrolnej oceniano ostrość wzroku pacjentów uczestniczących wcześniej w badaniu RHODOS, otwartego badania interwencyjnego fazy 4 LEROS (w którym brała udział pacjentka, której charakterystykę przedstawiono w zleceniu MZ), Programu Rozszerzonego Dostępu (SNT-EAP-001), retrospektywnej analizy Natural History Case Record Survey 2015 (EMA/480039/2015) oraz wyników z 8 badań retrospektywnych (w tym cztery z grupą kontrolną). Część informacji pochodzi z raportu AOTMiT nr OT.4351.21.2017.

Dowody naukowe przedstawione w raporcie AOTMiT nr OT.4351.21.2017

Większość odnalezionych badań obejmowała pacjentów z trzema najczęściej występującymi mutacjami: m.11778G>A ND4, m.3460G>A ND1, m.14484T>C ND6, jedynie w badaniu Orssaud 2012 nie podano typów mutacji. W związku z powyższym nie można określić, czy w badaniu Orssaud 2012 uczestniczyli pacjenci z mutacją 14459G>A w genie MT-ND6 (zgodną z charakterystyką pacjentki załączoną do zlecenia MZ).

W badaniu RCT RHODOS w populacji mITT nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramieniem idebenonu a ramieniem placebo w ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego - średniej zmianie w ostrości wzroku w oku lepiej widzącym po 24 tygodniach leczenia w porównaniu do ostrości wzroku w oku gorzej widzącym w ocenie wyjściowej. Różnice dla części drugorzędowych punktów końcowych były istotne statystycznie i klinicznie. Wyniki uzyskane dla analiz post-hoc są zbliżone do wyników badania RHODOS. Z kolei wyniki badań

retrospektywnych wskazują na poprawę ostrości wzroku po zastosowaniu idebenonu zarówno po 6 miesiącach, jak i dłuższym czasie (do 2 lat).

Wszystkie włączone badania prowadzono na niskiej liczebnie próbie oraz z uwzględnieniem pacjentów z różnymi mutacjami i w różnym stopniu zaawansowania choroby. Ponadto część wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pochodzi z badań o niskiej wiarygodności bez grupy kontrolnej (EAP, badania retrospektywne bez grupy kontrolnej). Badanie RCT RHODOS posiadało szereg ograniczeń, m.in. część pacjentów mogła stosować dostępne na rynku suplementy diety oraz niezarejestrowane leki, 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. Należy także zwrócić uwagę na potencjalne czynniki zakłócające, które mogą mieć wpływ na wyniki uzyskane w badaniach, takie jak: naturalna historia choroby, dawka idebenonu, prawdopodobieństwo spontanicznej poprawy w zakresie przywrócenia ostrości wzroku zależnej od mutacji mitochondrialnej oraz potencjalny wpływ różnic pomiędzy pacjentami w ocenie/charakterystyce wyjściowej (np. palenie papierosów, mutacja w genomie mitochondrialnym, czas trwania choroby). Dodatkowo w badaniu RHODOS-OFU zaobserwowano stopniową poprawę w całej analizowanej populacji pacjentów zarówno leczonych idebenonem, jak i otrzymujących placebo w badaniu RHODOS. Należy też zwrócić uwagę na to, że w badaniach stosowano różne definicje uzyskania odpowiedzi na leczenie, przykładowo w badaniu RHODOS była to poprawa o przynajmniej 0,2 logMAR w ostrości widzenia w porównaniu do baseline; w badaniu Mashima 2000 poprawa o przynajmniej 0,3 logMAR w ostrości widzenia w porównaniu do baseline.

Aktualizacja dowodów naukowych przedstawionych w raporcie AOTMiT nr OT.4351.21.2017

Większość odnalezionych badań obejmowała pacjentów z trzema najczęściej występującymi mutacjami: m.11778G>A ND4, m.3460G>A ND1, m.14484T>C ND6 (w badaniu Pemp 2019 dodatkowo wystąpiła mutacja m13051G>A, a w badaniu Pemp 2021 dodatkowo m.13051G>A, m.13513G>A, m.14495A>G). Populacja ITT w badaniu LEROS obejmowała mutacje: G11778A, G3460A lub T14484C, jednocześnie z charakterystyki pacjentki załączonej do zlecenia MZ wynika, że brała ona udział w powyższym badaniu.

Charakterystyka pacjentki dołączona do zlecenia MZ wskazuje, że po terapii idebenonem odzyskała ona ostrość wzroku (*Zgodnie z zaświadczeniem lekarskim porównującym wyniki badań przed leczeniem idebenonem: Vop = 1/50, Vol = 1/50; po leczeniu (10.06.2021): Vop = 1,0 sc, Vol = 1,0 sc,).*

Również wyniki badania LEOS opublikowane przez wytwórcę leku wskazują na skuteczność idebenonu: po 12 miesiącach leczenia u 43,1% pacjentów leczonych idebenonem odnotowano klinicznie istotną korzyść w porównaniu z 20,7% pacjentów z grupy kontrolnej (p=0,002). Klinicznie istotny korzystny efekt leczenia utrzymywał się po 24 miesiącach w porównaniu z grupą nieleczoną (p=0,0297). Pozytywne wyniki zaobserwowano również po 12 miesiącach leczenia u pacjentów rozpoczynających leczenie idebenonem w czasie >1 rok od wystąpienia objawów, w porównaniu z populacją nieleczoną (p=0,0058). Także wyniki analizy post-hoc z 2019 r. dla badania RHODOS (oceniającej skuteczność terapii idebenonem w subpopulacji pacjentów rozpoczynających leczenie w okresie >1 roku od wystąpienia objawów) wskazują na uzyskanie odpowiedzi na leczenie (CRR) u pacjentów off-chart w ocenie wyjściowej (których ostrość wzroku nie pozwała na przeczytanie ani jednej litery na tablicy ETDRS), rozumianej jako poprawę w ostrości wzroku umożliwiającą przeczytanie 5 liter na tablicy ETDRS lub poprawa o 10 liter względem wartości wyjściowej: (p = 0,0596). Również wyniki odnalezionych badań retrospektywnych wskazują na skuteczność idebenonu w poprawie ostrości wzroku.

Ograniczenia powyższych badań są analogiczne jakie podano przy dowodach naukowych przedstawionych w raporcie AOTMiT nr OT.4351.21.2017. Interpretacja otrzymanych wyników jest utrudniona także z uwagi na możliwość wystąpienia samoistnej poprawy ostrości wzroku, zależnej od typu mutacji) (Catarino 2017) a także osiągnięcie nadir (najniższej ostrości wzroku będącej skutkiem choroby) w pierwszym roku choroby, co również ma wpływ na wyniki leczenia (Catarino 2020). Autorzy Catarino 2020 zwracają uwagę na możliwość przejściowego pogorszenia ostrości wzroku do nadir w fazie ostrej choroby (w pierwszym roku od diagnozy) pomimo rozpoczęcia leczenia, a następnie osiągnięcia CRR oraz istotnej poprawy ostrości wzroku, niezależnie od oceny ostrości wzroku w nadir.

Również w publikacji Pemp 2019 podkreślono że z powodu postępującej utraty funkcji wzroku i osiągania nadir głównie w pierwszym roku LHON, odpowiedź na leczenie w porównaniu z wartościami wyjściowymi ostrości wzroku u pacjentów z ostrym stanem chorobowym mogą być mniej nasilona w pierwszych miesiącach leczenia i może nie być bezpośrednio porównywalna z efektami leczenia u pacjentów przewlekle chorych, u których nie przewiduje się dalszego pogorszenia ostrości wzroku. Poprawa ostrości widzenia u pacjentów z diagnozą LHON powyżej 5 lat obserwowana wkrótce po rozpoczęciu leczenia może nie stanowić przypadkowego spontanicznego powrotu do zdrowia. Według autorów odpowiedź na leczenie w przewlekłym LHON była wynikiem reaktywowanej transdukcji sygnału w przeżywających dysfunkcyjnych komórkach

zwojowych siatkówki. Należy zauważyć, że według zaleceń International Consensus Carelli 2017 leczenie idebenonem jest zalecane u pacjentów w stanach podostrych i z dynamicznym rozwojem choroby. W celu oceny odpowiedzi na leczenie powinno być kontynuowane u tych pacjentów przynajmniej jeden rok lub do uzyskania stanu plateau dla poprawy stanu pacjenta (silny konsensus).

Podsumowując, aktualizacja dowodów przedstawionych w raporcie AOTMiT nr OT.4351.21.2017 dostarcza więcej dowodów na skuteczność idebenonu w leczeniu pacjentów z LHON, zarówno w przypadku pacjentów rozpoczynających leczenie w okresie do roku od wystąpienia objawów, jak i w przewlekłej fazie choroby. Jednocześnie są to badania retrospektywne, obejmujące niewielkie populacje pacjentów. Z drugiej strony nie opublikowano oficjalnych wyników z badań LEROS i PAROS, wymaganych przez EMA w ramach szczególnego zobowiązania wynikającego z warunkowego dopuszczenia do obrotu (podmiot odpowiedzialny został zobowiązany do przedłożenia raportu końcowego z badania LEROS do dnia 31 sierpnia 2021).

10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Jak wynika z informacji przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia, w 2020 roku i w okresie styczeń – czerwiec 2021 r. nie wydano żadnej zgody na refundację produktu leczniczego Raxone sprowadzanego w ramach importu docelowego.

10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Na podstawie danych udostępnionych przez MZ oraz zapisów ustawy o refundacji określono koszt, jaki ponosiłby płatnik publiczny za każde opakowanie produktu Raxone zrefundowane w procedurze importu docelowego. Przy uwzględnieniu zawartości opakowania oraz dawkowania określonego w Charakterystyce Produktu Leczniczego (rozdz. 4.1 opracowania) przyjęto, że jedno opakowanie zapewnia ilość leku na 30 dni terapii. Koszt jednego opakowania z perspektywy płatnika wynosi ok. 20 942 PLN. Wszystkie kwoty przytoczone poniżej są kwotami brutto.

Tabela 15. Koszt jednego opakowania produktu Raxone (30 dni terapii)

	CHB[8] [PLN]	CD [PLN]	PO	Koszt dla pacjenta [PLN]	Koszt dla płatnika publicznego [PLN]
Raxone idbenon 150 mg, 180 tabl. powl.	**20 658,39**	**20 945,12**	**ryczałt**	**3,20**	**20 941,92**
Źródło	Ministerstwo Zdrowia	Obliczenia na podstawie ustawy o refundacji: art. 7 ust. 4 i ust. 7	Ustawa o refundacji: art. 39 ust. 1	Ustawa o refundacji: art. 6 ust. 1	Ustawa o refundacji: art. 6 ust. 1, art. 15 ust. 9

CD – cena detaliczna; **CHB** – cena hurtowa brutto; **PO** – poziom odpłatności

W kolejnej tabeli przedstawiono szacunkowe wydatki ponoszone przez płatnika w przypadku wydania zgody na finansowanie leku Raxone w ramach importu docelowego. Koszt 6-miesięcznego (zgodnego z ChPL) leczenia jednego pacjenta to ok. 125 652 PLN. Przy założeniu, że populacja docelowa może wynieść 30 osób (stanowisko prof. Lubińskiego, oszacowania w AWA OT.4351.21.2017) wydatki płatnika wyniosą blisko 3,8 mln PLN.

Tabela 16. Szacunkowy wpływ na budżet płatnika publicznego

Wariant obliczeń	Populacja docelowa	Koszt dla płatnika – 1 pacjent przez 1 miesiąc [PLN]	Długość kuracji	Całkowity koszt dla płatnika [PLN]
1 pacjent (zlecenie MZ)	1 osoba	20 942	6 mies.	**125 652**
Szacunkowa wielkość populacji (prof. Lubiński, AWA OT.4351.21.2017)	30 osób			**3 769 546**

W powyższych obliczeniach przyjęto długość kuracji równą 6 miesięcy, co odpowiada treści ChPL Raxone i opinii Konsultanta Wojewódzkiego. Zgodność dwóch źródeł pozwoliła przyjąć tę wielkość jako podstawową. Niemniej jednak uwzględnienie najdłuższego czasu leczenia wskazanego przez prof. Rękasa, tj. 24 miesięcy, powoduje

[8] Szacunkowa cena brutto zawierająca marżę hurtową podana przez MZ to 4 543,60 EUR. Do przeliczenia ceny wykorzystano średni kurs EUR:PLN z dnia 09.07.2021 r. dostępny na stronie Narodowego Banku Polskiego (1 EUR = 4,5467 PLN).
Źródło: Tabela nr 131/A/NBP/2021 (https://www.nbp.pl/home.aspx?navid=archa&c=/ascx/tabarch.ascx&n=a131z210709; dostęp: 09.07.2021 r.)

czterokrotny wzrost wydatków płatnika, co przy założeniu liczebności populacji wynoszącej 30 osób daje 15,1 mln PLN.

Głównymi ograniczeniami powyższych oszacowań są niepewność w zakresie czasu trwania leczenia oraz niepewność co do liczby pacjentów, którzy będą stosować Raxone, jeśli będzie finansowany w ramach importu docelowego. Dane zawarte w Analizie weryfikacyjnej dla leku Raxone stosowanym w leczeniu LHON (OT.4351.21.2017) są bliskie oszacowaniom prof. Lubińskiego i dlatego zostały uwzględnione w przedstawionych wyżej obliczeniach (w obliczeniach pominięto oszacowania drugiego ekspertów, oparte bezpośrednio na danych epidemiologicznych i w związku z tym zdaniem analityków znacznie zawyżone). Należy jednak zwrócić uwagę, że w rzeczywistości populacja docelowa może być dodatkowo ograniczona z uwagi na konieczność składania wniosków o import docelowy. Sugerują to dane MZ, zgodnie z którymi od początku 2020 r. wpłynęły jedynie 3 takie wnioski. Dodatkowym czynnikiem zawężającym populację docelową może być ograniczenie stosowania idebenonu do pacjentów, u których objawy neuropatii Lebera występują krócej niż rok, co jest zalecane przez wytyczne kliniczne.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 23.06.2021 r., znak PLD.46434.7413.2019.4.AB (data wpływu do AOTMiT: 24.06.2021 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego:

- Raxone, idebenon, tabletki 150 mg

we wskazaniu: dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera (kontynuacja leczenia dla indywidualnego pacjenta). Do zlecenia załączono historię choroby pacjenta, a w dodatkowym piśmie MZ (PLD.46434.7413.2019.6.AB) przekazano dane refundacji w ramach importu docelowego produktu leczniczego Raxone (idebenon) za lata 2020 i 2021. W dniu 8.07.2021 r. Agencja wystosowała do MZ pismo znak OT.4211.24.2021.AKP.8 z zapytaniem o aktualność zlecenia w obliczu zachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 39 ust. 3e pkt 2 ustawy o refundacji oraz z prośbą o potwierdzenie brzmienia wskazania. W odpowiedzi nadesłanej 9.07.2021 r. Ministerstwo Zdrowia poinformowało o podtrzymaniu zlecenia (pismo znak PLD. 46434.7413.2019.8.AB). Jednocześnie zmodyfikowano brzmienie wskazania na: dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera.

Problem zdrowotny

Dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera (LHON) jest rzadką chorobą wywołaną mutacjami w obrębie mitochondrialnego DNA. Za ok. 95% przypadków LHON odpowiada jedna z trzech poniższych mutacji mDNA: 3460G > A, 11778G > A lub 14484T > C. W przebiegu choroby dochodzi do ostrej lub podostrej, bezbolesnej utraty widzenia centralnego, początkowo w jednym, a później (w ciągu tygodni lub miesięcy) w drugim oku. (...) Obserwuje się centralne lub centrocekalne ubytki w polu widzenia, zaburzenia widzenia barwnego w osi czerwono-zielonej oraz zmniejszenie wrażliwości na kontrast. Zwykle początkowo zostaje zajęte jedno oko (do uszkodzenia drugiego dochodzi średnio po 2 6 miesiącach), lecz w 25% przypadków choroba rozpoczyna się obuocznie. Niekiedy objawom okulistycznym towarzyszą patologie kostno-stawowe, kardiologiczne (arytmia) lub neurologiczne, takie jak: neuropatia, dystonia, dyzartria bądź miopatia. Współistnienie zmian pozaokulistycznych określa się jako chorobę Leber-plus.

Diagnostyka neuropatii Lebera jest trudna. Część przypadków pozostaje niezdiagnozowana i opisana jako zanik nerwu wzrokowego o nieznanej przyczynie. Zgodnie z opinią polskich ekspertów medycznych średni czas od wystąpienia objawów do diagnozy LHON w Polsce wynosi około 1 roku.

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. Możliwość wystąpienia spontanicznej poprawy jakości widzenia/przywrócenia ostrości wzroku zależy od typu mutacji, dla m. m.11778G>A dotyczy 4%-23%, m.14484T>C - 37%-71%, m.3460G>A - 15%-25%.

Dziedziczna neuropatia wzrokowa Lebera jest rzadką jednostką chorobową, której minimalną chorobowość szacuje się na 1:10 000, ale badania epidemiologiczne w poszczególnych rejonach wykazały duże zróżnicowanie zapadalności: w północnej części Wielkiej Brytanii – 1:31 000, a w Finlandii – 1:50 000. Dziedziczna neuropatia wzrokowa Lebera ujawnia się głównie u mężczyzn w wieku 20–30 lat, chociaż może wystąpić też u młodszych i starszych, powyżej 70. r.ż., a także u kobiet w każdym wieku. Nie odnaleziono wskaźników epidemiologicznych dotyczących zachorowalności, chorobowości, umieralności oraz śmiertelności pacjentów z LHON w Polsce.

Brak leczenia specyficznego powoduje, że rokowanie dotyczące widzenia nie jest korzystne. Podejmuje się próby stosowania terapii wspomagającej kwasem foliowym lub kombinacją witamin B. Trwają badania kliniczne nad terapią genową u pacjentów z LHON. Pierwsze wyniki wykazały poprawę ostrości wzroku po zastosowaniu preparatu Lumevoq u chorych z punktową mutacją 11778G>A w mitochondrialnym genie ND4. Mutacja ta odpowiada za 75% przypadków choroby. W październiku 2020 roku firma Gen-Sight złożyła wniosek o dopuszczenie preparatu Lumevoq do obrotu w Unii Europejskiej. Wniosek jest obecnie procedowany.

Rekomendacje kliniczne i technologie alternatywne

Według International Consensus Carelli 2017 terapia idebenonem powinna być rozpoczęta najszybciej jak to możliwe u pacjentów z objawami choroby występującymi krócej niż rok. Leczenie idebenonem jest zalecane u pacjentów w stanach podostrych i z dynamicznym rozwojem choroby. W celu oceny odpowiedzi na leczenie

powinno być kontynuowane u tych pacjentów przynajmniej jeden rok lub do uzyskania stanu plateau dla poprawy stanu pacjenta. Po potwierdzeniu korzyści klinicznych, po wystąpieniu plateau leczenie powinno być kontynuowane przez jeden rok.

Wytyczne MDPI Gruosso 2020 dotyczące bezpieczeństwa terapii w chorobach mitochondrialnych rekomendują idebenon jako lek bezpieczny.

Odnalezione wytyczne są spójne z wytycznymi przedstawionymi w raporcie OT.4351.21.2017. W raporcie z 2017 r. opisano skróconą wersję wytycznych International Consensus Carelli 2017, dostępną wówczas jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego Carelli 2016. Zalecenia pochodzące z wersji wytycznych przedstawionych w abstrakcie konferencyjnym nie uległy zmianie w publikacji pełnotekstowej Carelli 2017. Ponadto w raporcie OT.4351.21.2017 uwzględniono wytyczne Newcastle 2012, które przywoływały wyniki badania RHODOS pochodzące z publikacji Klopstock 2011, wskazujące 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. W momencie powstawania wytycznych Newcastle 2012 Ophthalmology Guidelines idedenon nie był zarejestrowany przez EMA w leczeniu dziedzicznej neuropatii nerwów wzrokowych Lebera (LHON).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r. obecnie brak jest refundowanych technologii medycznych w ocenianym wskazaniu.

Według opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie okulistyki, prof. M. Rękasa, równolegle z przyjmowaniem idebenonu stosuje się profilaktykę, brak aktywnego leczenia, rehabilitację wzrokową, leki antyapoptotyczne. Terapia genowa jest nierefundowana i dotyczy tylko niewielkiej grupy pacjentów, z odpowiednią mutacją. Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki, prof. W. Lubiński wskazał, że: *Brak ogólnie dostępnych opcji leczenia. Terapia genowa w trakcie badań.*

W związku z powyższym zdecydowano się uznać, że produkt leczniczy Raxone nie ma w Polsce refundowanych komparatorów w ocenianym wskazaniu. Jedyną opcją terapeutyczną dla pacjentów pozostaje leczenie objawowe. Zatem za komparator dla idebenonu należy uznać brak aktywnego leczenia.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono cztery rekomendacje opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie OT.4351.21.2017: brytyjską NICE 2019, irlandzką rekomendację NCPE 2018, niemiecką G-BA 2019 oraz holenderską rekomendację Zorginstituut 2017. Ponadto zdecydowano się przedstawić szwedzką rekomendację TLV 2016, nieuwzględnioną w raporcie OT.4351.21.2017.

Należy zwrócić uwagę, że spośród odnalezionych rekomendacji jedynie holenderska rekomendacja Zorginstituut 2017 jest pozytywną rekomendacją bezwarunkową. Podkreśla się w niej brak refundowanych alternatywnych opcji terapeutycznych dla pacjentów z dziedziczną neuropatią nerwów wzrokowych Lebera. Szwedzka rekomendacja TLV 2016 jest rekomendacją pozytywną warunkową, wynikającą z zawarcia z podmiotem odpowiedzialnym porozumienia cenowego i wprowadzenia RSS. Również walijska rekomendacja AWMSG 2021 jest pozytywna pod warunkiem odpowiedniej ceny leku (w ramach WPAS). W niemieckiej rekomendacji G-BA 2019 przedłużono do 1 kwietnia 2022 r. decyzję z 2016 r. o istnieniu udowodnionej dodatkowej korzyści, niemożliwej do określenia ilościowego, oczekując na dodatkowe wyniki badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa idebenonu. Po tym czasie planowana jest ponowna ocena. W irlandzkiej rekomendacji NCPE nie rekomenduje się idebenonu dopóki nie zostanie zwiększona efektywność kosztowa względem istniejących opcji terapeutycznych, podkreślając brak wystarczających dowodów na skuteczność leczenia idebenonem. W związku z tym wysoki koszt terapii w porównaniu z innymi opcjami terapeutycznymi nie znajduje uzasadnienia. Według brytyjskiej rekomendacji NICE 2019, będącej rekomendacją tymczasową *(policy statements)* do stosowania do momentu opublikowania przez NICE formalnej oceny, tj. *NICE Technology Appraisal Guideline*, brak jest wystarczających dowodów naukowych uzasadniających zapewnienie dostępności leczenia idebenonem w ramach NHS.

Podobne argumenty przedstawiano w wytycznych refundacyjnych uwzględnionych w raporcie OT.4351.21.2017. W szkockiej rekomendacji SMC 2017 (pozytywnej z ograniczeniami) zwracano uwagę na brak innych opcji leczenia dla pacjentów z LHON przy szybko postępującej chorobie. W negatywnej francuskiej rekomendacji HAS 2016 podkreślono natomiast niewykazanie dodatkowej korzyści terapii idebenonem, a dowody naukowe uznano za niewystarczające. W raporcie OT.4351.21.2017 przedstawiono też wspomniany wyżej wynik oceny G-BA 2016 i informację o ówczesnym braku rekomendowania idebenonu przez AWMSG, wynikającym z braku rekomendacji NICE dla przedmiotowej technologii, w związku z niezłożeniem przez podmiot odpowiedzialny odpowiedniego wniosku. Obecnie rekomendacja AWMSG jest warunkowo pozytywna, co przedstawiono wyżej.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa idebenonu w leczeniu zaburzeń wzroku osób z dziedziczną neuropatią wzrokową Lebera (LHON) przeprowadzono na podstawie randomizowanego badania klinicznego RHODOS, w którym porównano idebenon z placebo, obserwacyjnego badania nieinterwencyjnego RHODOS-OFU, w którym podczas jednej wizyty kontrolnej oceniano ostrość wzroku pacjentów uczestniczących w badaniu RHODOS, otwartego badania interwencyjnego fazy 4 LEROS (w którym brała udział pacjentka, której charakterystykę przedstawiono w zleceniu MZ), Programu Rozszerzonego Dostępu (SNT-EAP-001), retrospektywnej analizy Natural History Case Record Survey 2015 (EMA/480039/2015) oraz wyników 8 badań retrospektywnych (w tym cztery z grupą kontrolną – placebo)). Część informacji pochodzi z raportu AOTMiT nr OT.4351.21.2017.

Dowody naukowe przedstawione w raporcie AOTMiT nr OT.4351.21.2017

Większość odnalezionych badań obejmowała pacjentów z trzema najczęściej występującymi mutacjami: m.11778G>A ND4, m.3460G>A ND1, m.14484T>C ND6, jedynie w badaniu Orssaud 2012 nie podano typów mutacji. W związku z powyższym nie można określić, czy w badaniu Orssaud 2012 uczestniczyli pacjenci z mutacją 14459G>A w genie MT-ND6 (zgodną z charakterystyką pacjentki załączoną do zlecenia MZ).

W badaniu RHODOS w analizie mITT nie odnotowano istotnych statystycznie i klinicznie różnic w ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego – najlepsze przywrócenie ostrości wzroku (MD=-0,064, p=0,291, +3 litery). Brak istotnych statystycznie różnic wykazano również w odniesieniu do najlepszej ostrości wzroku oraz ostrości wzroku 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 ostrości wzroku jak i najlepszej ostrości wzroku, ostrości wzroku w oku lepiej widzącym oraz zmiany ostrości wzroku w każdym oku. Również proporcja chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, była istotnie statystycznie wyższa w grupie idebenonu w porównaniu do placebo. 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.

Jednocześnie na podstawie analiz post-hoc można stwierdzić, że dla subpopulacji pacjentów zdiagnozowanych w okresie do 1 roku przed włączeniem do badania spodziewana jest duża efektywność leczenia idebenonem ze względu na doniesienia świadczące o korzyści ze stosowania leku w krótkim okresie od wystąpienia pierwszych objawów choroby.

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 pierwszorzędowego punktu końcowego (tj. najlepsza ostrość wzroku ocenia po 132 tygodniach leczenia) były istotne statystycznie na korzyść idebenonu w porównu 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).

Wyniki badań retrospektywnych wskazują na poprawę ostrości wzroku po zastosowaniu idebenonu zarówno po 6 miesiącach, jak i dłuższym czasie leczenia (do 2 lat), zarówno u pacjentów w ostrej, wczesnej fazie choroby (do roku od diagnozy) jak i przewlekłej.

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.

Wszystkie włączone badania prowadzono na niskiej liczebnie próbie oraz z uwzględnieniem pacjentów z różnymi mutacjami i w różnym stopniu zaawansowania choroby. Ponadto część wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pochodzi z badań o niskiej wiarygodności bez grupy kontrolnej (EAP, badania retrospektywne bez grupy kontrolnej). Badanie RCT RHODOS posiadało szereg ograniczeń, m.in. część pacjentów mogła stosować dostępne na rynku suplementy diety oraz niezarejestrowane leki, 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. Należy także zwrócić uwagę na potencjalne czynniki zakłócające, które mogą mieć wpływ na wyniki uzyskane w badaniach, takie jak: naturalna historia choroby, dawka idebenonu, prawdopodobieństwo spontanicznej poprawy w zakresie przywrócenia ostrości wzroku zależnej od mutacji mitochondrialnej oraz potencjalny wpływ różnic pomiędzy pacjentami w ocenie/charakterystyce wyjściowej (np. palenie papierosów, mutacja w genomie mitochondrialnym, czas trwania choroby). Dodatkowo w badaniu RHODOS-OFU zaobserwowano stopniową poprawę w całej analizowanej populacji pacjentów zarówno leczonych idebenonem, jak i otrzymujących placebo w badaniu RHODOS. Należy też zwrócić uwagę na to, że w badaniach stosowano różne definicje uzyskania odpowiedzi na leczenie, przykładowo w badaniu RHODOS była to poprawa o przynajmniej 0,2 logMAR w ostrości widzenia w porównaniu do baseline; w badaniu Mashima 2000 poprawa o przynajmniej 0,3 logMAR w ostrości widzenia w porównaniu do baseline.

Aktualizacja dowodów naukowych przedstawionych w raporcie AOTMiT nr OT.4351.21.2017

Większość odnalezionych badań obejmowała pacjentów z trzema najczęściej występującymi mutacjami: m.11778G>A ND4, m.3460G>A ND1, m.14484T>C ND6 (w badaniu Pemp 2019 dodatkowo wystąpiła mutacja m13051G>A, a w badaniu Pemp 2021 dodatkowo m.13051G>A, m.13513G>A, m.14495A>G). Populacja ITT w badaniu LEROS obejmowała mutacje: G11778A, G3460A lub T14484C, jednocześnie z charakterystyki pacjentki załączonej do zlecenia MZ wynika, że brała ona udział w powyższym badaniu.

Charakterystyka pacjentki dołączona do zlecenia MZ wskazuje, że po terapii idebenonem odzyskała ona ostrość wzroku (*Zgodnie z zaświadczeniem lekarskim porównującym wyniki badań przed leczeniem idebenonem: Vop = 1/50, Vol = 1/50; po leczeniu (10.06.2021): Vop = 1,0 sc, Vol = 1,0 sc,).*

Również wyniki badania LEOS opublikowane przez wytwórcę leku wskazują na skuteczność idebenonu: po 12 miesiącach leczenia u 43,1% pacjentów leczonych idebenonem odnotowano klinicznie istotną korzyść w porównaniu z 20,7% pacjentów z grupy kontrolnej (p=0,002). Klinicznie istotny korzystny efekt leczenia utrzymywał się po 24 miesiącach w porównaniu z grupą nieleczoną (p=0,0297). Pozytywne wyniki zaobserwowano również po 12 miesiącach leczenia u pacjentów rozpoczynających leczenie idebenonem w czasie >1 rok od wystąpienia objawów, w porównaniu z populacją nieleczoną (p=0,0058). Także wyniki analizy post-hoc z 2019 r. dla badania RHODOS (oceniającej skuteczność terapii idebenonem w subpopulacji pacjentów rozpoczynających leczenie w okresie >1 roku od wystąpienia objawów) wskazują na uzyskanie odpowiedzi na leczenie (CRR) u pacjentów off-chart w ocenie wyjściowej (których ostrość wzroku nie pozwała na przeczytanie ani jednej litery na tablicy ETDRS), rozumianej jako poprawę w ostrości wzroku umożliwiającą przeczytanie 5 liter na tablicy ETDRS lub poprawa o 10 liter względem wartości wyjściowej: (p = 0,0596). Również wyniki odnalezionych badań retrospektywnych wskazują na skuteczność idebenonu w poprawie ostrości wzroku.

Ograniczenia powyższych badań są analogiczne jakie podano przy dowodach naukowych przedstawionych w raporcie AOTMiT nr OT.4351.21.2017. Interpretacja otrzymanych wyników jest utrudniona także z uwagi na możliwość wystąpienia samoistnej poprawy ostrości wzroku, zależnej od typu mutacji (Catarino 2017) a także osiągnięcie nadir (najniższej ostrości wzroku będącej skutkiem choroby) w pierwszym roku choroby, co również ma wpływ na wyniki leczenia (Catarino 2020). Autorzy Catarino 2020 zwracają uwagę na możliwość przejściowego pogorszenia ostrości wzroku do nadir w fazie ostrej choroby (w pierwszym roku od diagnozy) pomimo rozpoczęcia leczenia, a następnie osiągnięcia CRR oraz istotnej poprawy ostrości wzroku, niezależnie od oceny ostrości wzroku w nadir.

Również w publikacji Pemp 2019 podkreślono że z powodu postępującej utraty funkcji wzroku i osiągania nadir głównie w pierwszym roku LHON, odpowiedź na leczenie w porównaniu z wartościami wyjściowymi ostrości wzroku u pacjentów z ostrym stanem chorobowym mogą być mniej nasilona w pierwszych miesiącach leczenia i może nie być bezpośrednio porównywalna z efektami leczenia u pacjentów przewlekle chorych, u których

nie przewiduje się dalszego pogorszenia ostrości wzroku. Poprawa ostrości widzenia u pacjentów z diagnozą LHON powyżej 5 lat obserwowana wkrótce po rozpoczęciu leczenia może nie stanowić przypadkowego spontanicznego powrotu do zdrowia. Według autorów odpowiedź na leczenie w przewlekłym LHON była wynikiem reaktywowanej transdukcji sygnału w przeżywających dysfunkcyjnych komórkach zwojowych siatkówki. Należy zauważyć, że według zaleceń International Consensus Carelli 2017 leczenie idebenonem jest zalecane u pacjentów w stanach podostrych i z dynamicznym rozwojem choroby. W celu oceny odpowiedzi na leczenie powinno być kontynuowane u tych pacjentów przynajmniej jeden rok lub do uzyskania stanu plateau dla poprawy stanu pacjenta (silny konsensus).

Podsumowując, aktualizacja dowodów przedstawionych w raporcie AOTMiT nr OT.4351.21.2017 dostarcza więcej dowodów na skuteczność idebenonu w leczeniu pacjentów z LHON, zarówno w przypadku pacjentów rozpoczynających leczenie w okresie do roku od wystąpienia objawów, jak i w przewlekłej fazie choroby. Jednocześnie są to badania retrospektywne, obejmujące niewielkie populacje pacjentów. Z drugiej strony nie opublikowano oficjalnych wyników z badań LEROS i PAROS, wymaganych przez EMA w ramach szczególnego zobowiązania wynikającego z warunkowego dopuszczenia do obrotu (podmiot odpowiedzialny został zobowiązany do przedłożenia raportu końcowego z badania LEROS do dnia 31 sierpnia 2021 r.).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Koszt jednego opakowania z perspektywy płatnika wynosi ok. 20 942 PLN brutto (jedno opakowanie zapewnia ilość leku na 30 dni terapii przy założeniu dawkowania określonego w Charakterystyce Produktu Leczniczego). W przypadku wydania zgody na finansowanie leku Raxone w ramach importu docelowego, koszt 6-miesięcznego leczenia jednego pacjenta to ok. 125 652 PLN brutto. Po uwzględnieniu założeń dotyczących populacji docelowej, zgodnych z opinią prof. Wojciecha Lubińskiego, Konsulta Wojewódzkiego w dziedzinie okulistyki (30 pacjentów), wydatki płatnika wynoszą ok. 3,8 mln PLN dla 6-miesięcznej terapii.

Głównymi ograniczeniami powyższych oszacowań są niepewność w zakresie czasu trwania leczenia oraz niepewność co do liczby pacjentów, którzy będą stosować Raxone, jeśli będzie finansowany w ramach importu docelowego. Dane zawarte w Analizie weryfikacyjnej dla leku Raxone stosowanym w leczeniu LHON (OT.4351.21.2017) są bliskie oszacowaniom prof. Lubińskiego i dlatego zostały uwzględnione w przedstawionych wyżej obliczeniach. Należy jednak zwrócić uwagę, że w rzeczywistości populacja docelowa może być dodatkowo ograniczona z uwagi na konieczność składania wniosków o import docelowy. Sugerują to dane MZ, zgodnie z którymi od początku 2020 r. wpłynęły jedynie 3 takie wnioski. Dodatkowym czynnikiem zawężającym populację docelową może być ograniczenie stosowania idebenonu do pacjentów, u których objawy neuropatii Lebera występują krócej niż rok, co jest zalecane przez wytyczne kliniczne.

Opinie ekspertów

Otrzymane opinie eksperckie nie są jednoznaczne, płk. prof. dr hab. n. med. Marek Rękas (Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki) wskazuje, że *idebenon stanowi w chwili obecnej jedyną skuteczną opcję terapeutyczną stosowaną w leczeniu LHON* ale jednocześnie zwraca uwagę na *duży koszt leczenia przy niepewnym rokowaniu: w konkretnym przypadku uzyskano bardzo dużą poprawę do pełnej ostrości wzroku - czyli całkowite wyleczenie. Wynik tego typu może wynikać z samoistnej poprawy stanu opisywanej w literaturze w tej jednostce chorobowej, a nie jest rezultatem stosowania leku. Tak spektakularny efekt powinien podlegać weryfikacji w niezależnym ośrodku klinicznym*. Według płk. prof. dr hab. n. med. Marka Rękasa *średni czas po rozpoczęciu terapii konieczny do oceny jej wyniku powinien wynosić około 6-12 miesięcy. W przypadku braku skuteczności leczenie powinno być przerwane, jeżeli stwierdzona jest poprawa leczenie należy kontynuować do 24 miesięcy.*

Również prof. dr hab. n. med. Wojciech Lubiński (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki) wskazuje, że idebenon to *jedyna skuteczna metoda zahamowania destrukcji komórek zwojowych siatkówki lub poprawiająca istniejące dysfunkcje komórek zwojowych* ale jednocześnie *w każdej z możliwych mutacji mitochondrialnych DNA istnieje możliwość samoistnej poprawy funkcji oczu*. *Brak przekonywujących długotrwałych dowodów na dużej grupie pacjentów o skuteczności idebenonu w leczeniu LHON.* Według prof. dr hab. n. med. Wojciecha Lubińskiego średni czas stosowania leku Raxone w ocenianym wskazaniu to 6 miesięcy.

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Carelli 2011	V. Carelli et al., Idebenone treatment in Leber's hereditary optic neuropathy. Brain, Volume 134, Issue 9, September 2011, Page e188. https://academic.oup.com/brain/article/134/9/e188/414752
Catarino 2020	C. B. Catarino et al., Real-World Clinical Experience With Idebenone in the Treatment of Leber Hereditary Optic Neuropathy; J Neuro-Ophthalmol 2020; 40: 558-565; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7657145/
EMA 2013 **EMA 2015**	Assessment report Raxone EMA/191284/2013 https://www.ema.europa.eu/en/documents/withdrawal-report/withdrawal-assessment-report-raxone_en.pdf Assessment report Raxone EMA/480039/2015 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/raxone-epar-public-assessment-report_en.pdf
EAP	G. Metz et al., 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] https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2271886
Klopstock 2011	T. Klopstock, T. et al., A randomized placebo-controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. Brain. 2011 Sep;134:2677-2686; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3170530/
Klopstock 2019	Klopstock, T. et al., Responder analysis of chronic Leber's hereditary optic neuropathy (LHON) patients to idebenone in a placebo controlled, randomized clinical trial (RHODOS). In Proceedings of the 14th EUNOS Congress, Neuro-Ophthalmology, Porto, Portugal, 16–19 June 2019; Volume 43 (Suppl. 1), p. 89. https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/01658107.2019.1608780
LEROS	Santhera Pharmaceuticals Holding AG; Santhera Announces Phase 4 LEROS Trial with Raxone® Met Primary Endpoint in Patients with Leber's Hereditary Optic Neuropathy June 23, 2021; https://www.santhera.com/assets/files/press-releases/2021-06-23_LerosResults_e_final.pdf https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02774005
Mashima 2000	Y. Mashima et al., Do idebenone and vitamin therapy shorten the time to achieve visual recovery in Leber hereditary optic neuropathy? J Neuroophthalmol. 2000;20:166-170. https://collections.l b.utah.edu/dl_files/ac/16/ac16adaee77c11424567cde3ff68b728d2bc9ea5.pdf
Mashima 2017	Y. Mashima et al., Visual prognosis better in eyes with less severe reduction of visual acuity one year after onset of Leber hereditary optic neuropathy caused by the 11,778 mutation; BMC Ophthalmology (2017) 17:192; https://bmcophthalmol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12886-017-0583-3
Orssaud 2012	C. Orssaud et al., Visual function improvement after idebenone therapy in Leber hereditary optic neuropathy. Acta Ophthalmologica, 90: 0. doi: 10.1111/j.1755-3768.2012.T137.x Orssaud, C., M. Robert, and O. Roche. 2012. Visual function after idebenone therapy discontinuation in leber hereditary optic neuropathy. Neuro-Ophthalmology 36:10.
PAROS	NCT02771379 https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02771379
Pemp 2019	B. Pemp et al., Visual function in chronic Leber's hereditary optic neuropathy during idebenone treatment initiated 5 to 50 years after onset; Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2752 (2019) 257:2751–2757; https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31482278/
Pemp 2021	B. Pemp et al., Changes in Visual Function and Correlations with Inner Retinal Structure in Acute and Chronic Leber's Hereditary Optic Neuropathy Patients after Treatment with Idebenone; J. Clin. Med. 2021, 10, 151. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7795141/
RHODOS-OFU	Klopstock, T et al. "Persistence of the treatment effect of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy." Brain : a journal of neurology vol. 136,Pt 2 (2013): e230. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3572931/
You Wai Man 2021	P. Yu-Wai-Man et al., Natural history of patients with Leber hereditary optic neuropathy—results from the REALITY study; Eye (2021); https://www.nature.com/articles/s41433-021-01535-9#Sec1
Zhao 2020	X. Zhao et al., Therapeutic Effects of Idebenone on Leber Hereditary Optic Neuropathy Curr Eye Res 2020 Oct;45 (10):1315-1323; https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32111141/
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
AWMSG 2021	https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/idebenone-raxone/
G-BA 2019	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/192/#beschluesse
HAS 2016	https://www.has-sante.fr/jcms/c_2621695/en/raxone-idebenone-ophthalmic-medicinal-product

International Consensus Carelli 2017	Carelli V, et al. International Consensus Statement on the Clinical and Therapeutic Management of Leber Hereditary Optic Neuropathy. J Neuroophthalmol. 2017 Dec;37(4):371-381. doi: 10.1097/WNO.0000000000000570. PMID: 28991104. https://journals.lww.com/jneuro-ophthalmology/Fulltext/2017/12000/International_Consensus_Statement_on_the_Clinical.5.aspx
MDPI Gruosso 2020	Gruosso F et al. Therapeutical Management and Drug Safety in Mitochondrial Diseases-Update 2020. J Clin Med 2020 Dec 29;10(1):94. doi: 10.3390/jcm10010094. https://www.mdpi.covm/2077-0383/10/1/94
NCPE 2018	http://www.ncpe.ie/drugs/idebenone-raxone/
NICE 2019	Clinical Commissioning Policy: Idebenone for treating people over 12 years of age with Leber's Hereditary Optic Neuropathy. NHS England Reference: 200401P. Prepared by the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Commissioning Support Programme. 2019 https://www.england.nhs.uk/publication/idebenone-for-treating-people-over-12-years-of-age-with-lebers-hereditary-optic-neuropathy/
SMC 2017	https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/idebenone-raxone-fullsubmission-122617/
Zorginstituut 2017	https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2017/10/20/gvs-advies-idebenon-raxone-bij-verminderd-gezichtsvermogen-bij-adolescente-en-volwassen-patienten-met-opticusneuropathie-van-leber-lhon
Pozostałe publikacje	
Anuszkiewicz 2021	Anuszkiewicz K. i in., Dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera — opis przypadku i przegląd literatury, Polski Przegląd Neurologiczny 2021; 17 (1), 36–40 https://journals.viamedica.pl/polski_przeglad_neurologiczny/article/view/74987 (dostęp: 12.07.2021 r.)
Catarino 2017	C. B. Catarino et al., Use of Idebenone for the Treatment of Leber's Hereditary Optic Neuropathy: Review of the Evidence; Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening 2017, Volume 5: 1–8 https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2326409817731112
ChPL Raxone	Charakterystyka Produktu Leczniczego Raxone (aktualizacja: 31.08.2021 r.) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/raxone-epar-product-information_pl.pdf (dostęp: 8.07.2021 r.)
EMA	Informacje o wnioskowanej technologii i historia procesu rejestracyjnego: • https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/raxone • https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-raxone_en.pdf • https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/raxone • https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-qa/questions-answers-withdrawal-marketing-authorisation-application-raxone_pl.pdf • https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu307434 (dostęp do wszystkich źródeł: 08.07.2021 r.)
Raport OT.4351.21.2017	AOTMiT, Analiza weryfikacyjna dla leku Raxone https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/068/AWA/068_AWA%20_OT_4351_21_Raxone_2017.07.21.pdf (dostęp: 8.07.2021 r.)
Szumny 2021	Szumny D et al. Idebenon – nowy lek dla pacjentów z dziedziczną neuropatią wzrokową Lebera. Ophthatherapy Vol. 8/Nr 1(29)/2021 (s. 32-36) https://journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/article/download/1160/1079/ (dostęp: 8.07.2021 r.)

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 6.07.2021)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Leber Hereditary Optic Neuropathy[Title/Abstract]	600
2	Leber’s hereditary optic neuropathy[Title/Abstract]	986
3	(Leber Hereditary Optic Neuropathy[Title/Abstract]) OR (Leber’s hereditary optic neuropathy[Title/Abstract])	1563
4	((Leber Hereditary Optic Neuropathy[Title/Abstract]) OR (Leber’s hereditary optic neuropathy[Title/Abstract])) OR (LHON[Title/Abstract])	1686
5	LHON[Title/Abstract]	1090
6	idebenone OR Raxone	626
7	(((Leber Hereditary Optic Neuropathy[Title/Abstract]) OR (Leber’s hereditary optic neuropathy[Title/Abstract])) OR (LHON[Title/Abstract])) AND (idebenone OR Raxone)	90

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 6.07.2021)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Leber Hereditary Optic Neuropathy.ab,kw,ti	781
2	"Leber’s hereditary optic neuropathy".ab,kw,ti	1319
3	1 or 2	2052
4	"LHON".ab,kw,ti	1553
5	3 or 4	2261
6	(idebenone or Raxone)	1672
7	5 and 6	226

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania 6.07.2021

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(Leber Hereditary Optic Neuropathy):ti,ab,kw	47
2	(Leber's Hereditary Optic Neuropathy):ti,ab,kw	47
3	(LHON):ti,ab,kw	43
4	#1 OR #2 OR #3	50
5	idebenone OR Raxone	167
6	#4 AND #5	18
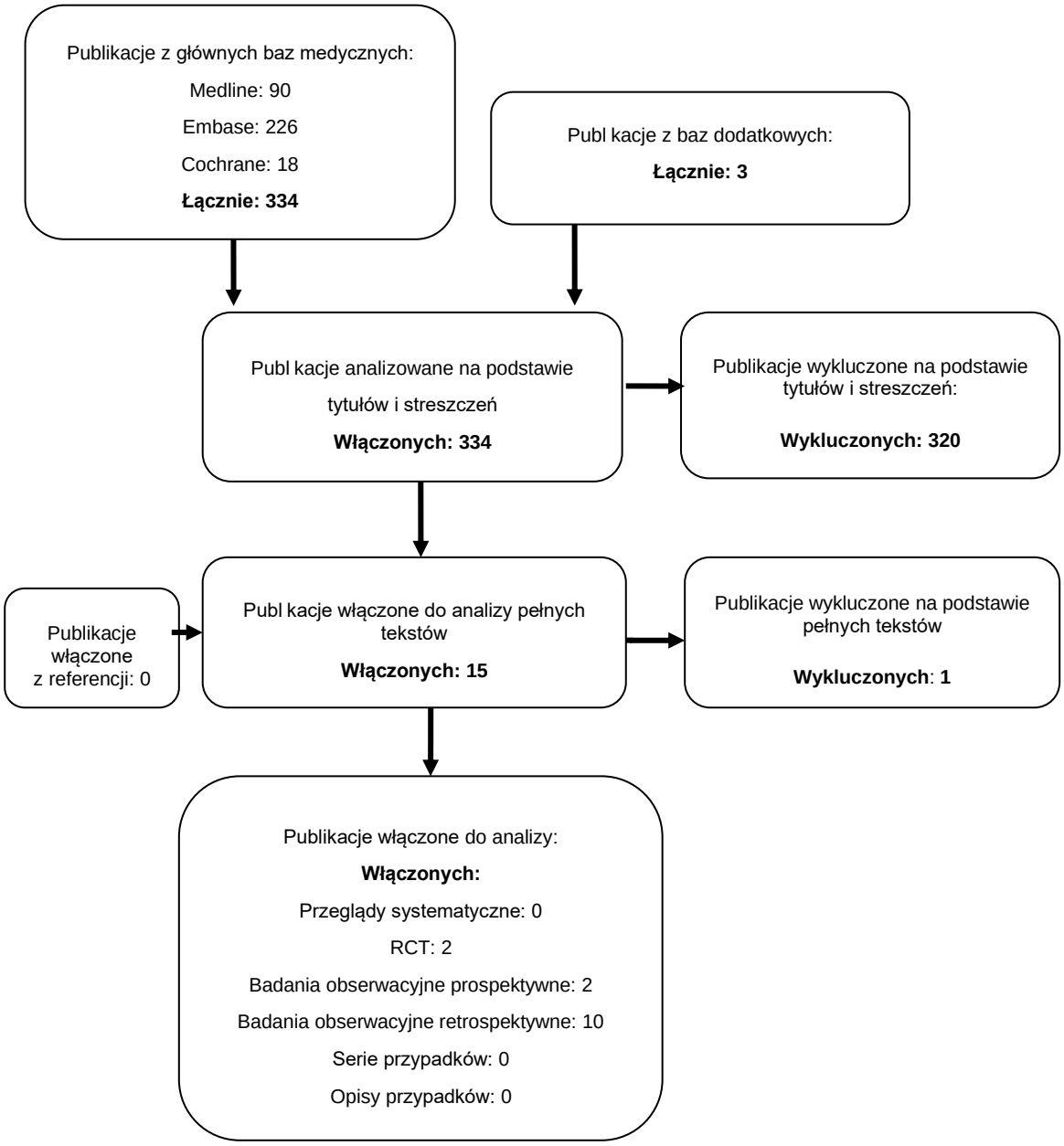
Diagram metodologii dotyczącej włączania badań