



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 104/2022 z dnia 21 listopada 2022 roku  
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku  
Raxone (idebenon) we wskazaniu: dziedziczna neuropatia nerwów  
wzrokowych typu Lebera

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

**Uzasadnienie**

Problem decyzyjny

*Dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera (LHON) jest rzadką chorobą wywołaną mutacjami w obrębie mitochondrialnego DNA. Choroba częściej rozwija się u młodych dorosłych. Minimalną chorobowość szacuje się na 1:10 000, ale badania epidemiologiczne w poszczególnych rejonach wykazały duże zróżnicowanie zapadalności. Nie odnaleziono wskaźników epidemiologicznych dotyczących zachorowalności, chorobowości, umieralności oraz śmiertelności pacjentów z LHON w Polsce. W przebiegu choroby dochodzi do ostrej lub podostrej, bezbolesnej utraty widzenia centralnego, początkowo w jednym, a później (w ciągu tygodni lub miesięcy) w drugim oku. Rokowanie dotyczące widzenia nie jest korzystne, a w następstwie choroby dochodzi do utraty wzroku u około 50% mężczyzn i około 10% kobiet będących nosicielami wadliwego genu. Zdarzają się jednak spontaniczne poprawy jakości widzenia, a nawet przywrócenie ostrości wzroku u niektórych pacjentów w ciągu 6 miesięcy do roku od wystąpienia objawów (choć zdarzają się przypadki poprawy widzenia nawet po 10 latach). Możliwość wystąpienia spontanicznej poprawy jakości widzenia/przywrócenia ostrości wzroku zależy od typu mutacji, np. dla m.11778G>A dotyczy 4%-23%, m.14484T>C - 37%-71%, m.3460G>A - 15%-25%. We wrześniu 2015 r. idebenon uzyskał rejestrację Europejskiej Agencji Leków (EMA, European Medicines Agency) w terapii LHON, jednak ze względu na niedostępność w krajowym obrocie jest sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo Farmaceutyczne (Dz.U. 2021 poz. 974, z późn. zm.). Pozwolenie unijne zostało wydane pod warunkiem spełnienia szczególnych zobowiązań, tzn. dostarczenia dwóch raportów okresowych: na*

podstawie badania otwartego oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo produktu Raxone u pacjentów z LHON (badanie LEROS) oraz na podstawie badania oceniającego długoterminowy profil bezpieczeństwa w praktyce klinicznej (badanie PAROS). Podmiot odpowiedzialny został zobowiązany do przedłożenia raportu końcowego z badania LEROS do dnia 31 sierpnia 2021 r.

Produkt leczniczy Raxone był przedmiotem oceny Agencji w latach 2017 oraz 2019. Stanowisko Rady Przejrzystości (80/2017) oraz 96/2021 z dnia 19.07.2021 r. były wówczas negatywne, ze względu na brak wystarczających dowodów naukowych w zakresie skuteczności.

#### Dowody naukowe

Brak jest pozytywnych wyników w jedynym z dostępnych RCT. Badania uwzględnione w raporcie OT.4211.24.2021 dotyczące zastosowania leku Raxone (idebenon) u osób z dziedziczną neuropatią wzrokową Lebera zostały uzupełnione o badania które ukazały się po opracowaniu raportu wskazanego powyżej tj.: (badania Ishikawa 2021 i Tonagel 2021, Everdingen 2022, Bhat 2022, Stephenson 2022). Ponadto 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. Poprawna interpretacja otrzymanych wyników jest niemożliwa z uwagi na brak grup kontrolnych z placebo w sytuacji, gdy możliwe jest wystąpienie samoistnej poprawy ostrości wzroku, a także możliwość niezależnego od leczenia przejściowego pogorszenia ostrości wzroku w fazie ostrej choroby w pierwszym roku choroby, co również ma wpływ na wyniki leczenia (Catarino 2020, Pemp 2019).

Wytyczne kliniczne wskazują, że terapia idebenonem powinna być rozpoczęta najszybciej jak to możliwe u pacjentów z objawami choroby występującymi krócej niż rok (International Consensus Carelli 2017). Wytyczne MDPI Gruosso 2020 dotyczące bezpieczeństwa terapii w chorobach mitochondrialnych rekomendują idebenon jako lek bezpieczny. Dodatkowo, że niedawno opublikowane długoterminowe wyniki badania LEROS, wymagane przez EMA w ramach szczególnego zobowiązania wynikającego 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  $>1$  rok od wystąpienia objawów, w porównaniu z populacją nieleczoną.

#### Problem ekonomiczny

*W przypadku wydania zgody na finansowanie leku Raxone w ramach importu docelowego, koszt 6-miesięcznego leczenia dla 30 pacjentów wyniesie od ok. 3,9 mln PLN do ok. 7,8 mln PLN w przypadku rocznej terapii. Istnieją poważne rozbieżności co do liczby osób, które mogłyby być zakwalifikowane do leczenia lekiem Raxone. Pewne szacunki wskazują nawet na rząd nawet kilkuset osób.*

#### Główne argumenty decyzji

*Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pochodzą w większości z badań o niskiej wiarygodności bez grupy kontrolnej: spośród włączonych badań tylko jedno ma charakter randomizowanej próby klinicznej (RHODOS), natomiast pozostałe badania interwencyjne zostały przeprowadzone bez grupy kontrolnej lub z zewnętrzną grupą kontrolną, którą stanowili pacjenci z naturalnym przebiegiem choroby lub były to retrospektywne badania obserwacyjne.*

*Istnieje znaczna niepewność oszacowań w zakresie czasu trwania leczenia oraz niepewność co do liczby pacjentów, którzy będą stosować Raxone, jeżeli byłby finansowany w ramach importu docelowego.*

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności wydawania zgód na refundację nr: OT.4211.32.2021 „Raxone (idebenon) we wskazaniu: dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych typu Lebera”. Data ukończenia: 17.11.2022 r.