



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 105/2022 z dnia 21 listopada 2022 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku
Raxone (idebenon) we wskazaniu: dziedziczna neuropatia
nerwów wzrokowych Lebera – kontynuacja leczenia,
w którym pacjent odniósł korzyść

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Raxone (idebenon) we wskazaniu: dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera – kontynuacja leczenia, w którym pacjent odniósł korzyść.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

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

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

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

Dowody naukowe

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

Wytyczne kliniczne wskazują, że terapia idebenonem powinna być rozpoczęta najszybciej jak to możliwe u pacjentów z objawami choroby występującymi krócej niż rok (International Consensus Carelli 2017). Wytyczne MDPI Gruosso 2020 dotyczące bezpieczeństwa terapii w chorobach mitochondrialnych rekomendują idebenon jako lek bezpieczny. Dodatkowo, że niedawno opublikowane długoterminowe wyniki badania LEROS, wymagane przez EMA w ramach szczególnego zobowiązania wynikającego z warunkowego dopuszczenia do obrotu produktu Raxone wskazują na skuteczność idebenonu wśród pacjentów, u których rozpoczęto leczenie ≤ 1 roku po wystąpieniu pierwszych objawów po 12 miesiącach leczenia, korzystny efekt leczenia utrzymywał się także po 24 miesiącach w porównaniu z grupą pacjentów z naturalnym przebiegiem choroby. Pozytywne wyniki zaobserwowano również po 12 miesiącach leczenia u pacjentów rozpoczynających leczenie idebenonem w czasie >1 rok od wystąpienia objawów, w porównaniu z populacją nieleczoną.

Problem ekonomiczny

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

Główne argumenty decyzji

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

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

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności wydawania zgód na refundację nr: OT.4211.31.2021 „Raxone (idebenon) we wskazaniu: dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera – kontynuacja leczenia, w którym pacjent odniósł korzyść”. Data ukończenia: 17.11.2022 r.