



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

**Raxone (idebenon)**  
we wskazaniu: pierwotny deficyt koenzymu Q

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności  
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.30.2021

Data ukończenia: 23 września 2021 r.

## Wykaz skrótów

<b>Agencja/AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ADRR</b>	europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse effects)
<b>BIMDG</b>	British Inherited Metabolic Disease Group
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CoQ</b>	koenzym Q
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>EMG</b>	elektromiografia
<b>ESPEN</b>	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
<b>ESRD</b>	izolowane zajęcie nerek rozwijające się do schyłkowej niewydolności nerek
<b>FAERS</b>	FDA Adverse Events Reporting System
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsamer Bundesausschuss
<b>GMDI</b>	Genetic Metabolic Dietitians International
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HCM</b>	kardiomiopatia przerostowa
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2020 r., poz. 944, z późn. zm.)
<b>LHON</b>	dziedziczna neuropatia nerwu wzrokowego Lebera (ang. Leber's Hereditary Optic Neuropathy)
<b>MELAS</b>	mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes
<b>MERRF</b>	Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers
<b>MRI</b>	rezonans magnetyczny (ang. magnetic resonance imaging)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>OCT</b>	optyczna koherentna tomografia
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>r.ż.</b>	rok życia
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją z grupą kontrolną (ang. randomized clinical trial)
<b>RGC</b>	komórek zwojowych siatkówki (ang. retinal ganglion cell)
<b>RNFL</b>	badanie warstwy włókien nerwowych siatkówki
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
<b>SIGN</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SRNS</b>	odporny na steroidy zespół nerczycowy

---

<b>SRP</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości
<b>Technologia</b>	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
<b>TRIP</b>	Turning Research Into Practice
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa 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.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398, z późn. zm.)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

**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. 2 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 czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (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. 2020 poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 2 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.

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2020 poz. 2176) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>2</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>7</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	7
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>8</b>
3.1. Problem zdrowotny.....	8
3.1.1. Pierwotny deficyt koenzymu Q .....	8
3.2. Liczebność populacji .....	9
<b>4. Interwencja oceniana .....</b>	<b>10</b>
4.1. Technologia oceniana .....	10
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	10
<b>5. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>11</b>
<b>6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....</b>	<b>12</b>
<b>7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....</b>	<b>13</b>
<b>8. Alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>14</b>
<b>9. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>15</b>
9.1. Opis metodyki.....	15
9.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.....	15
9.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	16
9.4. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa .....	18
<b>10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 22</b>	
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	22
10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce .....	22
<b>11. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>24</b>
<b>12. Źródła.....</b>	<b>27</b>
<b>13. Załączniki.....</b>	<b>28</b>
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	28
13.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania produktu leczniczego Raxone w analizowanym wskazaniu .....	29

# 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR)	23.08.2021 r.
i znak pism zlecających	PLD.45340.1338.2021.2.SG

---

Pełna nazwa świadczeń opieki zdrowotnej (z pism zlecających):

- Raxone (idebenon), tabletki á 150 mg

we wskazaniu: pierwotny deficyt koenzymu Q (ICD-10: E88.8), sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2020 poz. 944 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. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.).

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

---

Analizowana technologia medyczna:

- Raxone (idebenon), tabletki á 150 mg

---

Do finansowania we wskazaniach:

- pierwotny deficyt koenzymu Q (ICD-10: E88.8)
-

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 23.08.2021 r., znak PLD.45340.1338.2021.2.SG (data wpływu do AOTMiT: 23.08.2021 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. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego:

- Raxone (idebenon), tabletki á 150 mg

we wskazaniu: pierwotny deficyt koenzymu Q (ICD-10: E88.8).

Należy podkreślić, że analizowany problem zdrowotny jest dość obszerny, gdyż obejmuje szereg różnych schorzeń. Zestaw zgłaszanych objawów jest liczny i różni się znacznie w zależności od poszczególnych genów dotkniętych mutacją, wpływając na różne narządy i układy, w tym ośrodkowy (OUN) i obwodowy (PNS) układ nerwowy, mięśnie szkieletowe, serce i układ czuciowy, z początkiem od urodzenia do dorosłości (szczegóły w rozdz. 3).

## 3. Problem zdrowotny

### 3.1. Problem zdrowotny

#### 3.1.1. Pierwotny deficyt koenzymu Q

##### Definicja, etiologia i patogeneza

Pierwotne niedobory koenzymu Q (CoQ) to choroby autosomalne recesywne spowodowane biallelicznymi mutacjami w genach COQ, charakteryzujące się kliniczną heterogenicznością z szerokim spektrum objawów klinicznych. Wtórne niedobory są spowodowane defektami procesów mitochondrialnych lub niemitchondrialnych, związanych z obniżeniem poziomu CoQ w tkankach, prawdopodobnie przez mechanizmy adaptacyjne. Obecnie uważa się, że za pierwotny deficyt COQ odpowiadają defekty w genach PDSS1, PDSS2, COQ2, COQ4, COQ5, COQ6, COQ7, COQ8A, COQ8B i COQ9, które to wywołują różne choroby u ludzi.

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. Może to być częściowo konsekwencją niejednorodnych ról CoQ w różnych procesach komórkowych. Jednocześnie może mieć związek z dodatkowymi i nie poznаныmi dotychczas funkcjami genów COQ. Różnorodna rola tych genów na poszczególnych etapach rozwoju jest prawdopodobnie odpowiedzialna za zróżnicowany wiek wystąpienia i ciężkość choroby w poszczególnych przypadkach.

Źródło: Alcázar-Fabra 2021

##### Epidemiologia

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 rzadkie diagnozowanie choroby. Niedoszacowanie populacji pacjentów z niedoborem CoQ może wynikać także z braku przeprowadzania sekwencjonowania genów nowej generacji.

Źródło: Alcázar-Fabra 2021

##### Obraz kliniczny

Objawy związane z pierwotnym niedoborem CoQ sklasyfikowano w 5 grupach: encefalomiopatia, ataksja mózdkowa, ciężka niemowlęca choroba wielonarządowa, nefropatia i izolowana miopatia, aczkolwiek klasyfikacja ta opiera się na niewielkiej liczbie pacjentów. Pierwotny niedobór koenzymu Q10 jest zwykle związany z zajęciem wielu układów, w tym z objawami neurologicznymi, takimi jak śmiertelna encefalopatia noworodkowa z hipotonią; późny powoli postępujący fenotyp przypominający atrofię wieloukładową (neurodegeneracja z niewydolnością autonomiczną i różnymi kombinacjami parkinsonizmu i ataksji mózdkowej oraz dysfunkcją piramidową); oraz dystonia, spastyczność, drgawki i niepełnosprawność intelektualna. Odporny na steroidy zespół nerczycowy (SRNS), charakterystyczny objaw nerkowy, jest często początkowym objawem albo dla izolowanego zajęcia nerek rozwijającego się do schyłkowej niewydolności nerek (ESRD), albo dla encefalopatii (drgawki, epizody podobne do udaru, ciężkie zaburzenia neurologiczne, upośledzenie) skutkującą przedwczesną śmiercią. Widoczna jest również kardiomiopatia przerostowa (HCM), retinopatia lub zanik nerwu wzrokowego oraz niedosłuch odbiorczy. Obecnie zgłaszana jest rosnąca liczba przypadków z szerszym i nakładającym się klinicznym spektrum objawów. Co więcej, dotychczas izolowaną miopatię opisano tylko u osób z wtórnymi niedoborami CoQ.

Źródło: Salviati 2017, Alcázar-Fabra 2021

##### Leczenie

U osób z pierwotnym niedoborem CoQ wczesne leczenie wysokimi dawkami doustnej suplementacji koenzymu Q10 (w zakresie od 5 do 50 mg/kg/dzień) może ograniczyć progresję choroby i odwrócić niektóre objawy, jednak nie jest możliwe odwrócenie poważnych uszkodzeń neurologicznych i/lub nerek. Inhibitory ACE mogą być stosowane w połączeniu z suplementacją CoQ10 u osób z białkomoczem, natomiast przeszczep nerki jest opcją dla osób z ESRD. Leczenie kardiomiopatii przerostowej, retinopatii i czuciowo-nerwowego ubytku słuchu odbywa się za pomocą standardowej praktyki klinicznej.



Suplementacja wysokimi dawkami doustnego CoQ10 może zapobiegać progresji choroby nerek i wystąpieniu objawów neurologicznych.

Źródło: Salvati 2017

### **Rokowanie**

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, która często może być śmiertelna. Wyleczenie nie jest możliwe, a stosowane terapie mają na celu łagodzenie objawów oraz zapobieganie dalszej progresji.

Źródło: Turton 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 ze wskazaniem: pierwotny deficyt koenzymu Q. Zgodnie z odpowiedzią dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej obecna liczba chorych w Polsce jest nieznana, natomiast zgodnie z danymi literaturowymi liczba nowych zachorowań w ciągu roku może wynosić <1:100 000 osób. Biorąc także pod uwagę dane epidemiologiczne (patrz rozdz. 3.1.1 oraz 10.2) należy przypuszczać, że w Polsce będą to pojedyncze przypadki, a więc liczebność populacji docelowej wyniesie najprawdopodobniej kilku pacjentów.

## 4. Interwencja oceniana

### 4.1. Technologia oceniana

Tabela 1. Informacje dotyczące ocenianej technologii

<b>Nazwa produktu (substancja czynna), postać i dawka</b>	Raxone (idebenon), tabletki á 150 mg
<b>Kod ATC</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: Psychoanaleptyki, Leki psychostymulujące i nootropowe, kod ATC: N06BX13
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt Raxone jest wskazany do stosowania w leczeniu zaburzeń widzenia u młodzieży i dorosłych z dziedziczną neuropatią nerwu wzrokowego Lebera (ang. Leber's Hereditary Optic Neuropathy, LHON)
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Pierwotny deficyt koenzymu Q
<b>Droga podania</b>	Doustna
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka idebenonu to 900 mg/dobę (300 mg, 3 razy na dobę). Brak jest danych dotyczących ciągłego, trwającego ponad 6 miesięcy leczenia z użyciem idebenonu, pochodzących z badań klinicznych z grupą kontrolną.
<b>Przeciwwskazania</b>	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Idebenon, krótkołańcuchowy benzochinon, to przeciwutleniacz przypuszczalnie zdolny do przenoszenia elektronów bezpośrednio na kompleks III mitochondrialnego łańcucha transportu elektronów, a tym samym do pominięcia kompleksu I i przywrócenia wytwarzania energii w komórkach (ATP) w sytuacji braku kompleksu I w warunkach doświadczalnych. Podobnie u pacjentów z LHON idebenon może przenosić elektrony bezpośrednio na kompleks III łańcucha transportu elektronów, pomijając tym sposobem kompleks I, który na skutek trzech mutacji w mtDNA ulega uszkodzeniu, co prowadzi do dziedzicznej neuropatii nerwu wzrokowego Lebera, i przywracając wytwarzanie ATP w komórce. Zgodnie z tym biochemicznym sposobem działania, idebenon może przywrócić czynność żywych, choć nieaktywnych komórek zwojowych siatkówki (ang. retinal ganglion cell, RGC) u pacjentów z LHON. W zależności od czasu, jaki upłynął od wystąpienia pierwszych objawów oraz odsetka nieaktywnych komórek zwojowych siatkówki idebenon może pomóc w przywróceniu zdolności widzenia u pacjentów z utratą wzroku.
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH Marie-Curie Strasse 8 79539 Lörrach Niemcy
<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8 września 2015 r. (EMA) Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 6 sierpnia 2020 r. (EMA)

Źródło: ChPL Raxone

### 4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkt leczniczy Raxone był przedmiotem oceny Agencji w 2017 (wniosek o objęcie refundacją) i 2021 roku (import docelowy) we wskazaniu rejestracyjnym, tj. leczeniu dziedzicznej neuropatii nerwu wzrokowego Lebera (ang. Leber's Hereditary Optic Neuropathy, LHON).

Substancja idebenon była oceniana w Agencji w postaci dwóch innych produktów w ramach importu docelowego: Mnesis we wskazaniu zespół MERRF w 2013 r. oraz Idebenone we wskazaniach: zespół MERRF (2013 r.), zespół Kearns-Sayre'a, zespół Leigha, ataksja Fredreicha i zespół MELAS (2013 r.), jednakże powyższe oceny dotyczą innych wskazań, niepokrywających się z aktualnie analizowanym.

## 5. Opinie ekspertów klinicznych

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

Tabela 2. Opinia eksperta

Ekspert	dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej
<b>Aktualnie stosowane technologie medyczne</b>	- leczenie objawowe (w zależności od obrazu klinicznego u danego pacjenta) - antyoksydanty (choć brak ewidentnych dowodów na skuteczność, prawie zawsze stosowane)
<b>Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia</b>	Stosowane obecnie postępowanie terapeutyczne jest wyłącznie objawowe.
<b>Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianych wskazaniach</b>	Utworzenie ośrodków referencyjnych zapewniających diagnostykę i kompleksową opiekę nad pacjentami (dziećmi i dorosłymi) z rozpoznaniem chorób mitochondrialnych – działanie zawarte w Planie dla Chorób Rzadkich.
<b>Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii</b>	Oceniana technologia jest syntetycznym analogiem koenzymu Q10 i jako krótkołańcuchowy benzochinon pełni funkcję nośnika elektronów w łańcuchu oddechowym, przez co usprawnia wytwarzanie energii w postaci ATP. Dotychczasowe doniesienia oceniające zastosowanie ubichinonu w przypadkach pierwotnego niedoboru koenzymu Q10 nie są jednoznaczne – u niektórych pacjentów leczenie takie było korzystne, u innych nie wpływało na przebieg choroby, a także u pojedynczych pacjentów obserwowano pogorszenie kliniczne po zastosowaniu ubichinonu. Tak różne efekty leczenia i rokowanie prawdopodobnie jest związane ze znaczną heterogenicznością fenotypów klinicznych u pacjentów z pierwotnymi niedoborami koenzymu Q10, a również z ich odmiennością molekularną (mutacje w co najmniej 10 genach są odpowiedzialne za wystąpienie pierwotnych deficytów koenzymu Q10).
<b>Możliwości nadużyć/ niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii</b>	Istnieje pewne ryzyko, że idebenon będzie stosowany nie jako próba ew. terapii, ale jako leczenie stałe. Zgodnie z doniesieniami z piśmiennictwa jw. każdy pacjent leczony idebenonem wymaga koniecznego ścisłego regularnego monitorowania efektów leczenia, dobrania optymalnego preparatu koenzymu Q10 i właściwego jego dawkowania.
<b>Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii</b>	U wszystkich pacjentów z zaburzeniami biosyntezy koenzymu Q10, ponieważ stwierdza się u nich pierwotny niedobór ubichinonu, powinno się przeprowadzić próbę jego suplementacji. Jednak stosowanie syntetycznych analogów – zarówno ubichinonu, jak i ubichinolu, nie jest zalecane jako nieskuteczne lub o nieudowodnionej dotychczas skuteczności, zgodnie z danymi literaturowymi.
<b>Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii</b>	Odpowiedź na leczenie idebenonem u pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności jest zróżnicowana, a więc taka terapia powinna być sumiennie monitorowana i w zależności od oceny jej efektów klinicznych, kontynuowana lub nie.

## 6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Genetic Metabolic Dietitians International (GMDI): <https://gmdi.org/Members/Clinical-Practice-Tools/Nutrition-Guidelines>
- British Inherited Metabolic Disease Group (BIMDG): <https://bimdg.org.uk/site/guidelines.asp>
- European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN): <https://www.espen.org/guidelines-home/espen-guidelines>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/>
- Turning Research Into Practice (TRIP): <https://www.tripdatabase.com/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 13-14.09.2021 r. wykorzystując słowa kluczowe: koenzym Q10, idebenone, deficiency, recommendation, consensus, statement, management, guidelines, treatment. Dodatkowo wykonano wyszukiwanie za pomocą wyszukiwarki oraz sprawdzono bibliografię odnalezionych publikacji.

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.

## 7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Raxone tabletki á 150 mg we wskazaniu: pierwotny deficyt koenzymu Q, 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/>
- 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/> oraz <https://www.pbs.gov.au/pbs/home>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 7.09.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Raxone, idebenone. Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących refundacji produktu leczniczego Raxone w leczeniu pierwotnego deficytu koenzymu Q. Rekomendacje dotyczące refundacji idebenonu we wskazaniu rejestracyjnym, tj. leczeniu dziedzicznej neuropatii nerwu wzrokowego Lebera (ang. Leber's Hereditary Optic Neuropathy, LHON) opisano w raporcie nr OT.4211.24.2021.

## 8. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r. obecnie brak jest refundowanych technologii medycznych w ocenianym wskazaniu.

Idebenon (produkt leczniczy Raxone), krótkołańcuchowy benzochinon, jest syntetycznym analogiem koenzymu Q10 (CoQ10) z krótszym łańcuchem bocznym i zwiększoną rozpuszczalnością oraz większym powinowactwem do przekraczania bariery krew-mózg w porównaniu z CoQ10. Biorąc pod uwagę odnalezione publikacje dotyczące leczenia pierwotnego deficytu koenzymu Q (patrz rozdz. 6) wskazuje się na możliwość zastosowania suplementacji koenzymem Q w analizowanym wskazaniu. Zgodnie z wnioskami autorów pracy Gueven 2015, w której opisano różnice występujące pomiędzy idebenonem a koenzymem Q, nie należy traktować tych substancji równorzędnie, głównie ze względu na znaczne różnice pod względem farmakokinetyki, bioaktywacji i modulacji produkcji energii komórkowej. Nie ma także żadnych dowodów naukowych, które potwierdzałyby podobieństwo idebenonu i koenzymu Q. Na rynku polskim istnieje wiele preparatów (suplementów oraz produktów leczniczych) zawierających koenzym Q10, aczkolwiek są to produkty wydawane bez recepty, tzw. OTC. W związku z powyższym zdecydowano się uznać, że produkt leczniczy Raxone nie ma w Polsce refundowanych komparatorów w ocenianym wskazaniu. Jediną opcją terapeutyczną dla pacjentów pozostaje leczenie objawowe. Zatem za komparator dla idebenonu należy uznać brak aktywnego leczenia.

## 9. Wskazanie dowodów naukowych

### 9.1. Opis metodyki

W celu identyfikacji dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianego produktu leczniczego przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji: Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dn. 7.09.2021 r. 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 interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono 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. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy.

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

**Tabela 3. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej**

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	pacjenci z rozpoznaniem pierwotnego deficytu koenzymu Q	populacja inna niż w kryteriach włączenia badań
<b>Interwencja</b>	idebenon / produkt leczniczy Raxone	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
<b>Komparatory</b>	nie ograniczono	nie ograniczono
<b>Punkty końcowe</b>	punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa	doniesienia dotyczące wyłącznie mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia, farmakokinetyki i farmakodynamiki
<b>Typ badań</b>	Badania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• randomizowane badania kliniczne</li> </ul> Badania wtórne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeglądy systematyczne/ metaanalizy</li> </ul> W przypadku, gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych lub badań RCT włączano następujące typy badań: <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane,</li> <li>• badania kliniczne jednoramienne,</li> <li>• badanie obserwacyjne z grupą kontrolną,</li> <li>• badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej</li> <li>• badania przekrojowe</li> <li>• opisy przypadków</li> </ul>	badania na zwierzętach, badania linii komórkowych, analizy ekonomiczne, badania kliniczne I i II fazy artykuły poglądowe, przeglądy niesystematyczne opublikowane jako artykuły, listy do redakcji
<b>Inne kryteria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacje pełnotekstowe</li> <li>• publikacje w języku polskim lub angielskim</li> <li>• dane z rejestrów pacjentów</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacje w postaci abstraktu lub doniesień konferencyjnych</li> <li>• publikacje w językach innych niż polski i angielski</li> </ul>

### 9.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono opracowań wtórnych i randomizowanych badań klinicznych spełniających zdefiniowane wcześniej kryteria włączenia. Odnaleziono natomiast 3 opisy przypadków: Rötig 2000, Aure 2004, Perrin 2019.

### 9.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

#### Rötig 2000

W publikacji Rötig 2000 opisano przypadek francuskiego rodzeństwa. Spośród czworga dzieci, troje (dwie dziewczynki i chłopiec) wykazywało objawy encefalomiopatii i uszkodzenia nerek.

U starszej z dziewczynek zaobserwowano opóźniony rozwój motoryczny w 6. miesiącu życia. Do 2. roku życia chodziła bez pomocy, jednak postępująca ataksja i zajęcie układu piramidowego, spowodowały utratę zdolności chodzenia w wieku 3 lat. W wieku 18. miesięcy odnotowano obustronną głuchotę czuciowo-nerwową i utratę wzroku. Tomografia komputerowa mózgu wykazała uogólnioną hipodensję istoty białej. Doszło do rozwinięcia się zespołu nerczycowego ze stwardnieniem kłębuszków nerkowych i po szybkim pogorszeniu stanu neurologicznego dziewczynka zmarła w wieku 8 lat.

Druga dziewczynka, o rok starsza od chorego brata, wykazywała łagodniejsze objawy. W 1. roku życia odnotowano obustronną głuchotę czuciowo-nerwową, oczopląs i krótkowzroczność. Mimo umiarkowanej ataksji potrafiła samodzielnie chodzić w wieku 3 lat. Rozwinął się u niej zespół nerczycowy ze stwardnieniem kłębuszków nerkowych i terminalną niewydolnością nerek, która wymagała przeszczepienia nerki w wieku 8 lat. Jest niepełnosprawna umysłowo w stopniu umiarkowanym, ale nie wymaga wózka inwalidzkiego ani innej pomocy w poruszaniu.

Najmłodszy chłopiec w pierwszych tygodniach życia rozwijał się prawidłowo, jednak wkrótce zauważono oczopląs, po czym stopniowo rozwinęła się ciężka krótkowzroczność i obustronna utrata wzroku. W wieku 10 lat zdiagnozowano u niego barwnikowe zwyrodnienie siatkówki z atrofią nerwu wzrokowego lewego oka i zaćmą prawego. W wieku 3 miesięcy podejrzewano obustronną głuchotę czuciowo-nerwową, która została potwierdzona badaniem potencjałów słuchowych (upośledzenie na poziomie 50 dB). W wieku 6 miesięcy potrafił siedzieć, a w wieku 18 miesięcy samodzielnie chodzić. W wieku 3 lat zdiagnozowano zespół nerczycowy, który spowodował terminalną niewydolność nerek, co wymagało przeszczepienia nerki w wieku 9 lat. Postępująca ataksja, dystonia z uogólnioną amiotrofią i wzmożone głębokie odruchy ścięgniste kończyn dolnych istotnie utrudniały mu samodzielne chodzenie. W wieku 12 lat nie mógł jeździć na rowerze, wymagał pomocy przy chodzeniu i stopniowo zaczął poruszać się na wózku inwalidzkim. MRI wykazało nieprawidłowe sygnały w istocie białej okołokomorowej i mózdzku, z umiarkowanym poszerzeniem komór. W wieku 11 lat zdiagnozowano przerostową kardiomiopatię normokinetyczną. Badanie metaboliczne wykazało prawidłowe stężenie mleczanów w osoczu i płynie mózgowo-rdzeniowym oraz brak kwasicy organicznej. Utlenianie kwasów tłuszczowych 14C przez limfocyty krążące było prawidłowe.

Diagnoza deficytu koenzymu Q10 została postawiona, pomimo braku potwierdzających wyników badań genetycznych, na podstawie badań przeprowadzonych na liniach komórkowych, wyprowadzonych z pobranych od dwójki dzieci próbek. Istotne różnice między wynikami uzyskanymi w próbkach pacjentów a kontroli oraz wyraźna poprawa funkcjonowania łańcucha oddechowego po podaniu analogów chinonu, zasugerowała potrzebę zmierzenia poziomu koenzymu Q. Nie wykryto go w komórkach pacjentów, co potwierdziło wstępne rozpoznanie, dlatego też lekarze zdecydowali o próbie podania wybranych analogów chinonu pacjentom.

Chłopcu podawano doustnie idebenon w dawce 5 mg/kg dziennie przez dwa miesiące. Początkowo jego stan 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).

Koenzym Q10 został również podany dziewczynce (w takiej samej dawce), co spowodowało wyraźną poprawę jej stanu zdrowia oraz umiejętności: potrafiła wymawiać coraz więcej słów, nauczyła się pisać swoje imię oraz łapać piłkę, poprawiła się jej interakcja z otoczeniem.

#### Aure 2004

W publikacji Aure 2004 opisano przypadek dziewczynki, która była jedynym dzieckiem zdrowych niespokrewnionych rodziców. Jej wczesny rozwój przebiegał normalnie. W wieku 3 lat rozwinęła się u niej nieprawidłowa męczliwość wysiłkowa, z wymiotami po długotrwałym wysiłku; doszło także do jednego spontanicznego napadu uogólnionego. Poziom kinazy kreatynowej w surowicy był prawidłowy. Rok później pojawiło się postępujące osłabienie mięśni osiowych i proksymalnych, a nietolerancja wysiłku nasiliła się wraz z nawracającymi epizodami wymiotów.

W wieku 5 lat u pacjentki poziom kinazy kreatynowej był 20 razy wyższy od normalnego poziomu, natomiast poziom karnityny w surowicy i karnityny całkowitej był o 50% niższy od normy. Wyniki pozostałych badań metabolicznych były prawidłowe (chromatografia aminokwasów i kwasów organicznych w surowicy i moczu, wolne kwasy tłuszczowe we krwi i amoniak). Badanie elektromiograficzne (EMG) wykazało cechy miopatyczne.



Czynność nerek, MRI mózgu, elektretinogram i echokardiografia serca były prawidłowe. Analiza biopsji mięśnia wykazała miopatię mitochondrialną. Niedobór CoQ10 podejrzewano na podstawie wyników testów spektrofotometrycznych, które wykazały swoistą redukcję aktywności łańcucha oddechowego zależnego od endogennych chinonów. Poziom CoQ10 w mięśniach wynosił 1 µg/g (wartości referencyjne: 19 do 30 µg/g). Aktywność łańcucha oddechowego i stężenie CoQ10 w fibroblastach pozostawały w normie, podobnie jak stężenie CoQ10 w surowicy.

Doustną suplementację CoQ10 (6 mg/kg/dzień) i L-karnityną (50 mg/kg/dzień) rozpoczęto w wieku 5 lat. Po 3 miesiącach terapii zaobserwowano znaczną poprawę kliniczną z lepszą tolerancją wysiłku i mniejszą liczbą epizodów wymiotów. Po tym okresie stan dziecka pozostawał stabilny, chociaż utrzymywała się umiarkowana hiperlaktatemia. Poziomy karnityny szybko się normalizowały. Umiarkowany, ale postępujący zespół mózdkowy z drżeniem pojawił się w wieku 7 lat, a sporadyczne miokloniczne szarpnięcia kończyn obserwowano w wieku 9 lat. Obrazowanie mózgu po raz pierwszy wykazało atrofię mózdzka w wieku 7,5 roku, przy czym stan pacjentki był stabilny – wyniki badania przeprowadzonego po dwóch latach nie wykazały postępu atrofii. Z powodu zaobserwowanych objawów neurologicznych CoQ10 zastąpiono idebenonem (5 mg/kg/dzień), gdy dziecko miało 9 lat. W ciągu kolejnych 4 miesięcy ponownie pojawiła się 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. Autorzy wskazywali, że w momencie publikacji pacjentka miała 11 lat i cechuje się prawie normalną tolerancją wysiłku, umiarkowanym osłabieniem mięśni osiowych i proksymalnych, łagodnym drżeniem i sporadycznymi mioklonicznymi szarpnięciami kończyn.

### **Perrin 2019**

Publikacja Perrin 2019 zawiera opis dwóch przypadków: braci pochodzenia tureckiego z zaburzeniami czynności nerek, głuchotą czuciowo-nerwową i zanikiem wzroku, u których stwierdzono mutację w genie COQ6.

U starszego z braci w wieku 5 lat rozpoznano schyłkową niewydolność nerek i rozpoczęto dializę otrzewnową. W wieku 6 lat pacjent przeszedł przeszczepienie nerki, otrzymał leczenie immunosupresyjne, nie doszło do odrzucenia przeszczepu. W tym czasie rozpoznano także obustronną głuchotę czuciowo-nerwową. Audiogram ujawnił poważny deficyt percepcji w zakresie wysokich częstotliwości. Badanie okulistyczne nie wykazało nieprawidłowości. Pacjent wykazywał prawidłowy rozwój psychoruchowy.

W wieku 17 lat doszło do nagłej utraty wzroku. W badaniu okulistycznym stwierdzono obustronny obrzęk tarczy nerwu wzrokowego; ostrość wzroku wyniosła 20/200 dla oka prawego i 20/50 dla lewego. Optyczna koherentna tomografia (OCT) połączona z badaniem warstwy włókien nerwowych siatkówki (RNFL) potwierdziła istnienie obustronnego obrzęku tarczy nerwu wzrokowego. Wykluczono etiologię zapalną i zakaźną. Przeprowadzono badanie MRI mózgu i drogi wzrokowej wraz z angiografią mózgu. Nie stwierdzono zmian zapalnych w naczyniach. W oczekiwaniu na wyniki badań, ze względu na poważne zaburzenia wzroku pacjenta, rozpoczęto terapię sterydową (cztery dożylnie bolusy metyloprednizolonu w dawce 1 g/1,73 m<sup>2</sup>, a następnie doustne kortykosteroidy w dawce 1 mg/kg/dobę przez 10 dni). Pomimo nieznacznego zmniejszenia obrzęku tarczy nerwu wzrokowego ostrość wzroku nie uległa poprawie. Ze względu na słabą reakcję na leczenie sterydami podejrzewano dziedziczną neuropatię nerwu wzrokowego Lebera, jednak badanie genetyczne nie wykazało mutacji w mitochondrialnym DNA. Ze względu na podłoże etniczne i związek objawów nerkowych i czuciowo-nerwowych wykonano także badanie molekularne genu COQ6: analiza genetyczna wykazała homozygotyczną mutację missensową c.1058C>A (p.Ala353Asp) w eksonie 9 genu COQ6.

Leczenie uzupełniające idebenonem (15 mg/kg/dzień w trzech dawkach podzielonych) rozpoczęto 3 miesiące po wystąpieniu objawów ocznych. Ostrość wzroku pozostawała bez zmian (20/100 dla prawego oka i 20/50 dla lewego oka). W badaniu okulistycznym stwierdzono utrzymujący się lekki obrzęk tarczy nerwu wzrokowego bez zaniku nerwu wzrokowego. Badanie pola widzenia ujawniło centralny mroczek. Po 2 miesiącach leczenia zaobserwowano poprawę ostrości widzenia (20/32 dla oka prawego i 20/32 dla lewego). Badanie okulistyczne wykazało, że obrzęk tarczy nerwu wzrokowego ustąpił, zaobserwowano jednak początek atrofii nerwu wzrokowego, będącej wynikiem jego początkowego uszkodzenia. W polu widzenia nadal był obecny centralny mroczek. Po 13 miesiącach leczenia, kiedy pacjent miał 18 lat, wyniki badania okulistycznego nie wykazały żadnych zmian – pacjent nie odzyskał normalnego widzenia, nadal wykazując obustronną ostrość wzroku 20/32 i utrzymujący się zanik nerwu wzrokowego. Badanie pola widzenia ujawniło, że centralny mroczek zniknął, pojawiły się natomiast małe mroczki paracentralne. Badanie okulistyczne przeprowadzone po 2 latach leczenia wykazało poprawę ostrości wzroku (20/20 dla oka prawego i 20/25+ dla lewego). Po 3 latach leczenia ostrość wzroku utrzymywała się na poziomie 20/25+ dla obu oczu z minimalną atrofią nerwu wzrokowego. Stan głuchoty nie zmienił się od czasu rozpoczęcia leczenia. Czynność nerek pozostała stabilna, a wyniki badania neurologicznego nadal były prawidłowe. Nie zaobserwowano żadnych skutków ubocznych leczenia. Autorzy

wskazali, że w chwili pisania artykułu pacjent wykazywał prawidłowy rozwój psychomotoryczny i poszukiwał pracy.

U młodszego z braci obustronną głuchotę czuciowo-nerwową rozpoznano w wieku 4 lat. Ze względu na rozwój głuchoty i wywiad rodzinny, pacjent był monitorowany nefrologicznie – w wieku 5 lat zaobserwowano białkomocz nienercycowy i rozpoczęto leczenie inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE), enalaprylem. Następnie białkomocz przeszedł w zespół nercycowy i rozpoczęto leczenie prednizonem. Ze względu na oporność na leczenie steroidami, zwiększono dawkę enalaprylu oraz włączono leczenie antagonistami receptora angiotensyny (losartan) i diuretykami (hydrochlorotiazyd), dzięki czemu osiągnięto całkowitą remisję. Autorzy wskazują, że w momencie publikacji terapia przeciwbiałkomoczowa składała się z enalaprylu w skojarzeniu z losartanem. Pacjent wykazywał prawidłowy rozwój psychomotoryczny i realizował normalny program szkolny. U pacjenta również wykonano badania genetyczne (ze względu na wyniki starszego brata), które wykazały identyczną mutacją w genie COQ6. 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.

## 9.4. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa

W niniejszym rozdziale przedstawiono analizę bezpieczeństwa opracowaną na podstawie danych odnalezionych na stronach internetowych URPL, EMA, FDA, WHO oraz w bazie ADRR.

### URPL

Analitycy Agencji nie odnaleźli materiałów dot. bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji lub interwencji o podobnym składzie na stronie internetowej URPL.

### ChPL Raxone

Działania niepożądane wymienione w poniższej tabeli *zostały zaobserwowane podczas badań klinicznych u pacjentów z dziedziczną neuropatią nerwu wzrokowego Lebera lub zgłoszone po wprowadzeniu do obrotu w odniesieniu do innych wskazań do stosowania.*

Tabela 4. Zestawienie działań niepożądanych na podstawie ChPL Raxone

Zaburzenia	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Częstość nieznana (nie można określić częstości na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie nosogardzieli	-	Zapalenie oskrzeli
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-	-	Agranulocytoza, niedokrwistość, leukocytopenia, małopłytkowość, neutropenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	-	-	Zwiększone stężenie cholesterolu we krwi, zwiększone stężenie trójglicerydów we krwi
Zaburzenia układu nerwowego	-	-	Napady padaczkowe, majaczenie, omamy, pobudzenie, dyskineza, hiperkineza, poriomania, zawroty głowy, ból głowy, niepokój, osłupienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	-	-
Zaburzenia żołądka i jelit	-	Biegunka	Nudności, wymioty, brak łaknienia, dyspepsja
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-	-	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy

Zaburzenia	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Częstość nieznana (nie można określić częstości na podstawie dostępnych danych)
			asparaginianowej, fosfatazy alkalicznej i dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	-	Wysypka, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	Ból pleców	Ból kończyn
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	-	Azotemia, chromaturia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	-	-	Złe samopoczucie

#### FDA

Analitycy Agencji przy pomocy wyszukiwarki w bazie FAERS (FDA Adverse Events Reporting System) w dniu 15.09.2021 r. odnaleźli dane na temat zgłoszonych działań niepożądanych, które wystąpiły podczas stosowania produktów leczniczych zawierających idebenon. Podczas wyszukiwania użyto hasła: *idebenone*.

**Tabela 5. Zgłoszone działania niepożądane produktów leczniczych zawierających idebenon w bazie FAERS (na dzień 15.09.2021 r.).**

Działania niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia układu nerwowego	19
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	16
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	14
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	12
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	10
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	10
Zaburzenia wyników laboratoryjnych	10
Choroby nerek i układu moczowego	8
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	7
Zaburzenia psychiatryczne	7
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	6
Choroby oczu	5
Zaburzenia naczyniowe	2
Zaburzenia układu immunologicznego	2
Ciąża, poród i stany okołoporodowe	1
Problemy z produktem	1
Zabiegi chirurgiczne i procedury medyczne	1
Zaburzenia serca	1
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1

Działania niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zakażenia i zarażenia	1
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	-
Okoliczności społeczne	-
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	-
Zaburzenia endokrynologiczne	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-
Zaburzenia ucha i błędnika	-

Najczęstsze reakcje dotyczyły zaburzeń układu nerwowego (19), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (16) oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych (14).

#### WHO

Analitycy Agencji przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess w dniu 15.09.2021 r. odnaleźli dane na temat zgłoszonych działań niepożądanych, które wystąpiły podczas stosowania produktów leczniczych zawierających idebenon. Podczas wyszukiwania użyto hasła: *idebenone*.

**Tabela 6. Zgłoszone działania niepożądane produktów leczniczych zawierających idebenon w bazie VigiAccess (na dzień 15.09.2021 r.).**

Działania niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	97
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	76
Zaburzenia układu nerwowego	62
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	54
Zaburzenia wyników laboratoryjnych	45
Zaburzenia psychiatryczne	32
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	24
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	23
Zaburzenia serca	22
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	20
Choroby nerek i układu moczowego	15
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	13
Zakażenia i zarażenia	11
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	10
Choroby oczu	8
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	8
Zaburzenia naczyniowe	7
Ciąża, poród i stany okołoporodowe	3
Zabiegi chirurgiczne i procedury medyczne	2
Zaburzenia ucha i błędnika	2
Zaburzenia układu immunologicznego	2
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1
Problemy z produktem	1
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	1
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1

Działania niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Okoliczności społeczne	-
Zaburzenia endokrynologiczne	-

Najczęstsze reakcje dotyczyły zaburzeń żołądkowo-jelitowych (97), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (76) oraz zaburzeń układu nerwowego (62).

#### Baza ADRR

Analitycy Agencji przy pomocy wyszukiwarki w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków w dniu 15.09.2021 r. odnaleźli dane na temat zgłoszonych działań niepożądanych, które wystąpiły podczas stosowania produktu Raxone lub produktów leczniczych zawierających idebenon. Podczas wyszukiwania użyto haseł: *idebenone*, *Raxone*.

**Tabela 7. Zgłoszone działania niepożądane produktu Raxone oraz produktów leczniczych zawierających idebenon w bazie ADR Reports (na dzień 11.09.2021 r.).**

Działania niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych	
	Raxone	idebenon
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	16	42
Zaburzenia układu nerwowego	12	27
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	16	26
Zaburzenia wyników laboratoryjnych	8	21
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	15	20
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	5	16
Zaburzenia psychiatryczne	11	15
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	2	13
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	1	12
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	6	11
Zaburzenia serca	2	7
Zakażenia i zarażenia	2	7
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	5	6
Choroby nerek i układu moczowego	3	6
Choroby oczu	3	6
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2	6
Ciąża, poród i stany okołoporodowe	1	4
Zaburzenia ucha i błędnika	1	3
Zaburzenia układu immunologicznego	1	2
Zaburzenia naczyniowe	-	2
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1	1
Problemy z produktem	1	1
Zabiegi chirurgiczne i procedury medyczne	-	1
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	-	1
Okoliczności społeczne	-	-
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	-	-
Zaburzenia endokrynologiczne	-	-

Najczęstsze reakcje dotyczyły zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (16; 42), zaburzeń układu nerwowego (12; 27) i zaburzeń żołądkowo-jelitowych (16; 26).

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

### 10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia wraz ze zleceniem (pismo z dnia 23.08.2021 r., znak: PLD.45340.1338.2021.2.SG), w 2020 roku nie wydano pozytywnych decyzji dotyczących sprowadzenia z zagranicy produktu leczniczego Raxone (idebenon) (nie otrzymano również wniosków o finansowanie ocenianej technologii medycznej).

W analizowanym wskazaniu w ramach importu docelowego nie sprowadzono również innych produktów leczniczych ani śsspż.

### 10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z danymi epidemiologicznymi przedstawionymi w publikacji Alcázar-Fabra 2021 (rozdz. 3.1.) przewiduje 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<sup>1</sup>. Biorąc pod uwagę ograniczoną ogólną wiedzę na temat choroby, szeroki zakres objawów towarzyszących o różnym nasileniu obejmujących wiele układów, a także różny wiek zachorowania oraz przebieg kliniczny, 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.

W odnalezionych na potrzeby niniejszego raportu opisach przypadków (patrz rozdz. 9), idebenon stosowano w dawce 5, 10 lub 15 mg/kg m.c./dobę. W poniższej tabeli przedstawiono koszt stosowania produktu leczniczego Raxone dla każdej z ww. dawek w zależności od masy ciała, w przeliczeniu na jednego pacjenta.

**Tabela 8. Koszt refundacji produktu leczniczego Raxone w przeliczeniu na 1 pacjenta z pierwotnym niedoborem koenzymu Q**

Koszt [zł]						
Raxone (tabletki á 150 mg, opak. 180 tabl.)		Opak.			1 mg	
		4 543,60 € / 20 804,69 zł <sup>A</sup>			0,77 zł	
kg	koszt 30-dniowy [zł]			koszt roczny [zł]		
	5 mg/kg/dzień	10 mg/kg/dzień	15 mg/kg/dzień	5 mg/kg/dzień	10 mg/kg/dzień	15 mg/kg/dzień
1	116	231	347	1 406	2 812	4 219
10	1 156	2 312	3 467	14 062	28 125	42 187
20	2 312	4 623	6 935	28 125	56 250	84 375
30	3 467	6 935	10 402	42 187	84 375	126 562
40	4 623	9 247	13 870	56 250	112 499	168 749
50	5 779	11 558	17 337	70 312	140 624	210 936
60	6 935	13 870	20 805	84 375	168 749	253 124
70	8 091	16 181	24 272	98 437	196 874	295 311
80	9 247	18 493	27 740	112 499	224 999	337 498
90	10 402	20 805	31 207	126 562	253 124	379 686
100	11 558	23 116	34 674	140 624	281 249	421 873

<sup>1</sup> Liczba ludności Polski: 38 162 tys. zgodnie z Biuletynem Statystycznym GUS Nr 7/2021, <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/inne-opracowania/informacje-o-sytuacji-spoeczno-gospodarczej/biuletyn-statystyczny-nr-72021,4,114.html> (data dostępu: 20.09.2021 r.)

<sup>A</sup> wg średniego kursu NBP z dn. 17.09.2021 r.: 1€ = 4,5789 zł (<https://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/kursya.html>, data dostępu: 20.09.2021 r.)

Biorąc pod uwagę dawkowanie uzależnione od masy ciała, miesięczny koszt stosowania idebenonu u pacjentów o masie ciała równej 100 kg wynosi od ok. 11,6 tys. zł do ok. 34,7 tys. zł.

Podkreślenia wymaga fakt, iż powyższe obliczenia mają charakter pogładowy 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.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 23.08.2021 r., znak PLD.45340.1338.2021.2.SG (data wpływu do AOTMiT: 23.08.2021 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. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego:

- Raxone (idebenon), tabletki á 150 mg

we wskazaniu: pierwotny deficyt koenzymu Q (ICD-10: E88.8).

### Problem zdrowotny

Pierwotne niedobory koenzymu Q (CoQ) to choroby autosomalne recesywne spowodowane biallelicznymi mutacjami w genach COQ charakteryzujące się kliniczną heterogenicznością z szerokim spektrum objawów klinicznych. Wtórne niedobory są spowodowane defektami procesów mitochondrialnych lub niemitchondrialnych, związanych z obniżeniem poziomu CoQ w tkankach, prawdopodobnie przez mechanizmy adaptacyjne. Obecnie uważa się, że za pierwotny deficyt COQ odpowiadają defekty w genach PDSS1, PDSS2, COQ2, COQ4, COQ5, COQ6, COQ7, COQ8A, COQ8B i COQ9, które to wywołują różne choroby u ludzi. Patogeneza niedoborów CoQ jest słabo poznana. Odmiennie 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.

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).

Objawy związane z pierwotnym niedoborem CoQ sklasyfikowano w 5 grupach: encefalomiopatia, ataksja mózdkowa, ciężka niemowlęca choroba wielonarządowa, nefropatia i izolowana miopatia, aczkolwiek klasyfikacja ta opiera się na niewielkiej liczbie pacjentów. Obecnie zgłaszana jest rosnąca liczba przypadków z szerszym i nakładającym się klinicznym spektrum objawów.

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, która często może być śmiertelna. Wyleczenie nie jest możliwe, a stosowane terapie mają na celu łagodzenie objawów oraz zapobieganie dalszej progresji.

### Wytyczne kliniczne

Nie odnaleziono wytycznych praktyki klinicznej opisujących leczenie pierwotnych deficytów koenzymu Q. Odnaleziono natomiast dwie publikacje: Salvati 2017 oraz Turton 2021 dotyczące pierwotnego niedoboru koenzymu Q, w których odnoszono się do metod leczenia. W publikacji Salvati 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.

### Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r. obecnie brak jest refundowanych technologii medycznych w ocenianym wskazaniu.

Idebenon (produkt leczniczy Raxone), krótkołańcuchowy benzochinon, jest syntetycznym analogiem koenzymu Q10 (CoQ10) z krótszym łańcuchem bocznym i zwiększoną rozpuszczalnością oraz większym powinowactwem do przekraczania bariery krew-mózg w porównaniu z CoQ10. Na rynku polskim istnieje wiele preparatów



(suplementów oraz produktów leczniczych) zawierających koenzym Q10, aczkolwiek są to produkty wydawane bez recepty, tzw. OTC. W związku z powyższym zdecydowano się uznać, że produkt leczniczy Raxone nie ma w Polsce refundowanych komparatorów w ocenianym wskazaniu. Jediną opcją terapeutyczną dla pacjentów pozostaje leczenie objawowe. Zatem za komparator dla idebenonu należy uznać brak aktywnego leczenia.

### **Analiza skuteczności i bezpieczeństwa**

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono opracowań wtórnych i randomizowanych badań klinicznych spełniających zdefiniowane wcześniej kryteria włączenia. Odnaleziono natomiast 3 opisy przypadków: Rötig 2000, Aure 2004, Perrin 2019.

W publikacji Rötig 2000 opisano przypadek francuskiego rodzeństwa. Spośród czworga dzieci, troje (dwie dziewczynki i chłopiec) wykazywało objawy encefalomiopatii i uszkodzenia nerek. Idebenon stosowano wyłącznie u chłopca (starsza dziewczynka zmarła w wieku 8 lat, natomiast młodsza otrzymywała koenzym Q10 z dobrym skutkiem). Chłopcu podawano doustnie idebenon w dawce 5 mg/kg dziennie przez dwa miesiące. Początkowo jego stan 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/kg dziennie.

W publikacji Aure 2004 opisano przypadek dziewczynki, u której w wieku 3 lat rozwinęła się nieprawidłowa męczyliowość wysiłkowa, z wymiotami po długotrwałym wysiłku; doszło także do jednego spontanicznego napadu uogólnionego. W wieku 5 lat u pacjentki poziom kinazy kreatynowej był 20 razy wyższy od normalnego poziomu, natomiast poziom karnityny w surowicy i karnityny całkowitej był o 50% niższy od normy. Niedobór CoQ10 podejrzewano na podstawie wyników testów spektrofotometrycznych, które wykazały swoistą redukcję aktywności łańcucha oddechowego zależnego od endogennych chinonów. Doustną suplementację CoQ10 (6 mg/kg/dzień) i L-karnityną (50 mg/kg/dzień) rozpoczęto w wieku 5 lat. Po 3 miesiącach terapii zaobserwowano znaczną poprawę kliniczną z lepszą tolerancją wysiłku i mniejszą liczbą epizodów wymiotów. Po tym okresie stan dziecka pozostawał stabilny, chociaż utrzymywała się umiarkowana hiperlaktatemia. Umiarkowany, ale postępujący zespół mózdkowy z drżeniem pojawił się w wieku 7 lat, a sporadyczne miokloniczne szarpnięcia kończyn obserwowano w wieku 9 lat. Obrazowanie mózgu po raz pierwszy wykazało atrofię mózdku w wieku 7,5 roku, przy czym stan pacjentki był stabilny – wyniki badania przeprowadzonego po dwóch latach nie wykazały postępu atrofii. Z powodu zaobserwowanych objawów neurologicznych CoQ10 zastąpiono idebenonem (5 mg/kg/dzień), gdy dziecko miało 9 lat. W ciągu kolejnych 4 miesięcy ponownie pojawiła się 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.

Publikacja Perrin 2019 zawiera opis dwóch przypadków: braci pochodzenia tureckiego z zaburzeniami czynności nerek, głuchotą czuciowo-nerwową i zanikiem wzroku, u których stwierdzono mutację w genie COQ6. U starszego z braci w wieku 5 lat rozpoznano schyłkową niewydolność nerek, w wieku 6 lat pacjent przeszedł przeszczepienie nerki, 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 normalnego 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 głuchoty 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 obustronną głuchotą czuciowo-nerwową rozpoznano w wieku 4 lat. Ze względu na rozwój głuchoty i wywiad rodzinny, pacjent był monitorowany nefrologicznie – w wieku 5 lat zaobserwowano białkomocz nienerczycowy i rozpoczęto leczenie inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE), enalaprylem. Następnie białkomocz przeszedł w zespół nerczycowy i rozpoczęto leczenie prednizonem. 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.

### **Rekomendacje refundacyjne**

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

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia wraz ze zleceniem (pismo z dnia 23.08.2021 r., znak: PLD.45340.1338.2021.2.SG), w 2020 roku nie wydano pozytywnych decyzji dotyczących sprowadzenia z zagranicy produktu leczniczego Raxone (idebenon) (nie otrzymano również wniosków o finansowanie ocenianej technologii medycznej). W analizowanym wskazaniu w ramach importu docelowego nie sprowadzano również innych produktów leczniczych ani śsspż.

Na podstawie danych epidemiologicznych przedstawionych w publikacji Alcázar-Fabra 2021 (rozdz. 3.1.) oszacowano, że w Polsce choroba może być zdiagnozowana u ok. 2 pacjentów. W odnalezionych na potrzeby niniejszego raportu opisach przypadków (patrz: rozdz. 9), idebenon stosowano w dawce 5, 10 lub 15 mg/kg m.c./doba. Koszt stosowania produktu leczniczego Raxone oszacowano dla każdej z ww. dawek w zależności od masy ciała, w przeliczeniu na jednego pacjenta – dla pacjentów o masie ciała równej 100 kg miesięczny koszt stosowania idebenonu wynosi od ok. 11,6 tys. zł do ok. 34,7 tys. zł.

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

## 12. Źródła

### Badania pierwotne

- Aure 2004 Aure, K., Benoist, J. F., De Baulny, H. O., Romero, N. B., Rigal, O., Lombes, A. (2004). Progression despite replacement of a myopathic form of coenzyme Q10 defect. *Neurology*, 63(4), 727-729. doi: 10.1212/01.wnl.0000134607.76780.b2.
- Perrin 2019 Justine Perrin, R., Rousset-Rouvière, C., Garaix, F., Cano, A., Conrath, J., Boyer, O., Tsimaratos, M. (2020). COQ6 mutation in patients with nephrotic syndrome, sensorineural deafness, and optic atrophy. *JIMD reports*, 54(1), 37-44. doi: 10.1002/jmd2.12068
- Rötig 2000 Rötig A, Appelkvist EL, Geromel V, Chretien D, Kadhom N, Edery P, Lebideau M, Dallner G, Munnich A, Ernster L, Rustin P. Quinone-responsive multiple respiratory-chain dysfunction due to widespread coenzyme Q10 deficiency. *Lancet*. 2000 Jul 29;356(9227):391-5. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02531-9.

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- Salviati 2017 Salviati L, Trevisson E, Doimo M, et al. Primary Coenzyme Q10 Deficiency. 2017 Jan 26. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK410087/> (data dostępu 14.09.2021 r.)
- Turton 2021 Turton N., Bowers N., Khajeh S., Hargreaves I.P., Heaton R. A. (2021) Coenzyme Q10 and the exclusive club of diseases that show a limited response to treatment, *Expert Opinion on Orphan Drugs*, 9:5, 151-160, doi: 10.1080/21678707.2021.1932459

### Pozostałe publikacje

- ADRR Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków <http://www.adrreports.eu/pl/index.html> (data dostępu 15.09.2021 r.)
- Alcázar-Fabra 2021 Alcázar-Fabra, M., Rodríguez-Sánchez, F., Trevisson, E., Brea-Calvo, G. (2021). Primary coenzyme Q deficiencies: A literature review and online platform of clinical features to uncover genotype-phenotype correlations. *Free Radical Biology and Medicine*. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.02.046
- ChPL Raxone Charakterystyka Produktu Leczniczego Raxone (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 2.09.2021 r.)
- FEARS FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard> (data dostępu 15.09.2021 r.)
- WHO WHO Uppsala Monitoring Centre <http://www.vigiaccess.org/> (data dostępu 15.09.2021 r.)

## 13. Załączniki

### 13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

**Tabela 9. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu Raxone we wnioskowanym wskazaniu w bazie Medline (data wyszukiwania: 6.09.2021 r.)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(((((idebenone[Title/Abstract] OR idebenon[Title/Abstract]) OR noben[Title/Abstract]) OR (hydroxydecyl ubiquinone[Title/Abstract]) OR (Raxone[Title/Abstract]) OR (CV-2619[Title/Abstract]) OR (CV 2619[Title/Abstract]) OR ("idebenone" [Supplementary Concept]))	633

**Tabela 10. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu Raxone we wnioskowanym wskazaniu w bazie Embase (data wyszukiwania: 6.09.2021 r.)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp idebenone/	1 634
2	idebenone.ab,kw,ti.	1 637
3	idebenon.ab,kw,ti.	9
4	noben.ab,kw,ti.	27
5	hydroxydecyl ubiquinone.ab,kw,ti.	17
6	Raxone.ab,kw,ti.	34
7	CV-2619.ab,kw,ti.	85
8	CV 2619.ab,kw,ti.	85
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	2 483

**Tabela 11. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu Raxone we wnioskowanym wskazaniu w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 6.09.2021 r.)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(idebenone):ti,ab,kw OR (idebenon):ti,ab,kw OR (noben):ti,ab,kw OR (raxone):ti,ab,kw OR (hydroxydecyl ubiquinone):ti,ab,kw	167
#2	(CV-2619):ti,ab,kw OR (CV 2619):ti,ab,kw	5
#3	#1 or #2	170

### 13.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania produktu leczniczego Raxone w analizowanym wskazaniu

