



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Raxone (idebenon)
we wskazaniu:
dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych typu Lebera

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.32.2021

Data ukończenia: 17 listopada 2022 r

Wykaz skrótów

Agencja, AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ALT	aminotransferaza alaninowa
AST	aminotransferaza asparaginianowa
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
bd	brak danych
BCVA	najlepsza skorygowana ostrość wzroku
CD	cena detaliczna
CFF	krytyczna częstotliwość migotania
CGIC	Clinical Global Impression of Change
CHB	cena hurtowa brutto
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności
CRB	klinicznie istotna korzyść
CRE	kreatynina
CRI	klinicznie istotna poprawa wzroku
CRR	klinicznie istotne przywrócenie wzroku
CRS	klinicznie istotna stabilizacja
CRW	klinicznie istotne pogorszenie wzroku
DNA	kwas deoksyrybonukleinowy
EAP	Program rozszerzonego dostępu
EDTRS	tablica służąca do badania wzroku
EKG	elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GGT	gamma-glutamylotransferaza
HAS	Haute Autorité de Santé
HFA	analizator pola widzenia Humphrey
IDB	Idebenon
IS	istotność statystyczna
ITT	analiza całej populacji zgodnej z zamiarem leczenia
KK	Konsultant Krajowy
KW	Konsultant Wojewódzki
LHON	dziedziczna neuropatia wzrokowa Lebera
LHV	lewa komora serca
logMAR	logarytm z minimalnego kąta rozdzielczości
MD	różnica średnich/ średnie odchylenie
mDNA	mitochondrialny DNA
MDPI	Multidisciplinary Digital Publishing Institute

mITT	zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
MMS	Mitochondrial Medicine Society
MRI	rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nadir	najniższa ostrość wzroku
NH	grupa z naturalną historią choroby
NANOS	North American Neuro-Ophthalmology Society
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego
NS	nieistotny statystycznie
OL	oko lewe
OP	oko prawe
OR	iloraz szans
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
RCT	badanie kliniczne z randomizacją
RNFL	warstwa włókien nerwowych siatkówki
sCRR	Spontaniczne, klinicznie istotne przywrócenie wzroku
SD	odchylenie standardowe
SMC	Scottish Medicines Consortium
SOB	szczególne zobowiązania
Technologia	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
TK	tomografia komputerowa
TLV	Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket
TP	całkowita ilość protein
UN	azot mocznikowy
Ustawa o refundacji	Ustawa 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.)
VA	ostrość wzroku
VEP	wzrokowe potencjały wywołane
VF	pole widzenia
VF_s	skala pola widzenia
ZN	Zorginstituut Nederland

Spis treści

Wykaz skrótów	2
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
3. Problem zdrowotny	9
3.1. Problem zdrowotny.....	9
3.2. Liczebność populacji	10
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	12
4.1. Technologia oceniana	12
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	14
5. Opinie ekspertów klinicznych	16
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	21
8. Alternatywne technologie medyczne	24
9. Wskazanie dowodów naukowych	25
9.1. Opis metodyki.....	25
9.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.....	25
9.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu	32
9.4. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	33
9.4.1. Badania kliniczne i fazy przedłużone/wyniki długoterminowe badań klinicznych.....	34
9.4.1.1. Badanie LEROS (ChPL Raxone, informacje przedstawione przez Santhera Pharmaceuticals, 23 czerwca 2021 r.; Tomasso 2022; Klopstock 2022; Liòria 2022, EU Clinical Trials Register).....	34
9.4.1.2. Badanie RHODOS (publikacja Klopstock 2011).....	35
9.4.1.3. Badanie RHODOS-OFU (publikacja Klopstock 2013).....	39
9.4.1.4. Program Rozszerzonego Dostępu (EAP).....	41
9.4.1.5. Ishikawa 2021	42
9.4.2. Retrospektywne badania efektywności praktycznej z grupa kontrolną	43
9.4.2.1. Mashima 2000	43
9.4.2.2. Carelli 2011	44
9.4.2.3. Case Record Survey 2015 (EMA 2015)	44
9.4.2.4. Zhao 2020	44
9.4.2.5. Tonagel 2021	45
9.4.3. Retrospektywne, niekontrolowane badania efektywności praktycznej.....	46
9.4.3.1. Mashima 2017	46
9.4.3.2. Pemp 2019.....	47
9.4.3.3. Pemp 2021.....	47

9.4.3.4.	Yu-Wai-Man 2021	48
9.4.3.5.	Everdingen 2022.....	49
9.4.3.6.	Bhate 2022.....	53
9.4.3.7.	Stephenson 2022.....	54
9.4.4.	Szczegółowe dane z włączonych badań dotyczące kontynuacji leczenia idebenonem u pacjentów, którzy odnieśli korzyść.....	54
9.5.	Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa	59
10.	Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	61
10.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	61
10.2.	Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	61
11.	Kluczowe informacje i wnioski	63
12.	Źródła.....	69
13.	Załączniki.....	71
13.1.	Strategie wyszukiwania publikacji	71

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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 (nie dotyczy) 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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. z 2022 r., poz. 902) 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.

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR)

13-09-2021

i znak pisma zlecającego

PLD.45340.800.2021.7.SG

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej:

Raxone, idebenon, tabletki 150 mg, sprowadzany z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r. poz. 974)

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. 2021 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 150 mg
-

Do finansowania we wskazaniu:

- dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych typu Lebera
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 13.09.2021 r., znak PLD.45340.800.2021.7.SG (data wpływu do AOTMiT: 14.09.2021 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. 2021 r. poz. 523, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego:

- Raxone, idebenon, tabletki 150 mg

we wskazaniu: dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych typu Lebera.

W zleceniu dodatkowo zawarto informację sugerującą ocenę zasadności finansowania leku Raxone dopiero po przedstawieniu oficjalnych wyników z badań o dłuższym okresie obserwacji (wymaganych przez Europejską Agencję Leków w ramach zobowiązania wynikającego z warunkowego dopuszczenia do obrotu). Przewidywana data przedłożenia raportu końcowego z badania LEROS przez podmiot odpowiedzialny zawarta w zleceniu MZ przypadła na koniec sierpnia 2021 r.

Z uwagi na zmianę terminu przedłożenia przez podmiot odpowiedzialny raportu końcowego z badania LEROS dla leku Raxone do EMA z 31 sierpnia 2021 r. na 13 października 2021 r., Agencja wystąpiła pismem z dnia 27.09.2021 r., znak OT.4211.32.2021.AW.5, do Ministra zdrowia z prośbą o wyrażenie zgody na rozpoczęcie realizacji zlecenia dopiero po opublikowaniu w domenie publicznej wyników badania LEROS. Dodatkowo w piśmie wystąpiono z zapytaniem o aktualność zlecenia w obliczu zachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 39 ust. 3e pkt 2 ustawy o refundacji.

Pismem z dnia 01.10.2021 r., znak PLD.45340.800.2021.9.SG, Minister Zdrowia poinformował o podtrzymaniu zlecenia oraz wyrażeniu zgody na rozpoczęcie realizacji zlecenia po planowanym w dniu 13 października 2021 r. opublikowaniu w domenie publicznej długoterminowych wyników badania LEROS.

W dniu 27 października 2022 r., EMA dokonała aktualizacji Charakterystyki Produktu Leczniczego Raxone (ChPL Raxone), polegającej na dodaniu wyników badania LEROS. Należy podkreślić, że wyniki przedstawione w ChPL Raxone stanowią najpełniejszy zakres informacji w kwestii długoterminowej skuteczności idebenonu z badania LEROS w porównaniu z innymi dostępnymi wynikami opublikowanymi wcześniej w domenie publicznej (EU Clinical Trials Register¹).

Biorąc pod uwagę powyższe, Agencja wystąpiła pismem z dnia 07.11.2022 r., znak OT.4211.32.2021.MR.18 do Ministra Zdrowia z informacją o trwających pracach nad raportem ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Raxone (idebenon).

¹ <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-004405-16> [dostęp: 16.11.2022 r.]

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja i klasyfikacja

Dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera (LHON ang. Leber's Hereditary Optic Neuropathy) jest rzadką chorobą wywołaną mutacjami w obrębie mitochondrialnego DNA. LHON jest zaklasyfikowana zgodnie z ICD-10 jako „H47.2 Zanik nerwu wzrokowego”.

Etiologia i patogenez

Dziedziczna neuropatia wzrokowa Lebera jest jedną z najczęstszych chorób mitochondrialnych. Wywołuje ją 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 poniższych mutacji mDNA: 3460G > A, 11778G > A lub 14484T > C.

Mitochondria z mDNA są dziedziczone niemal wyłącznie w linii żeńskiej, dlatego chora matka przekazuje zmutowany gen dzieciom niezależnie od płci. Zachorowania występują o wiele częściej u mężczyzn, a obraz kliniczny LHON może być bardzo zróżnicowany ze względu na stopień heteroplazmii, czyli jednoczesne występowanie w jednej komórce cząsteczek zmutowanego DNA obok mDNA bez mutacji. Patologiczne zmiany w mitochondriach nie stanowią wystarczającego powodu rozwoju choroby, prawdopodobnie konieczne są także mutacje w jądrze komórkowym. Zmienność objawów u poszczególnych pacjentów sugeruje wpływ jeszcze innych, zewnętrznych czynników, takich jak: alkoholizm, nikotynizm, niedobór witamin z grupy B, znaczenie może mieć także morfologicznie mała tarcza nerwu II. Należy podkreślić, że do utraty wzroku dochodzi u 50% mężczyzn będących nosicielami wadliwego genu, a tylko u 10% kobiet, co tłumaczy się ochronnym działaniem żeńskich hormonów płciowych.

Rozpoznanie

Diagnostyka neuropatii Lebera jest trudna. Część przypadków pozostaje niezdiagnozowana i opisana jako zanik nerwu wzrokowego o nieznanym przyczynie. Pacjent, który zauważy, iż dochodzi u niego do pogarszania widzenia, w pierwszej kolejności poddany jest badaniom okulistycznym (ocena ostrości wzroku, badanie tarczy nerwu wzrokowego, elektretinogram, badanie pola widzenia, ocena grubości włókien nerwowych siatkówki z użyciem OCT). Specjalista chorób oczu, po wykluczeniu innych przyczyn, może wskazać na podłoże genetyczne choroby. Potwierdzenie rozpoznania wymaga wykonania badań genetycznych, które są dostępne tylko w wybranych ośrodkach zajmujących się genetyką okulistyczną. Należy mieć także na uwadze, że negatywny wynik dla trzech podstawowych mutacji nie wyklucza diagnozy LHON, gdyż niektóre patogenne warianty mitochondrialnego DNA były raportowane na podstawie pojedynczych przypadków. Zgodnie z opinią polskich ekspertów medycznych średni czas od wystąpienia objawów do diagnozy LHON w Polsce wynosi około 1 roku.

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Dziedziczna neuropatia wzrokowa Lebera jest rzadką jednostką chorobową, której minimalną chorobowość szacuje się na 1:10 000, ale badania epidemiologiczne w poszczególnych rejonach wykazały duże zróżnicowanie zapadalności: w północnej części Wielkiej Brytanii – 1:31 000, a w Finlandii – 1:50 000. 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 i śmiertelności pacjentów z LHON w Polsce.

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

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. (...) Obserwuje się centralne lub centrocekalne ubytki w polu widzenia, zaburzenia widzenia barwnego w osi czerwono-zielonej oraz zmniejszenie wrażliwości na kontrast. Zwykle początkowo zostaje zajęte jedno oko (do uszkodzenia drugiego dochodzi średnio po 2-6 miesiącach), lecz w 25% przypadków choroba rozpoczyna się obuocznie.

Niekiedy objawom okulistycznym towarzyszą patologie kostno-stawowe, kardiologiczne (arytmia) lub neurologiczne, takie jak: neuropatia, dystonia, dyzartria bądź miopatia. Współistnienie zmian pozaokulistycznych określa się jako chorobę Leber-plus.

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 reprezentując odwrócenie 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.). Nie odnotowano nawrotów choroby u chorych, u których doszło do poprawy widzenia w LHON. 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%.

Leczenie

Brak leczenia specyficznego powoduje, że rokowanie dotyczące widzenia nie jest korzystne. Podejmuje się próby stosowania terapii wspomagającej kwasem foliowym lub kombinacją witamin B. Rekomendacja francuskiej organizacji Haute Autorité de santé (HAS) z 2016 r. zaleca w terapii LHON dodatkowe działania wpływające na zmianę stylu życia polegające na rzuceniu palenia i picia alkoholu; stosowanie antyoksydantów (glutationu, witaminy E i koenzymu Q10). Nie wykazano pozytywnego wpływu steroidoterapii, także pod kątem ochrony drugiego oka.

Opcją leczenia wydaje się być idebenon. We wrześniu 2015 r. lek ten uzyskał rejestrację Europejskiej Agencji Leków (EMA, European Medicines Agency) w terapii upośledzenia widzenia u dzieci powyżej 12. r.ż. i dorosłych chorujących na LHON.

Trwają badania kliniczne nad terapią genową u pacjentów z LHON. Pierwsze wyniki wykazały poprawę ostrości wzroku po zastosowaniu preparatu Lumevoq u chorych z punktową mutacją 11778G>A w mitochondrialnym genie ND4. Mutacja ta odpowiada za 75% przypadków choroby. W październiku 2020 roku firma Gen-Sight złożyła wniosek o dopuszczenie preparatu Lumevoq do obrotu w Unii Europejskiej. Wniosek jest obecnie procedowany.

Źródło: Raport Agencji nr OT.4211.24.2021

3.2. Liczebność populacji

W toku prac nad raportem wystąpiono o opinię do 3 ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby osób w Polsce chorych na dziedziczną neuropatię nerwów wzrokowych Lebera. Do dnia zakończenia pracy nad opracowaniem nie otrzymano żadnej opinii. Ze względu na powyższe poniżej przedstawiono opinie ekspertów klinicznych uzyskane na potrzeby raportu Agencji nr OT.4211.24.2021 przygotowanego w celu oceny zasadności objęcia refundacją leku Raxone we wskazaniu dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera, w ramach importu docelowego. Dodatkowo przedstawiono oszacowania wnioskodawcy zaprezentowane w Analizie weryfikacyjnej Agencji OT.4351.21.2017 przygotowanej na potrzeby wniosku o objęcie refundacją leku Raxone w ramach programu lekowego „Leczenie dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (ICD-10 H47.22)”.

Oszacowania ekspertów wskazywały na chorobowość LHON w Polsce wynoszącą 800 – 2800 osób. Odsetek pacjentów, u których lek Raxone byłby stosowany po objęciu go refundacją w ramach importu docelowego został określony na 3,7% – 30% (co daje od 30 do 840 osób w zależności od przyjętej przez ekspertów wielkości populacji całkowitej). Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 1. Oszacowania ekspertów dotyczące wielkości populacji docelowej dla leku Raxone we wskazaniu: dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera (źródło: raport Agencji OT.4211.24.2021)

Ekspert	Obecna liczba chorych >18 r.ż. w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją w ramach importu docelowego
Plk. prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki	Występowania schorzenia wynosi 1:14000. Zakładając, że populacja ludzi w Polsce stanowi 38 mln wynika z tego, że wszystkich chorych może być około 2800.	Jeżeli będziemy rozpatrywali przypadki w skali 5 lat to rocznie możemy spodziewać się 160-200 nowych przypadków.	Zachorowalność dotyczy ludzi młodych (30% populacji) czyli około 840 pacjentów.

Ekspert	Obecna liczba chorych >18 r.ż. w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją <u>w ramach importu docelowego</u>
Prof. dr hab. n. med. Wojciech Lubński Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki	~800 osób	~20-30 osób	3,7%

Według danych przedstawionych w Analizie weryfikacyjnej dla leku Raxone (OT.4351.21.2017) liczba osób cierpiących na LHON w Polsce jest względnie stała w czasie i na przestrzeni lat 2016-2020 została oszacowana średnio na ok. 990 osób rocznie (minimalnie śr. 854 osoby rocznie, maksymalnie ś. 1037 osób rocznie). Przyjęta w analizie wnioskodawcy liczba chorych na LHON, którzy byłoby leczeni idebenonem w ramach proponowanego programu lekowego wynosiła 30 (zakres 6 – 70) pacjentów w pierwszym roku i 47 (zakres 20 – 90) pacjentów w drugim roku po objęciu refundacją.

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Technologia oceniana

Tabela 2. Informacje dotyczące produktu leczniczego Raxone

Nazwa produktu	Raxone
Zawartość opakowania	180 tabletek
Skład jakościowy i ilościowy	idebenon, 150 mg
Postać farmaceutyczna	tabletki powlekane
Wskazania	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)
Dawkowanie	Leczenie powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z LHON. Zalecana dawka idebenonu to 900 mg/dobę (300 mg, 3 razy na dobę). Dane dotyczące ciągłego leczenia idebenonem, do 24 miesięcy, są dostępne jako część kontrolowanego, otwartego badania klinicznego naturalnej historii choroby.
Podmiot odpowiedzialny	Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH Marie-Curie Strasse 8, 79539 Lörrach, Niemcy
Status leku sierocego	TAK, we wskazaniu: leczenie dziedzicznej neuropatii nerwu wzrokowego Lebera od 15 lutego 2007 r.
Lek dodatkowo monitorowany	TAK, dodatkowe monitorowanie w zakresie bezpieczeństwa
Inne informacje	Dopuszczenie do obrotu w wyjątkowych okolicznościach (szczegóły pod tabelą)

Źródło: EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/raxone>; ChPL Raxone, ostatnia aktualizacja 27.10.2022 r.: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/raxone-epar-product-information_pl.pdf; Opinia ws. nadania statusu leku sierocego: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu307434> (dostęp: 08.11.2022 r.)

Produkt leczniczy Raxone został dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej w procedurze centralnej, 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.).

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.

Zgodnie z ChPL szczególne zobowiązania wynikające z procedury dopuszczenia do obrotu leku Raxone w wyjątkowych okolicznościach obejmują dostarczanie okresowych raportów na podstawie:

- badania nieinterwencyjnego dotyczącego oceny profilu bezpieczeństwa w praktyce klinicznej (badanie PAROS, NCT02771379).

Tabela 3. Szczególne zobowiązania porejestracyjne dla produktu leczniczego Raxone oraz podstawowe informacje o badaniach

Opis zobowiązania	Termin
<p>Nieinterwencyjne badanie po wprowadzeniu leku do obrotu dotyczące bezpieczeństwa (PASS, ang. post-authorisation safety study).</p> <p><u>Cel:</u> Dalsza ocena bezpieczeństwa leku Raxone w leczeniu pacjentów z LHON. Dane powinny być pozyskiwane z rejestru pacjentów, którym przepisany jest lek Raxone w leczeniu LHON w praktyce klinicznej. Rejestr powinien być stosowany również w celu pozyskiwania danych dotyczących długoterminowej skuteczności praktycznej.</p>	<p>Raporty mają być przedkładane w czasie corocznej ponownej oceny.</p>

Opis zobowiązania	Termin
<p><u>Punkt końcowy pierwszorzędowy:</u> Dalsza ocena długoterminowego profilu bezpieczeństwa preparatu Raxone w leczeniu LHON, gdy jest on stosowany w rutynowej praktyce klinicznej.</p> <p><u>Punkty końcowe drugorzędowe:</u> Dalsza ocena długoterminowej skuteczności praktycznej preparatu Raxone w leczeniu LHON, stosowanego w warunkach rutynowej praktyki klinicznej. Ilościowe określenie przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych lub braku odpowiedzi terapeutycznej lub jej utraty. Lepsze zrozumienie ryzyka wystąpienia nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby i zapalenia wątroby.</p>	

Źródła: ChPL Raxone, ostatnia aktualizacja 27.10.2022 r.: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/raxone-epar-product-information_pl.pdf; Raport Agencji nr OT.4211.24.2021; dane z rejestru badań klinicznych: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02771379> [dostęp 08.11.2022 r.]

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkt leczniczy Raxone był przedmiotem oceny Agencji w ocenianym wskazaniu w 2017 roku (zlecenie nr 68/2017) oraz 2021 roku (zlecenie nr 101/2021). Zlecenie MZ z 2017 r. dotyczyło oceny zasadności objęcia refundacją leku Raxone w ramach programu lekowego „Leczenie dziedzicznej neuropatii wzrokowej”, natomiast zlecenie MZ z 2021 r. dotyczyło zbadania zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Raxone we wskazaniu brzmiącym ostatecznie „dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera”.

W przypadku obu zleceń zarówno Stanowiska Rady Przejrzystości (80/2017 oraz 96/2021), jak i Rekomendacje Prezesa Agencji (49/2017 oraz 96/2021) były negatywne. Głównym argumentem tych opinii były niewystarczające dowody naukowe na skuteczność idebenonu w leczeniu LHON. Agencja oceniała Raxone również w odmiennym wskazaniu: pierwotny deficyt koenzymu Q (zlecenie nr 118/2021). Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 4. Wcześniejsze oceny AOTMiT wnioskowanej technologii

Zlecenie	Dokument	Decyzja i treść uzasadnienia
Zlecenie 101/2021	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 96/2021² z dnia 19 lipca 2021 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Raxone (idebenon), tabletki 150 mg, we wskazaniu: dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji</u></p> <p>Idebenon wydaje się obiecującą technologią lekową, ale niska jakość dotychczasowych dowodów naukowych i związane z nimi ograniczenia (m.in. możliwość samoistnej remisji) oraz wysoki koszt terapii nakazują ostrożność w ocenie. Biorąc pod uwagę, że podmiot odpowiedzialny został zobowiązany do przedłożenia raportu końcowego z badania LEROS do dnia 31 sierpnia 2021 r. należy rozważyć ponowną ocenę po ukazaniu się tego raportu.</p>
	<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 96/2021³ z dnia 3 sierpnia 2021 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Raxone (idebenon) we wskazaniu: dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Raxone (idebenon) we wskazaniu: dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera.</p> <p>W pierwszej kolejności należy zwrócić uwagę, że analizowany lek był już przedmiotem oceny w Agencji w 2017 roku i uzyskał negatywną rekomendację w sprawie finansowania w ocenianym wskazaniu. Aktualizacja danych (względem raportu AOTMiT OT.4351.21.2017) 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. Odnalezione nowe dowody to głównie badania retrospektywne, obejmujące niewielkie populacje pacjentów, zatem wnioskowanie o skuteczności leczenia idebenonem na ich podstawie jest niepewne.</p> <p>Ponadto należy zauważyć, że produkt leczniczy Raxone (idebenon) jest warunkowo dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej. Pozwolenie zostało wydane pod warunkiem spełnienia szczególnych zobowiązań dotyczących dostarczenia przez podmiot odpowiedzialny 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).</p> <p>Uwzględniając potencjalną korzyść płynącą z zastosowania idebenonu w neuropatii nerwów wzrokowych Lebera, przy jednoczesnej niepewności wnioskowania wynikającej z szeregu ograniczeń analizy klinicznej, a także wątpliwości założeń przyjętych celem oszacowania kosztów terapii, sugeruje się ocenę zasadności finansowania dopiero po przedstawieniu oficjalnych wyników z badań o dłuższym okresie obserwacji (wymaganych przez EMA w ramach zobowiązania wynikającego z warunkowego dopuszczenia do obrotu), zwłaszcza że podmiot odpowiedzialny został zobowiązany do przedłożenia raportu końcowego z badania LEROS do końca sierpnia 2021 r.</p>

²SRP/2021/96 Raxone idebenon import [dostęp 08.11.2022 r.]

³REK/2021/96 Raxone idebenon import [dostęp 08.11.2022 r.]

Zlecenie	Dokument	Decyzja i treść uzasadnienia
	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 80/2017⁴ z dnia 31 lipca 2017 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Raxone (idebenon), tabl. powł., 150 mg, 180 szt., kod EAN: 7640137910150, w ramach programu lekowego „Leczenie dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON) (ICD-10 H47.2)”. <u>Uzasadnienie</u> Brak jest dowodów naukowych przemawiających za skutecznością wnioskowanej technologii w leczeniu LHON. W jedynym znanym prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym nie wykazano różnic statystycznych pod względem efektów klinicznych w porównaniu populacji mITT z grupą chorych otrzymującą placebo. Efekty istotne statystycznie obserwowano jedynie w subpopulacji chorych z wyjściową rozbieżnością w ostrości wzroku pomiędzy oczami >0,2 logMAR. Wyniki te cechuje jednak duża niepewność, ze względu na znaczne zróżnicowanie indywidualnej ekspresji przebiegu choroby, różny wiek chorych i moment rozpoczęcia stosowania technologii w stosunku do czasu wystąpienia pierwszych objawów, możliwość występowania samoistnych remisji choroby, stosowanie w różnym zakresie i czasie leczenia objawowego, a także suplementów diety u poszczególnych chorych. Utrudnia to wnioskowanie dotyczące skuteczności działania idebenonu jako takiego. Obecnie prowadzone są w Polsce badania w trzech ośrodkach, w ramach których polscy pacjenci mogą mieć dostęp do idebenonu. Na podstawie analizy ekonomicznej wykazano, że wnioskowana technologia, przy proponowanej cenie zbytu i symbolicznym RSS, jest nieefektywna kosztowo, w stosunku do korzyści klinicznych.</p>
<p>Zlecenie 68/2017</p>	<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 49/2017⁵ z dnia 31 lipca 2017 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Raxone, idebenon, tabl. powł., 150 mg, 180 szt. EAN 7640137910150 w ramach programu lekowego: leczenie dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON) (ICD-10 H47.2). <u>Uzasadnienie rekomendacji</u> W odniesieniu do skuteczności interwencji dla populacji mITT, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramieniem idebenonu a ramieniem z placebo w ocenie pierwszorzędnego punktu końcowego – najlepszego przywrócenia ostrości wzroku oraz najlepszej ostrości wzroku i ostrości wzroku w oku lepiej widzącym. Nie odnotowano także istotnych statystycznie różnic w ocenie jakości życia ocenianej kwestionariuszem VF-14. (...) Korzyść kliniczną, związaną ze stosowaniem idebenonu wykazano w populacji mITT dla drugorzędowych punktów końcowych. (...) W populacji pacjentów zdiagnozowanych w okresie do 1 roku przed włączeniem do badania, gdzie spodziewana jest duża efektywność leczenia idebenonem oraz w populacji z mutacjami mitochondrialnymi: 11778G>A, 3460G>A, 14484T>C wykazano brak istotnych statystycznie różnic w ocenie analizowanych punktów końcowych pomiędzy grupą idebenonu a grupą placebo. Wyniki uzyskano z analizy post-hoc i należy interpretować ostrożnie, ponieważ charakteryzują się niższą wiarygodnością. Ocena profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii wskazała brak statystycznie istotnych różnic w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych pomiędzy analizowanymi grupami, z wyjątkiem podwyższonego poziomu gammaglutamylotransferazy, który istotnie częściej występował u osób przypisanych do grupy placebo niż idebenonu. Należy mieć przy tym na uwadze szereg ograniczeń związanych z analizą kliniczną, takich jak niska wiarygodność badań, niewieki rozmiar populacji, brak dowodów na długoterminowe bezpieczeństwo oraz utrzymywanie się efektów terapii idebenonem u pacjentów z LHON. Stosowanie idebenonu w miejsce braku aktywnego leczenia jest droższe i skuteczniejsze, ale niezależnie od uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka technologia nie jest efektywna kosztowo biorąc pod uwagę aktualną wysokość progu opłacalności dla technologii medycznych. (...) Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego wskazują na wzrost kosztów płatnika niezależnie od perspektyw i uwzględnienia proponowanej umowy podziału ryzyka. (...) Wobec powyższych wniosków zaproponowany instrument podziału ryzyka wydaje się niewystarczający i zasadnym byłoby jego pogłębienie poprzez powiązanie go z istotnym klinicznie efektem terapii w wybranej subpopulacji pacjentów, mogących uzyskać największą korzyść zdrowotną. Proponowany instrument powinien także umożliwiać uzyskanie przez ocenianą technologię efektywności kosztowej, a wskazane jest aby zabezpieczał całkowite wydatki płatnika publicznego.</p>

⁴SRP/2017/80 Raxone idebenon pl (dostęp 08.11.2022 r.)

⁵REK/2017/49 Raxone idebenon pl (dostęp 08.11.2022 r.)

5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad raportem wystąpiono o opinię do 3 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia pracy nad opracowaniem nie otrzymano żadnej opinii. Z uwagi na powyższe poniżej przedstawiono opinie ekspertów klinicznych uzyskane podczas poprzednich ocen leku Raxone w leczeniu LHON w Agencji.

Tabela 5. Opinia przygotowana w 2017 r. na potrzeby oceny zasadności refundacji leku Raxone w ramach programu lekowego „Leczenie dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (ICD-10 H47.22)” (źródło: AWA OT.4351.21.2017)

Zagadnienie	Ekspert kliniczny Płk. prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie Okulistyki
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	a) Obserwacja - 100% b) Leczenie objawowe - 70% (leki poprawiające mikrokrażenie, suplementy diety) - 100% c) Profilaktyka (unikanie leków lub środków będących stresorem dla funkcji mitochondriów-alkohol, nikotynizm, pochodne cyjanków) - 70% d) Brak aktywnego leczenia - 30% e) Rehabilitacja wzrokowa - 10% f) Leki anti-apoptotyczne - 5% g) Terapie genowe - 0%
Technologie medyczne, które w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostaną zastąpione przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją	Wprowadzenie leczenia LHON za pomocą idebenonu nie zastąpi w całości żadnej technologii medycznej (...). W dalszym ciągu konieczne będzie stosowanie schematu postępowania opartego na: a) Stosowaniu czynnego leczenia idebenonem b) Obserwacji c) Profilaktyki d) Leczeniu objawowym e) Rehabilitacji wzrokowej
Najtańsze technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Leczenie objawowe oraz rehabilitacja wzrokowa
Technologie uważane za najskuteczniejsze wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Żadna ze stosowanych metod leczniczych nie jest skuteczna w leczeniu LHON. Niewątpliwie u pacjentów, którzy ostrą fazę choroby przeszli i znajdują się w stadium zejścia schorzenia pozytywne efekty można uzyskać za pomocą rehabilitacji wzroku prowadzonej przez wykwalifikowanych specjalistów.
Technologie rekomendowane w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych/stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Wytyczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego nie ustosunkowują się do leczenia LHON. W Polsce więc obowiązują zasady leczenia tej jednostki chorobowej stosowane na świecie i ujęte w literaturze tematu.

Tabela 6. Opinie przygotowane w 2021 r. na potrzeby oceny zasadności refundacji leku Raxone w ramach importu docelowego we wskazaniu dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera (źródło: raport Agencji nr OT.4211.24.2021)

Zagadnienie	Ekspert kliniczny	
	Plk. prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki	Prof. dr hab. n. med. Wojciech Lubiński Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki
Aktualnie stosowane technologie medyczne	<ul style="list-style-type: none"> • Obserwacja – 100% • Leczenie objawowe – 70% • Profilaktyka (unikanie leków lub środków będących stresorem dla funkcji mitochondrium -alkohol, nikotynizm, pochodne cyjanków) – 70% • Brak aktywnego leczenia – 30% • Rehabilitacja wzrokowa – 10% • Leki antyapoptotyczne – 5% • Terapie genowe – 0,0004% <p><u>Technologia najskuteczniejsza</u> – terapia genowa (jedyne leczenie przyczynowe, niewielka grupa pacjentów spełnia kryteria kwalifikacji do terapii)</p> <p><u>Technologie najsłabsze</u> – obserwacja, profilaktyka, rehabilitacja wzrokowa, leki antyapoptotyczne</p>	Brak ogólnie dostępnych opcji leczenia. Terapia genowa w trakcie badań.
Umiejscowienie leku Raxone w schemacie leczenia LHON w warunkach polskich	<p>W chwili obecnej nie istnieją skuteczne metody leczenia LHON. Idebenon jest również lekiem, który został zarejestrowany warunkowo w tym schorzeniu ze względu na małą populację chorych objętych badaniami i z powodu rzadkiego występowania choroby w populacji. Strategie leczenia LHON obejmują postępowanie charakterystyczne dla leczenia schorzeń mitochondrialnych:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. terapie genowe – w chwili obecnej niewielkie znaczenie kliniczne b. leki anti-apoptotyczne – w chwili obecnej niewielkie znaczenie kliniczne c. leczenie objawowe – poprawiające jakość życia chorych d. unikanie leków lub środków będących stresorem dla funkcji mitochondrium (alkohol, nikotynizm, pochodne cyjanków) e. rehabilitacja wzrokowa. <p>Lek Raxone będzie stosowany równolegle z: obserwacją, leczeniem objawowym, profilaktyką, rehabilitacją wzrokową i lekami anty-apoptotycznymi.</p>	Zgodnie z międzynarodowym konsensusem do leczenia należy włączyć zdiagnozowanych chorych do 12 miesiąca od pojawienia się pierwszych objawów choroby.
Średni czas stosowania leku Raxone w ocenianym wskazaniu	Średni czas po rozpoczęciu terapii konieczny do oceny jej wyniku powinien wynosić około 6-12 miesięcy. W przypadku braku skuteczności leczenie powinno być przerwane jeżeli stwierdzona jest poprawa leczenie należy kontynuować do 24 miesięcy.	6 miesięcy
Inne uwagi	Przedstawiony wynik leczenia wymaga weryfikacji w niezależnym ośrodku klinicznym	Brak

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianym wskazaniu w dniu 08.11.2022 r. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Belgian Health Care Knowledge Centre, <https://kce.fgov.be/>;
- Guidelines International Network, <http://www.g-i-n.net/>;
- National Guideline Clearinghouse, www.guideline.gov;
- National Health and Medical Research Council, <https://nhmrc.gov.au/>;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <http://guidance.nice.org.uk/CG/>;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/>;
- Turning Research into Practice (TRIP), <https://www.tripdatabase.com/>;
- UpToDate, <https://www.uptodate.com/contents/search/>;

strony towarzystw naukowych związanych z chorobami okulistycznymi:

- American Academy of Ophthalmology (AAO), <https://www.aao.org/>;
- Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), <https://www.arvo.org/>;
- European Society of Ophthalmology (SOE), <https://soevision.org/>;
- North American Neuro-Ophthalmology Society (NANOS), <https://www.nanosweb.org/>;

oraz strony towarzystw naukowych związanych z chorobami mitochondrialnymi:

- Mitoaction, <https://www.mitoaction.org/>;
- Mitochondrial Medicine Society (MMS), <http://www.mitosoc.org/>;
- The Mitochondria Research Society, <http://www.mitoresearch.org/>;
- United Mitochondrial Disease Foundation (UMDF), <https://www.umdf.org/>.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: Leber Hereditary Optic Neuropathy, Leber's Hereditary Optic Neuropathy, recommendation, guideline, consensus.

Kwalifikację wytycznych ograniczono do dokumentów w języku polskim lub angielskim opublikowanych w latach 2017-2021. Wykonano aktualizację wyszukiwania względem przeprowadzonego na potrzeby raportu Agencji nr OT.4211.24.2021. W porównaniu do rekomendacji uwzględnionych w powyższym raporcie niniejsze zestawienie uwzględnia dodatkowo zalecenia międzynarodowe MMS 2017 oraz 2 dokumenty dotyczące leczenia chorób mitochondrialnych odnalezione w bazie UpToDate.

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.

Tabela 7. Przegląd zaleceń wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>UpToDate 2022</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie podano</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie podano</p>	<p><u>Neuropatie związane z zaburzeniami dziedzicznymi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zaburzenia mitochondrialne: <p>W przypadku leczenia LHON, ograniczone dowody wskazują na możliwość korzyści ze stosowania przeciwutleniacza – idebenonu. Leczenie to zostało zatwierdzone przez Europejską Agencję Leków, ale pozostaje wiele niepewności co do wskazań i optymalnego schematu leczenia.</p> <p>Ponieważ terapia genowa okazała się szczególnie skuteczna w chorobach oczu, to podejście do LHON zostało szczegółowo zbadane:</p> <p>W badaniach skupiano się głównie na wariacie mutacji G11778A, gdzie pacjenci z LHON otrzymywali scAAAV2-P1ND4v2, serotyp 2 wirusa związanego z adenowirusem, zawierającego samokomplementarną wersję komplementarnego DNA (cDNA) ND4 za pomocą jednostronnego wstrzyknięcia do ciała szklistego. Stwierdzono, że leczenie w małych grupach pacjentów jest bezpieczne i dobrze tolerowane.</p> <p>W innym badaniu zbadano bezpieczeństwo i tolerancję wstrzyknięć do ciała szklistego rAAV2/2-ND4, rekombinowanego, niezdolnego do replikacji wirusa serotypu 2 związanego z adenowirusem, który przenosi sekwencję cDNA genu ND4 do bardziej dotkniętego chorobą oka. Zabieg był bezpieczny i dobrze tolerowany przez dwa lata od momentu wstrzyknięcia u 15 pacjentów.</p> <p>Ponadto jednostronne wstrzyknięcie do ciała szklistego może prowadzić do poprawy stanu obu oczu.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</i></p>
<p>UpToDate 2020</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie podano</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie podano</p>	<p><u>Leczenie miopatii mitochondrialnych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Terapia farmakologiczna: <p>Choroby mitochondrialne na ogół powodują wzrost stresu oksydacyjnego i wyższy poziom reaktywnych form tlenu. Może to spowodować uszkodzenie błony komórkowej poprzez peroksydację lipidów. W leczeniu pacjentów z miopatiami mitochondrialnymi stosowano wiele przeciwutleniaczy, m.in.: koenzym Q10, idebenon, witaminę E i dihydroliponat.</p> <p>Idebenon (syntetyczny analog koenzymu Q10) został przebadany w randomizowanym, kontrolowanym placebo, podwójnie zaślepionym badaniu obejmującym 85 pacjentów z dziedziczną neuropatią nerwu wzrokowego Lebera (LHON). Nie stwierdzono korzyści ze stosowania idebenonu w analizie ITT dla pierwszorzędowego punktu końcowego (najlepsze przywrócenie ostrości wzroku). Zaobserwowano jednak tendencję do poprawy widzenia, a analiza post hoc sugerowała korzyści dla podgrupy pacjentów z niezgodną ostrością widzenia między oczami na początku badania. Dane te doprowadziły w 2015 r. do zatwierdzenia idebenonu przez Europejską Agencję Leków do leczenia zaburzeń widzenia u młodzieży i dorosłych pacjentów z LHON.</p> <ul style="list-style-type: none"> Terapia genowa: <p>Biorąc pod uwagę brak skutecznych środków farmakologicznych stosowanych w zaburzeniach mitochondrialnych, trwają badania nad strategiami genetycznymi, jednak żadna terapia nie okazała się jednoznacznie skuteczna. Eksperymentalne podejście do terapii genowej obejmuje dostarczenie wersji wadliwego genu przy użyciu wektora wirusowego:</p> <p>W otwartym badaniu prowadzonym w Stanach Zjednoczonych pięciu pacjentów ze ślepotą w rozumieniu prawnym i LHON z powodu mutacji genu ND4 w mitochondrialnym DNA, leczono za pomocą wstrzyknięcia do ciała szklistego wektora wirusa zawierającego wadliwy gen ND4. W ciągu 90 do 180 dni obserwacji nie stwierdzono żadnych poważnych problemów związanych z bezpieczeństwem. Dwóch z pięciu uczestników doświadczyło poprawy widzenia w ciągu pierwszych 90 dni. W podobnym chińskim badaniu leczono dziewięciu pacjentów z LHON, którzy nie mieli powikłań w ciągu dziewięciu miesięcy obserwacji. Istnieją kontrowersje co do tego, czy ekspresja białka ND4 jest rzeczywiście zwiększona w mitochondriach. Potrzebne są dalsze badania.</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p><i>A - Dane pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz.</i></p> <p><i>B - Dane pochodzące z pojedynczego randomizowanego badania klinicznego lub dużych badań nierandomizowanych.</i></p> <p><i>C - Dowody uzyskane z konsensus opinii ekspertów i/lub małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów.</i></p> <p><u>Stopień rekomendacji:</u></p> <p><i>I - dowody i/lub ogólna zgoda, że dane leczenie lub procedura jest korzystna, użyteczna, skuteczna – terapia rekomendowana, wskazana.</i></p> <p><i>II - Sprzeczne dowody i/lub rozbieżność opinii co do przydatności/skuteczności danego leczenia lub procedury.</i></p> <p><i>IIa - Ciężar dowodu/opinii przemawia za przydatnością/skutecznością – terapia powinna być rozważona .</i></p> <p><i>IIb - Przydatność/skuteczność jest słabiej ustalona na podstawie dowodów/opinii – terapia może być rozważona.</i></p> <p><i>III - Dowody lub ogólna zgoda, że dane leczenie lub procedura nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe – terapia nierekomendowana.</i></p>

<p>MDPI Gruosso 2020 (międzynarodowe) <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów <u>Źródło finansowania:</u> praca ta była częściowo wspierana przez Telethon Grant GUP09004, Telethon-MITOCON Grant GSP16001, RF-2016-02361495 oraz projekt EJPRD2019 GENOMIT</p>	<p><u>Strategie terapeutyczne i bezpieczeństwo terapii w chorobach mitochondrialnych</u></p> <p>W przypadku zdecydowanej większości chorób mitochondrialnych terapia ma charakter jedynie objawowy, mimo że wyniki ostatnich badań klinicznych wskazują na rolę terapii modyfikujących przebieg choroby, takich jak idebenon lub wektory adenowirusowe w leczeniu dziedzicznej neuropatii nerwów wzrokowych Lebera (LHON) lub suplementacja koenzymu Q10 (CoQ10) u pacjentów z niedoborem CoQ10.</p> <p>Postępowanie i leczenie pacjentów z zajęciem OUN</p> <ul style="list-style-type: none"> • Utrata wzroku: <p>LHON należą do powszechnych mitochondrialnych neuropatii nerwu wzrokowego objawia się gwałtowną i bezbolesną obustronną utratą widzenia. Choroba częściej rozwija się u młodych dorosłych. Należy unikać czynników ryzyka takich jak nadużywanie alkoholu czy ekspozycja na nikotynę, które zwiększają ryzyko wystąpienia objawów.</p> <p>Idebenon, krótkołańcuchowy benzochinon mający działanie przeciwutleniające, jest jedynym lekiem modyfikującym przebieg choroby dopuszczonym do leczenia uszkodzenia wzroku u młodzieży i osób dorosłych z LHON. W różnych badaniach klinicznych wykazano bezpieczeństwo jego stosowania, niemniej jednak wymagane są dalsze badania dotyczące skuteczności idebenonu biorąc pod uwagę rzadkość występowania choroby i niewielką liczbę zrekrutowanych uczestników badań.</p> <p>W leczeniu LHON badano kilka innych terapii o właściwościach neuroprotektorycznych, antyoksydacyjnych, antyapoptotycznych i/lub przeciwzapalnych, natomiast wyniki badań są niejednoznaczne. Obiecujące wydają się być wyniki badań z modeli in vitro i in vivo dotyczące terapii genowej LHON. W szczególności bezpieczna wydaje się allotopowa terapia genowa LHON stosowana w niskich i umiarkowanych dawkach, co otwiera możliwość testowania w badaniach wysokich dawek.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rekomendacje dotyczące bezpiecznego stosowania głównych leków i klas leków w chorobach mitochondrialnych: <p>Idebenon jest rekomendowany jako lek bezpieczny.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: konsensus ekspertów oparty na zmodyfikowanej metodzie konsensusu Delphi.</i></p>
<p>MMS 2017 (międzynarodowe) <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów <u>Źródło finansowania:</u> nie podano</p>	<p><u>Standardy opieki nad pacjentem w przypadku pierwotnej choroby mitochondrialnej</u></p> <p>LHON jest powszechną mitochondrialną neuropatią nerwu wzrokowego. Prowadzi do ostrego początku bezbolesnej, obustronnej utraty centralnego widzenia. Często rozwija się w młodym wieku dorosłym. Spożywanie dużych ilości alkoholu i umiarkowana ekspozycja na palenie wyrobów tytoniowych zwiększa ryzyko wystąpienia objawów, dlatego zaleca się pacjentom unikać tych czynników środowiskowych. Wydaje się, że u niektórych pacjentów z LHON rozwijają się dodatkowe objawy neurologiczne lub zaburzenia w układzie przewodzącym serca. Potencjalną terapią jest leczenie idebenonem.</p> <p>Zalecenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nosiciele mutacji odpowiedzialnej za LHON powinni unikać intensywnego spożywania alkoholu i palenia tytoniu, ponieważ są to czynniki silnie związane ze zwiększonym ryzykiem utraty wzroku. • Pacjenci z LHON powinni wykonywać okresowe badania neurologiczne i coroczne badanie EKG. <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</i></p>
<p>International Consensus NANOS Carelli 2017 (międzynarodowe) <u>Konflikt interesów:</u> niektórzy autorzy zgłosili konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> Instytut San Raffaele i Santhera Pharmaceuticals zapewniły zwrot kosztów podróży, zapewniono także nieograniczony grant badawczy, ale Santhera Pharmaceuticals nie miała żadnej roli w wyborze i zaangażowaniu liderów naukowych i członków jury ani w przygotowaniu, przeglądzie lub zatwierdzeniu ostatecznej listy oświadczeń konsensusu</p>	<p><u>Postępowanie kliniczne i terapeutyczne w dziedzicznej neuropatii nerwów wzrokowych Lebera</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia idebenonem, w dawce 900 mg/dzień, powinna być rozpoczęta najszybciej jak to możliwe u pacjentów z objawami choroby występującymi krócej niż rok (silny konsensus). • W przypadkach przewlekłych nie ma wystarczających dowodów, aby zalecić leczenie pacjentom z przewlekłym LHON w wieku od 1 do 5 lat. Brak jest również dowodów, aby rekomendować leczenie przewlekłym pacjentom w wieku 0,5 roku (silny konsensus). • Sugerowana częstotliwość obserwacji podczas leczenia: co ok. 3 miesiące w przypadkach podostrych i dynamicznych, co ok. 6 miesięcy przez drugi rok, następnie raz w roku (silny konsensus). • U pacjentów z podostrym 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 (silny konsensus). • Od momentu uzyskania klinicznie istotnej poprawy lub fazy plateau leczenie powinno być kontynuowane przez 1 rok (silny konsensus, częściowy brak zgody 2 spośród 13 ekspertów, brak zgody u 1 eksperta). • Nie uzyskano konsensusu w zakresie czasu kontynuacji leczenia u pacjentów przewlekle chorych (5 uczestników nie głosowało). • Eksperti stanowczo sprzeciwili się propozycji, aby u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie podawać dawkę podtrzymującą idebenonu 300 mg/DZIEŃ (silny sprzeciw, 12 spośród 13 było przeciw). <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: konsensus ekspertów w oparciu o aktualne dane literaturowe.</i></p>

Skróty: EKG – elektrokardiografia, ITT – analiza wyników badania w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intention to treat analyses), LHON – Dziedziczna neuropatia nerwu wzrokowego Lebera (ang. Leber's hereditary optic neuropathy), MDPI – Multidisciplinary Digital Publishing Institute, MMS – Mitochondrial Medicine Society, NANOS – North American Neuro-Ophthalmology Society, OUN – ośrodkowy układ nerwowy

7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych preparatów zawierających idebenon we wskazaniu: dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera dnia 21.09.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Anglia - <http://www.nice.org.uk/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Europa – <https://www.eunetha.eu/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Szwecja - <http://www.tlv.se/beslut/sok-i-databasen;>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>.

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania wykonanego na potrzeby raportu Agencji nr OT.4211.24.2021, odnaleziono 2 nowe rekomendacje refundacyjne francuskiej (HAS) i niemieckiej (G-BA) agencji HTA, będące wynikiem ponownych ocen korzyści klinicznych ze stosowania produktu leczniczego Raxone.

Szczegóły wydanych rekomendacji przedstawiono poniżej.

Spśród odnalezionych pozytywnych rekomendacji bezwarunkowych, w treści holenderskiej rekomendacji Zorginstituut z 2017 r. podkreśla się brak refundowanych alternatywnych opcji terapeutycznych dla pacjentów z dziedziczną neuropatią nerwów wzrokowych Lebera. Brak terapii alternatywnych w leczeniu LHON u młodzieży i dorosłych pacjentów było również jednym z powodów pozytywnej opinii HAS z 2022 r. dotyczącej finansowania Raxone, wskazując jednocześnie na umiarkowaną korzyść kliniczną tego leku. Należy podkreślić, że przy wcześniejszej ocenie HAS w 2016 r. korzyść kliniczna była niewystarczająca, co było powodem wydania negatywnej rekomendacji refundacyjnej dla leku Raxone.

Walijska rekomendacja AWMSG z 2021 r. jest pozytywna pod warunkiem stosowania leku Raxone po cenie zatwierdzonej w ramach WPAS lub niższej. Szkocka rekomendacja SMC z 2017 r. jest pozytywna z ograniczeniem stosowania u pacjentów z LHON, którzy spełniają brytyjskie kryteria osoby niedowidzącej (<logMAR 1.0), ale nie utracili całkowicie wzroku. Szwedzka rekomendacja TLV z 2016 r. jest rekomendacją pozytywną warunkową ze względu na zawarcie z podmiotem odpowiedzialnym porozumienia cenowego i wprowadzenia RSS.

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.

W irlandzkiej rekomendacji z 2018 r. NCPE nie rekomenduje refundacji idebenonu dopóki nie zostanie zwiększona efektywność kosztowa terapii, podkreślając brak wystarczających dowodów na skuteczność leczenia idebenonem.

Według angielskiej rekomendacji NICE z 2019 r., będącej rekomendacją tymczasową (*policy statements*) do stosowania do momentu opublikowania przez NICE formalnej oceny, tj. *NICE Technology Appraisal Guideline*, brak jest wystarczających dowodów naukowych uzasadniających zapewnienie dostępności leczenia idebenonem w ramach NHS.

Tabela 8. Rekomendacje refundacyjne dla Raxone (idebenon)

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
NICE 2019* (Wielka Brytania)	Brak jest wystarczających dowodów naukowych dotyczących rutynowego stosowania idebenonu w leczeniu pacjentów powyżej 12 roku życia z dziedziczną neuropatią nerwów wzrokowych Lebera, uzasadniających zapewnienie dostępności leczenia idebenonem w ramach NHS England. Wyniki badania RHODOS powinny być traktowane z ostrożnością. Było to badanie fazy II z relatywnie niewielką populacją pacjentów w różnym stadium progresji choroby i krótkim okresem obserwacji. W związku z tym dowody dotyczące długoterminowych korzyści związanych ze stosowaniem idebenonu są ograniczone. Według EPAR istnieje ryzyko przeszacowania skuteczności idebenonu ze względu na potencjalną możliwość spontanicznej remisji choroby w LHON, a analiza mITT może prowadzić do niepewności odnośnie do wiarygodności danych z badania RHODOS, jako że wykluczenie jednego pacjenta, którego wynik uznano za zakłócający, spowodowało znaczny wzrost różnic między grupami. ⁶
SMC 2017 (Szkocja)	SMC rekomenduje warunkowo Raxone w leczeniu zaburzeń widzenia u młodzieży i dorosłych pacjentów z LHON, którzy spełniają brytyjskie kryteria osoby niedowidzącej (<logMAR 1.0), ale nie utracili całkowicie wzroku. Stwierdzono, że silne dowody na skuteczność idebenonu są ograniczone, jednakże jest mało prawdopodobne, aby inne randomizowane, kontrolowane badania były przeprowadzone w porównaniu z placebo. Ponieważ idebenon jest jedyną bezpieczną opcją dla pacjentów z LHON powinni oni mieć możliwość dostępu do terapii idebenonem. Z uwagi, że LHON postępuje szybko i całkowita utrata wzroku następuje w krótkim czasie po rozpoznaniu choroby, dostęp pacjentów do idebenonu może przynieść potencjalne korzyści i stanowić terapeutyczną opcję do momentu pojawienia się innych metod leczenia. Ze względu na to, że idebenon jest lekiem ultra-sierocym (ultra-orphan) SMC zdecydowało, że akceptuje wynajęte z tego faktu niepewności dotyczące opłacalności stosowania leku.
AWMSG 2021 (Walia)	AWMSG rekomenduje warunkowo finansowanie Raxone w ramach waljskiego NHS w leczeniu zaburzeń widzenia u młodzieży i osób dorosłych z dziedziczną neuropatią nerwów wzrokowych Lebera. Rekomendacja ma zastosowanie jedynie przy wykorzystaniu zatwierdzonego Wales Patient Access Scheme (WPAS) lub w przypadku ceny leku równoważnej/nieższej do ceny w ramach WPAS. Idebenon zostaje uznany za lek ultra-sierocy zgodnie z przyjętymi przez AWMSG kryteriami oceny produktów leczniczych stosowanych w chorobach rzadkich.
NCPE 2018 (Irlandia)	NCPE nie rekomenduje finansowania idebenonu w leczeniu zaburzeń widzenia u młodzieży i dorosłych pacjentów z dziedziczną neuropatią nerwów wzrokowych Lebera dopóki nie zostanie zwiększona efektywność kosztowa terapii. Zalecenie to należy wziąć pod uwagę uwzględniając jednocześnie kryteria określone w ustawie o ochronie zdrowia (Pricing and Supply of Medical Goods Act 2013). Jednocześnie zaznaczono, że HSE (Health Service Executive) zatwierdził zwrot kosztów po poufnych negocjacjach cenowych w maju 2019 r. Pomimo wykazania poprawy ostrości wzroku po zastosowaniu idebenonu w porównaniu z placebo w 24-tygodniowym podwójnie ślepej, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, NCPE podkreśla, że skala tej korzyści w perspektywie długoterminowej jest niepewna i we wniosku wnioskodawcy przedstawiono najbardziej optymistyczny scenariusz. Istnieje małe prawdopodobieństwo opłacalności i wysokie prawdopodobieństwo, że ICER przekroczy próg opłacalności istniejących metod leczenia.
HAS 2022 (Francja)	HAS rekomenduje finansowania Raxone w leczeniu wad wzroku u młodzieży i dorosłych pacjentów z dziedziczną neuropatią nerwu wzrokowego Lebera (LHON) ze względu na umiarkowaną korzyść kliniczną (przy wcześniejszej ocenie HAS w 2016 r. korzyść kliniczna była niewystarczająca ⁷). <u>Mając na uwadze niezaspokojoną potrzebę kliniczną w leczeniu LHON, Komisja Przejrzystości HAS przeprowadziła ponowną ocenę leku, po udostępnieniu wyników badań, do przeprowadzenia których został zobowiązany podmiot odpowiedzialny:</u> W ocenie korzyści klinicznej wzięto pod uwagę m.in.: - charakterystykę LHON będącą poważną chorobą pogarszającą jakość życia ze względu na możliwą utratę wzroku postępującą w ślepotę, - wykazanie skuteczności idebenonu pod względem istotnych klinicznie korzyści (powrót do zdrowia/ stabilizacja ostrości wzroku) u dorosłych i młodzieży z LHON, ale wykazanie, które nie jest optymalne (badanie otwarte, nierandomizowane w porównaniu z historyczną kohortą), - brak wykazanej skuteczności w polu widzenia, - profil bezpieczeństwa charakteryzujący się przede wszystkim występowaniem AEs związanych z zapaleniem błony śluzowej nosa i gardła oraz zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi oraz ryzykiem dotyczącym wątroby (podwyższona aktywność enzymów wątrobowych i zapalenie wątroby: istotne potencjalne ryzyko wskazane w RMP i o nieznaną częstotliwość występowania zgodnie z ChPL), - umiarkowany stosunek skuteczności do działań niepożądanych,

⁶ Różnice w wynikach badania RHODOS uzyskane dla całej populacji mITT oraz populacji mITT po wyłączeniu z analizy pacjenta 23 (u którego wystąpiło przywrócenie zdolności widzenia w okresie poprzedzającym rozpoczęcie badania) wskazują na fakt, że możliwość wystąpienia spontanicznej poprawy w ostrości wzroku u pacjentów włączonych do badania jest dużym czynnikiem zakłócającym i dużym stopniu wpływa na uzyskane wyniki. W opracowaniu EMA 2013 przedstawiono informacje o analizie przebiegu przywrócenia widzenia u wszystkich pacjentów, u których w badaniu RHODOS odnotowano znaczącą poprawę w ostrości wzroku (N=6). We wszystkich przypadkach poprawa przebiegała powoli w przeciwieństwie do szybkiej i gwałtownej poprawy odnotowanej u pacjenta 23. (źródło: raport AOTMiT nr OT.4351.21.2017)

⁷Wcześniejsza ocena HAS 2016: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2621695/en/raxone-idebenone-ophthalmic-medicinal-product (dostęp: 08.11.2022 r.)

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<p>- brak terapii alternatywnych w ocenianym wskazaniu,</p> <p>- oceniany produkt leczniczy stanowi terapię pierwszego rzutu w leczeniu zaburzeń widzenia u młodzieży i dorosłych pacjentów z LHON.</p> <p>Rekomendowana stawka zwrotu: 30%.</p>
<p>ZN 2017 (Holandia)</p>	<p>Zorginstituut Nederland rekomenduje finansowanie idebenonu u młodzieży i osób dorosłych z dziedziczną neuropatią nerwów wzrokowych Lebera. Idebenon jest jedynym lekiem zarejestrowanym w leczeniu LHON i nie posiada refundowanych zamienników w tym wskazaniu.. Istnieją przesłanki, że terapia idebenonem ma korzystny wpływ na ostrość wzroku, przynajmniej u części pacjentów z LHON.</p>
<p>G-BA 2022 (Niemcy)</p>	<p>G-BA podtrzymuje decyzję o istnieniu udowodnionej dodatkowej korzyści, niemożliwej do określenia ilościowego, dla produktu Raxone (idebenon) w leczeniu dziedzicznej neuropatii nerwu wzrokowego Lebera (LHON).</p> <p>W 2016 roku ważność decyzji określono do 1 kwietnia 2018, co było głównie podyktowane tym, że rejestracja Raxone przez EMA była warunkowa, a podmiot odpowiedzialny został zobligowany do dostarczenia dalszych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa idebenonu. W 2018 roku decyzję G-BA przedłużono do 1 września 2020 roku. Pod koniec terminu wyznaczonego przez G-BA zwrócono się do podmiotu odpowiedzialnego o przedłożenie danych wymaganych przez EMA (m.in. badanie otwarte mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Raxone, badanie obserwacyjne dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa w tym danych z follow-up pacjentów, którzy otrzymali lek w ramach EAP) oraz innych dowodów umożliwiających bardziej wiarygodną ocenę z zakresu dodatkowej korzyści w kontekście punktów końcowych mających znaczenie dla pacjenta w długim okresie terapii idebenonem. W odpowiedzi podmiot odpowiedzialny uzasadnił niemożność dotrzymania tego terminu opóźnieniem w rekrutacji do badań i tym, że wyniki końcowe oczekiwane są odpowiednio w czwartym kwartale 2021 i w sierpniu 2021 r. W celu umożliwienia włączenia ostatecznych danych decyzję G-BA przedłużono do kwietnia 2022 r.</p> <p>Ponowna ocena dodatkowej korzyści terapii idebenonem oraz przedłużenie decyzji o istnieniu udowodnionej dodatkowej korzyści, opublikowana 15 września 2022 r., opierała się na badaniu II fazy RHODOS, które oceniono w 2016 r. wraz z danymi z jednoramiennych badań LEROS i PAROS, które zostały przedłożone po raz pierwszy (badania jednoramienne stanowiły część wymagań dotyczących ponownej oceny). W podsumowaniu oceny zawarto poniższe informacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dane z jednoramiennych badań PAROS i LEROS nie dostarczają żadnych dodatkowych informacji do oceny zakresu dodatkowej korzyści, która wykracza poza dane porównawcze z badania RHODOS, - w badaniu RHODOS nie zaobserwowano zgonów; nie było statystycznie istotnych różnic między grupami leczenia w punktach końcowych dotyczących ostrości wzroku; brak dostępnych danych dotyczących jakości życia; w kategorii działań niepożądanych nie było statystycznie istotnych różnic między grupą leczoną a grupą kontrolną.
<p>TLV 2016 (Szwecja)</p>	<p>TLV rekomenduje warunkowo finansowanie produktu Raxone (idebenon) wyłącznie w leczeniu zaburzeń widzenia u młodzieży i dorosłych z dziedziczną neuropatią nerwu wzrokowego Lebera (LHON), biorąc pod uwagę zawarcie dodatkowego porozumienia cenowego z podmiotem odpowiedzialnym i wprowadzenie instrumentu podziału ryzyka w zakresie niepewności co do efektu leczenia oraz liczby pacjentów. Podmiot odpowiedzialny zobowiązany jest do 30 kwietnia 2018 r. przekazać informacje dotyczące liczby pacjentów, którzy zostali objęci leczeniem.</p>

Skróty: AWMSG - All Wales Medicines Strategy Group; ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; EMA – Europejska Agencja Leków; G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss; HAS - Haute Autorité de Santé; NCPE - National Centre for Pharmacoeconomics; LHON - dziedziczna neuropatia wzrokowa Lebera; mITT - zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; NICE - The National Institute for Health and Care Excellence; TLV - Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket; ZN - Zorginstituut Nederland

*Commissioning Support Programme – przygotowane przez National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

8. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r. obecnie brak jest refundowanych technologii medycznych w ocenianym wskazaniu.

Zgodnie z opiniami Konsultanta Krajowego w dziedzinie okulistyki, prof. M. Rękasa, przytoczonymi w rozdziale 5. niniejszego raportu, na aktualny sposób opieki nad pacjentami z LHON w Polsce składają się: obserwacja, leczenie objawowe, brak aktywnego leczenia, profilaktyka, rehabilitacja wzrokowa, leki antyapoptotyczne oraz terapia genowa. Terapia genowa będąca w opinii eksperta z 2021 r., technologią najskuteczniejszą, jest nierefundowana i dotyczy tylko niewielkiej grupy pacjentów, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do takiej terapii. Pozostałe elementy opieki nad pacjentami z LHON będą stosowane również w przypadku rozpoczęcia terapii idebenonem.

W związku z powyższym uznano, że w ocenianym wskazaniu nie ma w Polsce refundowanych komparatorów dla produktu leczniczego Raxone. Tym samym za technologię alternatywną dla idebenonu uznano brak aktywnego leczenia/leczenie objawowe.

9. Wskazanie dowodów naukowych

9.1. Opis metodyki

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianej substancji czynnej w analizowanym wskazaniu, przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego wykonanego na potrzeby raportu Agencji nr OT.4211.24.2021 „Raxone (idebenon), tabletki 150 mg, we wskazaniu: dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera”. Wyszukiwanie przeprowadzono w następujących bazach informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase oraz Cochrane Library w dniu 14.11.2022 r. Zastosowane w bazach strategię 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 populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. W strategii wyszukiwania nie użyto ograniczeń co do populacji, która odniosła korzyść z leczenia, dzięki czemu możliwe było odnalezienie większej liczby dowodów, które mogłyby być wykorzystane na potrzeby przygotowania raportu. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej. Kryteria były zgodne z przyjętymi w raporcie Agencji nr OT.4211.24.2021.

Tabela 9. Kryteria włączenia badań do analizy

Parametr	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Osoby z dziedziczną neuropatią wzrokową Lebera (ang. Leber's Hereditary Optic Neuropathy, LHON).	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań.
Interwencja	Idebenon.	Nie ograniczono.
Komparator	Nie ograniczono	Nie ograniczono.
Punkty końcowe	Dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania idebenonu w analizowanej populacji pacjentów.	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia.
Typ badań	W pierwszej kolejności dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytucznych AOTMiT dla skuteczności eksperymentalnej i skuteczności praktycznej. Abstrakty konferencyjne, jeśli zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych z badań włączonych do analizy.	Publikacji pogładowe i przeglądy niesystematyczne, publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania.
Inne	Publ kacje w języku angielskim i polskim.	Publ kacje w językach innych niż polski i angielski.

9.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego przeglądu włączono badania uwzględnione w raporcie OT.4211.24.2021 dotyczące zastosowania leku Raxone (idebenon) u osób z dziedziczną neuropatią wzrokową Lebera oraz badania odnalezione w wyniku aktualizacji wyszukiwania (badania Ishikawa 2021 i Tonagel 2021, Everdingen 2022, Bhate 2022, Stephenson 2022). Przedstawiono także długoterminowe wyniki badania LEROS na podstawie ChPL Raxone, abstraktów Tomasso 2022, Klopstock 2022, Llòria 2022 oraz danych dotyczących bezpieczeństwa z EU Clinical Trials Register. Odstąpiono jedynie od przedstawienia wyników badania opisanego w abstrakcie konferencyjnym Orssaud 2012, z uwagi na to, że powyższe badanie nie spełnia kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego przedstawionych w tabeli powyżej.

Badania kliniczne i fazy przedłużone/wyniki długoterminowe badań klinicznych:

- randomizowane badanie kliniczne RHODOS (NCT00747487, publikacja Klopstock 2011) z podwójnym zaślepieniem, prowadzone w schemacie grup równoległych, w którym porównano efektywność kliniczną idebenonu (IDB) z placebo (PLC) w leczeniu zaburzeń wzroku osób z LHON;
 - obserwacyjne badanie nieinterwencyjne RHODOS-OFU (NCT01421381, publikacja Klopstock 2013), w którym podczas jednej wizyty kontrolnej oceniano ostrość wzroku. Do badania zostali włączeni pacjenci z badania RHODOS. Celem badania było stwierdzenie czy efekt leczenia z użyciem idebenonu utrzymuje się po zakończeniu leczenia;

- otwarte badanie interwencyjne LEROS (NCT02774005, nie odnaleziono publikacji pełnotekstowej przedstawiającej wyniki badania, w kolejnym rozdziale opisano wyniki dla pierwszorzędownego i głównego drugorzędownego punktu końcowego przedstawione w ChPL Raxone oraz dodatkowe wyniki dla pozostałych punktów końcowych przedstawione przez producenta leku oraz na podstawie abstraktów Tomasso 2022, Klopstock 2022, Llària 2022 oraz danych dotyczących bezpieczeństwa z EU Clinical Trials Register) z zewnętrzną grupą kontrolną z naturalnym przebiegiem choroby w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa długotrwałego leczenia preparatem Raxone w LHON;
- niekontrolowane badania kliniczne, które były prowadzone w ramach Programu Rozszerzonego Dostępu do idebenonu (SNT-EAP-001). W EAP idebenon był dostarczany chorym na LHON na prośbę lekarza prowadzącego leczenie. Program obejmował Europę, Australię i Nową Zelandię. Celem EAP, poza umożliwieniem osobom z LHON leczenia idebenonem, było zebranie informacji mogących posłużyć ocenie stosunku korzyści do zagrożeń płynących ze stosowania tego leku w LHON;
 - badanie retrospektywne Catarino 2020, przedstawiające wyniki długoterminowej oceny skuteczności programu EAP;
- prospektywne badanie interwencyjne, niekontrolowane Ishikawa 2021, w którym oceniono efekt stosowania idebenonu u pacjentów z LHON z Japonii.

Retrospektywne badania efektywności praktycznej:

- Kontrolowane:
 - Mashima 2000 (leczenie idebenonem i preparatami witaminowymi w porównaniu z grupą kontrolną bez aktywnego leczenia);
 - Carelli 2011 (z grupą kontrolną bez aktywnego leczenia);
 - Case Record Survey (CRS) 2015 (z grupą kontrolną bez aktywnego leczenia);
 - Zhao 2020 (badanie kliniczno-kontrolne, w którym grupa kontrolna otrzymywała wyłącznie leczenie multiwitaminowe);
 - Tonagel 2021 (z historyczną grupą kontrolną bez aktywnego leczenia).
- Niekontrolowane:
 - Mashima 2017 (wyznaczenie czynników klinicznych mających wpływ na możliwość wystąpienia poprawy w ostrości wzroku u pacjentów z LHON, w tym ocena wpływu przyjmowania idebenonu);
 - Pemp 2019 (ocena funkcji widzenia u pacjentów z LHON podczas leczenia idebenonem rozpoczętego od 5 do 50 lat po zachorowaniu);
 - Pemp 2021 (ocena zmian w ostrości widzenia i ich korelacja z morfologią wewnętrznej warstwy siatkówki u pacjentów z ostrym i przewlekłym LHON p co najmniej 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia idebenonem);
 - REALITY You Wai Man 2021 (przedstawienie historii naturalnej trzech najczęstszych mutacji mtDNA powodujących LOHN oraz czynników wpływających na funkcję widzenia);
 - Everdingen 2022 (wyniki kliniczne leczenia idebenonem pacjentów z LHON w Holandii);
 - Bhate 2022 (wyniki kliniczne leczenia idebenonem pacjentów z LHON w populacji indyjskiej);
 - Stephenson 2022 (wyniki kliniczne leczenia idebenonem pacjentów z LHON w populacji irlandzkiej).

Odnaleziono także informacje o badaniach klinicznych idebenonu, dla których nie opublikowano do dnia przekazania niniejszego opracowania wyników:

- USA EAP LHON (NCT04381091) - program rozszerzonego dostępu do idebenonu u pacjentów z dziedziczną neuropatią nerwu wzrokowego Lebera, którzy ukończyli badanie LEROS (aktualnie dostępny dla pacjentów);
- PAROS (NCT02771379) „Post-Authorisation Safety Study with Raxone in LHON Patients”.

W tabelach poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę głównych badań włączonych do przeglądu.

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>LEROS, NCT02774005 (ChPL Raxone, dane przedstawione przez producenta leku, abstr. Tomasso 2022, Klopstock 2022, Llòria 2022, EU Clinical Trials Register)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Santhera Pharmaceuticals (Switzerland) Limited</p>	<p>Zewnętrzne, wieloośrodkowe, kontrolowane naturalnym przebiegiem choroby, otwarte badanie interwencyjne.</p> <p><u>Interwencja:</u> Raxone w postaci tabletek podawanych doustnie.</p> <p>Wszyscy pacjenci otrzymywali badany lek w dawce 900 mg na dobę (2 tabletki podawane 3 razy dziennie wraz z posiłkami) przez okres 24 miesięcy.</p> <p><u>Komparator:</u> naturalny przebieg choroby (dopasowana zewnętrzna grupa kontrolna).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Data rekrutacji pacjentów do badania: 15.03.2016 r. Data zakończenia badania: 29.03.2022 r. Data publikacji wyników: 28.08.2022 r. <u>Typ hipotezy:</u> superiority</p>	<p>Pacjenci z dziedziczną neuropatią optyczną Lebera (LHON).</p> <p>Do badania włączono łącznie 199 pacjentów z LHON, z czego 198 otrzymało leczenie produktem Raxone i zostało włączonych do oceny bezpieczeństwa. W populacji ITT znalazło się 196 pacjentów.</p> <p>W grupie pacjentów włączonych do badania było 146 mężczyzn i 53 kobiety. Mediana wieku uczestników badania wynosiła 34,2 lat (SD równe 15,2).</p> <p>W zewnętrznej grupie kontrolnej dopasowanej do populacji ITT badania LEROS użytej do oceny punktów końcowych po 12 miesiącach znalazło się 106 pacjentów (w tym 18 mężczyzn i 88 kobiet).</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek oczu, które osiągnęły klinicznie istotną korzyść (ang. Clinically Relevant Benefit, CRB), co oznaczało istotne przywrócenie wzroku (ang. Clinically Relevant Recovery, CRR) od rozpoczęcia badania lub klinicznie istotna stabilizacja (ang. Clinically Relevant Stabilization, CRS) w przypadku której ostrość widzenia na początku badania lepsza niż 1,0 logMAR była zachowana w 12. miesiącu u pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie \leq 1 rok od wystąpienia pierwszych objawów w porównaniu z oczami z dopasowanej, zewnętrznej grupy kontrolnej reprezentującej naturalną historię choroby. <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek oczu, u których osiągnięto CRB w 12. miesiącu u tych pacjentów, u których rozpoczęto leczenie produktem Raxone > 1 rok po wystąpieniu pierwszych objawów:
<p>RHODOS, NCT00747487 (publikacja główna Klopstock 2011), analiza post-hoc (abstr. konferencyjny Klopstock 2019, EMA 2013, EMA 2015)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Santhera.</p> <p>Rekrutacja pacjentów do badania była wspierana przez: - the German network for mitochondrial disorders (mitoNET, 01GM0862) finansowany przez niemieckie Ministerstwo Edukacji i Badań Naukowych - the UK Mitochondrial Disease Cohort, finansowany przez Radę ds. Badań medycznych.</p>	<p>Badanie RCT II fazy z podwójnym zaślepieniem, prowadzone w schemacie grup równoległych, kontrolowane placebo.</p> <p>Badanie wieloośrodkowe: 3 ośrodki (na terenie: Niemiec, Wielkiej Brytanii i Kanady).</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> 24 tyg.</p> <p><u>Typ hipotezy:</u> superiority</p> <p><u>Interwencja:</u> Idebenon 300 mg (2 tabletki), 3 razy na dobę (łącznie: 900 mg=6 tabletek/ dobę) doustnie, w postaci tabletek powlekanych.</p> <p><u>Komparator:</u> Placebo</p>	<p>Pacjenci z dziedziczną neuropatią wzrokową Lebera (LHON).</p> <p><u>Łiczebność populacji</u> IDB, N=55 PLC, N=30</p> <p><u>Analiza skuteczności:</u> trzech pacjentów (dwóch leczonych idebenonem i jeden otrzymujący placebo) zostało wykluczonych z populacji ITT do analizy punktów końcowych VA ze względu na niedokładne zapisy w pomiarach VA. Ponadto, jeden pacjent (przypisany do placebo) ze względu na samoistną poprawę wzroku w momencie randomizacji do badania został wykluczony z populacji mITT.</p> <p>ITT: 82 mITT: 81</p> <p><u>Analiza bezpieczeństwa:</u> 85</p> <p><u>Kryteria włączenia (główne):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek \geq 14. oraz <65. roku życia; • potwierdzenie mutacji: G11778A, T14484C lub G3460A; • początek utraty wzroku rozpoczął się maksymalnie 5 lat przed włączeniem do badania; • uszkodzenie wzroku w przynajmniej jednym oku spowodowane LHON <p><u>Kryteria wykluczenia (główne):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie z użyciem koenzymu Q10 lub idebenonem w okresie 1 miesiąca poprzedzającego włączenie do badania; 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Najlepsze przywrócenie ostrości wzroku (VA) (ang. best recovery of visual acuity); <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana w najlepszej ostrości wzroku (VA) (ang. change in best visual acuity); • Zmiana w ostrości wzroku w lepszym oku (ang. change in visual acuity of the best eye at baseline); • Zmiana w ostrości wzroku w obu oczach u każdego pacjenta (ang. change in visual acuity in both eyes in each patient); • Odpowiedź na leczenie (ang. pre-specified responder analyses); • Utrata pacjentów z badania ogółem; • Utrata pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych; • Utrata pacjentów z innych powodów • Ciężkie zdarzenia niepożądane. <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe inne niż VA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana we wrażliwości na kontrast kolorów • Względna zmiana grubości warstwy włókien nerwowych siatkówki oka

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • spożywanie 35 (mężczyźni) lub 25 (kobiety) jednostek alkoholu na tydzień; • klinicznie istotne nieprawidłowości w parametrach hematologicznych lub biochemicznych, w tym ponad dwukrotne przekroczenie normy AST, ALT lub kreatyniny. 	
<p>Program Rozszerzonego Dostępu (ang. Expanded Access Program, EAP) (SNT-EAP-001)</p> <p>(abstrakt konferencyjny Metz 2014, EMA Assessment report 2015)</p> <p>wraz z długoterminową oceną skuteczności (Catarino 2020)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Firma Santhera ustanowiła EAP dostarczający produkt Raxone zgodnie z obowiązującym prawem i przepisami krajowymi za pośrednictwem programu Named Patient Program (NPP) lub w nagłych przypadkach (INDs) w USA</p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p> <p>Większość autorów (w tym główny autor publikacji) są stałymi pracownikami firmy Santhera Pharmaceuticals, która wprowadziła idebenon na rynek. Jeden z autorów był głównym badaczem lub badaczem w sponsorowanych przez przemysł badaniach finansowanych przez Santhera Pharmaceuticals oraz był członkiem naukowej rady doradczej Santhera Pharmaceuticals i otrzymał z tego tytułu honoraria prelegenta.</p>	<p>Celem EAP poza umożliwieniem osobom z LHON leczenia z użyciem idebenonu było zebranie informacji mogących posłużyć ocenie korzyści-zagrożeń płynących ze stosowania leku Raxone w LHON. W programie nie ustanowiono grupy kontrolnej.</p> <p><u>Liczba ośrodków:</u> 10</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <p>Rekomendowana dawka idebenonu wynosiła 900 mg/dobę.</p> <p><u>Czas trwania leczenia:</u> do decyzji lekarza prowadzącego, który obserwował pacjentów zgodnie z rutynową praktyką kliniczną, zwykle podczas wizyt kontrolnych, długoterminowe dane dotyczą pacjentów leczonych średnio przez ponad 2 lata (25,6 miesiąca).</p> <p>Wizyty kontrolne odbywały się typowo co 3 miesiące.</p>	<p><u>Populacja włączana:</u></p> <p>Diagnoza LHON z potwierdzoną badaniem genetycznym mutacją w genomie mitochondrialnym oraz początek utraty funkcji widzenia w drugim oku obserwowany nie dłużej niż 12 miesięcy przed pierwszą wizytą w ramach EAP.</p> <p><u>Liczebność populacji</u></p> <p>W momencie podsumowania danych do pierwszego raportu (31 stycznia 2014) w EAP uczestniczyło 61 pacjentów uwzględnionych w ocenie bezpieczeństwa (osoby, które przyjęły przynajmniej jedną dawkę Raxone). W ocenie skuteczności uwzględniono dane dla 48 pacjentów, dla których dostępne były wyniki z oceny ostrości wzroku na przynajmniej jednej wizycie kontrolnej poza oceną wyjściową. Uaktualniony raport z dn. 20 marca 2015 roku obejmował 93 pacjentów w ocenie bezpieczeństwa oraz 69 pacjentów w ocenie skuteczności.</p> <p>W raporcie z najdłuższego okresu obserwacji dane zebrano od 111 pacjentów.</p> <p>Analiza bezpieczeństwa dotyczyła wszystkich pacjentów włączonych do EAP (111 pacjentów), którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę idebenonu.</p> <p>Populację, w której oceniano skuteczność zdefiniowano jako subpopulację będącą nosicielem jednej z 3 głównych mutacji mtDNA powodujących LHON, z początkiem utraty funkcji widzenia w ostatnio dotkniętym chorobą oku, poddany ocenie, nie dłużej niż 12 miesięcy od oceny wyjściowej i dla którego dostępne były dane dotyczące skuteczności VA po ocenie wyjściowej.</p> <p><u>Ocena skuteczności:</u> 48 pts (pierwszy raport), 69 pts (drugi raport), 87 (dane długoterminowe)</p> <p><u>Ocena bezpieczeństwa:</u> 61 pts (pierwszy raport), 93 pts (drugi raport), 111 (dane długoterminowe)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów z klinicznie istotnym przywróceniem wzroku (CRR, ang. Clinically Relevant Recovery); w odniesieniu do nadir CRR zdefiniowano jako: <ul style="list-style-type: none"> ○ pacjenci „off-chart” w ocenie wyjściowej: zdolność do przeczytania przynajmniej 1 linii (5 liter) na tablicach ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study); ○ pacjenci „on-chart” w ocenie wyjściowej: poprawa w ostrości wzroku umożliwiającą przeczytanie 10 dodatkowych liter na tablicach ETDRS (2 linie). • Odsetek pacjentów z CRR z uwzględnieniem mutacji mitochondrialnych • Odsetek pacjentów z CRR z uwzględnieniem płci, wieku (baseline), palenia papierosów, czasu trwania choroby (baseline), VA (nadir) • Czas trwania leczenia idebenonem w momencie osiągnięcia CRR • Wielkość efektu leczenia idebenonem w odniesieniu do VA u pacjentów z CRR • Odsetek pacjentów, u których nie wystąpiło pogorszenie VA po rozpoczęciu leczenia idebenonem: <ul style="list-style-type: none"> ○ wśród pacjentów z logMAR $\leq 1,6$ w ocenie wyjściowej (których ostrość wzroku pozwala na przeczytanie przynajmniej 1 linii na tablicach ETDRS) – odsetek pacjentów u których nie wystąpiło klinicznie istotne pogorszenie ostrości wzroku (CRW) (definiowane jako pogorszenie w ostrości wzroku: z logMAR $\leq 1,6$ na off-chart lub o 2 linie na tablicach ETDRS) podczas ostatniej oceny w odniesieniu do obu oczu ○ wśród pacjentów z logMAR $< 1,0$ w ocenie wyjściowej – odsetek pacjentów, których ostrość wzroku nie osiągnęła „ślepoty w rozumieniu prawnym” (logMAR $< 1,0$) podczas ostatniej oceny w odniesieniu do obu oczu. <p>W analizie długoterminowej skuteczności oceniano odsetek pacjentów z:</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
			<ul style="list-style-type: none"> • klinicznie istotną poprawą (CRR) najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA), zdefiniowane jako poprawa ze stanu braku możliwości odczytania liter z tablicy ETDRS z odległości 1m (1,68 logMAR) na możliwość odczytania co najmniej jednej pełnej linii (5 liter) lub poprawa początkowej BCVA o co najmniej 2 linie (10 liter; 0,2 logMAR). • klinicznie istotną stabilizacją (CRS) BCVA zdefiniowane jako pacjent mający wyjściowy logMAR <1,0 (powyżej progu ciężkiej utraty wzroku/"ślepoty w rozumieniu prawnym") w co najmniej jednym oku z utrzymaniem powyższego wyniku w tym oku podczas ostatniej wizyty obserwacyjnej.
<p>Ishikawa 2020 <u>Źródło finansowania:</u> autorzy nie otrzymali żadnego finansowania <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak potencjalnych konfliktów interesów</p>	<p>Prospektywne badanie jednoramienne w 4 ośrodkach w Japonii; <u>Okres obserwacji:</u> 48 tygodni (24 tyg. leczenia + 24 tyg. obserwacji) <u>Interwencja:</u> idebenon 900 mg/dzień przez 24 tyg. <u>Monitorowanie:</u> badanie okulistyczne co 8 tyg.; badanie krwi w 24 tyg.</p>	<p><u>Liczebność populacji:</u> 57 pacjentów (analiza dot. 51 pacjentów z mutacją 11778) <u>Charakterystyka pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • średni wiek 28,9 ± 17,7 lat; • 94,7% pacjentów z mutacją 11778 G>A; • Czas od zachorowania: 6,4 ± 10,9 lat; • rozwinięcie choroby w obu oczach 10,5 ± 9,4 tyg. od początku choroby. <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ostra lub podostra utrata wzroku w obu oczach z centralnym mroczkiem, bez bólu oka przy ruchach gałek, i przekrwienie tarczy nerwu wzrokowego we wczesnym początku choroby lub zanik nerwu wzrokowego w późnym początku choroby; • mutacja w mtDNA (np. 3460 G>A, 11778G>A i 14484 T>C); • brak stanu zapalnego w nerwie wzrokowym w badaniu TK lub MRI. <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • palenie papierosów (włączenie do badania po 6 miesiącach od przzerwania); • podwyższone stężenie enzymów wątrobowych; • historia drgawek, delirium lub halucynacji; • ciąża lub karmienie piersią; • agranulocytoza; • przewlekła niewydolność nerek; • historia reakcji anafilaktycznej na idebenon. 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> odsetek pacjentów wykazujących poprawę pod względem BCVA (tj spadek o >0,2 logMAR) po 48 tyg. w porównaniu z <i>baseline</i>; <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> odsetek pacjentów wykazujących poprawę BCVA po 24 tyg. oraz liczba pacjentów z istotną poprawą wartości MD w wartościach VF_s i CFF (tj. wzrost o >20%) w 24. i 48. tyg. w porównaniu z <i>baseline</i>; <u>Inne punkty końcowe:</u> zmiana BCVA, zmiana wartości MD w HFA, zmiana wartości CFF oraz zmiana RGCLcT od baseline do 24. tyg. i do 48. tyg. dla obu oczu u każdego pacjenta.</p>

Skróty: AST– aminotransferaza asparaginianowa; ALT – aminotransferaza alaninowa; BCVA – najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. Best Corrected Visual Acuity); CFF – krytyczna częstotliwość migotania (ang. Critical Fusion Frequency); ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; CRB – klinicznie istotna korzyść (ang. Clinically Relevant Benefit), CRR – klinicznie istotne przywrócenie wzroku (ang. Clinically Relevant Recovery); CRS – klinicznie istotna stabilizacja (ang. Clinically Relevant Stabilization); CRW – klinicznie istotne pogorszenie ostrości wzroku (ang. Clinically Relevant Worsening); EAP – program rozszerzonego dostępu (ang. Expanded Access Program); ETDRS – badanie dotyczące wczesnego leczenia retinopatii cukrzycowej (ang. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study); HFA – analizator pola widzenia Humphrey (ang. Humphrey visual field analyser); IDB – idebenon; ITT – analiza całej populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ang. intention-to-treat); LHON – dziedziczna neuropatia wzrokowa Lebera (ang. Leber's Hereditary Optic Neuropathy); logMAR – logarytm z minimalnego kąta rozdzielczości; MD – średnie odchylenie (ang. mean deviation); mITT – zmodyfikowana populacja zgodna

z zaplanowanym leczeniem; MRI – rezonans magnetyczny; PLC – placebo; VA – ostrość wzroku (ang. Visual Acuity); VFs – skala pola widzenia (ang. Visual Field scale); TK – tomografia komputerowa

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka głównych badań efektywności praktycznej włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Mashima 2000 <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Badanie retrospektywne z grupą kontrolną, którego celem było porównanie skuteczności idebenonu z brakiem leczenia w jednym ośrodku w Japonii.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 2-19 lat <u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa 1 (N= 14): brak leczenia Grupa 2 (N= 14): 180 mg/dzień idebenonu + 60 mg/dzień ryboflawiny + 750 mg/dzień kwasu askorbinowego; dodatkowo 8 pacjentów przyjmowało dwie krople do oczu dziennie z unoprostonem izopropylu 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci z LHON, którzy trafili do ośrodka w ciągu 10 miesięcy od wystąpienia objawów. <u>Charakterystyka pacjentów:</u></p> <p>Podczas obserwacji u wszystkich 28 pacjentów najgorsza ostrość wzroku wynosiła poniżej 0,1 i była związana z gęstymi mroczkami cekocentralnymi.</p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa 1: <ul style="list-style-type: none"> Średni wiek rozpoznania choroby: 23,6 ± 8,2 lat (zakres 14 – 41); Mutacje (n): 11778 (10); 3460 (2); 14484 (2) Grupa 2: <ul style="list-style-type: none"> Średni wiek rozpoznania choroby: 23,1 ± 8,9 lat (zakres 17 – 45); Leczeni przez min. 1 rok Mutacje (n): 11778 (11); 3460 (1); 14484 (2) Czas pomiędzy rozpoznaniem choroby a rozpoczęciem leczenia: 2 – 9 miesięcy; 	<p>W badaniu retrospektywnie oceniono:</p> <ul style="list-style-type: none"> liczbę oczu, w których odzyskanie wzroku było równe lub większe niż 0,3; odstęp między początkiem LHON a początkiem powrotu do zdrowia; odstęp między początkiem LHON a powrotem wzroku do 0,3; odstęp między początkiem leczenia a początkiem powrotu do zdrowia u leczonych (grupa 2).
<p>Carelli 2011 <u>Źródło finansowania:</u> grant Telethon-Italy <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Badanie retrospektywne wśród chorych z LHON na wczesnym etapie choroby (leczenie zostało rozpoczęte maksymalnie 1 rok od diagnozy).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 48 tygodni (24 tyg. leczenia + 24 tyg. obserwacji) <u>Interwencja:</u></p> <p>Grupa aktywnego leczenia: idebenon w dawce 270-675 mg/d Grupa kontrolna: brak aktywnego leczenia</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z LHON leczeni w ciągu 1 roku od zachorowania, ponieważ jest to czas do osiągnięcia nadir utraty wzroku, a prawdopodobieństwo samoistnego powrotu wzroku jest najwyższe w ciągu następnych 5 lat; pacjenci w wieku co najmniej 10 lat z potwierdzoną mutacją: G11778A, G3460A lub T14484C. <p><u>Liczebność populacji:</u> N=103</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci leczeni idebenonem N=44 (w tym: pacjenci leczeni w ciągu roku od wystąpienia utraty widzenia w drugim oku: n=38; pacjenci leczeni przed utratą widzenia w drugim oku: n=6) Pacjenci bez aktywnego leczenia uznani za grupę kontrolną: N=59 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ocena ostrości widzenia (VA) w oku najlepiej widzącym i w oku najgorzej widzącym. <p>Dla wszystkich pacjentów ustalono również: wiek zachorowania; upływ czasu między utratą ostrości wzroku w oczach; czas między początkiem choroby a rozpoczęciem terapii; czas między początkiem choroby a odzyskaniem ostrości wzroku; średnią dawkę terapeutyczną oraz czas trwania terapii.</p> <p>Powyższe dane rozpatrywano oddzielnie dla pacjentów, którzy odzyskali ostrość wzroku i tych, którzy nie odzyskali ostrości wzroku.</p>
<p>Case Record Survey (CRS) <u>Źródło: raport EMA 2015</u></p>	<p>Retrospektywna analiza historii medycznej osób z LHON leczonych w 11 ośrodkach (10 na terenie Europy, 1 na terenie USA); Podstawowym celem CRS było zebranie danych klinicznych do ustalenia naturalnego przebiegu utraty i odzyskania wzroku u pacjentów z genetycznie</p>	<p>Zidentyfikowano 383 rekordy pacjentów z LHON w analizowanych ośrodkach, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> 188 pacjentów stosujących idebenon. Spośród nich dla 48 pacjentów dostępne były wyniki z oceny ostrości wzroku wykonane w ciągu ≥3-24 msc po pierwszej ocenie VA. 106 pacjentów (890 ocen VA) nie stosujących idebenonu. Spośród tej populacji 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> VA oceniana w czasie od wystąpienia pierwszych objawów choroby (oceniany w populacji 106 pacjentów nieleczonych idebenonem) <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Odsetek pacjentów z sCRR (grupa kontrolna) lub CRR (grupa IDB) w ocenie ostrości wzroku w odniesieniu do nadir (na podstawie historii choroby i stwierdzonej mutacji mitochondrialnej);

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>potwierdzoną diagnozą LHON.</p> <p>Czas leczenia idebenonem: średnio 1,5 roku.</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <p>Grupa aktywnego leczenia: idebenon w średniej dawce wynoszącej 520 mg/d (mediana: 405 mg/d; zakres: 60-900 mg/d)</p> <p>Grupa kontrolna: brak aktywnego leczenia</p>	<p>dla 74 pacjentów (774 oceny VA) dostępne były wyniki z oceny ostrości wzroku wykonane w ciągu ≥ 3-24 msc po pierwszej ocenie VA.</p> <p>Liczebność grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci, którzy otrzymywali leczenie idebenonem (N=48). Brak aktywnego leczenia (N=74). 	<ul style="list-style-type: none"> Czas do wystąpienia sCRR (grupa kontrolna) lub CRR (grupa IDB) w odniesieniu do nadir; Wielkość efektu sCRR (grupa kontrolna) lub CRR (grupa IDB) w odniesieniu do nadir; Odsetek pacjentów, u których nie wystąpiło klinicznie istotne pogorszenie VA.
<p>Zhao 2020</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>badanie było wspierane przez Chińską Narodową Fundację Nauk Przyrodniczych i Fundację Nauk Przyrodniczych prowincji Guangdong w Chinach</p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p> <p>autorzy zadeklarowali brak potencjalnych konfliktów interesów</p>	<p>Retrospektywne badanie kliniczno-kontrolne dotyczące wpływu idebenonu na przebieg LHON u pacjentów z Chin.</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa badana: idebenon podawany w stopniowo zwiększanej dawce: 360 mg/dzień przez tydzień, 540 mg/dzień przez tydzień, 720 mg/dzień przez tydzień oraz ostatecznie 900 mg/dzień przez 21 tygodni. Dodatkowo pacjenci otrzymywali preparat multiwitaminowy. Grupa kontrolna: leczenie wyłącznie preparatami multiwitaminowymi. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> obecność jednej z trzech najczęstszych mutacji genetycznych LHON (m.11778G>A w genie ND4, m. 3460G>A w genie ND1 i m. 14484T>C w genie ND6) wiek >10 lat i < 65 lat w ciągu 2 lat przed włączeniem do badania. <p><u>Liczebność populacji:</u> N=33</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci leczeni idebenonem i preparatami multiwitaminowymi: N=22 Pacjenci leczeni wyłącznie preparatami multiwitaminowymi: N=11 <p>Trzech pacjentów (dwóch w grupie idebenonu oraz jeden w grupie kontrolnej) nie ukończyło badania ze względów ekonomicznych/niepełnych danych medycznych. Ostatecznie 20 pacjentów w grupie idebenonu i 10 pacjentów w grupie kontrolnej uwzględniono w analizie statystycznej.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> poprawa ostrości widzenia (VA) po 3 i 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Ocena BCVA przeprowadzono za pomocą wykresu Early Treatment Diabetic Retinopathy Study. Pacjentom z VA off-chart i zdolnym jedynie do liczenia palców i wykrywania ruchu ręki lub percepcji światła przypisywano logarytm minimalnego kąta rozdzielczości (logMAR) w wartości 2,0 (policz palce), 2,3 (ruch ręki) i 2,6 (percepcja światła). <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zmiana pola widzenia (VF). Defekty VF oceniano przy użyciu szwedzkiego programu Interactive Threshold Algorithm 24-2 Humphrey Visual Field. Jako parametr defektów VF zastosowano odchylenie średnie (MD). MD to średnie odchylenie uzyskanych wartości progowych od wartości normalnych skorygowanych o wiek. MD reprezentuje całkowity rozmiar defektu VF, a osoby z większymi wadami VF mają więcej ujemnych wartości MD. Zmiana wzrokowych potencjałów wywołanych (ang. Visual Evoked Potentials, VEP) i warstwy włókien nerwowych siatkówki (ang. retinal nerve fibre layer, RNFL). Innymi drugorzędowymi punktami końcowymi była korelacja między zmianami wzrokowymi po 6 mies. w VF, VEP i grubości RNFL.
<p>Tonagel 2021</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Project DEAL</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> dwóch autorów otrzymywało honorarium za wykłady edukacyjne od firmy Santhera, która wprowadziła idebenon na rynek</p>	<p>Retrospektywne, obserwacyjne, badanie kohortowe przeprowadzone w jednym ośrodku;</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> kohorta 1 (N=5): brak leczenia; kohorta 2 (N= 7): idebenon 900 mg/dzień; <p>Okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> kohorta 1: mediana 60 mies. (zakres 23-87 mies.) kohorta 2: mediana 23 mies. (zakres: 12-35 mies.) 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci z LHON z co najmniej 12-miesięczną obserwacją, z nowozdiagnozowaną i genetycznie potwierdzoną chorobą w okresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> kohorta 1: od 01.2010 r. do 04.2014 r. kohorta 2: od 10.2015 r. do 01.2020 r.; <p><u>Charakterystyka pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Mutacja (n): m.11778G>A (11); m.3635G>A (2); 3890G>A (1); m. 9438G>A (1); Mediana wieku w kohorcie 1= 23 lata (zakres: 12-48 lat), a w kohorcie 2= 28 lat (zakres: 14-48 lat); 	<p>Analiza dotyczyła ostrości wzroku (VA, ang. Visual Acuity) oraz grubości warstwy włókien nerwowych (ang. retinal nerve fiber layer, RNFL).</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Pacjent numer 7 z kohorty 2 miał w wywiadzie poważną utratę wzroku lewego oka spowodowaną odwarstwieniem siatkówki. Oko to zostało w konsekwencji wykluczone z dalszej analizy danych.	

Skróty: BCVA – najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. Best Corrected Visual Acuity); LHON – dziedziczna neuropatia wzrokowa Lebera (ang. Leber's Hereditary Optic Neuropathy); CRS – klinicznie istotna stabilizacja (ang. Clinically Relevant Stabilization); CRR – klinicznie istotne przywrócenie wzroku (ang. Clinically Relevant Recovery); IDB – idebenon; sCRS – spontaniczne, klinicznie istotne wyzdrowienie (ang. spontaneous clinically relevant recovery); MD – średnie odchylenie (ang. mean deviation); RNFL – warstwa włókien nerwowych siatkówki (ang. retinal nerve fibre layer); VA – ostrość wzroku (ang. Visual Acuity); VEP – wzrokowe potencjały wywołane (ang. Visual Evoked Potentials); VF – pole widzenia (ang. Visual Field)

W badaniach stosowano następujące definicje dotyczące oceny ostrości wzroku:

- pacjenci off-chart – pacjenci z ostrością wzroku wynoszącą logMAR > 1,68, niezdolni do przeczytania żadnej litery na tablicy ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study). Chorym, którym ostrość wzroku nie pozwalała na badanie z użyciem ETDRS, przyporządkowano wynik: logMAR 2,0 - chory liczy palce; logMAR 2,3 – chory wykrywa ruch ręki, logMAR 2,6 – chory ma poczucie światła;
- pacjenci on-chart – pacjenci z ostrością wzroku wynoszącą logMAR <1,68; zdolni do przeczytania litery na tablicy EDTRS;
- pacjenci z niezgodną ostrością wzroku zdefiniowani jako pacjenci z różnicą w logMAR >0,2 między oczami.
- pacjenci z logMAR \geq 1,0 w obu oczach są uznawani za pacjentów ze stwierdzoną ślepotą wg prawa w większości krajów.

9.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa idebenonu (IDB) w leczeniu zaburzeń wzroku osób z dziedziczną neuropatią wzrokową Lebera (LHON) przeprowadzono na podstawie randomizowanego badania klinicznego RHODOS porównującego leczenie za pomocą idebenonu z placebo, obserwacyjnego badania nieinterwencyjnego RHODOS-OFU, w którym podczas jednej wizyty kontrolnej oceniano ostrość wzroku pacjentów uczestniczących wcześniej w badaniu RHODOS, otwartego badania interwencyjnego fazy 4 LEROS, Programu Rozszerzonego Dostępu (SNT-EAP-001) wraz z długoterminową oceną skuteczności idebenonu w programie EAP przedstawioną w publikacji Catarino 2020, prospektywnego badania interwencyjnego Ishikawa 2021, retrospektywnej analizy Natural History Case Record Survey 2015 (EMA/480039/2015) oraz wyników z 11 badań retrospektywnych (w tym cztery z grupą kontrolną).

W badaniu RCT RHODOS w populacji mITT nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramieniem idebenonu a ramieniem placebo w ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego - średniej zmianie w ostrości wzroku w oku lepiej widzącym po 24 tygodniach leczenia w porównaniu do ostrości wzroku w oku gorzej widzącym w ocenie wyjściowej. Różnice dla części drugorzędowych punktów końcowych były istotne statystycznie i klinicznie. Wyniki uzyskane dla analiz post-hoc są zbliżone do wyników badania RHODOS.

Dostępne wyniki badania LEROS opublikowane przez EMA w ChPL Raxone wskazują na skuteczność idebenonu wśród pacjentów, u których rozpoczęto leczenie \leq 1 roku po wystąpieniu pierwszych objawów po 12 miesiącach leczenia: u 42,3% pacjentów leczonych idebenonem odnotowano klinicznie istotną korzyść w porównaniu z 20,7% pacjentów z grupy kontrolnej ($p=0,002$). Korzystny efekt leczenia utrzymywał się po 24 miesiącach w porównaniu z grupą nieleczoną ($p=0,0297$). 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 ($p=0,0087$). Także wyniki analizy post-hoc z 2019 r. dla badania RHODOS (oceniającej skuteczność terapii idebenonem w subpopulacji pacjentów rozpoczynających leczenie w okresie >1 roku od wystąpienia objawów) wskazują na uzyskanie odpowiedzi na leczenie (CRR) u pacjentów off-chart w ocenie wyjściowej (których ostrość wzroku nie pozwalała na przeczytanie ani jednej litery na tablicy ETDRS), rozumianej jako poprawę w ostrości wzroku umożliwiającą przeczytanie 5 liter na tablicy ETDRS lub poprawa o 10 liter względem wartości wyjściowej: ($p = 0,0596$).

Również wyniki odnalezionych badań retrospektywnych wskazują w większości na skuteczność idebenonu w przywróceniu/poprawie ostrości wzroku.

Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia włączonych badań:

- Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pochodzą w większości z badań o niskiej wiarygodności bez grupy kontrolnej: spośród włączonych badań tylko jedno ma charakter randomizowanego badania klinicznego (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;
- Wszystkie włączone badania prowadzono na niskiej liczbie próbie oraz z uwzględnieniem pacjentów z różnymi mutacjami i w różnym stopniu zaawansowania/trwania choroby: niewielka liczba uczestników badań może wynikać z rzadkości występowania choroby, większość odnalezionych badań obejmowała pacjentów z trzema najczęściej występującymi mutacjami: m.11778G>A ND4, m.3460G>A ND1, m.14484T>C ND6 (w badaniu Pemp 2019 dodatkowo wystąpiła mutacja m.13051G>A, a w badaniu Pemp 2021 dodatkowo m.13051G>A, m.13513G>A, m.14495A>G);
- Należy także zwrócić uwagę na potencjalne czynniki zakłócające, które mogą mieć wpływ na wyniki uzyskane w badaniach, takie jak: stosowanie różnych dawek idebenonu w badaniach lub stopniowe zwiększanie dawki leku, możliwość spontanicznej poprawy w zakresie przywrócenia ostrości wzroku zależnej od mutacji mitochondrialnej oraz potencjalny wpływ różnic pomiędzy pacjentami w ocenie/charakterystyce wyjściowej (np. palenie papierosów, mutacja w genomie mitochondrialnym, czas trwania choroby). Biorąc po uwagę powyższe oraz możliwość przejściowego pogorszenia ostrości wzroku do nadir (najniższej ostrości wzroku będącej skutkiem choroby) w fazie ostrej choroby (w pierwszym roku od diagnozy) pomimo rozpoczęcia leczenia, a następnie osiągnięcia CRR oraz istotnej poprawy ostrości wzroku, niezależnie od oceny ostrości wzroku w nadir (Catarino 2020), interpretacja otrzymanych wyników u pacjentów z podostrą/dynamiczną postacią choroby jest utrudniona. W publikacji Pemp 2019 podkreślono że z powodu postępującej utraty funkcji wzroku i osiągania nadir głównie w pierwszym roku LHON, odpowiedź na leczenie w porównaniu z wartościami wyjściowymi ostrości wzroku u pacjentów z ostrym stanem chorobowym może być mniej nasilona w pierwszych miesiącach leczenia i może nie być bezpośrednio porównywalna z efektami leczenia u pacjentów przewlekle chorych, u których nie przewiduje się dalszego pogorszenia ostrości wzroku. Poprawa ostrości widzenia u pacjentów z diagnozą LHON powyżej 5 lat obserwowana wkrótce po rozpoczęciu leczenia może nie stanowić przypadkowego spontanicznego powrotu do zdrowia.
- W niektórych badaniach część pacjentów dodatkowo przyjmowała m.in.: dostępne na rynku suplementy diety oraz niezarejestrowane leki (RHODOS), ryboflawinę, kwas askorbinowy; unoprostonem izopropylu (Mashima 2000), preparaty witaminowe (Zhao 220), które mogły mieć wpływ na skuteczność prowadzonego leczenia idebenonem.
- W badaniach stosowano różne definicje uzyskania odpowiedzi na leczenie, przykładowo w badaniu RHODOS była to poprawa o przynajmniej 0,2 logMAR w ostrości widzenia w porównaniu do baseline; w badaniu Mashima 2000 poprawa o przynajmniej 0,3 logMAR w ostrości widzenia w porównaniu do baseline.

Podsumowując, dostępne dane dostarczają więcej dowodów na skuteczność idebenonu w leczeniu pacjentów z LHON, zarówno w przypadku pacjentów rozpoczynających leczenie w okresie do roku od wystąpienia objawów, jak i w przewlekłej fazie choroby. Jednocześnie są to głównie badania retrospektywne, obejmujące niewielkie populacje pacjentów, często bez grupy kontrolnej. 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 ≤ 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.

9.4. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Wyniki badań uwzględnionych w raporcie OT.4211.24.2021 zaprezentowano za wskazanym raportem, sprawdzając wyrywkowo ich poprawność oraz uzupełniając o dodatkowe informacje.

9.4.1. Badania kliniczne i fazy przedłużone/wyniki długoterminowe badań klinicznych

9.4.1.1. Badanie LEROS (ChPL Raxone, informacje przedstawione przez Santhera Pharmaceuticals, 23 czerwca 2021 r.; Tomasso 2022; Klopstock 2022; Liòria 2022, EU Clinical Trials Register)

Badanie prowadzone metodą otwartej próby, wieloośrodkowe, fazy 4, z zewnętrzną grupą kontrolną (pacjenci z naturalną historią choroby, NH), mające na celu potwierdzenie skuteczności idebenonu (IDB) u pacjentów z LHON rozpoczynających leczenie do jednego roku po wystąpieniu pierwszych objawów (postać podostra/dynamiczna) lub powyżej roku od wystąpienia objawów (postać przewlekła) oraz po 12 miesiącach leczenia i późniejszą ocenę długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa w ciągu 24 miesięcy. Do badania zakwalifikowano łącznie 199 pacjentów z LHON powyżej 12 r.ż. Ponad połowa z nich [112 (56,6%)] miała mutację G11778A, natomiast 34 (17,2%) miało mutację T14484C, a 35 (17,7%) miało mutację G3460A. Średni wiek na początku badania wynosił 34,2 roku. Pacjenci otrzymywali produkt Raxone w dawce 900 mg/dobę przez okres 24 miesięcy. Produkt Raxone podawano w 3 dawkach po 300 mg na dobę, przyjmowanych z posiłkami.

Ocena skuteczności

Tabela 12. Dostępne wyniki dla poszczególnych punktów końcowych z badania LEROS, IDB vs NH

Punkt końcowych	Subpopulacja	Interwencja	Wynik	OR (95% CI)	IS (wartość p)	Źródło danych
Odsetek oczu, u których osiągnięto CRB w 12. miesiącu	pacjenci, u których pierwsze objawy choroby wystąpiły ≤ 1 roku	IDB	42,3%	2,286 (1,352; 3,884)	TAK (0,0020)	ChPL Raxone
		NH	20,7%			
	pacjenci, u których pierwsze objawy choroby wystąpiły > 1 roku	IDB	50,3%	1,925 (1,179; 3,173)	TAK (0,0087)	
		NH	38,6%			
Odsetek oczu, u których osiągnięto CRB w 24. miesiącu	pacjenci, u których pierwsze objawy choroby wystąpiły ≤ 1 roku	IDB	bd	2,082 (1,074; 4,099)	TAK (0,0297)	Informacje przedstawione przez Santhera Pharmaceuticals
		NH	bd			
Odsetek oczu z CRW w 12 miesiącu	pacjenci, u których pierwsze objawy choroby wystąpiły ≤ 1 roku	IDB	35,9% [23/64]	bd	bd	
		NH	64,6% [53/82];			
	pacjenci, u których pierwsze objawy choroby wystąpiły > 1 roku	IDB	6,3%[3/48]	bd	bd	
		NH	18,6% [11/59]			
Odsetek oczu z CRW w 24. miesiącu	pacjenci, u których pierwsze objawy choroby wystąpiły ≤ 1 roku	IDB	33,3% [19/57]	bd	bd	Abstrakt Tomasso 2022
		NH	57,6% [19/33]			
	pacjenci, u których pierwsze objawy choroby wystąpiły > 1 roku	IDB	4,9% [2/41]	bd	bd	
		NH	21,6% [8/37].			
Odsetek pacjentów z najlepszą ostrością wzroku (VA) ≥ 1,0 logMAR i przejście pomiędzy klinicznie istotnymi kategoriami VA w czasie	pacjenci, u których pierwsze objawy choroby wystąpiły ≤ 1 roku	IDB	wyjsciu: 66%, po 6 mies.: 76,7%, po 24 mies.: 57,1%	-	-	
		IDB	wyjsciu: 70,1%, po 24 mies.: 58,2%	-	-	
Mediana najlepszej ostrości wzroku (VA) i przejście pomiędzy klinicznie istotnymi kategoriami VA w czasie	pacjenci, u których pierwsze objawy choroby wystąpiły ≤ 1 roku	IDB	na początku badania: 1,28 logMAR (n = 109), po 6 mies.: 1,41 logMAR (n = 90), po 12 mies.: 1,30 logMAR (n = 81), po 18 mies.: 1,20 logMAR (n = 75),	-	-	Abstrakt Klopstock 2022

Punkt końcowych	Subpopulacja	Interwencja	Wynik	OR (95% CI)	IS (wartość p)	Źródło danych
			po 24 mies.: 1,07 logMAR (n = 70)			
	pacjenci, u których pierwsze objawy choroby wystąpiły > 1 roku	IDB	na początku badania: 1,48 logMAR (n = 87), po 6 mies.: 1,32 logMAR (n = 81), po 12 mies.: 1,23 logMAR (n = 70), po 18 mies.: 1,26 logMAR (n = 66), po 24 mies.: 1,16 logMAR (n = 55)	-	-	Abstrakt Llària2022

Skróty: bd – brak danych; CI – przedział ufności (ang. confidence interval); CRB – klinicznie istotna korzyść (ang. Clinically Relevant Benefit); CRW – klinicznie istotne pogorszenie ostrości wzroku (ang. Clinically Relevant Worsening); IDB – idebenon; IS – istotność statystyczna; logMAR – logarytm z minimalnego kąta rozdzielczości; NH – grupa z naturalną historią choroby (ang. natural history); OR – iloraz szans, (ang. odds ratio); VA – ostrość wzroku (ang. Visual Acuity)

Ocena bezpieczeństwa

ChPL Raxone:

Łącznie 198 pacjentów otrzymało leczenie produktem Raxone i zostało włączonych do populacji oceny bezpieczeństwa. Średni czas leczenia w populacji oceny bezpieczeństwa stosowania wynosił 589,17 dnia (zakres: 1-806 dni), co odpowiadało całkowitej ekspozycji 319,39 osoboroku. Łącznie 154 (77,8%) pacjentów podjęło leczenie przez > 12 miesięcy. Łącznie 149 (75,3%) pacjentów przeszło leczenie w okresie > 18 miesięcy; w okresie > 24 miesięcy było ich 106 (53,5%).

Łącznie 154 (77,8%) pacjentów zgłosiło działania niepożądane związane z leczeniem. Zgłaszane działania niepożądane miały głównie nasilenie łagodne lub umiarkowane. U 27 (13,6%) pacjentów wystąpiły poważne działania niepożądane, a u 10 (5,1%) wystąpiły działania niepożądane, które doprowadziły do trwałego przerwania leczenia badanego.

EU Clinical Trials Register:

Najczęściej występującymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia psychiczne (u 10/198 pacjentów, 5,05%); urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (u 8/198 pacjentów, 4,04%); badania diagnostyczne (u 6/198 pacjentów, 3,03%) oraz zaburzenia układu nerwowego (u 5/198 pacjentów, 2,53%). Większość z nich nie należała do zdarzeń przyczynowo związanych z leczeniem.

9.4.1.2. Badanie RHODOS (publikacja Klopstock 2011)

Ocena skuteczności

W badaniu RHODOS poza populacją ITT/mITT analizowano również wyniki dla wymienionych niżej subpopulacji pacjentów w ramach analiz post-hoc:

- Pacjenci z rozbieżnością w ostrości wzroku wynoszącą >0,2 logMAR pomiędzy oczami w ocenie wyjściowej. Według autorów badania jest to przypuszczalnie populacja pacjentów z największym ryzykiem dalszej utraty wzroku, która jednocześnie uzyska największą korzyść ze stosowania idebenonu. Wyniki otrzymane dla tej populacji należy interpretować z ostrożnością ponieważ obejmuje jedynie 30 pacjentów (35% wszystkich pacjentów włączonych do badania).

W ramach analizy pomocniczej:

- Pacjenci z dziedziczną neuropatią nerwu wzrokowego Lebera (LHON) z powodu mutacji mitochondrialnego DNA G11778A lub G3460A zgłaszający się do leczenia w ciągu jednego roku od wystąpienia objawów. Podgrupa pacjentów z mutacjami G11778A lub G3460A została zidentyfikowana przez wnioskodawcę jako reprezentująca populację narażoną na progresję choroby lub która może odzyskać ostrość wzroku w przypadku wczesnego leczenia. Analiza opiera się na wynikach od 24 pacjentów (11 z niezgodną VA i 13 ze zgodną VA). Dodatkowo, jeden pacjent ze zgodnym VA (mutacja G 11778A) został wykluczony z analizy ze względu na spontanicznie uzyskanie VA przed rozpoczęciem badania.

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu było najlepsze przywrócenie ostrości wzroku (VA) – średnia zmiana ostrości wzroku, wyrażona w wartościach logMAR, w prawym lub lewym oku (w zależności od tego, które oko wykazało najlepszą poprawę) w porównaniu z wartością wyjściową po 24 tygodniach leczenia. U pacjentów, u których nie nastąpiła poprawa ostrości wzroku między punktem wyjściowym a 24. tygodniem, najlepsze przywrócenie VA zostało zdefiniowane jako zmiana ostrości wzroku reprezentująca najmniejsze pogorszenie.

- Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami IDB i PLC w ocenie najlepszego przywrócenia ostrości wzroku w populacji ITT: logMAR -0,064 (95% CI: -0,184; 0,055, p=0,291) oraz w subpopulacji pacjentów z mutacjami G11778A lub G3460A: logMAR -0,092 (95% CI: -0,229; 0,045; p=0,187).
- W subpopulacji pacjentów, u których w ocenie wyjściowej odnotowano różnice w ostrości wzroku wynoszące >0,2 logMAR (>10 liter na tablicach ETDRS) pomiędzy oczami odnotowano statystycznie istotną poprawę w grupie pacjentów leczonych idebenonem w porównaniu do placebo po 24 tygodniach leczenia: logMAR: -0,285 (95%CI: -0,502; -0,068 (p=0,011). Uzyskana poprawa była także istotna klinicznie⁸ (poprawa w ostrości wzroku umożliwiającą przeczytanie 14 liter więcej przez pacjentów leczonych z użyciem idebenonu w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo).

W badaniu RHODOS analizowano też zmianę w najlepszej ostrości wzroku po 24 tygodniach leczenia w porównaniu do oceny wyjściowej.

- Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pacjentów otrzymujących idebenon i placebo zarówno w populacji ITT: logMAR -0,120 (95% CI: -0,255; 0,014; p= 0,078), jak i subpopulacji pacjentów z mutacjami 11778G>A lub 3460G>A: logMAR -0,169 (95% CI: -0,326; -0,011, p = 0,037). W analizowanej subpopulacji pacjentów z rozbieżnością w ostrości wzroku pomiędzy oczami >0,2 logMAR w ocenie wyjściowej – różnica pomiędzy grupami IDB vs PLC była istotna statystycznie: logMAR = -0,421 (95% CI: -0,692; -0,150, p = 0,003) oraz klinicznie (poprawa w ostrości wzroku umożliwiającą przeczytanie 21 liter więcej).

W badaniu RHODOS analizowano też zmiany w ostrości wzroku w oku lepiej widzącym i w obu oczach u każdego pacjenta po 24 tygodniach leczenia.

- W ocenie zmiany w ostrości wzroku w oku lepiej widzącym nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy między grupami IDB i PLC w populacji ITT : logMAR -0,128 (95% CI: -0,262; 0,006; p=0,061) natomiast różnica między grupami IDB i PLC uzyskana przez pacjentów z rozbieżnością w ostrości wzroku w ocenie wyjściowej wynoszącej >0,2 logMAR wykazują zarówno istotność statystyczną: logMAR = -0,415 (95% CI: -0,686; -0,144, p= 0,003), jak i istotność kliniczną (poprawa w ostrości wzroku umożliwiającą przeczytanie o 20 liter na tablicy ETDRS) na korzyść idebenonu w porównaniu z placebo.
- Zarówno w populacji ITT jak i w subpopulacji pacjentów z rozbieżnością w ostrości wzroku pomiędzy oczami w ocenie wyjściowej wynoszącej >0,2 logMAR odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść IDB w porównaniu do PLC w ocenie zmiany ostrości wzroku w każdym oku po 24 tygodniach leczenia względem oceny wyjściowej: ITT: logMAR 0,100 (95% CI: 0,188; 0,012, p = 0,026); pacjenci z rozbieżnością w ostrości wzroku w ocenie wyjściowej wynoszącej >0,2 logMAR: logMAR=0,348 (95% CI: 0,519; 0,176; p = 0,0001).

W badaniu oceniano też częstość występowania odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej jako poprawa ostrości wzroku o >0,2 logMAR (poprawa w ostrości wzroku umożliwiającą przeczytanie 10 liter na tablicy ETDRS) po 24 tygodniach leczenia w porównaniu do wartości wyjściowych. Odsetki pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie po 24 tygodniach były zbliżone w obu porównywanych grupach pacjentów. Obliczone ilorazy szans, w populacji mITT, nie wykazują znamienności statystycznej.

- W subpopulacji pacjentów z rozbieżnością w ostrości wzroku pomiędzy oczami wynoszącą >0,2 logMAR w ocenie wyjściowej szansa wystąpienia odpowiedzi na leczenie dla najlepszego przywrócenia ostrości wzroku oraz poprawy ostrości wzroku w każdym oku była istotnie większa w grupie idebenonu w porównaniu do placebo, obliczony iloraz szans wynosił odpowiednio: 11,00 (95% CI: 1,16; 103,95, p=0,036) oraz 11,40 (95% CI: 1,38; 94,06, p=0,024). W tej subpopulacji pacjentów odnotowano istotnie

⁸Istotna klinicznie poprawa (ang. Clinically Relevant Improvement, CRI): zmiana o co najmniej -0,2 logMAR, odpowiadająca poprawie o 10 liter na wykresie ETDRS lub zmiana z „off-chart” na „on-chart”. Zmiana tego rozmiaru jest powszechnie uznawana za istotną klinicznie w LHON i stanowi znaczącą zmianę w jakości życia związanej z widzeniem w neuropatii nerwu wzrokowego. Źródło definicji: Pemp 2021, na podstawie Mowry, E.M. Loguidice, M.J. Daniels, A.B. et al. Vision related quality of life in multiple sclerosis: Correlation with new measures of low and high contrast letter acuity. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2009, 80, 767–772. <https://innp.bmj.com/content/80/7/767.long>

mniejszą szansę wystąpienia pogorszenia w ostrości wzroku w każdym oku (OR= 0,31, 95% CI: 0,095; 0,99, p=0,048).

W zakresie drugorzędowych punktów końcowych niezwiązanych ze zmianą ostrości wzroku, w grupie leczonej idebenonem odnotowano znaczącą poprawę we wrażliwości na kontrast kolorów w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących placebo: różnica pomiędzy grupami wyniosła: -14,51% (95% CI: -24,19; -4,83, p=0,004) po 12 tygodniach leczenia oraz -13,63% (95% CI: -23,61; -3,66, p=0,008) po 24 tygodniach leczenia w teście z użyciem tritanu. Podobny trend zaobserwowano w teście protan, ale nie wykazano istotności statystycznej.

Nie odnotowano różnic w grubości warstwy włókien nerwowych siatkówki na początku badania dla pacjentów pogrupowanych według czasu od zachorowania do rozpoczęcia leczenia: <6 miesięcy, 6 miesięcy do 1 roku i >1 rok. Podobnie jak w ocenie ostrości wzroku, wykazano tendencję do utrzymania grubości warstwy włókien nerwowych siatkówki w grupie idebenonu w porównaniu do grupy placebo wśród pacjentów z historią choroby krótszą niż 6 miesięcy. Ze względu na małą wielkość próby nie przeprowadzono analizy statystycznej.

Ocena bezpieczeństwa

Częstość utraty z badania ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych oraz z innych powodów była zbliżona w porównywanych grupach (IDB vs PLC). Siedmiu pacjentów przedwcześnie przerwało leczenie (n = 4 z 30 w grupie placebo; n = 3 z 55 w grupie idebenonu), jedno przerwanie w każdej grupie leczenia było związane ze zdarzeniami niepożądanymi.

Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy analizowanymi grupami (IDB vs PLC). Wyjątek stanowią: podwyższony poziom gammaglutamylotransferazy (GGT), który występował jedynie u osób przypisanych do grupy placebo (n=5; 16,7%), oraz podwyższony poziom LVH zgłoszony jedynie u pacjentów leczonych idebenonem (n=4; 7,3%).

Dwa ciężkie zdarzenia niepożądane zostały zgłoszone w trakcie badania RHODOS: zainfekowana torbiel naskórkowa (grupa idebenonu) i krwawienie z nosa (ang. epistaxis) (grupa placebo); oba przypadki uznano za niezwiązane z leczeniem.

ANALIZY POST-HOC (EMA 2013, EMA 2015)

W opracowaniach przygotowanych na potrzeby rejestracji produktu leczniczego Raxone (EMA 2013, EMA 2015) przedstawiono wyniki dla pierwszorzędnego i głównego drugorzędowego punktu końcowego uzyskane w subpopulacjach pacjentów:

- zdiagnozowanych w okresie do 1 roku przed włączeniem do badania (w tej grupie pacjentów spodziewana jest duża efektywność leczenia idebenonem ze względu na doniesienia świadczące o korzyści ze stosowania leku w krótkim okresie od wystąpienia pierwszych objawów choroby);
- z poszczególnymi mutacjami: 11778G>A, 3460G>A, 14484T>C.

Tabela 13. Najlepsze przywrócenie ostrości wzroku (best recovery in VA) oraz najlepsza ostrość wzroku (best VA); IDB vs PLC

Populacja	Interwencja	N	Najlepsze przywrócenie VA MD (95% CI), p-value	Najlepsza VA MD (95%CI), p-value
Analiza podstawowa, ITT ^b	IDB	53	-0,064 (-0,184; 0,055), p=0,291 [+3 litery]	-0,120, p=0,078 [+6 liter]
	PLC	29		
Subpopulacja: pacjenci z czasem trwania choroby <1 rok ^a	IDB	19	-0,049 (0,111); p=0,662	-0,203 (0,153), p=0,190 ^c
	PLC	10		
Subpopulacja: pts z mutacją m.11778G>A lub m.3460G>A, z czasem trwania choroby <1 rok ^b	IDB	16	-0,079, p=0,540 [+3 litery]	-0,282, p=0,138 [+14 liter]
	PLC	7		
Subpopulacja: pts z mutacją m.11778G>A	IDB	35	-0,089 (0,079), p=0,259 ^c	-0,132 (0,087), p=0,133 ^c
	PLC	19		
Subpopulacja: pts z mutacją m.3460G>A	IDB	7	-0,097 (0,155), p=0,541 ^c	-0,338 (0,211), p=0,128 ^c
	PLC	4		
Subpopulacja: pts z mutacją m.14484C>T	IDB	11	-0,031 (0,138), p=0,820 ^c	0,064 (0,131), p=0,631 ^c
	PLC	6		

^aDane pochodzące z opracowania EMA 2015; ^bDane pochodzą z opracowania EMA2013; ^cDane pochodzą z opracowania EMA2015
Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval); IDB – idebenon; ITT – analiza całej populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ang. intention-to-treat); PLC – placebo; MD – różnica średnich (ang. mean difference); VA – ostrość wzroku (ang. Visual Acuity)

Zgodnie z wynikami przedstawionymi powyżej stosowanie idebenonu nie wiązało się z istotną statystycznie korzyścią w poprawie ostrości wzroku w porównaniu do placebo w analizowanych subpopulacjach pacjentów z LHON.

Ponadto w opracowaniu przygotowanym na potrzeby rejestracji produktu leczniczego Raxone (EMA 2015) przedstawiono analizę odpowiedzi na leczenie w różnych subpopulacjach pacjentów:

- u pacjentów, u których wystąpiło klinicznie istotne przywrócenie wzroku CRR (ang. Clinically Relevant Recovery);
- u pacjentów, u których wystąpiło klinicznie istotne pogorszenie ostrości wzroku CRW (ang. Clinically Relevant Worsening).

CRR zdefiniowano jako:

- wśród pacjentów on-chart w ocenie wyjściowej - poprawa o przynajmniej 0,2 logMAR w ocenie ostrości wzroku;
- wśród pacjentów off-chart w ocenie wyjściowej – poprawa w ostrości wzroku do wartości przynajmniej 1,6 logMAR.

CRW definiowano jako

- odwrotność przywrócenia wzroku – zmiana ostrości wzroku z wartości $\leq 1,6$ logMAR do „off-chart” lub pogorszenie w ostrości wzroku o 0,2 logMAR dla pacjentów „on-chart”.

CRR oraz CRW oceniano w odniesieniu do wartości wyjściowej (baseline), dodatkowo CRR oceniano w odniesieniu do nadir (najniższa ostrość wzroku). Poszczególne odsetki pacjentów z CRR i CRW przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 14. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali CRR lub CRW po 24 tygodniach leczenia w odniesieniu do wartości wyjściowej lub w odniesieniu do najniższej ostrości wzroku

Populacja	Interwencja	n [%]	p
Pacjenci, którzy uzyskali CRR w odniesieniu do baseline	IDB	16 (30,2)	0,023
	PLC	2 (7,1)	
Pacjenci, którzy uzyskali CRR w odniesieniu do nadir	IDB	18 (34,0)	0,0321
	PLC*	3 (10,7)	
Pacjenci, którzy uzyskali CRW w odniesieniu do baseline	IDB	2 (3,8)	0,6058
	PLC*	2 (7,1)	

*Z analizy wyłączono jednego pacjenta z grupy placebo, u którego wystąpiła spontaniczna odpowiedź na leczenie.

Klinicznie istotne pogorszenie ostrości wzroku (CRW) odnotowano w grupie idebenonu u pacjentów z mutacją w pozycji m.11778G>A oraz m.14484T>C, natomiast w grupie placebo u pacjentów z mutacją w pozycji m.11778G>A oraz m.3460G>A.

Wśród pacjentów, którzy uzyskali CRR, u których odnotowano klinicznie istotne przywrócenie wzroku po 24 tygodniach leczenia wielkość efektu wyniosła odpowiednio:

Tabela 15. Średnia zmiana w logMAR po 24 tygodniach leczenia w odniesieniu do baseline; IDB vs PLC (EMA 2015)

Populacja	Interwencja	N	Średnia zmiana w logMAR [litery]
Pacjenci, którzy uzyskali CRR	IDB	16	-0,23 [+11 liter]
	PLC*	2*	-0,37 [+18 liter]

*Z analizy wyłączono jednego pacjenta z grupy placebo, u którego wystąpiła spontaniczna odpowiedź na leczenie.

Mediana czasu do osiągnięcia CRR wyniosła w grupie IDB 42,4 miesiąca, natomiast w grupie placebo nie została osiągnięta. Różnica w czasie do osiągnięcia odpowiedzi pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie na korzyść idebenonu ($p=0,0133$). Dodatkowa analiza danych uzyskanych w badaniu RHODOS wykazała, że CRR nie odnotowano u pacjentów z czasem trwania choroby >48 miesięcy w ocenie wyjściowej.

RHODOS - Klopstock 2019 (analiza post hoc, abstrakt konferencyjny)

Analiza post-hoc badania RCT RHODOS oceniająca skuteczność terapii idebenonem w subpopulacji pacjentów rozpoczynających leczenie w okresie >1 roku od wystąpienia objawów. W badaniu oceniano klinicznie istotny powrót do zdrowia (CRR) w 24. tygodniu na ostatniej wizycie, zdefiniowany jako odpowiedź na leczenie

u pacjentów off-chart (których ostrość wzroku nie pozwalała na przeczytanie ani jednej litery na tablicy ETDRS), rozumiany jako poprawa w ostrości wzroku umożliwiająca przeczytanie 5 liter na tablicy ETDRS lub poprawa o 10 liter względem wartości wyjściowej.

W analizie uwzględniono 53/82 pacjentów (34 leczonych idebenonem: 19 stosujących placebo) z przewlekłym LHON. 35,3% pacjentów leczonych idebenonem w porównaniu do 10,5% pacjentów otrzymujących placebo osiągnęło CRR ($p=0,0596$) (23,5% oczu pacjentów leczonych idebenonem vs. 5,3% oczu leczonych placebo osiągnęło CRR $p = 0,0163$). Poprawa ostrości wzroku przy CRR dla idebenonu wyniosła 2–10 linii, a w grupie placebo 2-5 linii. Czas do osiągnięcia CRR dla idebenonu wyniósł średnio 2,8 miesiąca (zakres 0,9–6,2), a w grupie placebo średnio 3,4 miesiąca (zakres 1,1-5,7).

Według autorów u pacjentów w przewlekłym LHON leczenie idebenonem pozwoliło na uzyskanie CRR u znacznie większego odsetka pacjentów/oczu niż w grupie placebo.

9.4.1.3. Badanie RHODOS-OFU (publikacja Klopstock 2013)

Ze względu na krótki okres leczenia i obserwacji w badaniu RHODOS (24 tygodnie) badacze podjęli decyzję o przeprowadzeniu badania RHODOS-OFU, którego celem było stwierdzenie, czy efekt leczenia z użyciem idebenonu utrzymuje się po zakończeniu leczenia. Pacjenci biorący udział w badaniu RHODOS zostali włączeni do badania RHODOS-OFU – obserwacyjnego badania nieinterwencyjnego, w którym podczas jednej wizyty kontrolnej oceniano ostrość wzroku. Średni czas od zakończenia leczenia idebenonem w ramach badania RHODOS do wizyty kontrolnej wyniósł 30,5 miesiącach ($SD=4,9$; mediana: 30,1 miesiąca). Okres trwania badania wynosił 132 tygodnie.

Do badania RHODOS-OFU włączono łącznie 60 pacjentów, stanowiących 70,6% wszystkich włączonych do badania RHODOS. Spośród nich dla 58 pacjentów dostępne były wyniki dotyczące ostrości wzroku z obu badań, w tym 39 pacjentów, którzy w badaniu RHODOS przypisani byli do grupy idebenonu oraz 19 pacjentów, którzy przypisani byli do grupy placebo.

W badaniu oceniono następujące punkty końcowe:

- zmiana w najlepszej ostrości wzroku (VA) (ang. change in best visual acuity) po 132 tygodniach obserwacji w porównaniu do wartości wyjściowych oraz po 24 tygodniach leczenia w badaniu RHODOS;
- zmiana w ostrości wzroku (VA) w każdym oku (change in visual acuity in both eyes in each patient) po 132 tygodniach obserwacji w porównaniu do wartości wyjściowych oraz po 24 tygodniach leczenia w badaniu RHODOS.

Tabela 16. Najlepsza ostrość wzroku – IDB vs PLC (RHODOS-OFU)

Populacja	Okres obserwacji	Interwencja	N	Średnia zmiana względem baseline, wartość p	MD (95% CI), wartość p RHODOS-OFU	IS
mITT	24 tygodnie	IDB	39	-0,048 (-0,180; 0,083) ^a [+2 litery] ^a	-0,175 (-0,375; 0,024), $p=0,0844$ [+8 liter]	NIE
		PLC	18	0,127 (-0,052; 0,306) ^a [-6 litery] ^a		
	okres pomiędzy 24 a 132 tygodniem	IDB	39	-0,085 [+4 litery]	0,002 (-0,190; 0,195), $p=0,9819$ [0 liter]	NIE
		PLC	18	-0,088 [+4 litery]		
	132 tygodnie	IDB	39	-0,134 [+6 liter]	-0,173 (-0,370; 0,024), $p=0,0845$ [+8 liter]	NIE
		PLC	18	0,039 [-1 litera]		
SUBPOPULACJA: czas od diagnozy do włączenia do badania RHODOS ≤1 roku	okres pomiędzy 24 a 132 tygodniem	IDB	bd	-0,155	0,043*	TAK
		PLC	bd	-0,198		
SUBPOPULACJA: czas od diagnozy do włączenia do badania RHODOS >1 roku	okres pomiędzy 24 a 132 tygodniem	IDB	bd	-0,038	0,016*	TAK
		PLC	bd	-0,054		

Populacja	Okres obserwacji	Interwencja	N	Średnia zmiana względem baseline, wartość p	MD (95% CI), wartość p RHODOS-OFU	IS
SUBPOPULACJA: pacjenci z mutacjami m.11887G>A lub m.3460G>A	24 tygodnie	IDB	33	b.d.	-0,192 (-0,411; 0,027), p=0,0855 [+9 liter]	NIE
		PLC	17	b.d.		
	okres pomiędzy 24 a 132 tygodniem	IDB	33	b.d.	-0,024 (-0,231; 0,183), p=0,8173 [+1 litera]	NIE
		PLC	17	b.d.		
	132 tygodni	IDB	33	b.d.	-0,216 (-0,432; 0,000), p=0,0499 [+10 liter]	TAK
		PLC	17	b.d.		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^aDane pochodzące z opracowania EMA 2013.

Skróty: bd – brak danych; CI – przedział ufności (ang. confidence interval); IDB – idebenon; IS – istotność statystyczna; MD – różnica średnich (ang. mean difference); mITT – zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

Uzyskane wyniki po zakończeniu badania RHODOS-OFU są zbliżone do wyników badania RHODOS. Dla subpopulacji pacjentów, których leczenie rozpoczęto w krótkim okresie od wystąpienia objawów choroby oraz nosicieli mutacji w pozycji m.11887 lub m.3460, uzyskane wyniki w grupie pacjentów otrzymujących idebenon były lepsze niż w grupie placebo.

W badaniu RHODOS-OFU oceniano też najlepsze przywrócenie ostrości wzroku u pacjentów, którzy w ramach badania RHODOS otrzymywali idebenon lub placebo przez 24 tygodnie. Ocenę przeprowadzono po 132 tygodniach od rozpoczęcia badania RHODOS i nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami: -0,158 logMAR (7 liter, p = 0,086).

Z kolei w ocenie zmiany ostrości wzroku w każdym analizowanym oku uzyskano istotną statystyczną różnicę po 132 tygodniach od rozpoczęcia badania zarówno dla całej populacji jak i dla subpopulacji pacjentów z mutacjami mitochondrialnymi m.11887G>A lub m.3460G>A (tabela poniżej).

Tabela 17. Zmiana ostrości wzroku w każdym analizowanym oku

Populacja	Okres obserwacji	Interwencja	N	Średnia zmiana w odniesieniu do baseline, wartość p, RHODOS-OFU	MD (95% CI), p-value RHODOS-OFU	Istotność statystyczna
Zmiana ostrości wzroku w każdym analizowanym oku	24 tygodnie	IDB	78	b.d.	-0,133 (-0,271; 0,005), p=0,0594 [+6 liter]	NS
		PLC	38	b.d.		
	pomiędzy 24 a 132 tygodniem	IDB	78	-0,110, p=0,005 [+5 liter]	-0,096 (-0,229; 0,038), p=0,1604 [+4 litery]	NS
		PLC	38	-0,054, p=0,459		
	132 tygodni	IDB	78	b.d.	-0,228 (-0,364; -0,092), p=0,0011 [+11 liter]	IS
		PLC	38	b.d.		
SUBPOPULACJA: pacjenci z mutacjami mitochondrialnymi m.11887G>A lub m.3460G>A	24 tygodnie	IDB	66	b.d.	-0,146 (-0,297; 0,005), p=0,0573 [+7 liter]	NS
		PLC	34	b.d.		
	pomiędzy 24 a 132 tygodniem	IDB	66	b.d.	-0,137 (-0,279; 0,006), p=0,0599 [+6 liter]	NS
		PLC	34	b.d.		
	132 tygodni	IDB	66	b.d.	-0,283 (-0,432; -0,134), p=0,0002 [+14 liter]	IS
		PLC	34	b.d.		

W publikacji RHODOS-OFU zamieszczono też informację dotyczącą odpowiedzi na leczenie u pacjentów off-chart w ocenie wyjściowej (których ostrość wzroku nie pozwalała na przeczytanie ani jednej litery na tablicy ETDRS) - u 5 pacjentów, którzy w trakcie badania RHODOS uzyskali odpowiedź na leczenie (zmiana z off-chart na on-chart) i zostali włączeni do RHODOS-OFU uzyskana odpowiedź została utrzymana.

Łącznie w 132 tygodniowym okresie obserwacji odnotowano odpowiedź na leczenie – przejście ze stanu off-chart do on-chart u 9/18 pacjentów z grupy IDB oraz 2/8 pacjentów z grupy placebo.

Podsumowując, zdaniem autorów badania RHODOS-OFU, zmiany w wynikach dotyczących funkcji wzroku wykazane podczas badania RHODOS i RHODOS-OFU były niewielkie, a różnice między grupami idebenonu i placebo nie były istotne statystycznie. Wystąpiło niewielkie pogorszenie w grupie idebenonu (-1,7%) w porównaniu z niewielką poprawą w grupie placebo (2,4%; $p=0,205$) biorąc pod uwagę cały okres 132-tygodniowej obserwacji.

9.4.1.4. Program Rozszerzonego Dostępu (EAP)

EAP dane z posteru Metz 2014 i raportu EMA 2015

Ocena skuteczności

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w posterze konferencyjnym średnia zmiana w ostrości wzroku u pacjentów, u których wystąpiła CRR w jednym/obu oczach ($n=24$) wynosiła 29 liter (zakres: 6-72). Wielkość efektu była najwyższa u pacjentów z mutacją w pozycji 14484T>C (średnio 49 liter), nieco mniejszy efekt obserwowano u pacjentów z mutacjami w pozycjach: 3460G>A (26 liter) i 11778G>A (13 liter). Ponadto u wszystkich pacjentów z m.14484T>C u których wystąpiła CRR ostrość wzroku wyniosła $<1,0$ logMAR. Wielkość efektu w populacji pacjentów z pozostałymi dwoma mutacjami była mniejsza, niezależnie od ostrości wzroku w nadir.

W przypadku pacjentów, u których wystąpił CRR po 6 miesiącach leczenia z użyciem idebenonu ($n=15$) wielkość efektu wynosiła odpowiednio: po 6 miesiącach leczenia – 23 litery; po 12 miesiącach leczenia – 31 liter; podczas ostatniej obserwacji (średnio po 21 miesiącach leczenia) – 46 liter.

Tabela 18. Klinicznie istotne przywrócenie wzroku (CRR) w odniesieniu do nadir wśród leczonych idebenonem

Punkt końcowy	Subpopulacja	N	n (%)	Komentarz
Pierwszy raport (31.01.2014)				
CRR - pacjenci	-	48	24 (50%)	44 pacjentów przyjmowało Raxone przez 6 miesięcy, natomiast 23 pacjentów przez przynajmniej 12 miesięcy
CRR - oczy	-	96	37 (38,5)	
CRR – pacjenci; mutacja mitochondrialna	m.11778 G>A	29	9 (31)	-
	m.3460 G>A	10	7 (70)	-
	m.14484 T>C	9	8 (88,9)	-
CRR – pacjenci; czas od wystąpienia objawów choroby do rozpoczęcia leczenia	≤ 6 msc	26	10 (38,5)	-
	>6-12 msc	15	9 (60)	-
	>12-18	7	5 (71,4)	-
CRR – pacjenci; czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia CRR	< 6 msc	24	18 (75)	-
	< 12 msc	24	20 (83,3)	Średni czas trwania leczenia do wystąpienia CRR wynosił 6,6 msc. Średni czas trwania leczenia z użyciem Raxone u pacjentów, u których wystąpiła CRR wynosił 11,2 miesiąca.
Drugi raport (20.03.2015)				
CRR - pacjenci	-	69	34 (49,3)	63 pacjentów przyjmowało Raxone przez 6 miesięcy, natomiast 45 pacjentów przez przynajmniej 12 miesięcy. Maksymalny czas trwania leczenia wynosił 36 miesięcy (2 pacjentów), średni czas trwania leczenia – 15,4 msc (zakres: 2,8-36,2 msc)
CRR - oczy	-	138	55 (39,9)	
Ocena CRR po 6 i 12 miesiącach leczenia idebenonem (Raxone)				
CRR - pacjenci	-	62	19 (30,6)	Ocena po 6 (±3) miesiącach leczenia Raxone
CRR - oczy	-	124	30 (24,2)	
CRR - pacjenci	-	47	17 (36,2)	Ocena po 12 (±3) miesiącach leczenia Raxone
CRR - oczy	-	94	28 (29,8)	

Ocena bezpieczeństwa

W trakcie EAP nie odnotowano żadnego zgonu. Łącznie raportowano wystąpienie 17 zdarzeń niepożądanych u 10 pacjentów, z których 65% uznano za łagodne w nasileniu, 24% umiarkowane w nasileniu oraz 11% o nieznanym stopniu nasilenia. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały: łagodna biegunka oraz łagodny do umiarkowanego ból głowy.

Cztery zdarzenia raportowane u 3 pacjentów zaklasyfikowano jako ciężkie, ale uznane za lekarza prowadzącego jako niezwiązane ze stosowaniem Raxone.

Podsumowując, lek Raxone był bezpieczny i ogólnie dobrze tolerowany w ramach EAP.

EAP dane z czerwca 2018 (publikacja Catarino 2020)

Ocena skuteczności

Klinicznie istotna poprawa (CRR) najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA):

- CRR zaobserwowano u 46,0% pacjentów. Wykazano, że odsetek pacjentów z CRR wzrastał wraz z czasem trwania leczenia. Czas do osiągnięcia CRR różnił się od 2,5 do 26,5 miesiąca, średnio wyniósł 9,5 miesiąca. Poprawa wzroku w najlepszym oku wyniosła 0,45 logMAR (początkowa odpowiedź CRR) i wzrosła do 0,72 logMAR przy ostatniej obserwacji, co odpowiada średnio możliwości odczytania 36 liter na tablicy ETDRS.
- Autorzy zwracają uwagę na możliwość przejściowego pogorszenia ostrości wzroku do nadir pomimo rozpoczęcia leczenia, a następnie osiągnięcia CRR oraz istotnej poprawy ostrości wzroku, niezależnie od oceny ostrości wzroku w nadir. W badaniu spośród 173 oczu u 87 pacjentów (utrata wzroku w jednym oku u jednego pacjenta była spowodowana innym czynnikiem niż LHON) 86 z nich (49,7%) w momencie nadir było off-chart, 76 (43,9%) miało ostrość wzroku (BCVA) wynoszącą 1,0-1,68 logMAR i 11 (6,4%) miało BCVA poniżej 1,0 logMAR. W przypadku oczu, które w nadir były off-chart, 24,4% osiągnęło CRR w porównaniu do 53,9% dla oczu z odpowiedzią pomiędzy 1,0-1,68 logMAR i 45,5% dla oczu z odpowiedzią poniżej 1,0 logMAR w nadir.

Klinicznie istotna stabilizacja (CRS) najlepszej skorygowanej ostrości wzroku BCVA:

- W przypadku CRS, 24 z 87 osób miało najlepiej skorygowaną ostrość wzroku (BCVA) na początku leczenia wynoszącą <1,0 logMAR w co najmniej jednym oku, u 50% z nich (12/24) odnotowano klinicznie istotną stabilizację ostrości wzroku (CRS). U pacjentów z CRS średnia BCVA poprawiła się z 0,47 logMAR na początku leczenia do 0,29 logMAR na ostatniej wizycie.
- Spośród 3 pacjentów z jednym zdrowym okiem na początku badania, u 16-letniego pacjenta wystąpiło pogorszenie BCVA do stanu off-chart w obu oczach po 6 miesiącach terapii, bez poprawy na ostatniej wizycie. Jednakże u dwojga pozostałych pacjentów nadal odnotowano normalne BCVA na ostatniej wizycie po 12 miesiącach obserwacji. Tych 2 pacjentów miało również CRR w drugim oku, w którym na początku leczenia BCVA był gorszy niż 1,0 logMAR.

Ocena bezpieczeństwa

Idebenon był dobrze tolerowany, a większość zdarzeń niepożądanych sklasyfikowano jako drobne (minor). Wśród 111 pacjentów leczonych idebenonem 65 działań niepożądanych odnotowano u 32 pacjentów (60,7% łagodne; 4,5% umiarkowane; 4,5% ciężkie). Najczęstszymi były żołądkowo-jelitowe działania niepożądane (n = 17). Dziewięć ciężkich AE zgłoszono u 7 pacjentów (wszystkie uznano jako związane z leczeniem). Trzy przypadki zakończone zgonem nie były związane ze stosowaniem idebenonu. Dziewięciu pacjentów przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych.

Otrzymane wyniki wskazują, że leczenie idebenonem powinno rozpoczynać się wcześniej i być utrzymane powyżej 24 miesięcy, żeby zmaksymalizować jego skuteczność.

9.4.1.5. Ishikawa 2021

Ocena skuteczności

BCVA – najlepsza skorygowana ostrość widzenia (ang. Best Corrected Visual Acuity)

Dla pierwszorzędnego punktu końcowego (odsetek pacjentów z poprawą BCVA w 48. tygodniu) istotną poprawę przynajmniej 1 oka zaobserwowano u 17 pacjentów (33,3%), natomiast pogorszenie BCVA zaobserwowano w 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, 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 był istotnie wyższy niż w grupie wczesnej interwencji ($p=0,0136$ 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 oczy w grupie wczesnej interwencji wykazały znaczne pogorszenie po 24 tygodniach ($p=0,0170$), a oczy w grupie późnej interwencji wykazały znaczną poprawę po 48 tygodniach ($p=0,0109$).

VF – pole widzenia (ang. Visual Field)

W przypadku drugorzędowego punktu końcowego (liczba pacjentów z poprawą wartości średniego odchylenia [ang. mean deviation, MD] wg programu Humphrey Field Analyzer) wskaźniki poprawy wynosiły 17,6% po 24 tygodniach i 25,5% po 48 tygodniach; odsetek pacjentów z progresją choroby wynosił 31,4% zarówno w 24, jak i 48 tygodniu. Średnie wartości MD dla wszystkich oczu w punkcie wyjściowym, po 24 tygodniach i po 48 tygodniach wynosiły odpowiednio $-22,23 \pm 10,60$, $-24,15 \pm 9,16$ i $-23,32 \pm 9,07$. Średnia wartość MD po 24 tygodniach była istotnie różna od wartości wyjściowej ($p=0,0202$), ale po 48 tygodniach nie różniła się istotnie od wartości wyjściowej ($p=0,110$).

CFF – krytyczna częstotliwość migotania (ang. Critical Fusion Frequency)

Wskaźniki poprawy dla CFF wynosiły 37,3% po 24 tygodniach i 33,3% po 48 tygodniach. Średnie wartości CFF dla wszystkich oczu na początku badania wynosiły $21,29 \pm 10,05$, po 24 tygodniach $21,68 \pm 10,77$, a po 48 tygodniach $22,04 \pm 10,99$. Nie było istotnych różnic pomiędzy wartościami wyjściowymi i po 24 tyg. lub wartościami początkowymi i po 48 tyg., odpowiednio $p=0,6072$ i $0,3051$.

RGCLcT – grubość kompleksu komórek zwojowych siatkówki (ang. Retinal Ganglion Cell Layer complex Thickness)

Średnie wartości RGCLcT dla wszystkich oczu na początku badania, w 24 tygodniu i 48 tygodniu wynosiły odpowiednio $64,97 \pm 16,45$, $57,76 \pm 8,24$ i $55,50 \pm 6,29$ μm . W porównaniu z wartością wyjściową, RGCLcT wykazał znaczącą redukcję w 24. ($p<0,0001$) i 48. tygodniu ($p<0,0001$). RGCLcT w grupie wczesnej interwencji wykazał istotną redukcję ($p<0,0001$), podczas gdy nie było zmian w grupie późnej interwencji.

Ocena bezpieczeństwa

Trzech pacjentów przedwcześnie przerwało badanie, ponieważ nie zgłaszali korzystnych efektów terapeutycznych badanego leku. W ten sposób oceniono bezpieczeństwo i tolerancję u pozostałych 54 pacjentów. Wszyscy ukończyli badanie i żaden nie wykazał klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych, zgodnie ze skalą Common Terminology Criteria for Adverse Events wersja 4.0 (stopień 3 lub wyższy) dla parametrów życiowych, objawów klinicznych lub innych parametrów biochemicznych i hematologicznych. Wszyscy analizowani pacjenci dobrze tolerowali terapię idebenonem. Wyniki przedstawiono poniżej

Tabela 19. Wyniki parametrów biochemicznych i hematologicznych w badaniu Ishikawa 2020

Parametr hematologiczny	Baseline	po 24. tygodniach
TP (g/dl)	$7,18 \pm 0,46$	$7,02 \pm 0,35$
AST (U/l)	$22,81 \pm 10,77$	$22,09 \pm 8,75$
ALT (U/l)	$21,69 \pm 14,78$	$20,68 \pm 10,52$
UN (mg/dl)	$13,80 \pm 3,24$	$14,32 \pm 3,84$
CRE (mg/dl)	$0,72 \pm 0,14$	$0,74 \pm 0,12$
Na (mmol/l)	$140,65 \pm 1,74$	$140,50 \pm 1,86$
K (mmol/l)	$4,18 \pm 0,32$	$4,21 \pm 0,32$

Skróty: AST – aminotransferaza asparaginianowa; ALT – aminotransferaza alaninowa; *baseline* – wartość początkowa CRE – kreatynina; TP – całkowita ilość protein (ang. total protein); UN – azot moczny (ang. urea nitrogen)

9.4.2. Retrospektywne badania efektywności praktycznej z grupą kontrolną

9.4.2.1. Mashima 2000

W badaniu porównano skuteczności idebenonu (w dawce 180 mg/dzień) podawanego z wit. B2 i C przez minimum rok (14 pacjentów) z brakiem leczenia (14 pacjentów). W grupie leczonej idebenonem poprawa wzroku

o $\geq 0,3$ logMAR wystąpiła u 6 osób (43%), a w grupie nieleczonej u 4 osób (29%). Czas od wystąpienia objawów LHON do początku odzyskiwania wzroku wyniósł \bar{x} 11,1 \pm 4,8 miesiąca w grupie leczonej oraz \bar{x} 17,4 \pm 5,9 miesiąca w grupie kontrolnej ($p=0,03$). Czas od wystąpienia objawów LHON do poprawy ostrości wzroku do 0,3 logMAR wyniósł \bar{x} 17,6 \pm 9,0 miesiąca w grupie idebenonu i \bar{x} 34,4 \pm 13,7 miesiąca w grupie placebo ($p=0,01$). W grupie idebenonu czas od rozpoczęcia leczenia do początku odzyskiwania wzroku wyniósł średnio 5,4 miesiąca. U 4 z 8 pacjentów, którzy stosowali dodatkowo miejscowo unoprostionem izopropylu w grupie idebenonu stwierdzono poprawę wzroku o $\geq 0,3$ logMAR. W ocenie autorów stosowanie idebenonu przyspiesza przywrócenie wzroku u pacjentów z LHON.

9.4.2.2. Carelli 2011

W badaniu Carelli 2011 poprawę/odzyskanie (ang. recovery) ostrości wzroku w przypadku pacjentów lub oczu definiowano jako poprawę o co najmniej dwie linie na tablicy Snellena lub zmiana z 'off chart' na 'on chart', cokolwiek wystąpiło wcześniej.

Odsetek pacjentów, którzy odzyskali ostrość wzroku w badaniu Carelli 2011 był większy w grupie leczonej idebenonem w porównaniu do grupy kontrolnej: 45,5% vs 32,2%. Podobną zależność odnotowano również analizując liczbę oczu (39,8% vs 31,4%). W grupie leczonych idebenonem odnotowano wcześniejszy początek powrotu do zdrowia w porównaniu z grupą osób nieleczonych, ponieważ czas od wystąpienia objawów choroby do uzyskania poprawy w ostrości wzroku wyniósł 17,0 (SD: 7,7) miesiąca w grupie leczonej idebenonem vs 25,0 (SD: 18,9) miesięcy w grupie kontrolnej. Spośród pacjentów, którzy uzyskali poprawę widzenia, pacjenci nieprzyjmujących leku byli młodsi niż pacjenci leczeni idebenonem (20,4 lat vs 26 lat). Dodatkowo, wśród osób leczonych idebenonem zaobserwowano dłuższy czas trwania terapii w przypadku pacjentów odzyskujących wzrok (50,2 miesiąca) w porównaniu z pacjentami bez poprawy ostrości wzroku (32,4 miesiąca).

Osiemdziesiąt procent pacjentów stosowało terapię idebenonem przez co najmniej 18 miesięcy. Nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych podczas leczenia. U jednego pacjenta przerwano leczenie idebenonem z powodu bezsenności.

Według autorów rozpoczęcie leczenia idebenonem wcześniej po diagnozie ostrego LHON i jego kontynuacja może znacząco zwiększyć częstość odzyskiwania wzroku i potencjalnie wpłynąć na naturalny przebieg choroby.

9.4.2.3. Case Record Survey 2015 (EMA 2015)

W porównaniu do grupy braku leczenia, w grupie leczonych idebenonem odnotowano większy odsetek osób o zachowanej funkcji widzenia. Klinicznie istotne odzyskanie wzroku (CRR) wystąpiło u 50% pacjentów leczonych idebenonem a spontaniczna poprawa u 31,1% pacjentów w grupie osób nieleczonych. Poprawa w ostrości widzenia wyniosła odpowiednio średnio 38 (zakres 8-82) liter w grupie leczonych idebenonem i 39 (zakres 5-90) liter w grupie osób nieleczonych. Czas od wystąpienia objawów do stwierdzenia CRR wyniósł średnio 16,2 (zakres 1,9-39,4) miesiąca w grupie leczonych idebenonem i 9,9 (1,0-27,5) miesiąca w grupie nieleczonych. Dodatkowo przeanalizowano brak wystąpienia pogorszenia ostrości wzroku (CRW) w co najmniej jednym oku w przypadku pacjentów on-chart w grupie bez aktywnego leczenia i w grupie idebenonu., odsetki wynosiły odpowiednio 20,9% i 35,9%. W przypadku pacjentów z wyjściową ostrością wzroku logMAR $<1,0$, 14,9% (7 z 47) pacjentów w grupie bez aktywnego leczenia i 26,9% (7 z 26) w grupie leczonych idebenonem utrzymało ten stan podczas ostatniej oceny VA.

W porównaniu z grupą osób bez aktywnego leczenia, mniej oczu w grupie idebenonu było określonych jako off-chart, a większy odsetek oczu określono jako on-chart lub bez stwierdzonej ślepoty zgodnie z przyjętym prawem.

9.4.2.4. Zhao 2020

W grupie idebenonu 18 z 20 (90%) pacjentów otrzymało terapię w okresie krótszym niż rok od początku utraty ostrości widzenia, a 2 z 20 (10%) pacjentów w okresie od 1 roku do 2 lat.

W badaniu wykazano, że idebenon jest bezpieczny i dobrze tolerowany. W grupie kontrolnej odnotowano trend w kierunku pogorszenia ostrości wzroku, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej (1,26 \pm 0,69 logMAR na wizycie początkowej vs 1,51 \pm 0,71 logMAR w 6 msc. obserwacji, $p >0,05$). Natomiast w grupie idebenonu odnotowano znamiennej statystycznie poprawę ostrości wzroku zarówno po 3 jak i 6 miesiącach względem wartości początkowej (1,37 \pm 0,89 logMAR na wizycie początkowej vs 0,95 \pm 0,70 logMAR w 3 msc. obserwacji i 0,78 \pm 0,56 logMAR w 6 msc. obserwacji, $p <0,05$). Różnica pomiędzy grupami w zakresie zmiany ostrości

widzenia względem wartości początkowej w najgorszym oku, najlepszym oku i obu oczach w 3 i 6 miesiącu osiągnęła istotność statystyczną ($p < 0,01$).

W obu grupach nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy względem wartości początkowej, zarówno na wizycie kontrolnej w 3 jak i 6 miesiącu, w ocenie średniego odchylenia pola widzenia. Nie wykazano istotnej różnicy między grupami w latencji i grubości RNFL.

W grupie idebenonu amplituda P100 znacznie wzrosła podczas obserwacji ($5,99 \pm 2,70$ logMAR na wizycie początkowej vs $7,69 \pm 2,67$ logMAR w 3 msc. i $7,51 \pm 2,46$ w 6 msc., $p < 0,05$), podczas gdy w grupie kontrolnej wartości parametru utrzymywały się na stabilnym poziomie ($p > 0,05$).

Zdaniem autorów, leczenie idebenonem miało znaczący wpływ na poprawę ostrości wzroku po 6 miesiącach.

9.4.2.5. Tonagel 2021

Wyniki kohorty 2 – pacjenci leczeni idebenonem

W kohorcie 2 czterech pacjentów miało mutację m11778G>A., natomiast mutacje MT-ND1-3733, MT-ND1-3635 i m.3460G>A wystąpiły tylko raz. Wyniki VA przedstawiono w notacji dziesiętnej. Autorzy publikacji przekonwertowali ocenę pacjenta „liczenie palców” na ostrość wzroku (VA) 0,010, „ruch ręki” na 0,0052, a „percepcja światła” na 0.

Początkowo ostrość wzroku wahała się od 0,03 do 0,63 (mediana 0,03) w prawym oku i od 0 do 0,63 w lewym (mediana 0,06). U dwóch pacjentów wystąpiło pogorszenie zdolności widzenia w lepszym oku (z 0,6 do 0,05 i z 0,63 do 0,04) odpowiednio po 2 i 1 miesiącu od wystąpienia objawów.

Poprawę VA odnotowano u 3 pacjentów leczonych idebenonem:

- u pacjenta nr 6 w oku lewym po 13 mies. od rozpoczęcia terapii,
- u pacjenta nr 7 w jednym oku poddanym analizie po 25 miesiącach od rozpoczęcia terapii (drugie oko wykluczone z analizy z powodu utraty wzroku wywołanej występującym wcześniej odwarstwieniem siatkówki);
- u pacjenta nr 8 w obu oczach po 15 miesiącach od rozpoczęcia terapii.

Końcowa VA u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie idebenonem wahała się po medianie okresu obserwacji wynoszącej 22 miesiące (zakres 12-35 miesięcy) pomiędzy 0,0052 a 0,01 w oku prawym i 0 a 0,5 w oku lewym.

Wyniki w kohorcie 2 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Charakterystyka pacjentów oraz wyniki dotyczące zmiany ostrości wzroku w kohorcie 2 (pacjenci stosujący idebenon)

Lp.	W	Płeć	Mutacja	początkowa VA		końcowa VA		Czas obserwacji (mies.)	Czas do odzyskania wzroku (mies.)
				OP	OL	OP	OL		
6	18	M	117788	0,03	0,63	0,05	0,80	25	13,00
7	33	M	117788	0,03	*	1,00	*	32	25,00
8	28	M	117788	0,16	0,10	0,80	0,80	20	15,00
9	14	M	MT-NDI-3635	0,03	0,01	0,0052	0,02	12	nd
10	15	M	117788	0,02	0,03	0,0052	0,05	23	nd
11	34	K	MT-NDI-3635	0,10	0,50	0,01	0,50	35	nd
12	48	M	3460	0,63	0,00	0,01	0,00	20	nd

Skróty: OP- oko prawe; OL- oko lewe; VA – ostrość wzroku (ang. Visual Acuity); W – wiek

Porównanie między kohortami

Analiza porównawcza grubości RNFL między kohortami 1 i 2 wykazała brak różnicy istotnej statystycznie. Mediana ogólnej i czasowej grubości RNFL tylko oczu, u których doszło do poprawy, wynosiła odpowiednio 60 μ m (39-70) i 26 μ m (25-27), podczas gdy wśród oczu bez poprawy z obu kohort mediany wynosiły odpowiednio 46 μ m (35-130) i 27 μ m (15–113). Ze względu na niewielką liczbę oczu, w których doszło do poprawy nie jest

możliwa ocena statystyczna tego aspektu. W przypadku obu kohort nie stwierdzono wpływu wieku, płci ani na obserwowaną zmianę ostrości wzroku. Dane dotyczące grubości RNFL u pacjentów z analizy przedstawiono poniżej.

Tabela 21. Ogólne i czasowa grubość RNFL u pacjentów w badaniu

L.p.	OP		OL	
	ogólna	Czasowa	ogólna	czasowa
Kohorta 1				
1.	bd	bd	bd	bd
2.	42	28	45	28
3.	47	25	48	26
4.	42	26	39	23
5.	123	113	130	106
Kohorta 2				
6.	39	23	39	27
7.	53	27	*	*
8.	70	25	67	25
9.	45	30	46	30
10.	35	15	41	27
11.	82	26	100	52
12.	56	23	79	40

Skróty: OP- oko prawe; OL- oko lewe;

* Pacjent 7 – wykluczono z analizy z powodu stwierdzonej wcześniej ślepoty po odwarstwieniu siatkówki oka lewego

9.4.3. Retrospektywne, niekontrolowane badania efektywności praktycznej

9.4.3.1. Mashima 2017

Celem badania było wyznaczenie innych niż pojawienie się choroby w młodym wieku, czynników klinicznych mających wpływ na możliwość wystąpienia poprawy w ostrości wzroku u pacjentów z LHON. Badaniem objęto retrospektywnie 61 Japończyków z LHON z mutacją 11778 od 3 do 5 lat od początku choroby, które nastąpiło w wieku \bar{x} 23,1 \pm 12,1 lat (zakres: 9 - 65 lat). Pierwsza ocena u wszystkich pacjentów nastąpiła w ostrym stadium LHON, a pacjenci byli następnie obserwowani przez 3 do 10 lat. Po roku od zachorowania najniższa ostrość wzroku wynosiła $<0,1$ we wszystkich oczach pacjentów i była związana z obecnością mroczków centralnych u wszystkich pacjentów. 21 pacjentów otrzymywało 90 mg/dziennie idebenonu, 120 mg/dziennie ryboflawiny oraz 750 mg/dzień kwasu askorbowego przez 1 rok od początku choroby. 17 pacjentów w późniejszym czasie otrzymywało także podawany miejscowo 0,12% unoproston izopropylowy dziennie do obu oczu. 27 pacjentów nie otrzymywało żadnego leczenia.

Wyniki z badania analizowano w zależności od tego, czy końcowa ostrość wzroku wynosiła lub nie $\geq 0,2$ oraz czy najniższa ostrość widzenia wynosiła lub nie $\geq 0,04$. U piętnastu (24,6%) z 61 pacjentów nastąpiła poprawa ostrości wzroku do $\geq 0,2$. Średni wiek zachorowania 15 pacjentów z poprawą ostrości wzroku wynosił $17,5 \pm 7,7$ lat, a u pozostałych 46 pacjentów wynosił $25,0 \pm 12,8$ lat ($p = 0,02$). Średnia najniższa ostrość wzroku u tych 15 pacjentów wynosiła 0,04, a u pozostałych 0,015 ($p < 0,001$).

U 50% (15/30) oczu, których najniższa ostrość widzenia wynosiła $\geq 0,04$ w ciągu 1 roku od początku choroby ostrość wzroku polepszyła się do $\geq 0,2$, podczas gdy u 11% (10/92) oczu, których najniższa ostrość wzroku wynosiła $\leq 0,03$, uzyskano wartość $\geq 0,2$ ($p < 0,001$). Nie było istotnych różnic w pozostałych czynnikach klinicznych.

Siedem z 21 (33%) pacjentów, którzy otrzymywało idebenon uzyskało końcową ostrość wzroku $\geq 0,2$, podczas gdy u ośmiu z 40 (20%) pacjentów nieleczonych idebenonem końcowa ostrość wzroku wyniosła $\geq 0,2$. Nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami ($p > 0,05$).

We wnioskach autorzy badania wskazali, że końcowa ocena ostrości wzroku wynosząca $\geq 0,2$ wynikała z mniej dotkliwego pogorszenia ostrości wzroku w ciągu 1 roku od zachorowania.

9.4.3.2. Pemp 2019

Badanie retrospektywne, w którym oceniono możliwe efekty leczenia idebenonem pacjentów z LHON, gdy leczenie zostało rozpoczęte po ponad 5 latach od zachorowania.

Leczenie doustne idebenonem w dawce 300 mg trzy razy dziennie podawano 7 pacjentom (płci męskiej) w czasie od 5 do 51 lat po wystąpieniu LHON. Wszyscy pacjenci mieli genetycznie potwierdzone pierwotne mutacje LHON (m11778G>A, m14484T>C i m13051G>A).

Przed leczeniem, ostrość wzroku u pacjentów wynosiła $0,78 \pm 0,38$ logMAR (zakres od 0,24 do 1,50 logMAR). Podczas pierwszego roku terapii ostrość widzenia poprawiła się istotnie średnio o $-0,20 \pm 0,10$ logMAR lub o 10 ± 5 liter na tablicy ETDRS ($p = 0,002$; zakres ostrości widzenia od 0,06 do 1,30 logMAR). Siedem z czternastu oczu wykazało poprawę o 2 lub więcej linii. Średnie odchylenie pola widzenia wzrosło z $-8,02 \pm 6,11$ dB do $-6,48 \pm 5,26$ dB po 12 miesiącach, co wiązało się z poprawą o $1,78 \pm 2,74$ dB po 12 miesiącach w porównaniu z wartością wyjściową, ale zmiana ta nie była istotna statystycznie ($p = 0,056$).

Wzrost VA i zmiana MD po 12 miesiącach nie były statystycznie powiązane z wiekiem, czasem od wystąpienia LHON lub jakimkolwiek pomiarem biometrycznym uzyskanym na początku badania.

Według autorów badania, z powodu postępującej utraty funkcji wzroku i osiągnięcia nadir głównie w pierwszym roku LHON, odpowiedź na leczenie w porównaniu z wartościami wyjściowymi ostrości wzroku u pacjentów z ostrym stanem chorobowym mogła być mniej nasiloną w pierwszych miesiącach leczenia i nie być bezpośrednio porównywalna z efektami leczenia u pacjentów przewlekłe chorych, u których nie przewiduje się dalszego pogorszenia ostrości wzroku.

Autorzy badania podkreślają, że chociaż pacjenci mogą odczuwać spontaniczną poprawę funkcji wzrokowej głównie w pierwszych miesiącach po nadir, zjawisko to jest mniej prawdopodobne po latach od zachorowania na LHON. Zaobserwowana w badaniu poprawa ostrości widzenia u pacjentów z diagnozą LHON powyżej 5 lat wkrótce po rozpoczęciu leczenia pozwala autorom przypuszczać, że uzyskany efekt może nie stanowić przypadkowego spontanicznego wyzdrowienia, ale był raczej wywołany przez leczenie idebenonem. Zdaniem autorów odpowiedź na leczenie w przewlekłym LHON była wynikiem reaktywowanej transdukcji sygnału w przetrwałych dysfunkcyjnych komórkach zwojowych siatkówki.

9.4.3.3. Pemp 2021

Badanie retrospektywne, eksploracyjne mające na celu zbadanie zmian w ostrości widzenia i ich korelację z morfologią wewnętrznej warstwy siatkówki u 23 pacjentów z genetycznie potwierdzonym ostrym i przewlekłym LHON po minimum 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia idebenonem.

Wszyscy pacjenci mieli objawy LHON w obu oczach przed rozpoczęciem leczenia i żaden z pacjentów nie miał żadnych dodatkowych objawów neurologicznych ani zaburzeń kardiologicznych. W badaniu uczestniczyli pacjenci z potwierdzonymi mutacjami: m.3460G>A, m.11778G>A, m.14484T>C, m.13051G>A, m.13513G>A, m.14495A>G.

Wszyscy pacjenci otrzymywali doustnie idebenon w dawce 900 mg na dobę. Pacjenci byli badani co trzy miesiące w trakcie leczenia i w większych odstępach czasu po jego przerwaniu. Leczenie przerywano, jeśli ostrość widzenia i pole widzenia były stabilne przez okres 12 miesięcy bez dalszej znaczącej poprawy.

Zmiana o co najmniej $-0,2$ logMAR odpowiadająca poprawie o 10 liter na wykresie ETDRS lub zmiana off-chart na on-chart była określona jako klinicznie istotna poprawa ostrości widzenia (ang.clinically relevant improvement CRI). Zmiana taka jest często uznawana za klinicznie istotną w przypadku LHON i reprezentuje znaczącą zmianę w jakości życia związanej ze wzrokiem w neuropatii wzrokowej.

Z uwagi na to, że funkcja widzenia w LHON zależy od etapu choroby, pacjentów podzielono na trzy grupy według czasu od początku LHON do rozpoczęcia leczenia, w tym ośmiu pacjentów z ostrym stanem (<1 rok), siedmiu pacjentów z wczesną przewlekłą chorobą (1 do 5 lat) oraz ośmiu pacjentów z późną przewlekłą chorobą (>5 lat). Wiek pacjentów, czas obserwacji od rozpoczęcia leczenia i średni czas trwania leczenia były porównywalne między grupami.

Wyjściowa ostrość wzroku była podobna w obu grupach, ale ostrość wzroku ośmiu oczu u pięciu pacjentów z ostrej fazy LHON wykazała wyraźny spadek w pierwszym roku, osiągając minimum (nadir) po 3 do 9 miesiącach.

Podczas leczenia idebenonem odnotowano istotną statystycznie poprawę średniej ostrości wzroku u pacjentów w ostrej fazie LHON oraz w obu grupach z przewlekłym LHON. Istotną statystycznie poprawę odnotowano

po 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia w grupie z ostrą fazą LHON i po 3 miesiącach w obu grupach z przewlekłym LHON.

Maksymalna poprawa ostrości wzroku była IS w każdej grupie i wyniosła:

- w grupie w fazie ostrej LHON $-0,52 \pm 0,46$ logMAR od nadir ($p=0,004$),
- u pacjentów którzy rozpoczęli leczenie po 1–5 latach od zachorowania (faza wczesno-przewlekła) $-0,39 \pm 0,27$ logMAR od wartości wyjściowej ($p=0,0001$)
- u chorych, u których leczenie rozpoczęto po >5 latach od zachorowania (faza późno-przewlekła) $-0,33 \pm 0,28$ logMAR od wartości wyjściowej ($p=0,0003$).

Odsetek oczu, w których stwierdzono CRI wynosił 56%, 71% i 69% odpowiednio u pacjentów ze stanem ostrym, wczesno-przewlekłymi i późno-przewlekłymi. Nie zaobserwowano istotnego pogorszenia VA u pacjentów po przerwaniu leczenia.

Odnotowano znaczącą poprawę średniego odchylenia (MD) pola widzenia na ostatniej wizycie w porównaniu z nadir lub wartością wyjściową w grupach pacjentów w ostrej oraz przewlekłej fazie choroby. Maksymalny przyrost MD podczas całego okresu obserwacji był znamieny we wszystkich grupach (faza ostra choroby: $+7,3 \pm 5,9$ dB, $p = 0,001$; wczesna przewlekła: $+2,7 \pm 3,4$ dB, $p = 0,003$; późna przewlekła: $+5,8 \pm 4,6$ dB, $p < 0,001$).

W opinii autorów trwale odzyskiwanie wzroku po leczeniu u pacjentów z ostrą i przewlekłą fazą choroby może wskazywać na reaktywowaną transdukcję sygnału w dysfunkcyjnych komórkach zwojowych siatkówki, które przetrwają fazę ostrą choroby.

W opinii autorów badania stan pacjentów, u których choroba pojawiła się niedawno, może ulec dalszemu pogorszeniu w pierwszych miesiącach leczenia idebenonem. Wydaje się, że u niektórych pacjentów w ostrej fazie choroby idebenon nie jest w stanie ustabilizować progresji dysfunkcji komórek zwojowych siatkówki. Z drugiej strony, niektórzy pacjenci z ostrymi objawami wykazali bardzo dużą poprawę ostrości wzroku po nadir podczas dalszego leczenia (obserwowano to głównie u pacjentów z mutacją 14484T>C). Ponieważ wiadomo, że ten genotyp ma lepsze rokowanie wystąpienia spontanicznej poprawy wzroku w tempie do 58% w ciągu pierwszych lat, nie można jednoznacznie odróżnić efektów leczenia od wystąpienia spontanicznej poprawy ostrości wzroku w grupie pacjentów w ostrej fazie choroby.

Podobnie średnią poprawę ostrości wzroku u pacjentów we wczesnej fazie przewlekłej można również przypisać spontanicznemu wyzdrowieniu, które obserwuje się u niektórych pacjentów w ciągu pierwszych 5 lat choroby. Jednak CRI zaobserwowane u pacjentów z chorobą we wczesnej fazie przewlekłej zarówno z m.11778G>A, jak i u trzech z czterech pacjentów z m.3460G>A, wskazuje na wyższy wskaźnik powrotu do zdrowia w trakcie leczenia niż wcześniej zgłoszone odsetki spontanicznego wyzdrowienia wynoszące 4–25% w przypadku m.11778G>A i 11–40% w genotypach m.3460G>A.

Wydaje się także, że samoistna poprawa w tempie obserwowanym u sześciu z siedmiu pacjentów z późną przewlekłą chorobą jest jeszcze bardziej nieprawdopodobna. Spontaniczne wyzdrowienie w długotrwałym LHON obserwowano na dużo niższym poziomie niż wykazano w badaniu, wynoszącym 9% w m.11778G>A, 0% w m.3460G>A i 19% pacjentów w 14484T>C. Ponadto podobny wzorzec poprawy ostrości wzroku obserwowany u większości przewlekłych pacjentów zaraz po rozpoczęciu leczenia również prawdopodobnie jest efektem terapii a nie samoistnej poprawy.

9.4.3.4. Yu-Wai-Man 2021

Międzynarodowe, wieloośrodkowe, obserwacyjne, retrospektywne badanie REALITY, bazujące na danych z rejestru pacjentów z LHON, zaprojektowane w celu oceny naturalnego przebiegu LHON wywołanego trzema najczęstszymi mutacjami mtDNA oraz wskazania czynników wpływających na funkcję widzenia.

W badaniu przeanalizowano wyniki obserwacji 44 pacjentów z LHON uwzględnionych w rejestrze REALITY. Do badania włączono pacjentów z mutacją m.11778G>A ND4, m.3460G>A ND1 lub m.14484T>C ND6. Kwalifikowano wyłącznie pacjentów którzy przeszli co najmniej dwie oceny funkcji wzroku, wykonane w dowolnym czasie między 1. a 3. rokiem od początku utraty wzroku. Nie przyjęto ograniczeń wiekowych, a pacjenci mogli otrzymywać idebenon lub jakiegokolwiek inne leczenie.

Dwudziestu pięciu pacjentów (25/44, 57%) przyjmowało idebenon. Średni łączny czas trwania leczenia idebenonem wyniósł 55,7 miesiąca. Grupa leczona obejmowała 16/27 (59%) pacjentów z mutacją ND4, 5/8 (62%)

pacjentów z mutacją ND1 i 4/9 (44%) pacjentów z mutacją ND6. Leczenie rozpoczęło w pierwszym roku po wystąpieniu choroby u 21/25 (84%) pacjentów.

W całej kohorcie pacjentów średnia wartość BCVA wyniosła 1,37 (SD: 0,78) logMAR podczas ostatniej wizyty (średnio 32,2 miesiąca od początku utraty wzroku). W ostatnim pomiarze średnia wartość BCVA wyniosła 1,46 logMAR u pacjentów z ND4, 1,52 logMAR u pacjentów z ND1 i 0,97 logMAR u pacjentów z ND6. Najgorsze wyniki odnotowano u pacjentów z ND4 w wieku co najmniej 15 lat w momencie diagnozy, średnia BCVA wyniosła 1,55 logMAR z brakiem tendencji do samoistnego powrotu do zdrowia.

Piętnastu (15/23, 65%) pacjentów z ND4 w wieku ≥ 15 lat w momencie diagnozy było leczonych idebenonem w trakcie okresu obserwacji. Dla dziewięciu z tych pacjentów średni łączny czas trwania leczenia idebenonem wyniósł 70,0 (SD: 24,9) miesięcy. W ostatnim obserwowanym pomiarze średnia BCVA wynosiła 1,57 (SD: 0,62) LogMAR po około 40,5 (SD: 38,0) miesiącach od diagnozy względem wartości wyjściowej.

W podgrupie pacjentów z mutacją ND4 w wieku ≥ 15 lat odnotowano wyraźną utratę ostrości wzroku w ciągu pierwszych 18 miesięcy po wystąpieniu choroby. Po tym początkowym pogorszeniu wzroku pogorszenie BCVA postępowało wolniej, jednak nie zaobserwowano tendencji do powrotu zdolności widzenia. W badaniu potwierdzono, że pacjenci z mutacją m.11778G>A ND4 wykazują najgorsze wyniki oceny funkcji wzroku.

9.4.3.5. Everdingen 2022

Retrospektywne, wieloośrodkowe, otwarte badanie obserwacyjne przeprowadzono w celu przedstawienia klinicznych wyników leczenia idebenonem pacjentów z LHON w Holandii. Wszystkie rejestry holenderskich pacjentów z LHON (z potwierdzoną mutacją kompleksu I), którzy byli leczeni idebenonem (Raxone, Santhera Pharmaceuticals GmbH, Niemcy) zostały przeanalizowane retrospektywnie. Idebenon podawano w dawce 900 mg dziennie (3 razy 300 mg) wśród wszystkich pacjentów (z wyjątkiem dwojga dzieci, u których rozpoczęto leczenie od dawki 450 mg dziennie). Ostatecznie analizie poddano 72 pacjentów, z czego 38 pacjentów (53%) miała mutację m.11778G > A (ND4 kompleksu I), a 26 pacjentów (36%) mutację m.14484T > C (ND6).

Poniższa tabela podsumowuje charakterystykę demograficzną i funkcje wzrokowe badanej populacji w punkcie wyjściowym. Średni odstęp czasu pomiędzy wystąpieniem objawów w pierwszym oku, a wystąpieniem ich w oku drugim wyniósł $2,6 \pm 4,4$ miesiąca. Czas trwania leczenia wahał się od 0,4 do 63,6 miesięcy. Leczenie 1 pacjenta zostało przerwane na okres 6 miesięcy, a 3 pacjentów (z mutacją 11778G > A) zakończyło leczenie na rzecz terapii genowej.

Tabela 22. Charakterystyka demograficzna i wyjściowa (początek leczenia) funkcji wzrokowej według mutacji z wynikiem na podstawie lepszego oka pacjenta (Everdingen 2022)

Parametr	Wszyscy pacjenci	mutacja 11778G > A	mutacja 14 484 T > C	Pozostałe mutacje
Analizowani pacjenci	72/72 (100%)	38/72 (53%)	26/72 (36%)	8/72 (11%)
Płeć męska	53/72 (74%)	30/38 (79%)	17/26 (65%)	6/8 (75%)
Wiek (lata)	33,0 \pm 21,6 (5–77)	36,0 \pm 21,1 (5–77)	33,7 \pm 23,6 (12–77)	16,6 \pm 4,9 (9–23)
Rozpoczęcie – stan wyjściowy (miesiące)*	5,4 \pm 7,3; (0,0–42,6)	5,5 \pm 6,9; (0,0–35,8)	5,9 \pm 8,6; (0,4–42,6)	3,1 \pm 3,9; (0,3–12,5)
Czas trwania leczenia (miesiące)	23,8 \pm 14,4; (0,4–63,6)	21,2 \pm 12,5; (0,4–63,6)	28,7 \pm 17,3; (3,9–61,0)	20,3 \pm 7,4; (10,9–34,3)
BCVA (logMAR)	0,83 \pm 0,59 (-0,16–1,80)	0,92 \pm 0,62 (-0,16–1,80)	0,69 \pm 0,53 (-0,12–1,80)	0,89 \pm 0,57 (-0,10–1,80)
$\geq 1,0$	35/72 (49%)	20/38 (53%)	12/26 (46%)	3/8 (38%)
<1,0	37/72 (51%)	18/38 (47%)	14/26 (54%)	5/8 (62%)
Wynik HRR-RG**	11,8 \pm 7,4	13,8 \pm 7,2	11,0 \pm 7,5	6,5 \pm 4,4
Wynik HRR-BY**	6,3 \pm 3,0	6,6 \pm 2,9	5,9 \pm 3,3	7,3 \pm 1,5
Pacjenci HRR	45	20	21	4
Próg nerwu wzrokowego	18,9 \pm 13,7 (0–39)	17,2 \pm 15,3 (0–39)	20,5 \pm 12,0 (0–36)	20,0 \pm 14,2 (0–36)
Pacjenci (próg nerwu wzrokowego)	60	29	25	6

Wartości przedstawiono jako liczbę pacjentów lub procent oraz jako średnia \pm SD (zakres).

* Przedział czasowy pomiędzy wystąpieniem objawów w najwcześniej dotkniętym oku, a rozpoczęciem leczenia.

** Rozróżnianie barw badano za pomocą pseudoizochromatycznych płytek HRR (Hardy Rand Rittler), gdzie RG (ang. red-green) oznaczało barwy czerwono-zielone, a BY (ang. blue-yellow) barwy niebiesko-żółte.

Ocena skuteczności

Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. Best Corrected Visual Acuity, BCVA):

W momencie rozpoczęcia badania u 37 pacjentów odnotowano BCVA lepszą niż 1,0 logMAR w lepszym oku. Wyłącznie 8 pacjentów z tej grupy uzyskało klinicznie istotną stabilizację (CRS) zgodną z jej ścisłą definicją (pacjent posiadający BCVA <1,0 logMAR w co najmniej jednym oku na poziomie wyjściowym, która utrzymuje się w tym oku do ostatniej wizyty). Kolejnych 8 pacjentów uzyskało BCVA lepszą niż 1,0 logMAR w co najmniej jednym oku podczas ostatniej wizyty, jednak wynik odnotowany był w oku przeciwnym i/lub po czasowej utracie wzroku w oku, w którym początkowo widzenie było lepsze niż 1,0 logMAR.

Tabela 23. Pacjenci z CRS (Everdingen 2022)

Mutacje	Początkowe BCVA (logMAR)	BCVA (logMAR) podczas ostatniej wizyty
14 484 T > C	-0,12	-0,20
14 484 T > C	0,30	0,18
14 484 T > C	0,08	-0,26
14 484 T > C	0,38	0,30
11778G > A	0,12	-0,06
11778G > A	0,08	0,02
14596A > T & 11696G > A	0,80	0,50
13513G > A	0,42	-0,08

Linie podstawową określano jako początek leczenia, a ostatnią wizytę jako jego zakończenie.

BCVA oznacza najlepszą skorygowaną ostrość wzroku dla oka, które było lepsze u pacjenta w momencie rozpoczęcia leczenia.

Tabela 24. Pacjenci z BCVA < 1,0 logMAR (Everdingen 2022)

Mutacje	Początkowe BCVA (logMAR)	BCVA (logMAR) podczas wizyty kontrolnej
14 484 T > C	0,80	0,06
14 484 T > C	0,08	0,04
14 484 T > C	0,70	-0,16
14 484 T > C	0,32	0,80
14 484 T > C	-0,08	0,30
11778G > A	0,70	0,70
11778G > A	0,80	0,42
14596A > T	0,78	0,64

BCVA oznacza najlepszą skorygowaną ostrość wzroku dla oka, które było lepsze u pacjenta podczas wizyty kontrolnej.

Klinicznie istotna poprawa (ang. Clinically Relevant Recovery, CRR):

Klinicznie istotną poprawę ostrości wzroku odnotowano u 40 pacjentów (56%) lub wśród 78 oczu (54%). U 5 pacjentów z tej grupy wzrok uległ ponownemu pogorszeniu o więcej niż 0,2 logMAR, co stwierdzono podczas ostatniej wizyty (2 pacjentów miało resztkową poprawę w stosunku do nadiru o 0,2 logMAR lub więcej, a 3 pozostałych poprawę, która była mniejsza). Poniższa rycina przedstawia skumulowany rozkład CRR przedstawiony zarówno dla każdego pacjenta (56%) oraz w podziale na oko (54%). U 1 pacjenta (oboje oczu) zaobserwowano CRR 15 miesięcy po zaprzestaniu leczenia, które to leczenie trwało wyłącznie 12 dni. U kolejnego pacjenta wystąpiła nagła CRR (w prawym oku) po 24 miesiącach od zakończenia leczenia. W sytuacji wyłączenia powyższych pacjentów z analizy przedstawionej na poniższej rycinie skumulowana częstość występowania CRR wynosi 53% według pacjentów i 52% w podziale na oko.

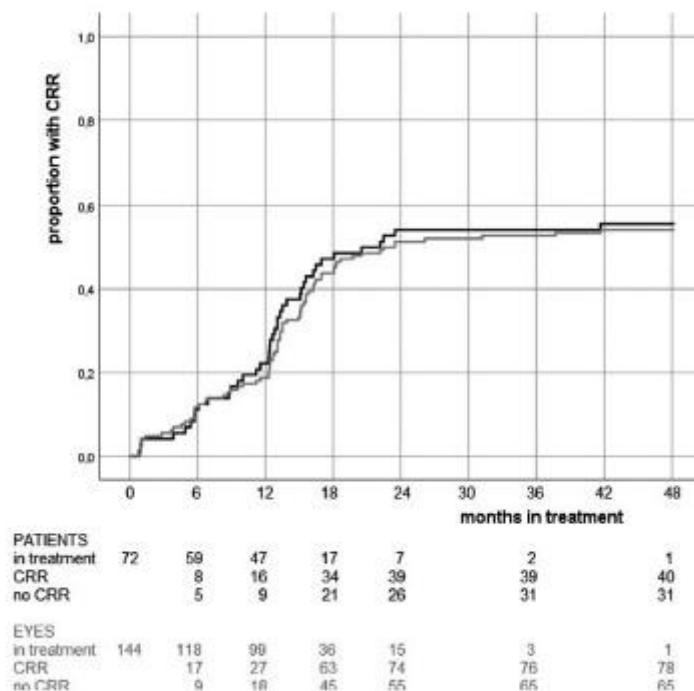
Tabela 25. Klinicznie istotna poprawa ostrości wzroku (CRR) (Everdingen 2022)

Parametr	Wszyscy pacjenci	mutacja 11778G > A	mutacja 14 484 T > C	Pozostałe mutacje
Pacjenci z CRR*	40/72 (56%)	18/38 (47%)	19/26 (73%)	3/8 (38%)
Czas od nadiru do CRR (miesiące)	8,5 ± 6,1 (0,8–34,7)	8,8 ± 7,8 (0,8–34,7)	8,6 ± 4,4 (3,0–17,1)	5,6 ± 5,1 (1,0–11,2)

Parametr	Wszyscy pacjenci	mutacja 11778G > A	mutacja 14 484 T > C	Pozostałe mutacje
Przyrost BCVA od nadiru do CRR (logMAR)	0,41 ± 0,32 (0,10–1,54)	0,40 ± 0,25 (0,10–0,98)	0,44 ± 0,40 (0,20–1,54)	0,31 ± 0,07 (0,24–0,38)
Przyrost BCVA od nadiru do zakończenia leczenia	0,68 ± 0,57 (0,00–1,94)	0,52 ± 0,46 (0,04–1,36)	0,79 ± 0,66 (0,00–1,94)	0,78 ± 0,50 (0,34–1,32)

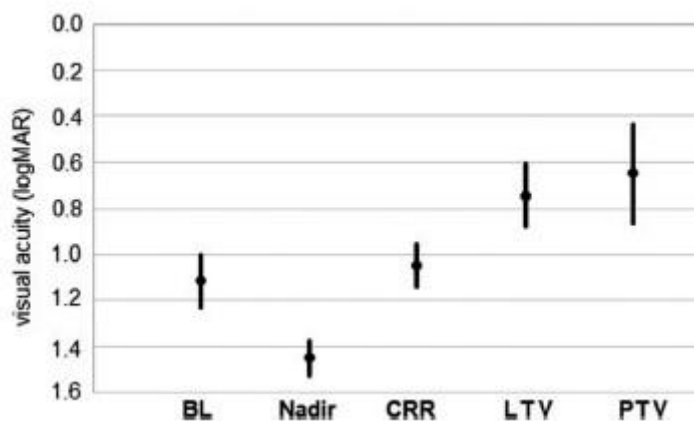
Wartości przedstawiono jako liczbę pacjentów lub procent oraz jako średnia ± SD (zakres).

* U 2 pacjentów (z mutacją 11778G > A) CRR wystąpiło po zakończeniu leczenia; u 5 pacjentów po uzyskaniu CRR nastąpiło pogorszenie widzenia o więcej niż 0,20 logMAR (3 pacjentów z mutacją 14 484 T > C; 2 pacjentów z mutacją 11778G > A).



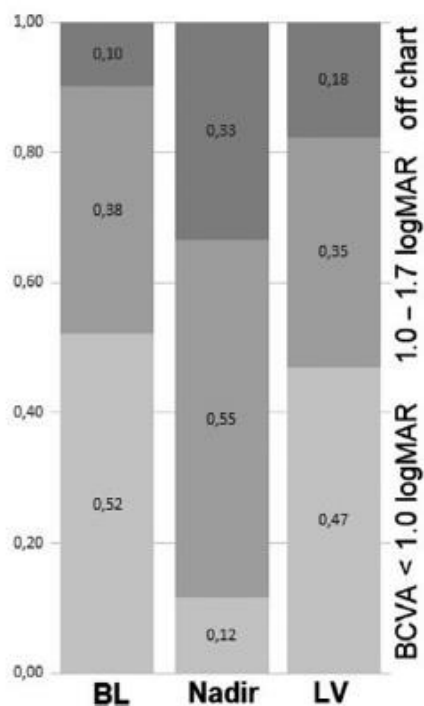
Rysunek 1. Skumulowany rozkład zdarzeń CRR przedstawiony od czasu rozpoczęcia leczenia (Everdingen 2022)

Poniższy rysunek przedstawia rozwój wraz z upływem czasu średniej ostrości wzroku u tych pacjentów, u których odnotowano CRR. Po statystycznie istotnej poprawie BCVA od nadiru do CRR (odpowiadającej czterem liniom na wykresie ETDRS) dalsza istotna statystycznie poprawa (trzy linie) następuje od CRR do ostatniej wizyty kontrolnej (średnie i ich przedziały ufności). Średnie wartości przedstawiono na poziomie podstawowym (BL, 78 pacjentów), nadir (78 pacjentów), moment wystąpienia CRR (71 pacjentów), podczas ostatniej wizyty w trakcie leczenia (76 pacjentów) oraz podczas wizyty kontrolnej (PTV, 25 pacjentów). Słupki przedstawiają 95% przedział ufności. Na wykresie przedstawiono również wynik CRS uzyskany w przeciwnych oczach u 7 pacjentów, które wykazywały poprawę w LTV lub PTV (łącznie 71 + 7 oczu).



Rysunek 2. BCVA oczu z CRR (Everdingen 2022)

Funkcje wzrokową badanej populacji przedstawiono na poniższym rysunku, gdzie uwzględniono rozkład 3 kategorii BCVA (poza kartą, 1,00-1,68 logMAR i większą niż 1,0 logMAR) przy rozpoczęciu leczenia (71 pacjentów), przy nadirze (69 pacjentów) oraz podczas ostatniej wizyty (70 pacjentów). Obserwowane przesunięcie dla kategorii BCVA związane jest ze zmianami progu nerwu wzrokowego (z pomiarów pola widzenia) i dyskryminacji barw. W rezultacie dyskryminacja kolorów czerwono-zielonych wydaje się być bardziej dotknięta w porównaniu do kolorów niebiesko-żółtych i odzyskanie ich jest trudniejsze. Statystycznie istotną poprawę od nadiru do obu typów dyskryminacji barw i progu nerwu wzrokowego zaobserwowano wyłącznie u pacjentów z CRR.



Rysunek 3. Przesunięcie pacjentów w 3 kategoriach BCVA (Everdingen 2022)

Tabela 26. Widzenie barw i próg nerwu wzrokowego lepszego oka pacjenta na początku leczenia, w okresie nadiru i przy zakończeniu leczenia (Everdingen 2022)

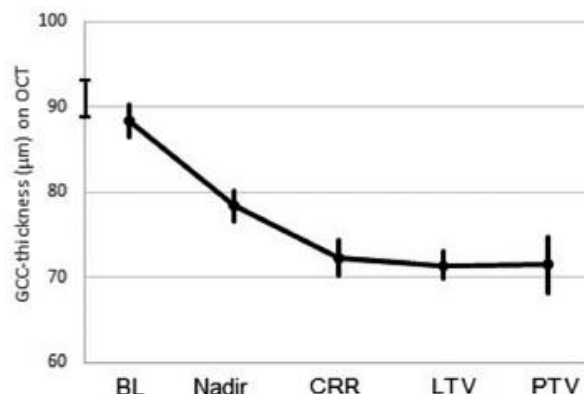
Parametr	Początek leczenia	Nadir	Zakończenie leczenia	Wartość p
CRR				
Widzenie kolorów RG	11,4 ± 7,9	5,2 ± 6,3	13,1 ± 4,9	<0,001
Widzenie kolorów BY	5,6 ± 3,5	4,0 ± 3,6	7,6 ± 1,2	0,003
Próg wzroku	15,6 ± 13,9	6,5 ± 11,1	15,5 ± 13,0	0,036
Brak CRR				
Widzenie kolorów RG	12,3 ± 6,8	5,6 ± 7,1	7,2 ± 8,1	0,60
Widzenie kolorów BY	7,2 ± 2,1	3,8 ± 3,4	4,7 ± 3,4	0,58
Próg nerwu wzrokowego	23,4 ± 12,4	11,8 ± 15,0	13,7 ± 16,2	0,09

Wartości przedstawiono jako liczbę pacjentów lub procent oraz jako średnia ± SD (zakres).

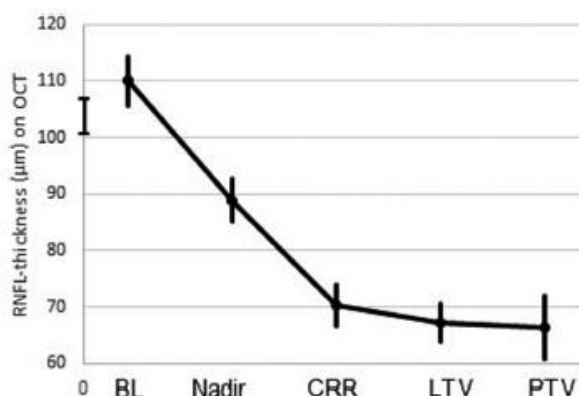
Rozróżnianie barw badano za pomocą pseudoizochromatycznych płytek HRR (Hardy Rand Rittler), gdzie RG (ang. red-green) oznaczało barwy czerwono-zielone, a BY (ang. blue-yellow) barwy niebiesko-żółte.

Zmniejszenie grubości obu składników neuronów siatkówki ilustrują poniższe ryciny. Na obu wykresach rozkład grubości u zdrowej populacji zaznaczono wraz z rzędną. Od BL do LTV grubość GCC zmniejsza się o około 20%. Po początkowym obrzęku (grubość przy BL vs grubość w zdrowej populacji) grubość zmniejsza się o blisko 40% w LTV. Słupki przedstawiają 95% przedział ufności. Liczba oczu przy określaniu grubości kompleksu komórek zwojowych okołogałkowych (GCC) zgodnie z wizytami wynosiła: 109 na początku leczenia, 111 w okresie nadiru, 69 przy CRR, 100 podczas ostatniej wizyty w trakcie leczenia oraz 26 podczas wizyty kontrolnej. Natomiast przy określaniu średniej grubości okołogałkowej warstwy włókien nerwowych siatkówki (RNFL)

zgodnie z wizytami wynosiła: 125 na początku leczenia, 119 w okresie nadiru, 76 przy CRR, 115 podczas ostatniej wizyty w trakcie leczenia oraz 31 podczas wizyty kontrolnej.



Rysunek 4. Średnia grubość kompleksu komórek zwojowych okołogałkowych (GCC) we wszystkich oczach podczas obserwacji (Everdingen 2022)



Rysunek 5. Średnia grubość okołogałkowej warstwy włókien nerwowych siatkówki (RNFL) we wszystkich oczach podczas obserwacji (Everdingen 2022)

Wnioski autorów

Przeprowadzona analiza zebranych danych wykazuje korzystny efekt, co zgadza się z poprzednimi ustaleniami wynikającymi z innych przeprowadzonych badań. Wyniki niniejszego badania należy oceniać w kontekście porównania z naturalnym przebiegiem LHON. Autorzy wskazują niespójności publikacji dotyczących naturalnego przebiegu LHON, w których badane populacje najczęściej różnią się między sobą (ówczesne leczenie, częstość i rodzaj ocen). 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. Z wyjątkiem tych 5 pacjentów, 60% pacjentów (43/72) odniosła korzyść z leczenia idebenonem.

9.4.3.6. Bhate 2022

Retrospektywne badanie kohortowe, w którym dokonano przeglądu elektronicznej dokumentacji medycznej od stycznia 2016 do grudnia 2020 roku pod kątem udowodnionych przypadków dziedzicznej neuropatii nerwu wzrokowego Lebera. Łącznie 157 pacjentów z klinicznym podejrzeniem dziedzicznej neuropatii nerwu wzrokowego Lebera (143 mężczyzn i 14 kobiet) zostało poddanych badaniom genetycznym, a u 55 pacjentów potwierdzono pierwotną i wtórną postać dziedzicznej neuropatii nerwu wzrokowego Lebera. Dane od powyższych 55 pacjentów zostały pobrane i przeanalizowane pod kątem profilu klinicznego, badań, zidentyfikowanych mutacji, leczenia i wyniku. Średni wiek w momencie zgłoszenia wynosił $23,80 \pm 9,90$ lat (zakres: od 9 do 53 lat). Mediana czasu trwania objawów przed pierwszym badaniem lekarskim wynosiła 6 miesięcy. Średni czas między

pierwszą wizytą w szpitalu a genetycznie potwierdzonym rozpoznaniem dziedzicznej neuropatii nerwu wzrokowego Lebera wyniósł $9,03 \pm 19,61$ miesiąca (zakres: od 1 miesiąca do 2 lat; mediana: 2 miesiące).

Piętnastu pacjentów leczono idebenonem w dawce 900 mg (codziennie w dawkach podzielonych) przez 2 do 7 miesięcy. Poprawa widzenia (jedno oko lub oboje oczu) wystąpiła u 8 pacjentów (53,4%), którzy stosowali zalecony cykl leczenia idebenonem (4 pacjentów dodatkowo przyjmowało dożylny metyloprednizolon); 3 pacjentów utracono z obserwacji po zasugerowaniu leczenia. U 3 pacjentów ostrość wzroku pozostała niezmienną, u 1 pacjenta ostrość wzroku pogorszyła się.

Wnioski autorów

Leczenie idebenonem spowodowało poprawę widzenia u niektórych pacjentów. Z uwagi na to, że kohorta pacjentów leczonych idebenonem w badaniu była niewielka, autorzy podkreślają, że na podstawie przeprowadzonego badania nie można wyciągnąć wniosków na temat korzyści stosowania idebenonu u dziedzicznej neuropatii nerwu wzrokowego Lebera.

9.4.3.7. Stephenson 2022

Retrospektywne badanie kohortowe, w którym dokonano przeglądu danych klinicznych pacjentów z genetycznie potwierdzonym LHON zgłaszających się do irlandzkiego szpitala okulistycznego. Rozpoznanie LHON postawiono na podstawie klasycznych objawów klinicznych z potwierdzeniem genetycznym. W badaniu porównano pacjentów leczonych idebenonem i pacjentów nieleczonych. Przeprowadzono analizy statystyczne w celu oceny korelacji prezentowanych cech z końcową VA. Zrekrutowano czterdziestu czterech pacjentów, z których 87% stanowili mężczyźni, a 75% nosiło mutację 11778.

Terapię idebenonem (900 mg/dobę) rozpoczęto u 50% (n = 22/44) pacjentów po medianie 4 miesięcy (zakres 1-36) od zgłoszenia wstępnego i kontynuowano leczenie przez 2 lata. Terapia idebenonem w porównaniu do braku leczenia, nie była związana z żadnymi istotnymi różnicami w zmianie VA (+0,661 vs +0,700, p = 0,968) ani końcowej VA (1,584 vs 1,650, p = 0,793), chociaż heteroplazmia była istotnie związana z odpowiedzią na idebenon (p = 0,045). 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).

Wnioski autorów

Połowie kohorty z badania przepisano idebenon, bez znaczącej różnicy w ostatecznym widzeniu między grupami leczonymi i nieleczonymi. 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). Idebenon jest obecnie jedynym dostępnym zatwierdzonym lekiem na LHON, ale celem tego retrospektywnego badania kohortowego było opisanie rzeczywistych doświadczeń pacjentów z LHON, projekt badania wyklucza ostateczny komentarz na temat skuteczności idebenonu i sprawdzenia jego bezpośredniego wpływu na postęp choroby.

9.4.4. Szczegółowe dane z włączonych badań dotyczące kontynuacji leczenia idebenonem u pacjentów, którzy odnieśli korzyść

Poniżej przedstawiono wyniki uwzględnionych w raporcie badań, które dotyczą kontynuacji lub braku kontynuacji terapii idebenonem u pacjentów z LHON po uzyskaniu korzyści klinicznej z leczenia. Poniższe informacje odnoszą się jedynie do wybranych punktów końcowych – tych, które mogą dostarczać odpowiedzi, czy warto kontynuować leczenie idebenonem po uzyskaniu odpowiedzi oraz jak długo należałoby podawać lek po uzyskaniu korzyści.

a) RHODOS-OFU (Klopstock 2013)

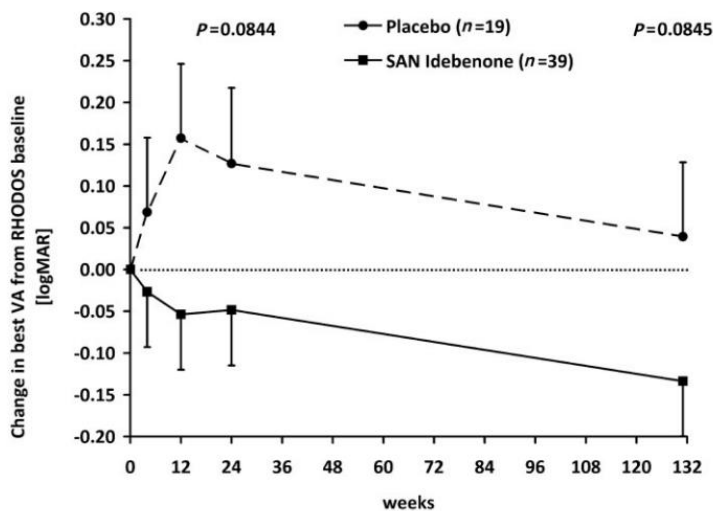
W badaniu RHODOS-OFU przedstawiono wyniki 58 pacjentów, którzy brali udział w badaniu RHODOS i dla których były dostępne dane z obu badań, w tym 39 pacjentów przydzielonych w badaniu RHODOS do grupy idebenonu i 19 przydzielonych do grupy placebo. Badanie RHODOS zakończyło się po 24 tygodniach. Czas pomiędzy wizytą kontrolną w ramach badania RHODOS-OFU, a ostatnią wizytą w ramach badania RHODOS wyniósł śr. $30,5 \pm 4,9$ mies., mediana: 30,1 mies.

- Zmiana najlepszej ostrości widzenia (VA)

Na poniższym wykresie przedstawiono zmiany (logMAR) w najlepszej ostrości widzenia od momentu rozpoczęcia badania RHODOS do wizyty kontrolnej w ramach RHODOS-OFU. Na wykresie widać, że trajektorie zmian w obu

badanych grupach po zakończeniu udziału w badaniu RHODOS były równoległe, tworząc nieistotny statystycznie trend w kierunku poprawy widzenia. Tym samym efekt leczenia zaobserwowany po 24 tyg. terapii idebenonem był podtrzymany długo po jej zakończeniu.

Autorów badania zaciekał fakt, iż poprawa ostrości wzroku w oczach lepiej widzących, która nastąpiła pomiędzy zakończeniem badania RHODOS a wizytą kontrolną (RHODOS-OFU) dotyczyła pacjentów z krótką historią choroby, niezależnie od sposobu leczenia (idebenon lub placebo).

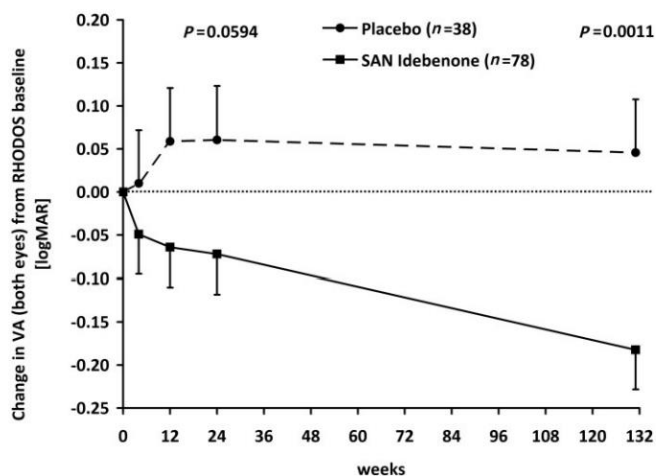


Rysunek 6. Zmiany (logMAR) ostrości widzenia (VA) w oczach lepiej widzących w odniesieniu do czasu trwania badania. Dane są oszacowanymi jako średnie \pm SEM z mieszanego modelu powtarzanych pomiarów, w oparciu o zmianę względem wartości wyjściowej (w tygodniach). Pogorszenie/poprawa ostrości widzenia jest wskazywana jako dodatnie/ujemne wartości zmiany logMAR. Różnica logMAR 0,1 odpowiada pięciu literom lub jednej linii na karcie Early Treatment Diabetic Retinopathy Study. Wartości p podano dla różnicy między grupami. VA – ostrość widzenia (ang. Visual Acuity)

- Zmiana w ostrości widzenia (VA) w obu oczach

Na poniższym wykresie przedstawiono zmiany (logMAR) w ostrości widzenia w obu oczach ocenianych niezależnie w badaniu od momentu rozpoczęcia badania RHODOS do wizyty kontrolnej w ramach badania RHODOS-OFU.

Autorzy badania zauważyli, że zmiana ostrości widzenia obu oczu (traktowanych jako niezależne) w grupie pacjentów leczonych idebenonem ulegała dalszej poprawie pomiędzy zakończeniem badania RHODOS (24. tydz.), a wizytą kontrolną w ramach RHODOS-OFU (średnia zmiana logMAR -0,110, 5 liter, $p=0,005$). Natomiast w grupie stosującej placebo ostrość widzenia nie uległa zmianie. Ich zdaniem, oznacza to, że u pacjentów otrzymujących placebo poprawa VA w oku lepiej widzącym jest równoważona dalszym pogorszeniem się VA w oku bardziej dotkniętym chorobą.



Rysunek 7. Zmiany (logMAR) w ostrości widzenia (VA) w obu oczach w odniesieniu do czasu trwania badania. Dane są oszacowanymi jako średnie \pm SEM z mieszanego modelu powtarzanych pomiarów, w oparciu o zmianę względem

wartości wyjściowej (w tygodniach). Pogorszenie/poprawa ostrości widzenia jest wskazywana jako dodatnie/ujemne wartości zmiany logMAR. Różnica logMAR 0,1 odpowiada pięciu literom lub jednej linii na karcie Early Treatment Diabetic Retinopathy Study. Wartości p podano dla różnicy między grupami. VA – ostrość widzenia (ang. Visual Acuity)

Analiza wyników wśród osób reagujących na leczenie w badaniu RHODOS wykazała wcześniej, że u pacjentów z wyjściową ostrością wzroku w obu oczach „poza wykresem”, u żadnego z 13 pacjentów w grupie placebo, ale u 7 z 25 pacjentów w grupie otrzymującej idebenon ostrość wzroku nie poprawiła się do co najmniej pełnej linii w 24. tygodniu ($P = 0,07$) (Klopstock i in., 2011). Zostało to utrzymane dla wszystkich pięciu pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniu RHODOS-OFU, co ponownie wskazuje na długotrwałe utrzymywanie się efektu leczenia idebenonem.

Zdaniem autorów badania korzystny efekt leczenia idebenonem przez 6 miesięcy w badaniu RHODOS utrzymywał się pomimo przerwania terapii przez okres obserwacji o medianie wynoszącej 30 miesięcy. U podstaw tego zjawiska może stać naturalna historia choroby oraz patofizjologia LHON. Prawdopodobnie największy potencjał terapeutyczny ma zastosowanie idebenonu we wczesnej fazie choroby, gdy utrata komórek zwojowych siatkówki jest minimalna. Wyniki badań Mashima 2000 oraz Carelli 2011 wskazują, że średni czas powrotu do zdrowia podczas terapii idebenonem wynosił ok. 17 miesięcy, a pacjenci dalej pozostawali na leczeniu. Zdaniem autorów badania wyniki powyższych badań wskazują na to, że przedłużone leczenie może skutkować znaczną poprawą ostrości widzenia nawet u pacjentów z ustabilizowaną chorobą oraz znaczną utratą widzenia. Obserwacja ta została poparta anegdotycznym dowodem [opis przypadku] Sabet-Peymana 2012⁹. W opinii autorów badania okres leczenia dłuższy niż 6 miesięcy może zatem zapewnić dodatkowe korzyści terapeutyczne.

b) Badanie Mashima 2000

W grupie leczonych idebenonem średni odstęp między początkiem LHON a początkiem powrotu wzroku wynosił 11,1 miesiąca, a powrót wzroku do poziomu 0,3 logMAR wynosił 17,6 miesiąca. Odstęp między rozpoczęciem leczenia a początkiem powrotu wzroku wynosił 5,4 miesiąca.

c) Badanie Carelli 2011

W grupie leczonych idebenonem poprawę ostrości wzroku stwierdzono u 45,5% osób. Średni czas pomiędzy utratą widzenia a rozpoczęciem terapii wynosił 6,1 mies. Średnia dawka idebenonu wynosiła $346,8 \pm 141,9$ mg/dobę i była niższa niż zalecana przez ChPL Raxone (900 mg/ dobę).

Zaobserwowany w grupie osób, które uzyskały poprawę widzenia podczas terapii idebenonem średni czas trwania leczenia był dłuższy niż czas do uzyskania poprawy (odpowiednio 50,2 miesiąca versus 17,2 miesiąca). Oznacza to, że leczenie idebenonem było kontynuowane po uzyskaniu korzyści zdrowotnych średnio przez 33 miesiące u tych pacjentów.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Wybrane wyniki z badania Carelli 2011 dla grupy leczonych idebenonem, którzy uzyskali poprawę ostrości widzenia

Punkt końcowy	Pacjenci leczeni idebenonem, którzy uzyskali poprawę N=20
Odsetek pacjentów, którzy uzyskali poprawę	45,5%
Liczba oczu, w których zaobserwowano poprawę / liczba wszystkich ocenianych oczu (%)	35/ 88 (39,8%)
Wiek w momencie utraty widzenia (lata)	$26,0 \pm 13,9$
Czas pomiędzy utratą widzenia a rozpoczęciem terapii (mies.)	$6,1 \pm 4,1$
Czas pomiędzy utratą widzenia a wyzdrowieniem (mies.)	$17,0 \pm 7,7$
Średnia dawka idebenonu podczas terapii (mg/dzień)	$346,8 \pm 141,9$
Czas trwania leczenia (mies.)	$50,2 \pm 29,9$
Ostrość widzenia podczas ostatniego badania – oko lepiej widzące*	$0,515 \pm 0,410$
Ostrość widzenia podczas ostatniego badania – oko gorzej widzące*	$0,348 \pm 0,389$

*ostrość widzenia wyrażana jest w skali dziesiętnej pochodzącej z wykresów Snellena (np. 20/20 = 1,0; 20/200 = 0,1)

⁹ Opis przypadku Sabet-Peymana 2012 dotyczy 31-letniej pacjentki, leczonej z powodu LHON idebenonem w dawce dobowej 900 mg przez 9 miesięcy.

d) EAP dane z czerwca 2018 (publikacja Catarino 2020)

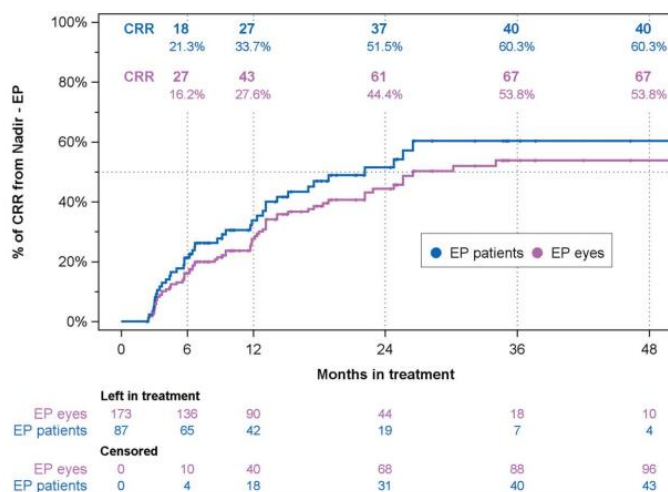
W ramach EAP uczestniczyło 87 pacjentów z LHON, u których objawy choroby w oku, które zostało później dotknięte utratą widzenia pojawiły się w ciągu roku przed włączeniem do badania. Wszyscy stosowali idebenon w dawce 900 mg/ dobę.

Klinicznie istotną poprawę ostrości wzorku (CRR) odnotowano u 40 (46%) spośród 87 pacjentów leczonych idebenonem. Czas do pierwszej obserwacji poprawy ostrości wzroku wynosił pomiędzy 2,5 a 26,5 mies., średnio 9,5 miesiąca. Początkowo obserwowana poprawa w oku lepiej reagującym na leczenie wyniosła 0,45 logMAR, a podczas ostatniej wizyty zwiększyła się do 0,72 logMAR. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 28. Wyniki pacjentów (N=40) z klinicznie istotną poprawą ostrości wzroku (CRR) w trakcie leczenia idebenonem w badaniu Catarino 2020

Punkt końcowy	Wartość	Wartości min. – maks.
Czas do pierwszej obserwacji CRR	9,5 ± 7,0 mies.	2,5–26,5 mies.
Wielkość efektu CRR pierwotnie	0,45 ± 0,31 logMAR	0,20–1,62 logMAR
	22 ± 15 liter ETDRS	10–81 liter ETDRS
Wielkość efektu CRR podczas ostatniej wizyty	0,72 ± 0,46 logMAR	0,20–1,80 logMAR
	36 ± 23 liter ETDRS	10–90 liter ETDRS

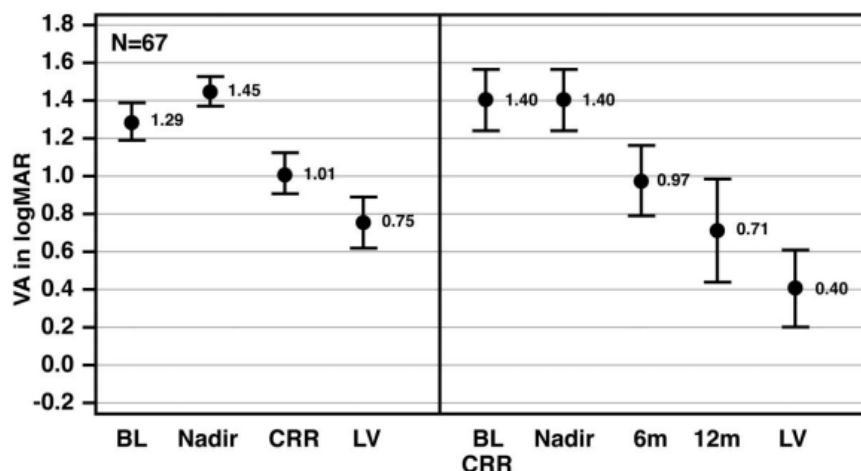
Na rysunku poniżej przedstawiono odsetek CRR u pacjentów w poszczególnych miesiącach. Autorzy badania wskazują, że odsetek odpowiedzi narastał w czasie, u 33% pacjentów pierwszą obserwację CRR odnotowano dopiero po 12 miesiącach.



Rysunek 8. Odsetek pacjentów oraz oczu, w których odnotowano klinicznie istotną poprawę w badaniu Catarino 2020 (EP – populacja w badaniu, dla której mierzono skuteczność idebenonu (ang. efficacy population), N=87)

Wzrost wielkości odpowiedzi przy dłuższym czasie leczenia idebenonem został potwierdzony, gdy wielkość CRR została przeanalizowana w 22 oczach, które wykazywały CRR do 6. miesiąca i dla których były dostępne dane z obserwacji trwające 12 miesięcy lub dłużej (prawa strona wykresu poniżej). W prawej części wykresu można zaobserwować wyniki oceny ostrości wzroku (VA) przed rozpoczęciem badania, a także w poszczególnych punktach obserwacji.

W badaniu wykazano też, że w oczach, które ostatecznie osiągnęły CRR i istotną poprawę ostrości widzenia, może przejściowo wystąpić pogorszenie do nadir, pomimo rozpoczęcia terapii (lewa strona wykresu poniżej).



Rysunek 9. Wielkość średniej poprawy BCVA w czasie w oczach z CRR w badaniu Catarino 2020. Po lewej: średnia BCVA obserwowana na początku badania (BL), w nadir, podczas pierwszej wizyty gdy stwierdzono CRR, podczas ostatniej wizyty (LV) dla wszystkich oczu, w których wystąpił CRR (n = 67). Po prawej: poprawa BCVA przedstawiona z uwzględnieniem upływu czasu, w tych oczach, w których wystąpił CRR w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia i dla których były dostępne dane z dalszej obserwacji (n = 22). Wszystkie wartości oceny VA „off-chart” były przypisane do 1,8 logMAR. Słupki błędów wskazują 95%CI.

Zdaniem autorów badania, 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.

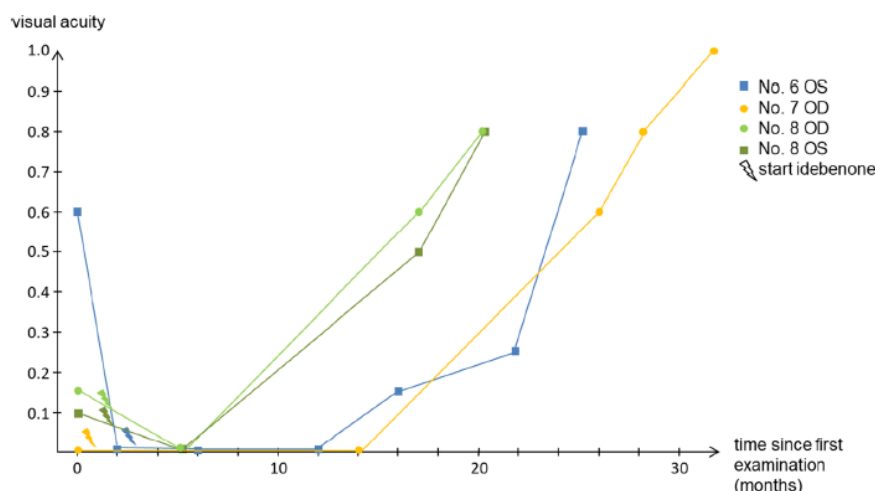
e) Badanie Tonagel 2021

W badaniu Tonagel 2021 3 pacjentów z LHON stosujących idebenon w dawce 900 mg/ dobę uzyskało poprawę ostrości wzroku, w tym:

- pacjent nr 6 w oku lewym po 13 mies. od rozpoczęcia terapii,
- pacjent nr 7 w jednym oku poddany analizie po 25 miesiącach od rozpoczęcia terapii (drugie oko wykluczone z analizy z powodu utraty wzroku wywołanej występującym wcześniej odwarstwieniem siatkówki);
- pacjent nr 8 w obu oczach po 15 miesiącach od rozpoczęcia terapii.

Z danych przedstawiony w publikacji wynika, że wszyscy trzej pacjenci którzy uzyskali poprawę ostrości wzroku kontynuowali dalej terapię idebenonem. Długość okresu obserwacji wynosiła dla pacjenta nr 6 - 25 miesięcy, dla pacjenta nr 7 - 32 miesiące, a dla pacjenta nr 8 - 20 miesięcy. Tym samym dalszy czas terapii idebenonem od momentu stwierdzenia odzyskania wzroku wynosił odpowiednio 12 mies. 7 mies. i 5 mies. Poniżej na wykresie przedstawiono wynik ostrości widzenia u powyższych pacjentów w trakcie trwania terapii idebenonem.

Autorzy publikacji wskazują, że mimo iż poprawę ostrości widzenia zaobserwowano u powyższych pacjentów po okresie 13-25 miesięcy od rozpoczęcia leczenia idebenonem, nie można wykluczyć wcześniejszego rozpoczęcia poprawy ze względu na odstępy między badaniami wzroku. Zdaniem autorów badania idebenon powinien być stosowany przez 18 miesięcy, aby można było z pewnością określić moment wystąpienia poprawy ostrości wzroku. Wynik oceny ostrości wzroku u tych pacjentów przedstawiony na wykresie poniżej pokazuje ciągłą poprawę ostrości wzroku aż do końca okresu obserwacji, tym samym możliwe jest, że nawet po tych okresie poprawa mogła nadal postępować. Jednak takie dane nie są jeszcze dostępne.



Rysunek 10. Zmiana w czasie ostrości wzroku, u pacjentów którzy odpowiedzieli na leczenie idebenonem w badaniu Tonagel 2021

*na wykresie nie przedstawiono wyników dla oka prawego pacjenta nr 6 z powodu braku poprawy odnotowanej w tym oku oraz wyników oka lewego pacjenta nr 7 gdyż zostało wyłączone z analizy
Skróty: OD – oko prawe, OS – oko lewe

9.5. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Raxone

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

Kontrolowanie pacjentów

Pacjenci powinni być regularnie kontrolowani zgodnie z miejscową praktyką kliniczną.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Brak jest dostępnych danych dotyczących stosowania w tych grupach pacjentów. W związku z tym należy zachować ostrożność podczas przepisywania produktu Raxone pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

Chromaturia

Metabolity idebenonu mają barwę i mogą wywoływać chromaturię, tj. czerwonawobrazowe zabarwienie moczu. Działanie to nie jest szkodliwe, nie wiąże się z krwiomoczem ani nie wymaga dostosowania dawki lub przerwania leczenia. Należy zachować ostrożność, aby upewnić się, że chromaturia nie maskuje zmiany zabarwienia moczu z innych przyczyn (np. zaburzeń czynności nerek lub zaburzeń krwi).

Laktoza

Produkt Raxone zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozygalaktozy.

Żółcień pomarańczowa

Produkt Raxone zawiera żółcień pomarańczową (E 110), która może wywoływać reakcje alergiczne.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane idebenonu to biegunka o nasileniu od małego do umiarkowanego (zwykle nie wymagająca przerwania leczenia), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, kaszel i ból pleców.

Ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie badań klinicznych, w których idebenon stosowano we wskazaniu innym niż LHON przedstawiono szczegółowo w raporcie AOTMiT nr OT.4351.21.2017.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA, FDA i WHO

W celu odnalezienia informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Impavido, przeprowadzono przeszukanie dnia 14.11.2022 r. na następujących stronach internetowych organizacji: URPL, EMA, FDA, i WHO.

Na stronie URPL oraz EMA nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Impavido.

Amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA, ang. Food and Drug Administration) nie wydała zgody na oznaczenie produktu leczniczego Raxone jako leku sierociego w leczeniu dziedzicznej neuropatii nerwu wzrokowego Lebera¹⁰.

VigiAccess

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych (ADRs) u osób stosujących idebenon odnalezione w bazie WHO Uppsala Monitoring Centre (VigiAccess). Należy podkreślić, iż dane zawarte w tej bazie opierają się na zgłoszonych podejrzewanych działaniach niepożądanych, co nie powinno być traktowane jako systematyczny rejestr ADRs, które wystąpiły lub mogą wystąpić. Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategoriach: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (w tym najczęściej biegunka – 42, mdłości – 31 i wymioty – 20), zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania (w tym najczęściej nieskuteczność leku – 14, astenia – 12 i zmęczenie – 10) oraz zaburzenia układu nerwowego (ból głowy – 22, zawroty głowy – 18 i senność – 4).

Tabela 29. Zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących idebenon [VigiAccess]

Rodzaj ADRs	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiAccess [dostęp: 14.11.2022 r.]
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	100
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania	81
Zaburzenia układu nerwowego	70
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	60
Badania diagnostyczne	50
Zaburzenia psychiczne	33
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	31
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	26
Zaburzenia kardiologiczne	23
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	21
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	16
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	16
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	11
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	11
Zaburzenia oczu	8
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	8
Procedury medyczne i chirurgiczne	8
Zaburzenia naczyniowe	8
Zaburzenia układu odpornościowego	3
Ciąża, poród, stany okołoporodowe	3
Zaburzenia ucha i błędnika	2
Zaburzenia wrodzone, rodzinne lub genetyczne	1
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1
Problemy z produktem	1
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1
Łącznie	593

Źródło: VigiAccess - <http://www.vigiaccess.org/> (dostęp: 14.11.2022 r.)

¹⁰FDA Search Orphan Drug Designations and Approvals:
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=232006>

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, od stycznia 2020 roku do sierpnia 2021 roku nie wydano żadnej zgody na refundację produktu leczniczego Raxone sprowadzanego w ramach importu docelowego.

10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Na podstawie danych udostępnionych przez MZ oraz zapisów ustawy o refundacji określono koszt, jaki ponosiłby płatnik publiczny za każde opakowanie produktu Raxone zrefundowane w procedurze importu docelowego. Przy uwzględnieniu zawartości opakowania oraz dawkowania określonego w Charakterystyce Produktu Leczniczego (rozdz. 4.1 opracowania) przyjęto, że jedno opakowanie zapewnia ilość leku na 30 dni terapii.

Ministerstwo Zdrowia w piśmie znak PLD.46434.7413.2019.10.AB wskazało, że cena zakupu jednego opakowania leku o zawartości 180 tabletek powlekanych wynosi 20 942,00 PLN. Jednocześnie w piśmie znak PLD.45340.800.2021.7.SG Ministerstwo Zdrowia wskazano, że szacunkowa cena brutto sprzedaży leku Raxone 150 mg x 180 tabl., zawierająca marżę hurtową, wynosi ok. 4 543,60 €. Przy uwzględnieniu średniego kursu euro z dnia 10.11.2022 r. ze strony Narodowego Banku Polskiego (1 € = 4,7146 PLN) CHB leku Raxone wyniosłaby ok. 21 421 PLN. Cenę detaliczną leku wyznaczono powiększając cenę hurtową o urzędową marżę detaliczną zakładając, że lek produkt leczniczy Raxone stanowi podstawę limitu. Oszacowana cena detaliczna leku Raxone wyniosłaby ok. 21 718 PLN. W ramach oszacowań przyjęto wyższą cenę detaliczną leku Raxone, szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Koszt jednego opakowania produktu Raxone (30 dni terapii)

Parametr	CHB [PLN]	CD [PLN]	PO	Koszt dla pacjenta [PLN]	Koszt dla płatnika publicznego [PLN]
Raxone idebenon 150 mg, 180 tabl. powl.	21 421,26	21 717,53	ryczałt	3,20	21 714,33

CD – cena detaliczna; CHB – cena hurtowa brutto; PO – poziom odpłatności

Brak jest dokładnych danych ilu obecnie pacjentów chorych na LHON w Polsce może potrzebować terapii lekiem Raxone. Liczebność populacji docelowej przyjęto za raportem Agencji nr OT.4211.24.2021, przygotowanym na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją leku Raxone we wskazaniu dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera, w ramach importu docelowego (30 osób). Przygotowano dwa warianty obliczeń zależne od długości trwania terapii: 6 miesięcy (dolna granica trwania terapii wskazana przez ekspertów, rozdział 5. niniejszej AWA) 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 30 pacjentów wyniesie od ok. 3,9 mln zł w przypadku 6-miesięcznej terapii do ok. 7,8 mln zł w przypadku rocznej terapii.

Tabela 31. Koszt dla płatnika publicznego refundacji terapii lekiem Raxone

Liczebność populacji	Koszt miesięcznej terapii [PLN]	Czas terapii	Całkowity koszt dla płatnika publicznego [PLN]
30 osób	21 714,33	6 miesięcy	3 908 579,4
		12 miesięcy	7 817 158,8

Jak wskazano również w raporcie Agencji nr OT.4211.24.2021 głównymi ograniczeniami powyższych oszacowań są niepewność w zakresie czasu trwania leczenia oraz niepewność co do liczby pacjentów, którzy będą stosować Raxone, jeśli będzie finansowany w ramach importu docelowego.

Prof. Marek Rękas, Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki, w opinii przesłanej na potrzeby przygotowania AWA nr OT.4351.21.2017 oraz raportu Agencji nr OT.4211.24.2021 dla leku Raxone wskazał, że liczba chorych na LHON w Polsce może wynosić ok. 2,8 tys. osób a rocznie może przybywać 160-200 nowych chorych. Zdaniem prof. Rękasa lek Raxone po objęciu go refundacją mógłby być stosowany u ok. 840 osób.

Natomiast w opinii prof. Wojciecha Lubińskiego, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie okulistyki, przesłanej na potrzeby przygotowania raportu Agencji nr OT.4211.24.2021, liczba chorych na LHON w Polsce może wynosić ok. 800 osób a rocznie może przybywać 20-30 nowych chorych. Zdaniem prof. Lubińskiego lek Raxone po objęciu go refundacją mógłby być stosowany u ok. 30 osób (u 3,7% chorych osób).

Przy wyborze najbardziej prawdopodobnej liczby pacjentów wymagających stosowania leku Raxone wzięto pod uwagę również oszacowania wnioskodawcy przedstawione w AWA nr OT.4351.21.2017, które były bliskie oszacowaniom prof. Lubińskiego. Oszacowania prof. Rękasa bazują na danych epidemiologicznych tym samym mogą bardziej przybliżyć maksymalną populację docelową dla leku Raxone. Należy zwrócić uwagę, że w rzeczywistości liczba osób, które będą stosowały lek Raxone może być ograniczana z uwagi na konieczność składania wniosków o import docelowy. Dodatkowo czynnikiem zawężającym populację docelową może być ograniczenie stosowania idebenonu do pacjentów, u których objawy LHON występują krócej niż rok, co jest zalecane przez wytyczne kliniczne (International Consensus Carelli 2017).

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 13.09.2021 r., znak PLD.45340.800.2021.7.SG (data wpłynięcia do AOTMiT: 14.09.2021 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. 2021 r. poz. 523, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego:

- Raxone, idebenon, tabletki 150 mg

we wskazaniu: dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych typu Lebera.

W zleceniu dodatkowo zawarto informację sugerującą ocenę zasadności finansowania leku Raxone dopiero po przedstawieniu oficjalnych wyników z badań o dłuższym okresie obserwacji (wymaganych przez Europejską Agencję Leków w ramach zobowiązania wynikającego z warunkowego dopuszczenia do obrotu). Przewidywana data przedłożenia raportu końcowego z badania LEROS przez podmiot odpowiedzialny zawarta w zleceniu MZ przypadła na koniec sierpnia 2021 r.

Z uwagi na zmianę terminu przedłożenia przez podmiot odpowiedzialny raportu końcowego z badania LEROS dla leku Raxone do EMA z 31 sierpnia 2021 r. na 13 października 2021 r., Agencja wystąpiła pismem z dnia 27.09.2021 r., znak OT.4211.32.2021.AW.5, do Ministra zdrowia z prośbą o wyrażenie zgody na rozpoczęcie realizacji zlecenia dopiero po opublikowaniu w domenie publicznej wyników badania LEROS. Dodatkowo w piśmie wystąpiono z zapytaniem o aktualność zlecenia w obliczu zachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 39 ust. 3e pkt 2 ustawy o refundacji.

Pismem z dnia 01.10.2021 r., znak PLD.45340.800.2021.9.SG, Minister Zdrowia poinformował o podtrzymaniu zlecenia oraz wyrażeniu zgody na rozpoczęcie realizacji zlecenia po planowanym w dniu 13 października 2021 r. opublikowaniu w domenie publicznej długoterminowych wyników badania LEROS.

W dniu 27 października 2022 r., EMA dokonała aktualizacji Charakterystyki Produktu Leczniczego Raxone (ChPL Raxone), polegającej na dodaniu wyników badania LEROS. Należy podkreślić, że wyniki przedstawione w ChPL Raxone stanowią najpełniejszy zakres informacji w kwestii długoterminowej skuteczności idebenonu z badania LEROS w porównaniu z innymi dostępnymi wcześniej wynikami opublikowanymi w domenie publicznej (EU Clinical Trials Register¹¹).

Biorąc pod uwagę powyższe, Agencja wystąpiła pismem z dnia 07.11.2022 r., znak OT.4211.32.2021.MR.18 do Ministra Zdrowia z informacją o trwających pracach nad raportem ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Raxone (idebenon).

Problem zdrowotny

Dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera (LHON) jest rzadką chorobą wywołaną mutacjami w obrębie mitochondrialnego DNA. Za ok. 95% przypadków LHON odpowiada jedna z trzech poniższych mutacji mDNA: 3460G > A, 11778G > A lub 14484T > C. 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. (...) Obserwuje się centralne lub centrocekalne ubytki w polu widzenia, zaburzenia widzenia barwnego w osi czerwono-zielonej oraz zmniejszenie wrażliwości na kontrast. Zwykle początkowo zostaje zajęte jedno oko (do uszkodzenia drugiego dochodzi średnio po 2-6 miesiącach), lecz w 25% przypadków choroba rozpoczyna się obustronnie. Niekiedy objawom okulistycznym towarzyszą patologie kostno-stawowe, kardiologiczne (arytmia) lub neurologiczne, takie jak: neuropatia, dystonia, dyzartria bądź miopatia. Współistnienie zmian pozaokulistycznych określa się jako chorobę Leber-plus.

Diagnostyka neuropatii Lebera jest trudna. Część przypadków pozostaje niezdiagnozowana i opisana jako zanik nerwu wzrokowego o nieznanym przyczynie. Zgodnie z opinią polskich ekspertów medycznych średni czas od wystąpienia objawów do diagnozy LHON w Polsce wynosi około 1 roku.

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. Możliwość wystąpienia spontanicznej

¹¹ <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-004405-16> [dostęp: 16.11.2022 r.]

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, ale badania epidemiologiczne w poszczególnych rejonach wykazały duże zróżnicowanie zapadalności: w północnej części Wielkiej Brytanii – 1:31 000, a w Finlandii – 1:50 000. 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.

Brak leczenia specyficznego powoduje, że rokowanie dotyczące widzenia nie jest korzystne. Podejmuje się próby stosowania terapii wspomagającej kwasem foliowym lub kombinacją witamin B. Trwają badania kliniczne nad terapią genową u pacjentów z LHON. Pierwsze wyniki wykazały poprawę ostrości wzroku po zastosowaniu preparatu Lumevoq u chorych z punktową mutacją 11778G>A w mitochondrialnym genie ND4. Mutacja ta odpowiada za 75% przypadków choroby. W październiku 2020 roku firma Gen-Sight złożyła wniosek o dopuszczenie preparatu Lumevoq do obrotu w Unii Europejskiej. Wniosek jest obecnie procedowany.

Rekomendacje kliniczne i technologie alternatywne

Odnalezione wytyczne wymieniają idebenon jako jedyny lek modyfikujący przebieg choroby dopuszczony do leczenia uszkodzenia wzroku u nastolatków 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.

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. W celu oceny odpowiedzi na leczenie powinno być kontynuowane u tych pacjentów przynajmniej jeden rok lub do uzyskania stanu plateau dla poprawy stanu pacjenta. Po potwierdzeniu korzyści klinicznych, po wystąpieniu plateau leczenie powinno być kontynuowane przez jeden rok.

Nie uzyskano konsensusu w zakresie czasu kontynuacji leczenia u pacjentów przewlekłe chorych. Eksperci stanowczo sprzeciwili się propozycji, aby u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie podawać dawkę podtrzymującą idebenonu 300 mg na dobę.

Wyniki badań dla innych metod leczenia LHON pozostają niejednoznaczne, obok idebenonu, wytyczne wskazują na rolę terapii genowej z wykorzystaniem wektorów wirusowych.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r. obecnie brak jest refundowanych technologii medycznych w ocenianym wskazaniu.

Według opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie okulistyki, prof. M. Rękasa, równoległe z przyjmowaniem idebenonu stosuje się profilaktykę, brak aktywnego leczenia, rehabilitację wzrokową, leki antyapoptotyczne. Terapia genowa jest nier refundowana i dotyczy tylko niewielkiej grupy pacjentów, z odpowiednią mutacją. Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki, prof. W. Lubiński wskazał, że: *Brak ogólnie dostępnych opcji leczenia. Terapia genowa w trakcie badań.*

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/leczenie objawowe.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono dwie rekomendacje opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie OT.4211.24.2021: francuską (HAS) i niemiecką (G-BA) z 2022 r.

Spośród odnalezionych pozytywnych rekomendacji bezwarunkowych, w treści holenderskiej rekomendacji Zorginstituut z 2017 r. podkreśla się brak refundowanych alternatywnych opcji terapeutycznych dla pacjentów z dziedziczną neuropatią nerwów wzrokowych Lebera. Brak terapii alternatywnych w leczeniu LHON u młodzieży i dorosłych pacjentów było również jednym z powodów pozytywnej opinii HAS z 2022 r, dotyczącej finansowania Raxone, wskazując jednocześnie na umiarkowaną korzyść kliniczną tego leku. Należy podkreślić, że przy wcześniejszej ocenie HAS w 2016 r. korzyść kliniczna była niewystarczająca, co było powodem wydania negatywnej rekomendacji refundacyjnej dla leku Raxone.

Walijska rekomendacja AWMSG z 2021 r. jest pozytywna pod warunkiem stosowania leku Raxone po cenie zatwierdzonej w ramach WPAS lub niższej. Szkocka rekomendacja SMC z 2017 r. jest pozytywna z ograniczeniem stosowania u pacjentów z LHON, którzy spełniają brytyjskie kryteria osoby niedowidzącej (<logMAR 1.0), ale nie utracili całkowicie wzroku. Szwedzka rekomendacja TLV z 2016 r. jest rekomendacją pozytywną warunkową ze względu na zawarcie z podmiotem odpowiedzialnym porozumienia cenowego i wprowadzenia RSS.

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.

W irlandzkiej rekomendacji z 2018 r. NCPE nie rekomenduje refundacji idebenonu dopóki nie zostanie zwiększona efektywność kosztowa terapii, podkreślając brak wystarczających dowodów na skuteczność leczenia idebenonem.

Według angielskiej rekomendacji NICE z 2019 r., będącej rekomendacją tymczasową (*policy statements*) do stosowania do momentu opublikowania przez NICE formalnej oceny, tj. *NICE Technology Appraisal Guideline*, brak jest wystarczających dowodów naukowych uzasadniających zapewnienie dostępności leczenia idebenonem w ramach NHS.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Do przeglądu włączono badania uwzględnione w raporcie OT.4211.24.2021 dotyczące zastosowania leku Raxone (idebenon) u osób z dziedziczną neuropatią wzrokową Lebera oraz badania odnalezione w wyniku aktualizacji wyszukiwania (badania Ishikawa 2021 i Tonagel 2021, Everdingen 2022, Bhate 2022, Stephenson 2022). Przedstawiono także długoterminowe wyniki badania LEROS na podstawie ChPL Raxone, abstraktów Tomasso 2022, Klopstock 2022, Llòria 2022 oraz danych dotyczących bezpieczeństwa z EU Clinical Trials Register.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa idebenonu (IDB) w leczeniu zaburzeń wzroku osób z dziedziczną neuropatią wzrokową Lebera (LHON) przeprowadzono na podstawie randomizowanego badania klinicznego RHODOS porównującego leczenie za pomocą idebenonu z placebo, obserwacyjnego badania nieinterwencyjnego RHODOS-OFU, w którym podczas jednej wizyty kontrolnej oceniano ostrość wzroku pacjentów uczestniczących wcześniej w badaniu RHODOS, otwartego badania interwencyjnego fazy 4 LEROS, Programu Rozszerzonego Dostępu (SNT-EAP-001) wraz z długoterminową oceną skuteczności idebenonu w programie EAP przedstawioną w publikacji Catarino 2020, prospektywnego badania interwencyjnego Ishikawa 2021, retrospektywnej analizy Natural History Case Record Survey 2015 (EMA/480039/2015) oraz wyników z 11 badań retrospektywnych (w tym cztery z grupą kontrolną).

Większość odnalezionych badań obejmowała pacjentów z trzema najczęściej występującymi mutacjami: m.11778G>A ND4, m.3460G>A ND1, m.14484T>C ND6 (w badaniu Pemp 2019 dodatkowo wystąpiła mutacja m.13051G>A, a w badaniu Pemp 2021 dodatkowo m.13051G>A, m.13513G>A, m.14495A>G). Populacja ITT w badaniu LEROS obejmowała mutacje: G11778A, G3460A lub T14484C.

W badaniu RHODOS w analizie mITT nie odnotowano istotnych statystycznie i klinicznie różnic w ocenie pierwszorzędnego punktu końcowego – najlepsze przywrócenie ostrości wzroku (MD=-0,064, p=0,291, +3 litery). Brak istotnych statystycznie różnic wykazano również w odniesieniu do najlepszej ostrości wzroku oraz ostrości wzroku w oku lepiej widzącym, odpowiedzi na leczenie definiowanej jako poprawa w ostrości wzroku wynosząca przynajmniej 0,2 logMAR po zakończeniu leczenia w odniesieniu do baseline oraz jakości życia. Istotnie statystycznie na korzyść idebenonu w porównaniu z placebo różnice wykazano w ocenie zmiany ostrości wzroku w każdym oku (MD=-0,100, p=0,026).

W analizie populacji chorych z rozbieżnością w ostrości wzroku pomiędzy oczami wynoszącą >0,2 logMAR w ocenie wyjściowej (N=30) wykazano istotne statystycznie i klinicznie różnice na korzyść idebenonu w ocenie zarówno pierwszorzędnego punktu końcowego – najlepszego przywrócenia ostrości wzroku jak i najlepszej ostrości wzroku, ostrości wzroku w oku lepiej widzącym oraz zmiany ostrości wzroku w każdym oku. Również proporcja chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, była istotnie statystycznie wyższa w grupie idebenonu w porównaniu do placebo. Należy mieć na uwadze, iż wyniki uzyskane dla tej subpopulacji pacjentów powinny być interpretowane z ostrożnością, gdyż charakteryzują się niższą wiarygodnością niż wyniki uzyskane dla całej analizowanej populacji.

Jednocześnie na podstawie analiz post-hoc można stwierdzić, że dla subpopulacji pacjentów zdiagnozowanych w okresie do 1 roku przed włączeniem do badania spodziewana jest efektywność leczenia idebenonem

ze względu na doniesienia świadczące o korzyści ze stosowania leku w krótkim okresie od wystąpienia pierwszych objawów choroby.

W badaniu RHODOS-OFU oceniano najlepsze przywrócenie ostrości wzroku u pacjentów, którzy w ramach badania RHODOS otrzymywali idebenon lub placebo przez 24 tygodnie. Ocenę przeprowadzono po 132 tygodniach od rozpoczęcia badania RHODOS. Uzyskane wyniki po zakończeniu badania RHODOS-OFU są zbliżone do wyników badania RHODOS. W przypadku subpopulacji pacjentów, których leczenie rozpoczęto w krótkim okresie od wystąpienia objawów choroby oraz nosicielei mutacji w pozycji m.11887 lub m.3460, uzyskane wyniki dla pierwszorzędnego punktu końcowego (tj. najlepsza ostrość wzroku oceniana po 132 tygodniach leczenia) były istotne statystycznie na korzyść idebenonu w porównaniu do placebo.

W ramach EAP idebenon w dawce 900 mg/d stosowany był przez przynajmniej 6 miesięcy przez 63 pacjentów oraz przez przynajmniej 12 miesięcy przez 45 pacjentów. Odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie CRR w odniesieniu do nadir wyniósł 49,3% (po 6 miesiącach leczenia odnotowano CRR u 30,6%, natomiast po 12 miesiącach - u 36,2% chorych). Wielkość efektu u pacjentów, u których wystąpił CRR wyniosła średnio 29 liter (0,58 logMAR) (zakres: 6-72 litery).

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych raportowanych wśród pacjentów w badaniu RHODOS przypisanych do grupy idebenonu były: zapalenie nosogardzieli (25,5%), ból głowy (23,6%), kaszel (10,9%), grypa (10,9%), podwyższony poziom trójglicerydów (10,9%). Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych pomiędzy analizowanymi grupami (IDB vs PLC), z wyjątkiem podwyższonego poziomu GGT, który istotnie częściej występował u osób przypisanych do grupy placebo niż idebenonu (OR=0,055; p=0,030).

Większość zdarzeń niepożądanych była łagodna lub umiarkowana w nasileniu. Jako poważne (severe) zostały zaklasyfikowane: jeden przypadek przerostu lewej komory serca (LHV), ból głowy (uznany za niezwiązany z leczeniem) oraz wynik testu wskazującego na nieprawidłową czynność wątroby (uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem idebenonem i prowadzące do wykluczenia pacjenta z badania).

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych raportowanych w EAP należały: biegunka w łagodnym nasileniu oraz ból głowy w nasileniu łagodnym do umiarkowanego.

Dostępne wyniki badania LEROS opublikowane przez EMA w ChPL Raxone wskazują na skuteczność idebenonu wśród pacjentów, u których rozpoczęto leczenie ≤ 1 roku po wystąpieniu pierwszych objawów po 12 miesiącach leczenia: u 42,3% pacjentów leczonych idebenonem odnotowano klinicznie istotną korzyść w porównaniu z 20,7% pacjentów z grupy kontrolnej (p=0,002). Korzystny efekt leczenia utrzymywał się po 24 miesiącach w porównaniu z grupą nieleczoną (p=0,0297). 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 (p=0,0087). Także wyniki analizy post-hoc z 2019 r. dla badania RHODOS (oceniającej skuteczność terapii idebenonem w subpopulacji pacjentów rozpoczynających leczenie w okresie >1 roku od wystąpienia objawów) wskazują na uzyskanie odpowiedzi na leczenie (CRR) u pacjentów off-chart w ocenie wyjściowej (których ostrość wzroku nie pozwalała na przeczytanie ani jednej litery na tablicy ETDRS), rozumianej jako poprawę w ostrości wzroku umożliwiającą przeczytanie 5 liter na tablicy ETDRS lub poprawa o 10 liter względem wartości wyjściowej: (p = 0,0596).

Również wyniki odnalezionych badań retrospektywnych wskazują w większości na skuteczność idebenonu w przywróceniu/poprawie ostrości wzroku.

Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia włączonych badań:

- Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pochodzą w większości z badań o niskiej wiarygodności bez grupy kontrolnej: spośród włączonych badań tylko jedno ma charakter randomizowanego badania klinicznego (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;
- Wszystkie włączone badania prowadzono na niskiej liczebnej próbie oraz z uwzględnieniem pacjentów z różnymi mutacjami i w różnym stopniu zaawansowania/trwania choroby: większość odnalezionych badań obejmowała pacjentów z trzema najczęściej występującymi mutacjami: m.11778G>A ND4, m.3460G>A ND1, m.14484T>C ND6 (w badaniu Pemp 2019 dodatkowo wystąpiła mutacja m13051G>A, a w badaniu Pemp 2021 dodatkowo m.13051G>A, m.13513G>A, m.14495A>G);
- Należy także zwrócić uwagę na potencjalne czynniki zakłócające, które mogą mieć wpływ na wyniki uzyskane w badaniach, takie jak: stosowanie różnych dawek idebenonu w badaniach lub stopniowe zwiększanie dawki leku, możliwość spontanicznej poprawy w zakresie przywrócenia ostrości wzroku zależnej od mutacji mitochondrialnej oraz potencjalny wpływ różnic pomiędzy pacjentami w ocenie/charakterystyce wyjściowej

(np. palenie papierosów, mutacja w genomie mitochondrialnym, czas trwania choroby). Biorąc po uwagę powyższe oraz możliwość przejściowego pogorszenia ostrości wzroku do nadir (najniższej ostrości wzroku będącej skutkiem choroby) w fazie ostrej choroby (w pierwszym roku od diagnozy) pomimo rozpoczęcia leczenia, a następnie osiągnięcia CRR oraz istotnej poprawy ostrości wzroku, niezależnie od oceny ostrości wzroku w nadir (Catarino 2020), interpretacja otrzymanych wyników u pacjentów podostrą/dynamiczną postacią choroby jest utrudniona. W publikacji Pemp 2019 podkreślono że z powodu postępującej utraty funkcji wzroku i osiągania nadir głównie w pierwszym roku LHON, odpowiedź na leczenie w porównaniu z wartościami wyjściowymi ostrości wzroku u pacjentów z ostrym stanem chorobowym mogą być mniej nasilona w pierwszych miesiącach leczenia i może nie być bezpośrednio porównywalna z efektami leczenia u pacjentów przewlekle chorych, u których nie przewiduje się dalszego pogorszenia ostrości wzroku. Poprawa ostrości widzenia u pacjentów z diagnozą LHON powyżej 5 lat obserwowana wkrótce po rozpoczęciu leczenia może nie stanowić przypadkowego spontanicznego powrotu do zdrowia.

- W niektórych badaniach część pacjentów dodatkowo przyjmowała m.in.: dostępne na rynku suplementy diety oraz niezarejestrowane leki (RHODOS), ryboflawinę, kwas askorbinowy; unoprostonem izopropylu (Mashima 2000), preparaty witaminowe (Zhao 220), które mogły mieć wpływ na skuteczność prowadzonego leczenia idebenonem.
- W badaniach stosowano różne definicje uzyskania odpowiedzi na leczenie, przykładowo w badaniu RHODOS była to poprawa o przynajmniej 0,2 logMAR w ostrości widzenia w porównaniu do baseline; w badaniu Mashima 2000 poprawa o przynajmniej 0,3 logMAR w ostrości widzenia w porównaniu do baseline.

Podsumowując, dostępne dane dostarczają więcej dowodów na skuteczność idebenonu w leczeniu pacjentów z LHON, zarówno w przypadku pacjentów rozpoczynających leczenie w okresie do roku od wystąpienia objawów, jak i w przewlekłej fazie choroby. Jednocześnie są to głównie badania retrospektywne, obejmujące niewielkie populacje pacjentów, często bez grupy kontrolnej. 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 ≤ 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.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Ministerstwo Zdrowia w piśmie znak PLD.46434.7413.2019.10.AB wskazało, że cena zakupu jednego opakowania leku o zawartości 180 tabletek powlekanych wynosi 20 942,00 zł. Jednocześnie w piśmie znak PLD.45340.800.2021.7.SG Ministerstwo Zdrowia wskazano, że szacunkowa cena brutto sprzedaży leku Raxone 150 mg x 180 tabl., zawierająca marżę hurtową, wynosi ok. 4 543,60 €. Przy uwzględnieniu średniego kursu euro z dnia 10.11.2022 r. ze strony Narodowego Banku Polskiego (1 € = 4,7146 PLN) CHB leku Raxone wyniosłaby ok. 21 421 PLN, a cena detaliczna wyniosłaby ok. 21 718 PLN. W ramach oszacowań przyjęto wyższą cenę detaliczną leku Raxone.

Brak jest dokładnych danych ilu obecnie pacjentów chorych na LHON w Polsce może potrzebować terapii lekiem Raxone. Liczebność populacji docelowej przyjęto za raportem Agencji nr OT.4211.24.2021, przygotowanym na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją leku Raxone we wskazaniu dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera, w ramach importu docelowego (30 osób).

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.

Jak wskazano również w raporcie Agencji nr OT.4211.24.2021 głównymi ograniczeniami powyższych oszacowań są niepewność w zakresie czasu trwania leczenia oraz niepewność co do liczby pacjentów, którzy będą stosować Raxone, jeśli będzie finansowany w ramach importu docelowego.

Prof. Marek Rękas, Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki, w opinii przesłanej na potrzeby przygotowania AWA nr OT.4351.21.2017 oraz raportu Agencji nr OT.4211.24.2021 dla leku Raxone wskazał, że liczba chorych na LHON w Polsce może wynosić ok. 2,8 tys. osób a rocznie może przybywać 160-200 nowych chorych. Zdaniem prof. Rękasa lek Raxone po objęciu go refundacją mógłby być stosowany u ok. 840 osób.

Natomiast w opinii prof. Wojciecha Lubińskiego, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie okulistyki, przesłanej na potrzeby przygotowania raportu Agencji nr OT.4211.24.2021, liczba chorych na LHON w Polsce może wynosić ok. 800 osób a rocznie może przybywać 20-30 nowych chorych. Zdaniem prof. Lubińskiego lek Raxone po objęciu go refundacją mógłby być stosowany u ok. 30 osób (u 3,7% chorych osób).

Przy wyborze najbardziej prawdopodobnej liczby pacjentów wymagających stosowania leku Raxone wzięto pod uwagę również oszacowania wnioskodawcy przedstawione w AWA nr OT.4351.21.2017, które były bliskie

oszacowaniom prof. Lubińskiego. Oszacowania prof. Rękaśa bazują na danych epidemiologicznych tym samym mogą bardziej przybliżyć maksymalną populację docelową dla leku Raxone. Należy zwrócić uwagę, że w rzeczywistości liczba osób, które będą stosowały lek Raxone może być ograniczana z uwagi na konieczność składania wniosków o import docelowy. Dodatkowo czynnikiem zawężającym populację docelową może być ograniczenie stosowania idebenonu do pacjentów, u których objawy LHON występują krócej niż rok, co jest zalecane przez wytyczne kliniczne (International Consensus Carelli 2017).

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Bhate 2022** Bhate M, et al., Clinical and Genetic Profile of Leber's Hereditary Optic Neuropathy in a Cohort of Patients From a Tertiary Eye Care Center. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2022 Sep-Oct;59(5):344-349. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35192383/>
- Carelli 2011** V. Carelli et al., Idebenone treatment in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain*, Volume 134, Issue 9, September 2011, Page e188. <https://academic.oup.com/brain/article/134/9/e188/414752>
- Catarino 2020** C. B. Catarino et al., Real-World Clinical Experience With Idebenone in the Treatment of Leber Hereditary Optic Neuropathy; *J Neuro-Ophthalmol* 2020; 40: 558-565; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7657145/>
- EMA 2013** Assessment report Raxone EMA/191284/2013 https://www.ema.europa.eu/en/documents/withdrawal-report/withdrawal-assessment-report-raxone_en.pdf
- EMA 2015** Assessment report Raxone EMA/480039/2015 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/raxone-epar-public-assessment-report_en.pdf
- EAP 2014** G. Metz et al., on behalf of the physicians participating in the Raxone® Expanded Access Program (EAP) Clinical Experience with Idebenone (Raxone®) in the Treatment of Patients with Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON). Poster konferencyjny. ARVO annual congress, 2014. {dane niepublikowane} <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2271886>
- Everdingen 2022** Everdingen J A.M, et al. Clinical outcomes of treatment with idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy in the Netherlands: A national cohort study. *Acta Ophthalmologica* 2022 Sep;100(6):700-706. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35394113/>
- Klopstock 2011** T. Klopstock, et al., A randomized placebo-controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain*. 2011 Sep;134:2677-2686; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3170530/>
- Klopstock 2019** T Klopstock, et al., Responder analysis of chronic Leber's hereditary optic neuropathy (LHON) patients to idebenone in a placebo controlled, randomized clinical trial (RHODOS). In Proceedings of the 14th EUNOS Congress, Neuro-Ophthalmology, Porto, Portugal, 16–19 June 2019; Volume 43 (Suppl. 1), p. 89. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/01658107.2019.1608780>
- LEROS** Santhera Pharmaceuticals Holding AG; Santhera Announces Phase 4 LEROS Trial with Raxone® Met Primary Endpoint in Patients with Leber's Hereditary Optic Neuropathy June 23, 2021; https://www.santhera.com/assets/files/press-releases/2021-06-23_LerosResults_e_final.pdf
EU Clinical Trials Register: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-004405-16>
Tomasso 2022, Klopstock 2022, Llòria 2022:
Abstracts of the European Neuro-Ophthalmological Society (EUNOS) 15th Meeting Birmingham, United Kingdom June 20-23, 2022. https://journals.lww.com/jneuro-ophthalmology/15th_European_Neuro_Ophthalmology_Society_Meeting
- Mashima 2000** Y. Mashima et al., Do idebenone and vitamin therapy shorten the time to achieve visual recovery in Leber hereditary optic neuropathy? *J Neuroophthalmol.* 2000;20:166-170. https://collections.lib.utah.edu/dl_files/ac/16/ac16adaee77c11424567cde3ff68b728d2bc9ea5.pdf
- Mashima 2017** Y. Mashima et al., Visual prognosis better in eyes with less severe reduction of visual acuity one year after onset of Leber hereditary optic neuropathy caused by the 11,778 mutation; *BMC Ophthalmology* (2017) 17:192; <https://bmcophthalmol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12886-017-0583-3>
- PAROS** NCT02771379 <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02771379>
- Pemp 2019** B. Pemp et al., Visual function in chronic Leber's hereditary optic neuropathy during idebenone treatment initiated 5 to 50 years after onset; *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2752 (2019) 257:2751–2757; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31482278/>
- Pemp 2021** B. Pemp et al., Changes in Visual Function and Correlations with Inner Retinal Structure in Acute and Chronic Leber's Hereditary Optic Neuropathy Patients after Treatment with Idebenone; *J. Clin. Med.* 2021, 10, 151. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7795141/>
- RHODOS-OFU** Klopstock, T et al. "Persistence of the treatment effect of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy." *Brain : a journal of neurology* vol. 136,Pt 2 (2013): e230. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3572931/>
- Stephenson 2022** Stephenson K A.J, The Natural History of Leber's Hereditary Optic Neuropathy in an Irish Population and Assessment for Prognostic Biomarkers. *Neuroophthalmology* 2022 Mar 2;46(3):159-170. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35574161/>
- You Wai Man 2021** P. Yu-Wai-Man et al., Natural history of patients with Leber hereditary optic neuropathy—results from the REALITY study; *Eye* (2021); <https://www.nature.com/articles/s41433-021-01535-9#Sec1>
- Zhao 2020** X. Zhao et al., Therapeutic Effects of Idebenone on Leber Hereditary Optic Neuropathy *Curr Eye Res* 2020 Oct;45 (10):1315-1323; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3211141/>

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AWMSG 2021	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) Final Appraisal Recommendation Advice No: 0521 –March 2021 Idebenone (Raxone®) 150 mg film-coated tablets https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/idebenone-raxone/ [dostęp: 08.11.2022 r.]
G-BA 2022	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) Beschluss Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII:Idebenon (Lebersche hereditäre Optikusneuropathie) – Neubewertung nach Fristablauf https://www.g-ba.de/beschluesse/5622/ [dostęp: 08.11.2022 r.]
HAS 2022	Haute Autorité de santé (HAS). TRANSPARENCY COMMITTEE SUMMARY 19 JANUARY 2022 idebenone RAXONE 150 mg film-coated tablets, Re-evaluation. https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2984145/fr/raxone-idebenone [dostęp: 08.11.2022 r.]
International Consensus NANOS Carelli 2017	Carelli V, et al. International Consensus Statement on the Clinical and Therapeutic Management of Leber Hereditary Optic Neuropathy. J Neuroophthalmol. 2017 Dec;37(4):371-381. doi: 10.1097/WNO.0000000000000570. PMID: 28991104. https://journals.lww.com/International_Consensus_Statement_on_the_Clinical.5.aspx [dostęp: 08.11.2022 r.]
MDPI Gruosso 2020	Gruosso F et al. Therapeutical Management and Drug Safety in Mitochondrial Diseases-Update 2020. J Clin Med 2020 Dec 29;10(1):94. doi: 10.3390/jcm10010094. https://www.mdpi.com/2077-0383/10/1/94 [dostęp: 08.11.2022 r.]
MMS 2017	Parikh S, Goldstein A, Karaa A, et al. Patient care standards for primary mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society, American College of Medical Genetics and Genomics, 27 July 2017. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098360021047663?via%3Dihub [dostęp: 08.11.2022 r.]
NCPE 2018	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) Idebenone (Raxone®): http://www.ncpe.ie/drugs/idebenone-raxone/ [dostęp: 08.11.2022 r.]
NICE 2019	Clinical Commissioning Policy: Idebenone for treating people over 12 years of age with Leber's Hereditary Optic Neuropathy. NHS England Reference: 200401P. Prepared by the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Commissioning Support Programme. 2019 https://www.england.nhs.uk/publication/idebenone-for-treating-people-over-12-years-of-age-with-lebers-hereditary-optic-neuropathy/ [dostęp: 08.11.2022 r.]
SMC 2017	Scottish Medicines Consortium (SMC), idebenone (Raxone®) 150mg film-coated tablets SMC No. (1226/17) https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/idebenone-raxone-fullsubmission-122617/ [dostęp: 08.11.2022 r.]
UpToDate 2022	Kang PB, Nordli DR, Firth HV, et al. Neuropathies associated with hereditary disorders. UpToDate, ostatnia aktualizacja tematu: 31 sierpnia 2022 r. https://www.uptodate.com/contents/neuropathies-associated-with-hereditary-disorders [dostęp: 08.11.2022 r.]
UpToDate 2020	O'Ferrall E, Shefner JM, Hahn S, et al. Mitochondrial myopathies: Treatment. UpToDate, ostatnia aktualizacja tematu: 11 grudnia 2020 r. https://www.uptodate.com/contents/mitochondrial-myopathies-treatment [dostęp: 08.11.2022 r.]
TLV 2016	Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket (TLV) BESLUT Raxone Filmdragerad ta- blett 150 mg 180 tabletter. https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2016-10-31-raxone [dostęp: 08.11.2022 r.]
ZN 2017	Zorginstituut Nederland (ZN) GVS-advies idebenon (Raxone®) bij verminderd gezichtsvermogen bij adolescente en volwassen patiënten met opticusneuropathie van Leber (LHON) https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2017/10/20/gvs-advies-idebenon-raxone [dostęp: 08.11.2022 r.]

Pozostałe publikacje

ChPL Raxone	Charakterystyka Produktu Leczniczego Raxone (aktualizacja: 27.10.2022 r.) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/raxone-epar-product-information_pl.pdf (dostęp: 15.11.2021 r.)
Raport OT.4351.21.2017	AOTMiT, Analiza weryfikacyjna dla leku Raxone https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/068/AWA/068_AWA%20_OT_4351_21_Raxone_2017.07.21.pdf (dostęp: 15.11.2022 r.)
Raport OT.4211.24.2021	AOTMiT, Raport ws. oceny zasadności wydawania zgody na refundację leku Raxone w ramach importu docelowego: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/101/RPT/101_RPT_OT.4211.24.2021_Raxone_14072021_BIP.pdf (dostęp: 15.11.2022 r.)

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 32. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 14.11.2022)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"Optic Atrophy, Hereditary, Leber" [MeSH]	1 168
2	Leber Hereditary Optic Neuropathy [Title/Abstract]	673
3	Leber's Hereditary Optic Neuropathy [Title/Abstract]	1 057
4	LHON [Title/Abstract]	1 185
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	2 076
6	idebenone [All Fields]	690
7	Raxone [All Fields]	691
8	#6 OR #7	691
9	#5 AND #8	116
10	#5 AND #8 Filters: in the last 1 year	19

Tabela 33. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Emabse (data ostatniego wyszukiwania: 14.11.2022)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp Leber Hereditary Optic Neuropathy/	3 497
2	Leber Hereditary Optic Neuropathy.ab,kw,ti.	1 806
3	Lebers hereditary optic neuropathy.ab,kw,ti.	2 782
4	LHON.ab,kw,ti.	3 164
5	1 OR 2 OR 3 OR 4	5 787
6	exp idebenone/	1 768
7	idebenone.ab,kw,ti.	1 796
8	Raxone.ab,kw,ti.	37
9	6 OR 7 OR 8	2 679
10	5 AND 9	488
11	limit 10 to yr="2021 -Current"	118

Tabela 34. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 14.11.2022)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Optic Atrophy, Hereditary, Leber] explode all trees	18
2	(Leber Hereditary Optic Neuropathy):ti,ab,kw	59
3	(Leber's Hereditary Optic Neuropathy):ti,ab,kw	59
4	(LHON):ti,ab,kw	55
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	63
6	idebenone:ti,ab,kw	175
7	Raxone:ti,ab,kw	9
8	#6 OR #7	175
9	#5 AND #8	20
10	#9 with Cochrane Library publication date from Jun 2021 to Nov 2022	0