



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 96/2021 z dnia 19 lipca 2021 roku  
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku  
Raxone (idebenon) we wskazaniu: dziedziczna neuropatia  
nerwów wzrokowych Lebera

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Raxone (idebenon), tabletki 150 mg, we wskazaniu: dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera.*

### Uzasadnienie

#### Problem decyzyjny

*Dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera (LHON) jest rzadką chorobą wywołaną mutacjami w obrębie mitochondrialnego DNA. Choroba częściej rozwija się u młodych dorosłych. Minimalną chorobowość szacuje się na 1:10 000, ale badania epidemiologiczne w poszczególnych rejonach wykazały duże zróżnicowanie zapadalności. Nie odnaleziono wskaźników epidemiologicznych dotyczących zachorowalności, chorobowości, umieralności oraz śmiertelności pacjentów z LHON w Polsce.*

*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. Rokowanie dotyczące widzenia nie jest korzystne, a w następstwie choroby dochodzi do utraty wzroku u około 50% mężczyzn i około 10% kobiet będących nosicielami wadliwego genu. Zdarzają się jednak spontaniczne poprawy jakości widzenia, a nawet przywrócenie ostrości wzroku u niektórych pacjentów w ciągu 6 miesięcy do roku od wystąpienia objawów (choć zdarzają się przypadki poprawy widzenia nawet po 10 latach). Możliwość wystąpienia spontanicznej poprawy jakości widzenia/przywrócenia ostrości wzroku zależy od typu mutacji, np. dla m. m.11778G>A dotyczy 4%-23%, m.14484T>C - 37%-71%, m.3460G>A - 15%-25%.*

*We wrześniu 2015 r. idebenon uzyskał rejestrację Europejskiej Agencji Leków (EMA, European Medicines Agency) w terapii LHON, 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.). Pozwolenie unijne zostało wydane pod warunkiem spełnienia*



szczególnych zobowiązań, tzn. dostarczenia dwóch raportów okresowych: na podstawie badania otwartego oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo produktu Raxone u pacjentów z LHON (badanie LEROS) oraz na podstawie badania oceniającego długoterminowy profil bezpieczeństwa w praktyce klinicznej (badanie PAROS). Podmiot odpowiedzialny został zobowiązany do przedłożenia raportu końcowego z badania LEROS do dnia 31 sierpnia 2021 r. W ocenianym wskazaniu nie sprowadzono do Polski w procedurze importu docelowego żadnego produktu leczniczego. W roku 2020 złożono 2 wnioski o objęcie refundacją w ramach importu docelowego, a w okresie od stycznia do czerwca 2021 – 1 wniosek, ale żaden z nich nie został rozpatrzony pozytywnie. Produkt leczniczy Raxone był przedmiotem oceny Agencji w 2017. Stanowisko Rady Przejrzystości (80/2017) i Rekomendacja Prezesa Agencji (49/2017) były wówczas negatywne, ze względu na brak wystarczających dowodów naukowych w zakresie skuteczności.

#### Dowody naukowe

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, 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)). Wyniki tych badań wskazywały na kliniczne korzyści ze stosowania idebenonu w niektórych grupach, w zakresie poprawy ostrości wzroku, ale badania cechowały się niską wiarygodnością i posiadały szereg ograniczeń. Dodatkowo w badaniu RHODOS-OFU zaobserwowano stopniową poprawę w całej analizowanej populacji pacjentów zarówno leczonych idebenonem, jak i otrzymujących placebo.

Aktualizacja dowodów po 2017 roku 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. Nie opublikowano również dotychczas oficjalnych wyników z badań LEROS i PAROS, wymaganych przez EMA w ramach szczególnego zobowiązania wynikającego z warunkowego dopuszczenia do obrotu (termin zobowiązania do dnia 31 sierpnia 2021).

Interpretacja otrzymanych wyników jest utrudniona także z uwagi na możliwość wystąpienia samoistnej poprawy ostrości wzroku, zależnej od typu mutacji (Catarino 2017), a także możliwość niezależnego od leczenia przejściowego

*pogorszenia ostrości wzroku do nadir (najniższej ostrości wzroku będącej skutkiem choroby) w fazie ostrej choroby w pierwszym roku choroby, co również ma wpływ na wyniki leczenia (Catarino 2020, Pemp 2019).*

*Wytyczne kliniczne wskazują, że terapia idebenonem powinna być rozpoczęta najszybciej jak to możliwe u pacjentów z objawami choroby występującymi krócej niż rok (International Consensus Carelli 2017). Wytyczne MDPI Grusso 2020 dotyczące bezpieczeństwa terapii w chorobach mitochondrialnych rekomendują idebenon jako lek bezpieczny.*

*W dokumentacji MZ znajduje się opis pacjentki lat 40 z dziedziczną neuropatią nerwów wzrokowych Lebera potwierdzoną w badaniu genetycznym – mutacja 14459G>A w genie MT-ND6 od 2017 roku. Zgodnie z opinią lekarza prowadzącego, dzięki uczestnictwu w badaniu klinicznym i przyjmowaniu leku pacjentka uzyskała znamienne poprawę ostrości wzroku. Pacjentka może w miarę samodzielnie funkcjonować, wróciła do aktywności zawodowej. Eksperti wskazują, że z jednej strony idebenon stanowi w chwili obecnej jedyną skuteczną opcję terapeutyczną w leczeniu LHON, ale jednocześnie dowody naukowe na skuteczność są słabe, koszt terapii jest wysoki, rokowanie niepewne oraz istnieją wątpliwości czy obserwowana poprawa nie jest wynikiem samoistnej remisji.*

#### Problem ekonomiczny

*Głównymi ograniczeniami analizy ekonomicznej są niepewność w zakresie czasu trwania leczenia oraz niepewność co do liczby pacjentów, którzy mogą stosować Raxone. Liczba osób cierpiących na LHON w Polsce na przestrzeni lat 2016-2020 została oszacowana średnio na ok. 990 osób rocznie. Odsetek pacjentów, u których lek Raxone byłby stosowany po objęciu go refundacją w ramach importu docelowego został określony na 30 do 840 osób w zależności od przyjętej przed ekspertów wielkości populacji całkowitej. Koszt jednego opakowania z perspektywy płatnika wynosi ok. 20 942 PLN brutto, a koszt 6-miesięcznego leczenia jednego pacjenta to ok. 125 652 PLN brutto. Po uwzględnieniu założeń dotyczących populacji docelowej wydatki płatnika mogą wynieść ok. 3,8 mln PLN dla 6-miesięcznej terapii. Z drugiej strony od początku 2020 r., wpłynęły jedynie 3 wnioski. Ewentualnym 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. Rekomendacje finansowe, są one najczęściej rekomendacjami warunkowymi, obejmującymi m.in. porozumienia cenowe i wprowadzanie RSS. W wielu z nich dowody naukowe uznawano za niewystarczające dla wydania pozytywnej opinii.*

### Główne argumenty decyzji

*Idebenon wydaje się obiecującą technologią lekową, ale niska jakość dotychczasowych dowodów naukowych i związane z nimi ograniczenia (m.in. możliwość samoistnej remisji) oraz wysoki koszt terapii nakazują ostrożność w ocenie. Biorąc pod uwagę, że podmiot odpowiedzialny został zobowiązany do przedłożenia raportu końcowego z badania LEROS do dnia 31 sierpnia 2021 r. należy rozważyć ponowną ocenę po ukazaniu się tego raportu.*

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację nr: OT.4211.24.2021 „Raxone (idebenon), tabletki 150 mg, we wskazaniu: dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera”. Data ukończenia: 14 lipca 2021 r.