



Rekomendacja nr 31/2023

z dnia 29 marca 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Mnesis (idebenon) we wskazaniu: zanik nerwu wzrokowego typu 1 u pacjenta pediatrycznego (związany z mutacją w genie OPA1)

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Mnesis (idebenon) we wskazaniu: zanik nerwu wzrokowego typu 1 u pacjenta pediatrycznego (związany z mutacją w genie OPA1), na podstawie art. 39 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Uzasadnienie rekomendacji

Pod uwagę wzięto, że analizowane wskazanie nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych leku Mnesis (idebenon), który jest dopuszczony do obrotu na terytorium Włoch w procedurze zdecentralizowanej w leczeniu deficytów poznawczo-behawioralnych wynikających z patologii mózgu pochodzenia zarówno naczyniowego, jak i zwyrodnieniowego.

Ponadto, przeprowadzony przegląd systematyczny nie dostarczył dowodów, które potwierdzałyby skuteczność ocenianej technologii w analizowanej grupie pacjentów i uzasadniały wydawanie zgód na refundację dla leku Mnesis. Odnalezione badania dla idebenonu tj. Barboni 2013, Romagnoli 2020, charakteryzują się znacznymi ograniczeniami metodologicznymi, a także dotyczą ogólnej populacji pacjentów [wśród których pacjenci pediatryczni stanowili niewielką grupę (2/7; Barboni 2013) lub nie wskazano liczebności tej subpopulacji, która jest przedmiotem oceny (Romagnoli 2020)].

Przeprowadzono szacunkowe obliczenia wpływu na budżet zgodnie z którymi roczne stosowanie leku Mnesis u jednego pacjenta pediatrycznego to koszt ok. 9 770 PLN. Należy mieć jednak na uwadze, że obliczenia obarczone są znacznymi niepewnościami w zakresie wielkości populacji docelowej (brak danych), czasu trwania terapii (ekspert wskazał iż terapia jest przewlekła), a także dawkowania idebenonu w ocenianym wskazaniu (przyjęto w oparciu o dane literaturowe).

Dodatkowo podkreślenia wymaga, że nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych w ocenianym wskazaniu. Natomiast spośród dwóch odnalezionych wytycznych - PND5 2021;

AWMF 2021 - tylko w tych pierwszych wskazano, że istnieją badania sugerujące możliwą skuteczność idebenonu jednak podkreślono, że na ich podstawie nie można wyciągnąć wniosków, ze względu na ograniczenia metodologiczne.

Mając na względzie stanowisko Rady Przejrzystości, wytyczne kliniczne, a także wyniki przeprowadzonych analiz Prezes Agencji rekomenduje jak we wstępie.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Mnesis (idebenon) we wskazaniu: zanik nerwu wzrokowego typu 1 u pacjenta pediatrycznego (związany z mutacją w genie OPA1), na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2555, ze zm.).

Problem zdrowotny

Zanik nerwu wzrokowego typu 1, inaczej: autosomalny dominujący zanik nerwów wzrokowych (ang. autosomal dominant optic atrophy – ADOA) należy do grupy mitochondrialnych dziedzicznych neuropatii wzrokowych. Główną przyczyną ADOA są mutacje w genie OPA1 (wykrywane u ok. 60% pacjentów). Choroba ta ujawnia się klinicznie w I dekadzie życia jako obustronne, postępujące obniżenie ostrości wzroku. Obraz kliniczny jest trudny do różnicowania z innymi chorobami neurodegeneracyjnymi, dlatego bardzo ważna jest możliwość wykonania u tych pacjentów badań genetycznych identyfikujących molekularne podłoże choroby.

Zanik nerwu wzrokowego typu 1 jest chorobą ultraradką, według danych Orphanet rozpowszechnienie wynosi 1-9/100 000 osób.

Alternatywna technologia medyczna

W ocenie ekspertów klinicznych brak jest alternatywnych technologii medycznych do stosowania u pacjentów z zanikiem nerwu wzrokowego typu 1, a postępowanie ogranicza się do suplementacji ukierunkowanej na poprawę metabolizmu tlenowego mitochondriów, także eliminacji czynników o potencjalnie toksycznym wpływie na nerw wzrokowy (papierosy, alkohol). Odnalezione wytyczne kliniczne (PNDS 2021 i AWMF 2021), a także stanowiska ekspertów klinicznych wskazują na brak skutecznego leczenia w przedmiotowym wskazaniu.

W związku z powyższym należy uznać, że we wskazaniu zanik nerwu wzrokowego typu 1 (związany z mutacją w genie OPA1) brak jest alternatywnej aktywnej technologii medycznej.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Mnesis (idebenon; IDE), jest dopuszczony do obrotu na terytorium Włoch w procedurze zdecentralizowane. Zgodnie z odnalezioną dla tego produktu ulotką (tylko w języku włoskim) jest on wskazany w leczeniu deficytów poznawczo-behawioralnych wynikających z patologii mózgu pochodzenia zarówno naczyniowego jak i zwyrodnieniowego.

Wnioskowane wskazanie tj. zanik nerwu wzrokowego typu 1 u pacjenta pediatrycznego (związany z mutacją w genie OPA1) jest zatem wskazaniem pozarejestacyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 publikacje oceniające skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Mnesis stosowanego u pacjentów z zanikiem nerwu wzrokowego typu 1:

- Barboni 2013 – badanie prospektywne, otwarte, jednoramienne (opublikowane w formie listu do redakcji) dotyczące stosowania idebenonu u pacjentów z zanikiem nerwu wzrokowego typu 1. Ogólna liczba pacjentów N=7 (w tym pacjenci pediatryczni n=2). Okres obserwacji: 1 rok.
- Romagnoli 2020 - badanie obserwacyjne z historyczną grupą kontrolną, porównanie grupy pacjentów stosujących idebenon z grupą pacjentów nieleczonych. Ogólna liczba pacjentów N=87 (leczeni idebenonem N=50; nieleczeni idebenonem N=37; brak informacji o liczbie pacjentów pediatrycznych). Okres obserwacji pacjenci leczeni idebenonem: 1,9-6,2 lat, nieleczeni idebenonem: 1,4-5,5 roku

W fazie planowania jest badanie RCT II fazy, mające na celu porównanie skuteczności idebenonu względem placebo w leczeniu pacjentów z zanikiem nerwu wzrokowego typu 1 (badanie ACTRN12621000826842, rekrutacja do badania jeszcze nie została rozpoczęta).

Skuteczność kliniczna

Barboni 2013

W badaniu zaobserwowano średnią poprawę ostrości widzenia (mean visual acuity, VA) w obu oczach w momencie ostatniego follow-up w porównaniu do stanu wyjściowego. Średnia wartość VA w oku:

- prawym wzrosła z $0,22 \pm 0,16$ do $0,29 \pm 0,19$ w momencie pierwszego follow-up, a następnie do $0,31 \pm 0,21$ w momencie drugiego follow-up (ANOVA, $p=0,034$), różnica osiągnęła istotność statystyczną (IS) ($p < 0,05$) jedynie w przypadku drugiego follow-up.
- lewym wzrosła z $0,23 \pm 0,19$ do $0,28 \pm 0,21$ w momencie pierwszego follow-up i utrzymała się na poziomie $0,28 \pm 0,21$ w momencie drugiego follow-up (ANOVA, $P = 0,014$), różnica osiągnęła IS ($p < 0,05$).

Ponadto 5 z 7 pacjentów (średnia wieku: 23 ± 15 lat) zgłosiło subiektywne odczucia poprawy funkcji wzrokowej.

Zdaniem autorów publikacji w badaniu po zastosowaniu idebenonu u pacjentów z autosomalnym dominującym zanikiem nerwów wzrokowych z mutacją w genie OPA1 wykazano pewną poprawę funkcji wzrokowych (nastąpiła po co najmniej 6 miesiącach stosowania idebenonu i w 2 przypadkach umocniła się po roku terapii).

Romagnoli 2020

U pacjentów przyjmujących idebenon odnotowano większy skumulowany odsetek pacjentów ze stabilizacją/powrotem ostrości wzroku w porównaniu do wartości wyjściowych (92%, n=46) niż u pacjentów nieleczonych (75%, n=28), p=0,03 (Chi-square test).

Wykazano IS związek między przyjmowaniem przez pacjentów idebenonu a stabilizacją/powrotem ostrości wzroku (p<0,05, model regresji jednokrotnej). W publikacji nie odniesiono się do bezpieczeństwa stosowania idebenonu. Według autorów publikacji w badaniu wykazano, że zastosowanie idebenonu u pacjentów z autosomalnym dominującym zanikiem nerwów wzrokowych z mutacją w genie OPA1 było związane ze stabilizacją/poprawą ostrości wzroku.

Ograniczenia analizy

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest niska jakość metodologiczna odnalezionych dowodów naukowych, a także fakt, iż dotyczą ogólnej populacji pacjentów, wśród których pacjenci pediatryczni stanowili niewielką grupę (2/7; Barboni 2013) lub nie określono ich liczby (Romagnoli 2020). Ponadto, należy zwrócić uwagę na zróżnicowane dawkowanie idebenonu w obu badaniach, w tym brak szczegółowych informacji na temat dawkowania u wszystkich włączonych pacjentów pediatrycznych oraz na różny czas trwania obserwacji.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 175 926 zł (3 x 58 642 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Zgodnie z danymi zawartymi na stronie internetowej <https://www.pharmercure.com>, wskazanej w zleceniu przez Ministerstwo Zdrowia cena produktu leczniczego Mnesis (idebenon; tabl. powlekanie 45 mg; 30 tabl.) wynosi 53,50 €, po przeliczeniu wg średniego kursu euro NBP z dn. 16.03.2023 r., będzie to kwota 251,80 PLN. Jest to szacunkowa cena brutto sprzedaży leku do apteki. Dla produktu leczniczego Mnesis nie wydano dotychczas zgody na refundację w ocenianym wskazaniu.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Na podstawie danych udostępnionych przez MZ oraz zapisów ustawy o refundacji określono koszt, jaki ponosiłby płatnik publiczny za finansowanie produktu Mnesis w procedurze importu docelowego dla pacjentów pediatrycznych z zanikiem nerwu wzrokowego typu 1 (związany z mutacją w genie OPA1). Przyjęte założenia do analizy:

- dawkowanie i zawartości opakowania: opakowanie zawiera 30 tabletek, 1 opakowanie na 10 dni terapii (dawka minimalna, tj. 135 mg dziennie, co daje 3 tabletki dziennie);
- czas terapii: 1 rok (ze względu na niepewność co do czasu trwania terapii i wskazanie przez ekspertów, że jest to terapia przewlekła);
- cena leku: zaczerpnięta ze strony internetowej wskazanej w zleceniu MZ przeliczona wg aktualnego kursu NBP.

Po uwzględnieniu ww. założeń koszt dla płatnika publicznego rocznego stosowania leku Mnesis u jednego pacjenta pediatrycznego to ok. 9 770 PLN.

Ograniczenia analizy

Ograniczeniem analizy wpływu finansowania przedmiotowej technologii na wydatki płatnika publicznego jest przede wszystkim niepewność w zakresie wielkości populacji docelowej (brak danych w tym zakresie), co do czasu trwania tej terapii, a także niepewność dotycząca dawkowania idebenonu w ocenianym

wskazaniu (lek nie jest zarejestrowany w tym wskazaniu, a dawkowanie przyjęto w oparciu o dane literaturowe). Podkreślenia wymaga, iż przy większym dawkowaniu, tj. 270 mg/dzień, koszty dla płatnika wzrosną dwukrotnie.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono dwa dokumenty wytycznych praktyki klinicznej: francuskie zalecenia Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS 2021; dedykowane autosomalnemu dominującemu zanikowi nerwu wzrokowego (OPA1)) oraz niemieckie wytyczne Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (ang. German Association of Scientific Medical Societies; AWMF 2021; dedykowane dziedzicznym chorobom siatkówki, błony naczyniowej i drogi wzrokowej, w tym autosomalnego dominującego zaniku nerwu wzrokowego).

Jedynie wytyczne PNDS 2021 wskazują, że istnieją badania sugerujące możliwą skuteczność idebenonu (Barboni 2013, Romagnoli 2020), jednak podkreślają także, iż na ich podstawie nie można wyciągnąć wniosków, ze względu na ograniczenia metodologiczne. AWMF 2021 zaleca terapię idebenonem, ale w innym wskazaniu niż ocenianie - w dziedzicznej neuropatii nerwu wzrokowego Lebera (LHON).

Ponadto wytyczne dla ocenianej jednostki chorobowej:

- wskazują, że brak jest aktywnej opcji terapeutycznej (PNDS 2021; AWMF 2021);
- zalecają stosowanie diety, zaznaczając, że dotyczy to chorób, na które dieta ma korzystny wpływ, w razie potrzeby rehabilitację wzrokową, a gdy zajdzie konieczność – trening dla niewidomych (AWMF 2021);
- wskazują na brak skuteczności suplementacji przeciwutleniaczami, a terapia genowa jest w fazie badań przedklinicznych (PNDS 2021).

Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.64.2023.7.AD), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Mnesis, idebenon, tabletki 45 mg, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2555, ze zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 31/2023 z dnia 20 marca 2023 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Mnesis (idebenon) we wskazaniu: zanik nerwu wzrokowego typu 1 u pacjenta pediatrycznego (związany z mutacją w genie OPA1).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 31/2023 z dnia 20 marca 2023 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Mnesis (idebenon) we wskazaniu: zanik nerwu wzrokowego typu 1 u pacjenta pediatrycznego (związany z mutacją w genie OPA1);
2. Raport nr OT.4211.2.2023 „Mnesis (idebenon) we wskazaniu: zanik nerwu wzrokowego typu 1 u pacjenta pediatrycznego (związany z mutacją w genie OPA1) Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację”, data ukończenia 17 marca 2023 r.