



## **Rekomendacja nr 108/2022**

**z dnia 16 grudnia 2022 r.**

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Raxone (idebenon) we wskazaniu dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera – kontynuacja leczenia, w którym pacjent odniósł korzyść**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** wydawania zgód na refundację produktu leczniczego: Raxone (idebenon) we wskazaniu dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera – kontynuacja leczenia, w którym pacjent odniósł korzyść.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

W pierwszej kolejności należy zwrócić uwagę, że analizowany lek był już przedmiotem oceny w Agencji w 2017 oraz w 2021 roku i uzyskał negatywną rekomendację w sprawie finansowania w ocenianym wskazaniu.

Aktualizacja danych (względem raportów AOTMiT OT.4351.21.2017, OT.4211.24.2021) dostarcza więcej dowodów na skuteczność idebenonu w leczeniu pacjentów z dziedziczną neuropatią nerwów wzrokowych Lebera (LHON), zarówno w przypadku pacjentów rozpoczynających leczenie w okresie do roku od wystąpienia objawów, jak i w przewlekłej fazie choroby.

Opublikowane w ostatnim czasie wyniki długoterminowego badania LEROS, wymagane przez EMA ze względu na szczególne zobowiązanie podmiotu leczniczego wynikające z warunkowego dopuszczenia do obrotu produktu Raxone, wskazują na skuteczność idebenonu wśród pacjentów, u których rozpoczęto leczenie  $\leq 1$  roku po wystąpieniu pierwszych objawów po 12 miesiącach leczenia, korzystny efekt leczenia utrzymywał się także po 24 miesiącach w porównaniu z grupą pacjentów z naturalnym przebiegiem choroby. Pozytywne wyniki zaobserwowano również po 12 miesiącach leczenia u pacjentów rozpoczynających leczenie idebenonem w czasie powyżej roku od wystąpienia objawów, w porównaniu z populacją nieleczoną (historyczna grupa kontrolna). Należy zauważyć, że badanie Leros to badanie jednoramienne - brak grupy kontrolnej w badaniu powoduje, że wiarygodna ocena skuteczności leku jest utrudniona, zwłaszcza, że w omawianym problemie zdrowotnym możliwa jest spontaniczna poprawa jakości widzenia.

Badania, w których u pacjentów odnoszących korzyść kliniczną z leczenia, kontynuowano stosowanie idebenonu wskazują na możliwą dalszą poprawę ostrości widzenia w wyniku przedłużonego leczenia. Dostępne dowody to jednak głównie badania retrospektywne, obejmujące niewielkie populacje pacjentów, często bez grupy kontrolnej, zatem wnioskowanie o skuteczności leczenia idebenonem na ich podstawie jest niepewne.

W rekomendacjach refundacyjnych pochodzących z innych krajów podkreśla się umiarkowaną korzyść kliniczną ocenianego leku (HAS 2022) oraz korzyść niemożliwą do określenia ilościowo (G-BA 2022).

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 dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera – kontynuacja leczenia, w którym pacjent odniósł korzyść 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 2022 r., poz. 463 z późn. zm.).

### **Problem zdrowotny**

Dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera (LHON) jest rzadką chorobą wywołaną mutacjami w obrębie mitochondrialnego DNA. LHON wywołuje punktowa mutacja w mitochondrialnym DNA (mDNA), prowadząca do defektu kompleksu łańcucha oddechowego w wyniku zmian w genach kodujących podjednostki kompleksu. Za ok. 95% przypadków LHON odpowiada jedna z trzech mutacji mDNA: 3460G > A, 11778G > A lub 14484T > C.

Nie w każdym przypadku udaje się postawić diagnozę neuropatii Lebera. Część przypadków pozostaje niezdiagnozowana i opisana jako zanik nerwu wzrokowego o nieznanym przyczynie. 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. W 25% przypadków choroba rozpoczyna się obuocześnie. Obserwuje się centralne lub centrocekalne ubytki w polu widzenia, zaburzenia widzenia barwnego w osi czerwono-zielonej oraz zmniejszenie wrażliwości na kontrast.

Doniesienia literaturowe wskazują na możliwe spontaniczne poprawy jakości widzenia/przywrócenie ostrości wzroku w pewnej grupie pacjentów. Poprawa widzenia może nastąpić w ciągu 6 miesięcy do roku od wystąpienia objawów, choć zdarzają się przypadki poprawy widzenia po 10 latach. Spontaniczna poprawa wzroku następuje szybko i może prowadzić do całkowitego odzyskania zdolności widzenia odwracając skutki szybkiej utraty wzroku na początku choroby. Ustąpienie objawów choroby może dotyczyć zarówno obu oczu jak i tylko jednego, i występuje częściej u pacjentów, którzy zachorowali w młodszym wieku (<20 r.ż.).

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

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

## **Alternatywna technologia medyczna**

Wyboru alternatywnych technologii medycznych dokonano na podstawie wytycznych klinicznych, opinii ekspertów oraz Obwieszczenia MZ z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 roku.

Produkt leczniczy Raxone nie ma w Polsce refundowanych komparatorów w ocenianym wskazaniu. Jedyną opcją terapeutyczną dla pacjentów pozostaje leczenie objawowe. Zatem za komparator dla idebenonu uznano brak aktywnego leczenia.

Eksperci kliniczni wskazali ponadto, że w trakcie badań jest terapia genowa, obejmująca jednak niewielką grupę pacjentów z odpowiednią mutacją (terapia ta nie jest refundowana).

## **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.

Produkt leczniczy Raxone jest obecnie dopuszczony do obrotu w wyjątkowych okolicznościach na terenie Unii Europejskiej. Pozwolenie zostało wydane pod warunkiem spełnienia szczególnych zobowiązań do wykonania po wprowadzeniu do obrotu, ponieważ wnioskodawca nie był w stanie przedstawić wyczerpujących danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku w normalnych warunkach stosowania. Według informacji zamieszczonych przez EMA, tego typu rejestracja jest możliwa, gdy choroba, która ma być leczona danym lekiem jest rzadka lub gdy zebranie pełnych informacji jest niemożliwe lub nieetyczne.

Oceniane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym leku.

Wnioskowana technologia medyczna była wcześniej dwukrotnie przedmiotem oceny Agencji, wówczas 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.*

Przeprowadzono aktualizację dowodów naukowych przedstawionych w raporcie AOTMiT nr OT.4211.24.2021.

W analizie uwzględniono długoterminowe wyniki badania LEROS na podstawie: ChPL Raxone, abstraktów (Tomasso 2022, Klopstock 2022, Llòria 2022) oraz danych dotyczących bezpieczeństwa z EU Clinical Trials Register.

Włączono ponadto badania oceniające efekt stosowania idebenonu:

- prospektywne - Ishikawa 2021;

- retrospektywne z historyczną grupą kontrolną - Tonagel 2021;
- retrospektywne bez grupy kontrolnej - Everdingen 2022, Bhatte 2022, Stephenson 2022.

### Skuteczność kliniczna

#### LEROS

Wyniki badania wskazują na skuteczność idebenonu po 12 miesiącach leczenia wśród pacjentów, u których rozpoczęto leczenie  $\leq 1$  roku po wystąpieniu pierwszych objawów: u 42,3% pacjentów leczonych idebenonem odnotowano klinicznie istotną korzyść (CRB) w porównaniu z 20,7% pacjentów z grupy kontrolnej (OR (95%CI): 2,286 (1,352; 3,884),  $p=0,002$ ). Korzystny efekt leczenia utrzymywał się po 24 miesiącach w porównaniu z grupą nieleczoną (OR (95% CI): 2,082 (1,074; 4,099),  $p=0,0297$ ). Pozytywne wyniki zaobserwowano również po 12 miesiącach leczenia u pacjentów rozpoczynających leczenie idebenonem w czasie  $>1$  roku od wystąpienia objawów, w porównaniu z populacją nieleczoną (IDB: 50,3%, nieleczeni: 38,6%, OR (95% CI): 1,925 (1,179; 3,173),  $p=0,0087$ ).

Zgodnie z EU Clinical Trials Register odsetek oczu, u których osiągnięto klinicznie istotne przywrócenie wzroku (CRR) w 12. miesiącu (ramię IDB) wyniósł 33,1% (47/142), natomiast klinicznie istotną stabilizację (CRS) w 12 miesiącu (ramię IDB) osiągnięto u 64,5 % (20/31).

#### Ishikawa 2021

Dla pierwszorzędnego punktu końcowego (odsetek pacjentów z poprawą BCVA<sup>1</sup> w 48. tygodniu) istotną poprawę BCVA przynajmniej 1 oka zaobserwowano u 17 pacjentów (33,3%), natomiast pogorszenie BCVA zaobserwowano u 15 (29,4%). Ponadto istotną poprawę zaobserwowano u 13 pacjentów (25,5%) po 24 tygodniach, podczas gdy pogorszenie BCVA zaobserwowano u 16 (31,4%) w tym czasie. Średnie wartości BCVA dla wszystkich oczu na początku badania, w 24. tygodniu i 48. tygodniu wynosiły odpowiednio  $1,448 \pm 0,553$ ,  $1,475 \pm 0,537$  i  $1,442 \pm 0,528$  logMAR. Nie było istotnej różnicy między wartością początkową a 24 tygodniem ( $p=0,4209$ ) lub wartością początkową a 48 tygodniem ( $p=0,7940$ ).

Spośród 51 pacjentów, 20 (39,2%) rozpoczęło leczenie badanym lekiem w ciągu 1 roku od zachorowania (grupa wczesnej interwencji), a 31 (60,8%) rozpoczęło leczenie po upływie 1 roku od zachorowania (grupa późnej interwencji).

Wskaźnik poprawy BCVA w grupie późnej interwencji (leczenie po upływie 1 roku od zachorowania) był istotnie wyższy niż w grupie wczesnej interwencji (leczenie w ciągu 1 roku od zachorowania) ( $p=0,0136$  w 24. tygodniu,  $p=0,0004$  w 48. tygodniu). Dla wszystkich oczu BCVA na początku badania w grupie późnej interwencji była znacząco niższa niż w grupie wczesnej interwencji ( $p=0,0017$ ). Ponadto w grupie wczesnej interwencji widzenie pogorszyło się po 24 tygodniach ( $p=0,0170$ ), a w grupie późnej interwencji uzyskano znaczną poprawę po 48 tygodniach ( $p=0,0109$ ).

#### Everdingen 2022

W przeprowadzonym badaniu 49% pacjentów (34/70) uzyskało widzenie lepsze niż 1,0 logMAR podczas ostatniej wizyty kontrolnej. CRS uzyskało 8 pacjentów, podczas gdy 40 pacjentów uzyskało CRR. U 2 pacjentów poprawa widzenia nastąpiła długo po zakończeniu leczenia, a u 3 wystąpiła CRR, która nie utrzymała się do ostatniej wizyty.

#### Bhatte 2022

Poprawa widzenia (jedno oko lub oboje oczu) wystąpiła u 8 pacjentów (53,4%), którzy stosowali zalecony cykl leczenia idebenonem (4 pacjentów dodatkowo przyjmowało dożylny

---

<sup>1</sup> BCVA – najlepsza skorygowana ostrość widzenia (ang. Best Corrected Visual Acuity)

metyloprednizolon); 3 pacjentów utracono z obserwacji po zasugerowaniu leczenia. U 3 pacjentów ostrość wzroku pozostała niezmienną, u 1 pacjenta ostrość wzroku pogorszyła się.

#### Stephenson 2022

U sześciu pacjentów (22,7%, 10/44 oczu) w grupie leczonej idebenonem wykazano poprawę w porównaniu z wyjściową VA (średnia poprawa -0,59, SD 0,35). Spontaniczna poprawa wzroku została wykryta u dwóch pacjentów (6,8%, n = 3/44 oczu) w grupie nieleczonej (średnia poprawa -1,03, SD 1,10). W grupie otrzymującej idebenon u 6 pacjentów zaobserwowano poprawę ostrości wzroku, ale do mniejszej średniej wartości (29,5 litery, 5,9 linii) niż u pacjentów nieleczonych, w których nastąpiła spontaniczna poprawa (51,5 litery, 10,3 linii, n = 3 oczu).

#### Badania retrospektywne (Mashima 2000, Carelli 2011, Catarino 2020, Tonagel 2021)

Badania, w których u pacjentów odnoszących korzyść kliniczną z leczenia, kontynuowano leczenie idebenonem, wskazują na możliwą dalszą poprawę ostrości widzenia w wyniku przedłużonego leczenia.

Zdaniem autorów badania Catarino 2020, aby zmaksymalizować prawdopodobieństwo klinicznie istotnej poprawy (CRR), konieczne jest leczenie przez co najmniej 18–24 miesięcy. W trakcie leczenia przejściowo może wystąpić częściowe pogorszenie lub nawet utrata wzroku, jednakże kontynuacja leczenia po stwierdzeniu po raz pierwszy w badaniu CRR zapewnia dalsze korzyści.

#### *Bezpieczeństwo*

U pacjentów z LHON włączonych do badania LEROS 78% pacjentów zgłosiło działania niepożądane związane z leczeniem, które miały głównie nasilenie łagodne lub umiarkowane, u 14% pacjentów wystąpiły poważne działania niepożądane, natomiast u 5% wystąpiły działania niepożądane, które doprowadziły do trwałego przerwania leczenia.

Najczęściej występującymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia psychiczne, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, badania diagnostyczne oraz zaburzenia układu nerwowego (większość z nich nie należała do zdarzeń przyczynowo związanych z leczeniem).

#### *Ograniczenia analizy*

Niepewność wnioskowania z przeprowadzonej analizy wynika głównie z ograniczonych dowodów na skuteczność leku – dostępne badania często bez grupy kontrolnej obejmują niewielkie populacje pacjentów, z uwzględnieniem chorych z różnymi mutacjami i w różnym stopniu zaawansowania choroby.

#### **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 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).

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.

Przy uwzględnieniu zawartości opakowania (180 tabletek powlekanych) oraz dawkowania określonego w Charakterystyce Produktu Leczniczego przyjęto, że jedno opakowanie zapewnia ilość leku na 30 dni terapii. Koszt jednego opakowania z perspektywy płatnika wynosi ok. 20 942 zł, natomiast szacowana cena detaliczna leku Raxone to ok. 21 718 zł.

### **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 2022 r. poz. 463, 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.*

Brak jest danych ilu obecnie pacjentów w Polsce może wymagać kontynuacji terapii lekiem Raxone, w przypadku odniesionej wcześniej korzyści z leczenia tym lekiem. Z tego względu oszacowania przeprowadzono w przeliczeniu na 1 pacjenta. Przygotowano dwa warianty obliczeń zależne od długości trwania terapii: 6 miesięcy (dolna granica trwania terapii wskazana przez ekspertów) oraz 1 rok (zgodnie z art. 39. ust. 3d ustawy o refundacji). Przyjęto upraszczające założenie, że miesiąc ma 30 dni.

Zgodnie z powyższymi założeniami koszt dla płatnika publicznego finansowania terapii lekiem Raxone dla jednego pacjenta wyniesie od ok. 130 tys. zł w przypadku 6-miesięcznej terapii do ok. 261 tys. zł w przypadku rocznej terapii.

Głównymi ograniczeniami powyższych oszacowań są niepewność w zakresie czasu trwania leczenia oraz niepewność co do liczby pacjentów, którzy będą stosować produkt Raxone, jeśli będzie finansowany w ramach importu docelowego.

#### **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**

Odnalezione wytyczne pozostają spójne z wytycznymi przedstawionymi w raporcie OT.4351.21.2017 i OT.4211.24.2021.

Odnalezione wytyczne wymieniają idebenon jako jedyny lek modyfikujący przebieg choroby dopuszczony do leczenia uszkodzenia wzroku u młodzieży i osób dorosłych z LHON. Idebenon jest rekomendowany jako lek bezpieczny, jednak w wytycznych MDPI z 2020 r. wskazano jednocześnie na ograniczone dowody dotyczące skuteczności leczenia biorąc pod uwagę rzadkość występowania choroby i niewielką liczbę zrekrutowanych uczestników w badaniach. Wyniki badań dla innych metod leczenia LHON pozostają niejednoznaczne, obok idebenonu, wytyczne wskazują na rolę terapii genowej z wykorzystaniem wektorów wirusowych.

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

Jedne z odnalezionych wytycznych (Carelli 2017) podają, że u pacjentów z podoстрыm i dynamicznym rozwojem choroby, leczenie idebenonem powinno być prowadzone przez co najmniej 1 rok w celu oszacowania, kiedy pacjent uzyskał odpowiedź na leczenie lub do czasu uzyskania fazy plateau w zakresie poprawy stanu klinicznego. Eksperci zgodzili się, że od momentu uzyskania klinicznie istotnej poprawy lub fazy plateau leczenie powinno być kontynuowane przez 1 rok. Nie uzyskano konsensusu w zakresie czasu kontynuacji leczenia u pacjentów przewlekle chorych. Eksperci zanegowali propozycję, aby u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie podawać dawkę podtrzymującą idebenonu 300 mg na dobę.

*Rekomendacje refundacyjne*

Odnaleziono dwie nowe rekomendacje refundacyjne francuskiej (HAS) i niemieckiej (G-BA) agencji HTA, będące wynikiem ponownych ocen korzyści klinicznych ze stosowania produktu leczniczego Raxone (idebenon).

W niemieckiej rekomendacji G-BA z 2022 r. w wyniku ponownej oceny dodatkowej korzyści na podstawie dostępnych danych z badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa idebenonu, podtrzymano decyzję o istnieniu udowodnionej dodatkowej korzyści, niemożliwej do określenia ilościowego, dla produktu Raxone w leczeniu LHON.

Brak terapii alternatywnych w leczeniu LHON u młodzieży i dorosłych pacjentów było z kolei jednym z powodów wydania pozytywnej opinii HAS w 2022 r, dotyczącej finansowania Raxone, wskazując jednocześnie na umiarkowaną korzyść kliniczną tego leku. Należy podkreślić, że przy wcześniejszej ocenie (HAS 2016 r.) korzyść kliniczna była oceniona jako niewystarczająca i wydano wówczas rekomendację negatywną.

W odnalezionych rekomendacjach nie odniesiono się w sposób szczegółowy do kontynuacji terapii u pacjentów, którzy uzyskali korzyść z leczenia.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.7413.2019.10.AB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Raxone (idebenon) we wskazaniu dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera – kontynuacja leczenia, w którym pacjent odniósł korzyść, 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 2022 r. poz. 463, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 104/2022 z dnia 21 listopada 2022 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego: Raxone (idebenon) we wskazaniu dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera – kontynuacja leczenia, w którym pacjent odniósł korzyść.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 105/2022 z dnia 22 listopada 2022 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego: Raxone (idebenon) we wskazaniu dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera – kontynuacja leczenia, w którym pacjent odniósł korzyść.
2. Raport nr OT.4211.31.2021 dotyczący produktu leczniczego: Raxone (idebenon) we wskazaniu dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera – kontynuacja leczenia, w którym pacjent odniósł korzyść.