



Rekomendacja nr 116/2021

z dnia 8 października 2021 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu lecniczego: Raxone (idebenon) we wskazaniu: pierwotny deficyt koenzymu Q

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Raxone (idebenon) we wskazaniu: pierwotny deficyt koenzymu Q

Uzasadnienie rekomendacji

Pod uwagę wzięto, że analizowane wskazanie nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych leku Raxone (idebenon), który jest warunkowo dopuszczony do obrotu w leczeniu zaburzeń widzenia u młodzieży i dorosłych z dziedziczną neuropatią nerwu wzrokowego Lebera.

Ponadto, przeprowadzony przegląd systematyczny wskazuje na brak dowodów naukowych w postaci opracowań wtórnych i randomizowanych badań klinicznych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo idebenonu w ocenianym wskazaniu. Analiza kliniczna bazuje na trzech opisach przypadków chorych z pierwotnym deficytem koenzymu Q (Rötig 2000, Aure 2004, Perrin 2019), które nie dostarczają jednoznacznych dowodów na skuteczność ocenianej technologii u analizowanych pacjentów.

Nie odnaleziono ponadto wytycznych praktyki klinicznej opisujących leczenie pierwotnych deficytów koenzymu Q. Dwie uwzględnione publikacje, w których odniesiono się do metod leczenia wskazują, że podstawę terapii stanowi doustna suplementacja koenzymem Q10. Podkreśla się jednocześnie, że stosowanie idebenonu może powodować pogorszenie stanu pacjenta, wobec czego zaleca się zachować ostrożność przy zastępowaniu suplementacji koenzymu Q10 idebenonem (Salviati 2017, Turton 2021).

W związku z powyższym, zebrane w procesie oceny informacje uznano za niewystarczające, by uzasadnić wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Raxone (idebenon) w analizowanym wskazaniu.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Raxone, idebenon, tabletki 150 mg, we wskazaniu pierwotny deficyt koenzymu Q



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. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Pierwotne niedobory koenzymu Q (CoQ) są chorobami autosomalnymi recesywnymi spowodowanymi biallelicznymi mutacjami w genach COQ i charakteryzują się kliniczną heterogenicznością z szerokim spektrum objawów klinicznych.

Patogeneza niedoborów CoQ jest słabo poznana. Odmienne objawy kliniczne zależne od zmutowanego genu, zróżnicowany wiek zachorowania i różnice w nasileniu symptomów sprawiają, że istnienie wspólnego mechanizmu patogenetycznego jest mało prawdopodobne dla całej grupy pacjentów. Ze względu na mnogość funkcji biochemicznych koenzymu Q konsekwencje kliniczne wynikające z niedoboru CoQ mogą mieć szerokie spektrum objawów. Obraz kliniczny i nasilenie pierwotnych niedoborów CoQ może się drastycznie różnić, od łagodnego fenotypu klinicznego do ciężkiej postaci niemowlęcej. Objawy sklasyfikowano w 5 grupach: encefalomiopatia, ataksja mózdkowa, ciężka niemowlęca choroba wielonarządowa, nefropatia i izolowana miopatia.

Pierwotny niedobór CoQ jest rzadkim schorzeniem, które dotyka mniej niż 1 na 2 000 osób. Do chwili obecnej (tj. do roku 2021 r.) w literaturze opisano około 280 pacjentów ze 180 rodzin, aczkolwiek przewiduje się, że około 125 000 osób na świecie jest dotkniętych pierwotnym deficytem koenzymu Q (1 na 50 000 osób). Ograniczona ogólna wiedza na temat choroby, szeroki zakres objawów towarzyszących o różnym nasileniu obejmujących wiele układów, a także różny wiek zachorowania oraz przebieg kliniczny, prawdopodobnie odpowiedzialne są za rzadkie diagnozowanie choroby. Niedoszacowanie populacji pacjentów z niedoborem CoQ może wynikać także z braku przeprowadzania sekwencjonowania genów nowej generacji.

Alternatywna technologia medyczna

Wyboru alternatywnych technologii medycznych dokonano na podstawie wytycznych klinicznych oraz Obwieszczenia MZ z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 roku.

Produkt leczniczy Raxone nie ma w Polsce refundowanych komparatorów w ocenianym wskazaniu. Jediną opcją terapeutyczną dla pacjentów pozostaje leczenie objawowe (suplementacja koenzymem Q). Zatem za komparator dla idebenonu uznano brak aktywnego leczenia.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Raxone zawiera substancję czynną idebenon - krótkołańcuchowy benzochinon, który jest przeciwutleniaczem przypuszczalnie zdolnym do przenoszenia elektronów bezpośrednio na kompleks III mitochondrialnego łańcucha transportu elektronów, a tym samym do pominięcia kompleksu I i przywrócenia wytwarzania energii w komórkach (ATP) w sytuacji braku kompleksu I w warunkach doświadczalnych.

Lek został warunkowo dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej do stosowania w leczeniu zaburzeń widzenia u młodzieży i dorosłych z dziedziczną neuropatią nerwu wzrokowego Lebera (ang. Leber's Hereditary Optic Neuropathy, LHON)

Oceniane wskazanie nie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym leku (off label).

Wnioskowana technologia medyczna była wcześniej przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu rejestracyjnym (w 2017 r. wniosek o objęcie refundacją i 2021 roku zlecenie dot. importu docelowego), w obu przypadkach uznano objęcie refundacją produktu leczniczego Raxone za niezasadne.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Do analizy klinicznej włączono 3 opisy przypadków pacjentów z rozpoznaniem pierwotnego deficytu koenzymu Q: Rötig 2000, Aure 2004, Perrin 2019. Opisy dotyczą pacjentów pediatrycznych, u których idebenon stosowano w dawce 5, 10 lub 15 mg/kg m.c./dobę. Leczenie trwało od kilku miesięcy do kilku lat.

Skuteczność kliniczna

Rötig 2000

Pacjentowi wykazującemu objawy encefalomiopatii i uszkodzenia nerek podawano idebenon doustnie, w dawce 5 mg/kg dziennie przez dwa miesiące. Początkowo ogólny stan chłopca się poprawiał, ustąpiła słabość mięśni i ataksja, jednak po dwóch miesiącach nastąpiło istotne pogorszenie, które spowodowało decyzję o zmianie leczenia z idebenonu na inny analog chinonu, ubidekarenon (koenzym Q10) (w dawce 90 mg dziennie).

Aure 2004

U pacjentki leczonej koenzymem Q10 (CoQ10), z powodu zaobserwowanych objawów neurologicznych CoQ10 zastąpiono idebenonem (5 mg/kg/dzień). W ciągu kolejnych 4 miesięcy pojawiła się, występująca wcześniej, ciężka nietolerancja wysiłku z licznymi epizodami wymiotów. Pogorszeniu stanu klinicznego towarzyszył wzrost laktatemii. Powrót do stosowanego od początku leczenia (tj. CoQ10) spowodował powrót do poprzedniego stanu klinicznego w ciągu 3 miesięcy.

Perrin 2019

Publikacja zawiera opis dwóch pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, niedosłuchem czuciowo-nerwowym i pogorszeniem wzroku, u których stwierdzono mutację w genie COQ6. U starszego z braci w wieku 17 lat doszło do nagłej utraty wzroku. Leczenie uzupełniające idebenonem (15 mg/kg/dzień w trzech dawkach podzielonych) rozpoczęto 3 miesiące po wystąpieniu objawów ocznych. Ostrość wzroku pozostawała bez zmian. Po 2 miesiącach leczenia zaobserwowano poprawę ostrości widzenia, natomiast po 13 miesiącach (pacjent w wieku 18 lat) wyniki badania okulistycznego nie wykazały żadnych zmian – pacjent nie odzyskał prawidłowego widzenia. Badanie okulistyczne przeprowadzone po 2 latach leczenia wykazało poprawę ostrości wzroku, po 3 latach stwierdzono, że ostrość wzroku utrzymuje się na stałym poziomie dla obu oczu z minimalną atrofią nerwu wzrokowego. Stan słuchu nie zmienił się od czasu rozpoczęcia leczenia. Czynność nerek pozostała stabilna, a wyniki badania neurologicznego nadal były prawidłowe. Nie zaobserwowano żadnych skutków ubocznych leczenia. U młodszego z braci obustronny niedosłuch czuciowo-nerwowy rozpoznano w wieku 4 lat. Przeprowadzone badanie okulistyczne nie wykazało nieprawidłowości. W wieku 7 lat rozpoczęto leczenie idebenonem w dawce 10 mg/kg/dobę. Po 13 miesiącach leczenia stopień utraty słuchu nie uległ zmianie. Objawy ze strony nerek pozostawały stabilne (ujemny białkomocz), przy monoterapii enalaprylem. Pacjent nie prezentował żadnych nowych objawów, w szczególności okulistycznych i neurologicznych.

Bezpieczeństwo (na podstawie ChPL)

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych raportowanych wśród pacjentów w badaniu RHODOS (badanie rejestracyjne leku przeprowadzone wśród osób z dziedziczną neuropatią wzrokową Lebera); przypisanych do grupy idebenonu były: zapalenie nosogardzieli (25,5%), ból głowy (23,6%), kaszel (10,9%), grypa (10,9%), podwyższony poziom trójglicerydów (10,9%).

Większość zdarzeń niepożądanych była łagodna lub umiarkowana w nasileniu.

Ograniczenia analizy

Nie odnaleziono badań klinicznych odnoszących się do stosowania ocenianej interwencji we wskazaniu pierwotny deficyt koenzymu Q. Dane dotyczące skuteczności idebenonu pochodzą ze zidentyfikowanych trzech opisów przypadków.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł)

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

Jak wynika z informacji przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia, w 2020 roku nie wydano żadnej zgody na refundację produktu leczniczego Raxone sprowadzanego w ramach importu docelowego.

Szacunkowa cena netto sprzedaży leku do apteki (zawierająca marżę hurtową) produktu Raxone tabletki 150 mg, wynosi ok. 21 tys. zł za opakowanie 180 tabletek.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku

wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

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

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

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

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

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

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

Zgodnie z danymi epidemiologicznymi (Alcázar-Fabra 2021) szacuje się, że częstość występowania pierwotnego deficytu koenzymu Q na świecie wynosi 1 na 50 000 osób, co oznacza, że w Polsce mogą być nim dotknięte ok. 763 osoby. Biorąc pod uwagę, że pierwotny deficyt koenzymu Q jest rzadko diagnozowany – w literaturze opisano dotychczas ok. 280 przypadków, tj. 0,22% szacowanej rzeczywistej liczby chorych. Uwzględniając powyższy odsetek, w Polsce choroba może być zdiagnozowana u ok. 2 pacjentów.

Biorąc pod uwagę dawkowanie uzależnione od masy ciała, miesięczny koszt stosowania idebenonu u pacjentów o masie ciała równej 50 kg wynosi od ok. 5,8 tys. zł do ok. 17,3 tys. zł (roczny koszt w zakresie od ok. 70 tys. do 211 tys.).

Podkreślenia wymaga fakt, iż powyższe obliczenia mają charakter poglądowy i mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z rzeczywistym dawkowaniem idebenonu uzależnionym od masy ciała pacjenta, a także liczbą pacjentów, u których stosowanie produktu leczniczego Raxone byłoby wskazane.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Nie odnaleziono wytycznych praktyki klinicznej opisujących leczenie pierwotnych deficytów koenzymu Q. Odnaleziono natomiast dwie publikacje: Salviati 2017 oraz Turton 2021 dotyczące pierwotnego niedoboru koenzymu Q, w których odnoszono się do metod leczenia. W publikacji Salviati 2017 jako podstawową metodę leczenia wskazano doustną suplementację koenzymem Q10, wprowadzaną najwcześniej jak to możliwe. Wskazano, że stosowanie idebenonu może być nieskuteczne lub może powodować pogorszenie stanu pacjenta. Z kolei w przeglądzie Turton 2021 opisano choroby zależne od koenzymu Q10, charakteryzujące się ograniczoną odpowiedzią na leczenie. W opinii autorów publikacji stosowanie suplementów koenzymu Q10 często jest skuteczne, jednak nie zawsze – wynika to ze złożoności choroby i wielopostaciowości objawów. Alternatywny sposób leczenia to stosowanie idebenonu, który przechodzi przez barierę krew-mózg. Autorzy powołują się na doniesienia o poprawie metabolizmu dzięki stosowaniu idebenonu, jednak zaznaczają, że efekty terapii mogą być uzależnione od rodzaju choroby. Ponadto podkreślają, że należy zachować ostrożność przy zastępowaniu suplementacji koenzymu Q10 idebenonem, ze względu na możliwość pogorszenia stanu zdrowia pacjenta.

Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących refundacji produktu leczniczego Raxone w analizowanym wskazaniu tj. leczeniu pierwotnego deficytu koenzymu Q.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.1338.2021.2.SG), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Raxone (idebenon) we wskazaniu: pierwotny deficyt koenzymu Q, 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. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 116/2021 z dnia 27 września 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Raxone (idebenon) we wskazaniu: pierwotny deficyt koenzymu Q.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 116/2021 z dnia 27 września 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Raxone (idebenon) we wskazaniu: pierwotny deficyt koenzymu Q.
2. Raport nr OT.4211.30.2021 leku Raxone (idebenon) we wskazaniu: pierwotny deficyt koenzymu Q, data ukończenia: 23 września 2021 r.