



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

Nr: OT.4211.2.2023

Data ukończenia: 17 marca 2023 r.

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 przedsiębiorcy – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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: dane osobowe.

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.

Wykaz skrótów

AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (ang. German Association of Scientific Medical Societies)
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
logMAR	logarytm z minimalnego kąta rozdzielczości
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PO	poziom odpłatności
SD	odchylenie standardowe
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
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
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. 2555, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561 z późn. zm.)
VA	ostrość wzroku
WHO	World Health Organization
WLF	wysokość limitu finansowania

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe Informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
3. Problem zdrowotny	7
3.1. Problem zdrowotny.....	7
3.2. Liczebność populacji	8
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	9
4.1. Technologia oceniana – opis	9
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	10
5. Opinie ekspertów klinicznych	11
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	13
7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	15
8. Alternatywne technologie medyczne	16
9. Wskazanie dowodów naukowych	17
9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	17
9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	18
9.2.1. Wynik przeglądu systematycznego	18
9.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	19
9.3. Ograniczenia badań i analizy	19
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 20	20
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	20
10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	20
11. Kluczowe informacje i wnioski	22
12. Źródła	25
Autosomal dominant optic atrophy, classic form, https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=13690	25
13. Załączniki.....	26
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji	26

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR)	30.01.2023
i znak pisma zlecającego	PLD.45340.64.2023.7.AD

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Mnesis, idebenon, tabletki 45 mg, podmiot odpowiedzialny Takeda, sprowadzany z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r. poz. 2301)

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. z 2022 r. poz. 2555, 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

Analizowane technologie medyczne:

- Mnesis (idebenon)
-

Do finansowania we wskazaniu:

- zanik nerwu wzrokowego typu 1 u pacjenta pediatrycznego (związany z mutacją w genie OPA1).
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 30.01.2023 r., znak PLD.45340.64.2023.7.AD (data wpływu do AOTMiT: 31.01.2023 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. z 2022 r. poz. 2555, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego:

- Mnesis (idebenon), tabletki 45 mg

we wskazaniu: zanik nerwu wzrokowego typu 1 u pacjenta pediatrycznego (związany z mutacją w genie OPA1).

Produkt leczniczy Mnesis (idebenon), tabletki 45 mg, 30 tabletek, jest dopuszczony do obrotu na terytorium Włoch w procedurze zdecentralizowanej¹. Zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia ma zostać sprowadzony z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2022 r. poz. 2301).

Wnioskowane wskazanie jest wskazaniem pozarejestacyjnym (rozdz. 4.1).

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/idebenone-list-nationally-authorized-medicinal-products-psusa/00001721/202009_en.pdf

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Kod ICD-10:

H47.2 Zanik nerwu wzrokowego

Definicja

Synonimy: zanik nerwu wzrokowego typu 1, autosomalny dominujący zanik nerwu wzrokowego, typ Kjera; zanik nerwu wzrokowego Kjera;

Autosomalny dominujący zanik nerwów wzrokowych (ang. autosomal dominant optic atrophy – ADOA) należy do grupy mitochondrialnych dziedzicznych neuropatii wzrokowych.

Etiologia i patogenezą

Główną przyczyną tej choroby są mutacje w genie OPA1, które wykrywa się u ok. 60% pacjentów. Kodowane przez genom jądrowy białko OPA1 jest transportowane do mitochondriów, tam spełnia swoją rolę. Zaburzenia funkcji mitochondriów manifestują się zwykle w tkankach o wysokim zapotrzebowaniu energetycznym, takich jak ośrodkowy i obwodowy układ nerwowy, narządy wzroku i słuchu, układ mięśniowy i mięsień sercowy.

Rozpoznanie choroby

ADOA ujawnia się klinicznie w I dekadzie życia jako podstępne, 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.

U pacjentów z ADOA zaleca się wykonywanie badania optycznej koherentnej tomografii komputerowej (ang. optical coherence tomography – OCT) z pomiarem grubości włókien nerwowych siatkówki (ang. retinal nerve fiber layer – RNFL) i ocenę wielkości tarczy n. II. U pacjentów z ADOA wyniki badania wzrokowych potencjałów wywołanych wzorcem (ang. pattern visually evoked potentials – PVEP) są nieprawidłowe. Pacjenci z ADOA mają zaburzenia widzenia barw, które początkowo dotyczą osi niebiesko–żółtej (tritanopia), później przechodzą w zaburzenia widzenia w osi czerwono–zielonej, ale opisywana jest również niespecyficzna dyschromatopsja.

Obraz kliniczny, powikłania i rokowanie

Szczegółowe badanie pacjentów z mutacjami w genie OPA1 pokazało, że ok. 20% z nich prezentuje objawy choroby wieloukładowej, która może obejmować niedosłuch, postępującą zewnętrzną oftalmoplegię, ataksję, miopatię, obwodową neuropatię, spastyczne porażenie kończyn i chorobę przypominającą stwardnienie rozsiane.

ADOA dziedziczy się jako cecha autosomalna dominująca i do wystąpienia objawów choroby wystarczy mutacja w jednym z dwóch alleli genu OPA1. Ryzyko przekazania mutacji potomstwu, niezależnie od jego płci, wynosi 50%.

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Zanik nerwu wzrokowego typu 1 jest chorobą dziedziczną w sposób autosomalnie dominujący. Jest chorobą ultraradką, według danych Orphanet rozpowszechnienie wynosi 1-9 / 100 000 osób.

W angielskim badaniu epidemiologicznym Yu-Wai-Man 2010 oszacowano częstość występowania ADOA na 1:35 000, natomiast w niektórych populacjach choroba występuje z jeszcze większą częstością (np. w populacji duńskiej 1:12 000).

Aktualne postępowanie medyczne

Chociaż na razie nie ma skutecznego leczenia zaburzeń wywołanych mutacją w genie OPA1, to stopień nasilenia niektórych z nich można zmniejszyć po wdrożeniu odpowiedniego postępowania, tj. fizykoterapii w przypadku zajęcia neuronów ruchowych albo implantów ślimakowych, które są skuteczne w przypadku niedosłuchu wywołanego dysfunkcją mitochondriów.

Źródło: Orpha.net, Otdak 2014, Merritt Neurologia 2016

3.2. Liczebność populacji

Według informacji otrzymanych od Ministerstwa Zdrowia dla przedmiotowego wskazania został złożony 1 wniosek na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Mnesis.

Według stanowiska prof. Anny Machalińskiej obecna liczba chorych z zanikiem nerwu wzrokowego typu 1 (związanym z mutacją w genie OPA1) wynosi ogółem 1000 osób. Prof. Wojciech Lubiński nie oszacował liczby chorych w Polsce. Ekspertsi wskazali, że brak jest danych na temat tego, jaką liczbę stanowią osoby poniżej 18 r.ż.

Tabela 1. Liczebność populacji wg stanowisk eksperckich

Pytanie		Prof. dr hab. n. med. Anna Machalińska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki	Prof. dr hab. n. med. Wojciech Lubiński Kierownik II Kliniki Okulistyki SPSK Nr 2 PUM w Szczecinie
Pacjenci z zanikiem nerwu wzrokowego typu 1 (związanym z mutacją w genie OPA1)	ogółem	1000 <i>Według statystyk światowych choroba występuje z częstością 1 na 30 tys. osób</i>	<i>[choroba występuje z częstością] od 1:12 tys. do 1:50 tys. osób</i>
	< 18 r.ż.	<i>brak danych</i>	<i>nieznana</i>
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją w ramach importu docelowego		<i>brak danych</i>	<i>nieznany</i>

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Technologia oceniana – opis

Status rejestracyjny i refundacyjny

Produkt leczniczy Mnesis sprowadzany jest z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r. poz. 2301, z późn. zm.). Dotychczas nie wydano zgody na refundację wnioskowanej technologii w Polsce. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje.

Tabela 2. Informacje dotyczące produktu leczniczego Mnesis

Nazwa produktu	Mnesis
Zawartość opakowania	30 tabletek po 45 mg
Skład jakościowy i ilościowy	Substancja czynna: idebenon Substancje pomocnicze: laktoza jednowodna, karmeloza wapniowa, żelowana skrobia kukurydziana, stearynian magnezu, sacharoza, dwutlenek tytanu, talk, guma arabska, węglan magnezu, poli (octan winylu).
Postać farmaceutyczna	Tabletki powlekane
Wskazania	Leczenie deficytów poznawczo-behawioralnych wynikających z patologii mózgu pochodzenia zarówno naczyniowego jak i zwyrodnieniowego
Dawkowanie	Zalecana dawka to 90 mg/dobę (1 tabletkę 45 mg dwa razy na dobę). Zaleca się przyjmowanie leku bezpośrednio po posiłku.
Podmiot odpowiedzialny	TAKEDA ITALIA Sp. A
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Lek dodatkowo monitorowany	Brak informacji
Inne informacje	Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną i sacharozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktozy, dziedziczną nietolerancją fruktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Źródło: <https://www.pharmercure.com/farmaci/farmaco/altri/Mnesis-30cpr-riv-45mg/027586015>
https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000348_027586_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113 (dostęp 16.03.2023)

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkt leczniczy Mnesis nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji w ocenianym wskazaniu.

5. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie dwóch ekspertów klinicznych dotyczące ocenianej interwencji. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych

Tabela 4. Stanowiska ekspertów klinicznych

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Anna Machalińska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki	Prof. dr hab. n. med. Wojciech Lubiński Kierownik II Kliniki Okulistyki SPSK Nr 2 PUM w Szczecinie
Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe	Minimalna różnica odczuwalna przez chorego – 5 liter na tablicy ETDRS Istotny klinicznie punkt końcowy – poprawa lub stabilizacja ostrości wzroku	Minimalna różnica odczuwalna przez chorego – stabilizacja ostrości wzroku lub nieznaczna poprawa Istotny klinicznie punkt końcowy – po 7 miesiącach leczenia w dawce 675 mg/dz. – stabilizacja ostrości wzroku
Technologie opcjonalne, aktualnie stosowane we wnioskowanym wskazaniu oraz odsetek pacjentów je stosujących.	Aktualnie stosowane postępowanie w zaniku nerwu wzrokowego Kjera to suplementacja ukierunkowana na poprawę metabolizmu tlenowego mitochondriów w oparciu o koenzym Q, citokline, kompleks witamin B (neurovit), a także eliminacja czynników o potencjalnie toksycznym wpływie na nerw wzrokowy (papierosy, alkohol).	Ekspert wskazał brak aktualnie stosowanych technologii medycznych.
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych?	Brak jest dostępnych leków o udokumentowanej skuteczności i bezpieczeństwie w wymienionym wskazaniu.	1. Suplementacja witamin (E, C, cysteina, L-karnityna, kreatyna) – ukończona - nieskuteczna. 2. Analogi ubiquinonu a) Coenzym Q- nieskuteczny b) Idebenone („off label”) – skuteczność wymaga klinicznego potwierdzenia 3. Terapia genowa – pozytywne wyniki w badaniach przedklinicznych
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	W chwili obecnej kluczowe jest zwiększenie nakładów na diagnostykę schorzeń związanych z zanikiem nerwu wzrokowego u pacjenta pediatrycznego. Aktualnie diagnostyka jest limitowana kwotowo- badaniem umożliwiającym postawienie diagnozy jest sekwencjonowanie NGS, którego cena wykracza poza ten ryczałt.	Długoterminowe badania potwierdzające skuteczność idebenonu w zaniku nerwu ILOPA1.
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją produktu Mnesis (idebenon), tabletki 45 mg, w ramach importu docelowego w omawianym wskazaniu?	Z uwagi na brak wskazań rejestracyjnych lub pochodzących z piśmiennictwa naukowego danych EBM (ang. evidence based medicine) oraz konieczność stosowania leku poza wskazaniami zarówno pod względem wskazań, wieku, jaki i dawkowania, refundacja w ramach importu docelowego leku Mnesis 45 mg nie znajduje uzasadnienia.	Ekspert wskazał, iż nie widzi ryzyka nadużyć.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Idebenone posiada wskazania rejestracyjne (zatwierdzone przez Europejską Agencję Leków dla preparatu Raxone 150 mg firmy Santhera) jedynie w zaniku nerwów wzrokowych typu Lebera (LHON), powodowanym dysfunkcją fosforylacji oksydacyjnej mitochondriów.	Nie są mi znane.

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Anna Machalińska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki	Prof. dr hab. n. med. Wojciech Lubiński Kierownik II Kliniki Okulistyki SPSK Nr 2 PUM w Szczecinie
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Brak danych.</i>	<i>Nie są mi znane.</i>
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	<i>Brak danych, potwierdzonych w szeroko zakrojonych badaniach klinicznych, co do skuteczności działania leku w typie dominującym zaniku nerwów wzrokowych powodowanym mutacją genu OPA1, którego produkt uczestniczy w podziale i fuzji mitochondriów.</i>	1. Duże koszty, gdyż lek powinien być stosowany w sposób ciągły 2. Brak ustalonej dawki leku.
W jakim miejscu schematu terapeutycznego leczenia zaniku nerwu wzrokowego typu 1 u pacjenta pediatrycznego (związanego z mutacją w genie OPA1) znajduje się oceniana technologia w warunkach polskich (linia leczenia, terapie wcześniej stosowane, ewentualne zawężenie wskazania lub zawężenie populacji w inny sposób), biorąc pod uwagę jej ograniczony dostęp, tj. konieczność sprowadzania w ramach importu docelowego?	<i>Brak danych.</i>	<i>Terapie wcześniej stosowane.</i>
Jakie jest dawkowanie i średni czas stosowania ocenianej technologii we wskazaniu: zanik nerwu wzrokowego typu 1 u pacjenta pediatrycznego (związany z mutacją w genie OPA1)?	<i>Zarejestrowany w Unii Europejskiej preparat Raxone jest stosowany w zalecanej dawce 3 x dziennie 300 mg (900 mg na dobę) w zaniku nerwów wzrokowych typu Lebera (LHON). W badaniu przeprowadzonym we Włoszech na grupie 50 pacjentów z zanikiem Kjera (średni wiek 30 lat) idebenon był stosowany w dawce 135-675 mg/dz, którą stopniowo zwiększano indywidualnie w oparciu o szczegółową analizę potencjalnych działań niepożądanych (PMID: 32243103)</i>	<i>Od 135 do 675 mg/dziennie, opisywane w literaturze, czas stosowania przynajmniej 7 miesięcy, czas obserwacji średnio 4 lata.</i>

W odniesieniu do pytania dotyczącego wskazania dowodów naukowych prof. Anna Michalińska wskazała, iż *istnieją pojedyncze doniesienia dotyczące stosowania idebenone w przebiegu zaniku nerwów wzrokowych powodowanego mutacją genu OPA1 (np.: Ramagnoli M. i wsp., 2020; PMID 32243103), które sugerują możliwy efekt terapeutyczny, jednak bez uzyskania istotnych statystycznie różnic przy porównaniu grupy leczonej i nieleczonej.*

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianych wskazaniach w dniu 13.03.2023 r.. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov);
- Turning Research into Practice – TRIP (<https://www.tripdatabase.com/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>);
- National Health and Medical Research Council (<https://nhmrc.gov.au/>);
- New Zealand Guidelines Group (<https://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group>);

strony towarzystw naukowych związanych z chorobami mitochondrialnymi

- Mitochondrial Medicine Society (MMS), <http://www.mitosoc.org/>
- United Mitochondrial Disease Foundation (UMDF), <https://www.umdf.org/>

Przeprowadzono również wyszukiwanie niesystematyczne przy wykorzystaniu wyszukiwarki internetowej. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych w ciągu ostatnich 5 lat.

Odnaleziono dwie wytyczne praktyki klinicznej: francuskie zalecenia PNDS 2021 oraz niemieckie wytyczne AWMF 2021.

Według wytycznych PNDS 2021 dedykowanych autosomalnemu dominującemu zanikowi nerwu wzrokowego (OPA1), aktualnie brak jest skutecznego leczenia poprawiającego ostrość wzroku. Istnieją badania sugerujące możliwą skuteczność idebenonu (Barboni 2013, Romagnoli 2020), jednak na ich podstawie nie można wyciągnąć wniosków, ze względu na ograniczenia metodologiczne. Nie wykazano skuteczności suplementacji przeciwutleniaczami u ludzi, a terapia genowa jest w fazie badań przedklinicznych.

Wytyczne AWMF 2021, dotyczące dziedzicznych chorób siatkówki, błony naczyniowej i drogi wzrokowej, w tym autosomalnego dominującego zaniku nerwu wzrokowego, również nie wskazują aktywnej opcji terapeutycznej dla ocenianej jednostki chorobowej. Generalnie w przypadku dziedzicznych chorób drogi wzrokowej wytyczne zalecają stosowanie diety, zaznaczając, że dotyczy to chorób, na które dieta ma korzystny wpływ, zaprzestanie spożycia alkoholu, w razie potrzeby rehabilitację wzrokową, a gdy zajdzie konieczność – trening dla niewidomych. Terapia idebenonem jest zalecana przez wytyczne w innym wskazaniu niż ocenianie - w dziedzicznej neuropatii nerwu wzrokowego Lebera (LHON).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd postępowania w ocenianym wskazaniu wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PNDS 2021 (Francja)</p>	<p><u>Krajowy protokół diagnostyki i opieki (PNDS) – autosomalny dominujący zanik nerwu wzrokowego (OPA1)</u> Aktualnie brak jest skutecznego leczenia poprawiającego ostrość wzroku. Idebenon: Koenzym Q10 i jego syntetyczne analogi (idebenon) są stosowane w niektórych chorobach pochodzenia mitochondrialnego, w tym w neuropatii nerwu wzrokowego Lebera. Dwa badania przeprowadzone przez ten sam zespół sugerują możliwą skuteczność idebenonu także w autosomalnym dominującym zaniku nerwu wzrokowego, ale nie można wyciągnąć wniosków ze względu na ich metodologię. Pierwsze to badanie bez grupy kontrolnej (Barboni 2013), a drugie z grupą kontrolną jest kohortą historyczną (Romagnoli 2020). Antyoksydanty (witamina C, E, B2, B3, B12, kwas foliowy, kwas liponowy): Brak badań, które wykazałyby skuteczność suplementacji przeciwutleniaczami u ludzi. Terapia genowa: W tej chwili brak jest terapii genowej, jednak trwają badania przedkliniczne.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>BVA 2021 (Niemcy)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące dziedzicznych chorób siatkówki, błony naczyniowej i drogi wzrokowej</u></p> <p>Do chorób dróg wzrokowych należą zaburzenia nerwu wzrokowego (np. dziedziczna neuropatia nerwu wzrokowego Lebera, autosomalny dominujący zanik nerwu wzrokowego).</p> <p>Podejrzanie tych chorób może powstać po stwierdzeniu m.in. obniżenia ostrości wzroku o niejasnej przyczynie lub budzących wątpliwości zmian morfologicznych w tarczy nerwu wzrokowego. Choroby te mogą mieć znacząco negatywny wpływ na życie zawodowe i prywatne.</p> <p><u>Leczenie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - terapia idebenonem w dziedzicznej neuropatii nerwu wzrokowego Lebera (LHON) - stosowanie diety (dotyczy chorób, na które ma ona korzystny wpływ) - zaprzestanie spożycia alkoholu i palenia tytoniu (zwłaszcza w przypadku dziedzicznej neuropatii nerwu wzrokowego Lebera) - w razie potrzeby rehabilitacja wzrokowa - gdy zajdzie konieczność – trening dla niewidomych

AWMF – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (German Association of Scientific Medical Societies); PNDS - Protocole National de Diagnostic et de Soins

7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Mnesis (idebenon) we wskazaniu zanik nerwu wzrokowego typu 1 u pacjenta pediatrycznego (związany z mutacją w genie OPA1), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 13.03.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Mnesis, idebenone. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania wnioskowanego produktu leczniczego w ocenianym wskazaniu.

8. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie ze stanowiskami ekspertów klinicznych brak jest alternatywnych technologii medycznych do stosowania u pacjentów z zanikiem nerwu wzrokowego typu 1. Aktualnie stosowane postępowanie ogranicza się do suplementacji ukierunkowanej na poprawę metabolizmu tlenowego mitochondriów, także eliminacja czynników o potencjalnie toksycznym wpływie na nerw wzrokowy (papierosy, alkohol).

Według wytycznych PNDS 2021 dedykowanych autosomalnemu dominującemu zanikowi nerwu wzrokowego (OPA1), aktualnie brak jest skutecznego leczenia poprawiającego ostrość wzroku.

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.

9. Wskazanie dowodów naukowych

9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianej substancji czynnej przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 13.03.2022 r. Zastosowane w bazach strategie 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. Wyników wyszukiwania nie ograniczono natomiast względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwie osoby.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 4. Kryteria włączenia badań do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Pacjenci pediatryczni z zanikiem nerwu wzrokowego typu 1 (związanym z mutacją w genie OPA1).	-
Interwencja	Mnesis (idebenon)	-
Komparator	Nie ograniczono	-
Punkty końcowe	Nie określano	-
Typ badań	Przeglądy systematyczne, meta-analizy, rekomendacje, badania RCT, badania nRCT, badania obserwacyjne	-
Inne	Przeglądy opublikowane w języku angielskim lub polskim	Badania opublikowane w języku innym niż angielski lub polski.

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

- Barboni 2013 – pilotażowe badanie otwarte dotyczące stosowania idebenonu u pacjentów z zanikiem nerwu wzrokowego typu 1;
- Romagnoli 2020 - badanie obserwacyjne z historyczną grupą kontrolną, porównanie grupy pacjentów stosujących idebenon z grupą pacjentów nieleczonych.

Ponadto odnaleziono informacje o planowanym badaniu RCT II fazy, mającym 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)².

Skróconą charakterystykę badań przedstawiono w poniższej tabeli.

² <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12621000826842>

Tabela 5. Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Metodyka	Populacja	Główne punkty końcowe
Barboni 2013	Badanie prospektywne, otwarte, jednoramienne (opublikowane w formie listu do redakcji); <u>Okres obserwacji:</u> co najmniej 1 rok; <u>Interwencja:</u> idebenon (Mnesis), tabletki 45 mg, dawkowanie: 270-1000 mg/dzień (u dzieci 270 mg/dzień); Pacjent z dawkowaniem 1000 mg/dzień otrzymywał Idebenone Smart Powders, tabletki 500 mg	<u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci z autosomalnym dominującym zanikiem nerwów wzrokowych z mutacją w genie OPA1. <u>Kryteria wykluczenia:</u> Brak informacji <u>Liczba pacjentów</u> N=7 (w tym pacjenci pediatryczni N=2) Wiek: 10-47 lat (w tym dwoje pacjentów pediatrycznych w wieku 10 lat i 12 lat)	Zmiana w ostrości wzroku (VA, visual acuity) w każdym oku w porównaniu do wartości wyjściowych – po okresie leczenia wynoszącym 7,1 ($\pm 1,1$) miesiąca i 16,4 ($\pm 4,3$) miesiąca
Romagnoli 2020	Badanie obserwacyjne z historyczną grupą kontrolną, obejmujące pacjentów leczonych idebenonem dłużej niż 7 miesięcy pomiędzy kwietniem 2007 roku a kwietniem 2017 roku; <u>Okres obserwacji:</u> Pacjenci leczeni idebenonem: 1,9-6,2 lat Pacjenci nieleczeni idebenonem: 1,4-5,5 roku <u>Interwencja:</u> idebenon (Mnesis), tabletki 45 mg, dawkowanie: 135-675 mg/dzień (dawka 135 mg/dzień stosowana tylko u jednego pacjenta - u pacjenta pediatrycznego; brak informacji o dawkowaniu u pozostałych pacjentów pediatrycznych)	<u>Kryteria włączenia:</u> - autosomalny dominujący zanik nerwów wzrokowych z mutacją w genie OPA1 (OPA1-DOA), zdiagnozowany pod względem klinicznym i molekularnym; - wyjściowa ostrość wzroku pozwalająca na policzenie palców; - czas leczenia idebenonem dłuższy niż 7 m-cy <u>Kryteria wykluczenia:</u> Brak informacji <u>Liczba pacjentów</u> Pacjenci leczeni idebenonem N=50 Pacjenci nieleczeni idebenonem N=37 <u>Wiek</u> Pacjenci leczeni idebenonem: 14,4-46,1 lat Pacjenci nieleczeni idebenonem: 14,6-43,2 lat (brak informacji o liczbie pacjentów pediatrycznych)	Najlepsza skorygowana zmiana w ostrości wzroku (best-corrected-visual acuity change) w porównaniu do wartości wyjściowych – stabilizacja/powrót ostrości wzroku.

9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

9.2.1. Wynik przeglądu systematycznego

Barboni 2013

Badanie otwarte dotyczące stosowanie idebenonu u pacjentów (N=7) z autosomalnym dominującym zanikiem nerwów wzrokowych z mutacją w genie OPA1. W badaniu zaobserwowano średnią poprawę ostrości widzenia (mean visual acuity, VA) w obu oczach w momencie ostatniego follow-up w porównaniu do stanu wyjściowego. W oku prawym średnia wartość VA 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 ($p < 0,05$) jedynie w przypadku drugiego follow-up. W oku lewym średnia wartość VA 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 istotność statystyczną ($p < 0,05$).

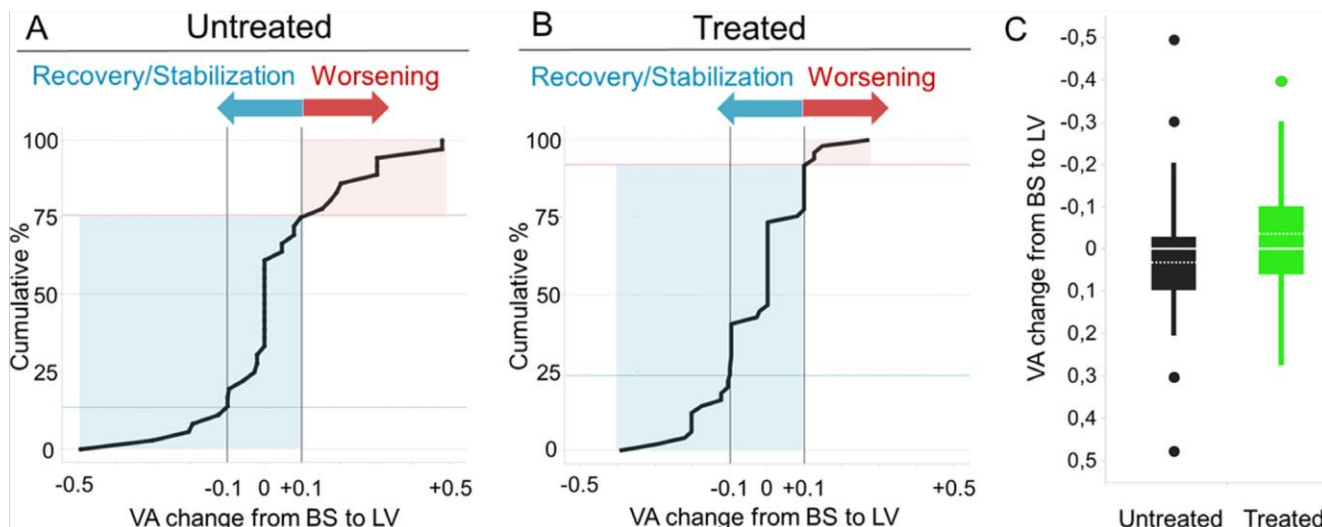
Ponadto 5 z 7 pacjentów (średnia wieku: 23 ± 15 lat) zgłosiło subiektywne odczucia poprawy funkcji wzrokowej.

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

Ograniczeniem badania jest mała liczba pacjentów, różne dawkowanie idebenonu w zależności od pacjenta, a także to, że poprawę funkcji wzrokowych określano u każdego pacjenta indywidualnie względem stanu wyjściowego, natomiast nie było porównania z grupą pacjentów nieleczonych. Według autorów publikacji, mimo że otrzymane wstępne wyniki są zachęcające, niezbędne jest przeprowadzenie badania RCT porównującego idebenon z placebo.

Romagnoli 2020

W badaniu przedstawiono wyniki dla pacjentów z autosomalnym dominującym zanikiem nerwów wzrokowych z mutacją w genie OPA1 leczonych idebenonem (N=50) i dla pacjentów nieleczonych (N=37).



Rysunek 1. Zmiana ostrości wzroku (VA, visual acuity) u pacjentów nieleczonych (untreated) i leczonych (treated) idebenonem – porównanie wartości otrzymanych na ostatniej wizycie (LV, last visit) względem wartości wyjściowych (BS, baseline).

Obszary zaznaczone na niebiesko – pacjenci ze stabilizacją/powrotem ostrości wzroku, obszary zaznaczone na różowo – pacjenci z pogorszeniem. VA - najlepsza skorygowana zmiana w ostrości wzroku (best-corrected-visual acuity) w jednostkach logMAR.

W badaniu 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).

Tabela 6. Idebenon jako parametr powiązany ze stabilizacją/powrotem ostrości wzroku u pacjentów z autosomalnym dominującym zanikiem nerwów wzrokowych z mutacją w genie OPA1 – model regresji jednokrotnej

Czynnik	OR (95%CI)	p-value	OR (95%CI) - wartość dostosowana	p-value
Idebenon	3,70 (1,04–13,14)	0,043	4,37 (1,01–18,9)	0,049

W badaniu Romagnoli 2020 wykazano istotny statystycznie 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.

9.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Brak

9.3. Ograniczenia badań i analizy

Podstawowym ograniczeniem odnalezionych dowodów naukowych jest ich niska jakość metodologiczna i fakt, że dotyczą ogólnej populacji pacjentów, wśród których pacjenci pediatryczni stanowili niewielką grupę. Badanie Barboni 2013 obejmowało jedynie 7 pacjentów, w tym 2 pacjentów pediatrycznych i było badaniem bez grupy kontrolnej. Badanie Romagnoli 2020 obejmowało większą liczbę pacjentów (N=87), jednak brak jest informacji o liczbie pacjentów pediatrycznych, a grupa kontrolna była grupą historyczną.

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.

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 (pismo znak PLD.45340.64.2023.7.AD z dnia 30.01.2023 r.) dla produktu leczniczego Mnesis nie wydano dotychczas zgody na refundację w ocenianym wskazaniu.

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 Mnesis zrefundowane w procedurze importu docelowego. Przy uwzględnieniu zawartości opakowania oraz dawkowania określonego w oparciu o opinię ekspertów klinicznych (rozdz. 5 opracowania) i odnalezione dowody naukowe (rozdz. 9.2.1 opracowania) założono, że u pacjenta pediatrycznego stosowana będzie dawka minimalna, tj. 135 mg dziennie, z zakresu wskazanego przez ekspertów i dane literaturowe, co stanowi 3 tabletki dziennie. Przy takim założeniu jedno opakowanie produktu leczniczego wystarczy na 10 dni terapii.

Koszt jednego opakowania leku (30 tabletek) z perspektywy płatnika wynosi ok. 267,40 zł.

Wszystkie kwoty przytoczone poniżej są kwotami brutto.

Tabela 7. Koszt jednego opakowania produktu Mnesis

	CHB [PLN]	CD [PLN]	PO	Koszt dla pacjenta [PLN]	Koszt dla płatnika publicznego [PLN]
Mnesis, tabl. powlekane 45 mg, 30 tabl.	251,80 *	270,60	ryczałt	3,20	267,40
Źródło	Ministerstwo Zdrowia (https://www.pharmercure.com , dostęp 27.02.2023 r.)	Obliczenia na podstawie ustawy o refundacji: art. 7 ust. 4 i ust. 7	Ustawa o refundacji: art. 39 ust. 1	Ustawa o refundacji: art. 6 ust. 1	Ustawa o refundacji: art. 6 ust. 1, art. 15 ust. 9

* 53,50 €, cena wg średniego kursu euro NBP wynoszącego 4,6978 zł w dn. 16.03.2023 r.

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

W kolejnej tabeli przedstawiono szacunkowe wydatki ponoszone przez płatnika w przypadku wydania zgody na finansowanie leku Mnesis w ramach importu docelowego. Ze względu na niepewność co do czasu trwania terapii i wskazanie przez ekspertów, że jest to terapia przewlekła, w poniższych obliczeniach przyjęto czas trwania terapii równy 1 rok.

Koszt rocznego stosowania leku Mnesis u jednego pacjenta pediatrycznego to ok. 9770 zł.

Tabela 8. Szacunkowy wpływ na budżet płatnika publicznego

Populacja	Koszt miesięczny dla płatnika* [PLN]	Czas trwania terapii	Roczny koszt dla płatnika** [PLN]
1 pacjent (zlecenie MZ)	820,01	1 rok	9768,83

* przyjmując, że miesięcznie 1 pacjent zużyje 92 tabletki, przy dawkowaniu 3 tabletki dziennie (135 mg/dzień)

** przyjmując, że rocznie 1 pacjent zużyje 1096 tabletek, przy dawkowaniu 3 tabletki dziennie (135 mg/dzień)

Wśród głównych ograniczeń należy wskazać:

- Niepewność dotyczącą dawkowania idebenonu w ocenianym wskazaniu. Lek nie jest zarejestrowany w tym wskazaniu, a dawkowanie przyjęto w oparciu o dane literaturowe, które nie dostarczają jednak precyzyjnej informacji na temat dawkowania u pacjentów pediatrycznych. Przy większym dawkowaniu, tj. 270 mg/dzień, koszty dla płatnika wzrosną dwukrotnie.
- Niepewność co do czasu trwania terapii.
- Brak danych dotyczących możliwej wielkości populacji.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 30.01.2023 r., znak PLD.45340.64.2023.7.AD (data wpływu do AOTMiT: 31.01.2023 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. z 2022 r. poz. 2555, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego:

- Mnesis (idebenon), tabletki 45 mg

we wskazaniu: zanik nerwu wzrokowego typu 1 u pacjenta pediatrycznego (związany z mutacją w genie OPA1).

Produkt leczniczy Mnesis (idebenon), tabletki 45 mg, jest dopuszczony do obrotu na terytorium Włoch w procedurze zdecentralizowanej³. Zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia ma zostać sprowadzony z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2022 r. poz. 2301).

Wnioskowane wskazanie jest wskazaniem pozarejestacyjnym.

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 tej choroby są mutacje w genie OPA1, które wykrywa się u ok. 60% pacjentów.

ADOA ujawnia się klinicznie w I dekadzie życia jako podstępne, 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.

Rekomendacje kliniczne i technologie alternatywne

Odnaleziono dwa dokumenty wytycznych praktyki klinicznej: francuskie zalecenia PNDS 2021 oraz niemieckie wytyczne AWMF 2021.

Według wytycznych PNDS 2021 dedykowanych autosomalnemu dominującemu zanikowi nerwu wzrokowego (OPA1), aktualnie brak jest skutecznego leczenia poprawiającego ostrość wzroku. Istnieją badania sugerujące możliwą skuteczność idebenonu (Barboni 2013, Romagnoli 2020), jednak na ich podstawie nie można wyciągnąć wniosków, ze względu na ograniczenia metodologiczne. Nie wykazano skuteczności suplementacji przeciwutleniaczami u ludzi, a terapia genowa jest w fazie badań przedklinicznych.

Wytyczne AWMF 2021, dotyczące dziedzicznych chorób siatkówki, błony naczyniowej i drogi wzrokowej, w tym autosomalnego dominującego zaniku nerwu wzrokowego, również nie wskazują aktywnej opcji terapeutycznej dla ocenianej jednostki chorobowej. Generalnie w przypadku dziedzicznych chorób drogi wzrokowej wytyczne zalecają stosowanie diety, zaznaczając, że dotyczy to chorób, na które dieta ma korzystny wpływ, zaprzestanie spożycia alkoholu, w razie potrzeby rehabilitację wzrokową, a gdy zajdzie konieczność – trening dla niewidomych. Terapia idebenonem jest zalecana przez wytyczne w innym wskazaniu niż ocenianie - w dziedzicznej neuropatii nerwu wzrokowego Lebera (LHON).

Zgodnie ze stanowiskami ekspertów klinicznych brak jest alternatywnych technologii medycznych do stosowania u pacjentów z zanikiem nerwu wzrokowego typu 1. Aktualnie stosowane postępowanie ogranicza się do suplementacji ukierunkowanej na poprawę metabolizmu tlenowego mitochondriów, także eliminacja czynników o potencjalnie toksycznym wpływie na nerw wzrokowy (papierosy, alkohol).

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.

Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono.

³ https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/idebenone-list-nationally-authorized-medicinal-products-psusa/00001721/202009_en.pdf

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

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

- Barboni 2013 – pilotażowe badanie otwarte dotyczące stosowania idebenonu u pacjentów z zanikiem nerwu wzrokowego typu 1 (N=7, w tym pacjenci pediatryczni N=2)
- Romagnoli 2020 - badanie obserwacyjne z historyczną grupą kontrolną, porównanie grupy pacjentów stosujących idebenon z grupą pacjentów nieleczonych (N=87, w tym pacjenci pediatryczni – brak informacji o liczbie)

Ponadto odnaleziono informacje o planowanym badaniu RCT II fazy, mającym na celu porównać skuteczność idebenonu względem placebo w leczeniu pacjentów z zanikiem nerwu wzrokowego typu 1 (badanie ACTRN12621000826842, rekrutacja do badania jeszcze nie została rozpoczęta).

W badaniu Barboni 2013 oceniano stosowanie idebenonu u pacjentów z autosomalnym dominującym zanikiem nerwów wzrokowych z mutacją w genie OPA1. Zaobserwowano średnią poprawę ostrości widzenia (mean visual acuity, VA) w obu oczach w momencie ostatniego follow-up w porównaniu do stanu wyjściowego. W oku prawym średnia wartość VA 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 ($p < 0,05$) jedynie w przypadku drugiego follow-up. W oku lewym średnia wartość VA 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 istotność statystyczną ($p < 0,05$).

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

W badaniu 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). Ponadto wykazano istotny statystycznie związek między przyjmowaniem przez pacjentów idebenonu a stabilizacją/powrotem ostrości wzroku ($p < 0,05$, model regresji jednokrotnej).

W publikacjach Barboni 2013 i Romagnoli 2020 nie odniesiono się do bezpieczeństwa stosowania idebenonu.

Podstawowym ograniczeniem odnalezionych dowodów naukowych jest ich niska jakość metodologiczna i fakt, że dotyczą ogólnej populacji pacjentów, wśród których pacjenci pediatryczni stanowili niewielką grupę. Badanie Barboni 2013 obejmowało jedynie 7 pacjentów, w tym 2 pacjentów pediatryczną i było badaniem bez grupy kontrolnej. Badanie Romagnoli 2020 obejmowało większą liczbę pacjentów (N=87), jednak brak jest informacji o liczbie pacjentów pediatrycznych, a grupa kontrolna była grupą historyczną.

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.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Na podstawie danych udostępnionych przez MZ oraz zapisów ustawy o refundacji określono koszt, jaki ponosiłby płatnik publiczny za każde opakowanie produktu Mnesis zrefundowane w procedurze importu docelowego. Przy uwzględnieniu zawartości opakowania oraz dawkowania określonego w oparciu o opinię ekspertów klinicznych (rozdz. 5 opracowania) i odnalezione dowody naukowe (rozdz. 9.2.1 opracowania) założono, że u pacjenta pediatrycznego stosowana będzie dawka minimalna, tj. 135 mg dziennie, z zakresu wskazanego przez ekspertów i dane literaturowe, co stanowi 3 tabletki dziennie. Przy takim założeniu jedno opakowanie produktu leczniczego wystarczy na 10 dni terapii.

Koszt jednego opakowania leku (30 tabletek) z perspektywy płatnika wynosi ok. 267,40 zł.

Koszt rocznego stosowania leku Mnesis u jednego pacjenta pediatrycznego to ok. 9770 zł.

Wśród głównych ograniczeń należy wskazać:

- niepewność dotyczącą dawkowania idebenonu w ocenianym wskazaniu. Lek nie jest zarejestrowany w tym wskazaniu, a dawkowanie przyjęto w oparciu o dane literaturowe, które nie dostarczają jednak precyzyjnej informacji na temat dawkowania u pacjentów pediatrycznych. Przy większym dawkowaniu, tj. 270 mg/dzień, koszty dla płatnika wzrosną dwukrotnie;
- niepewność co do czasu trwania terapii;
- brak danych dotyczących możliwej wielkości populacji.

Opinie ekspertów

W procesie przygotowywania raportu otrzymano opinie dwóch ekspertów klinicznych dotyczące ocenianej interwencji.

Prof. Anna Machalińska, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki wskazała, że *z uwagi na brak wskazań rejestracyjnych lub pochodzących z piśmiennictwa naukowego danych EBM (ang. evidence based medicine) oraz konieczność stosowania leku poza wskazaniami zarówno pod względem wskazań, wieku, jak i dawkowania refundacja w ramach importu docelowego leku Mnesis 45 mg nie znajduje uzasadnienia. (...) Jednocześnie ekspert podkreśliła, iż brak jest danych, potwierdzonych w szeroko zakrojonych badaniach klinicznych, co do skuteczności działania leku w typie dominującym zaniku nerwów wzrokowych powodowanym mutacją genu OPA1 (...).*

Prof. dr hab. n. med. Wojciech Lubiński, Kierownik II Kliniki Okulistyki SPSK Nr 2 PUM w Szczecinie zaznaczył natomiast, iż w celu poprawy sytuacji pacjentów w omawianym wskazaniu niezbędne jest przeprowadzenie długoterminowych badań *potwierdzających skuteczność idebenonu w zaniku nerwu IIOPA1*. Jako potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii ekspert wymienił *duże koszty, gdyż lek powinien być stosowany w sposób ciągły oraz brak ustalonej dawki leku*.

12. Źródła

Badania	
Barboni 2013	Braboni P, Valention ML, Morgia C et.al., Idebenone treatment in patients with OPA1-mutant dominant optic atrophy, BRAIN A JOURNAL OF NEUROLOGY, 2013, 136, 1-5
Ramagnoli 2020	Ramagnoli M, Morgia Ch, Carbonelli M, et.al., Idebenone increases chance of stabilization/recovery of visual acuity in OPA1-dominant optic atrophy, Annals of Clinical and Translational Neurology 2020; 7(4): 590–59
Rekomendacje kliniczne	
AWMF 2021	Erbliche Netzhaut-, Aderhaut- und Sehbahnerkrankungen S1-Leitlinie der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), der Retinologischen Gesellschaft (RG) und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA), 8. September 2021
PNDS 2021	Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Atrophie Optique Dominante OPA1 Texte du PNDS, Juillet 2021
Pozostałe publikacje	
ChPL Mnesis	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mnesis 45 mg, tabletki powlekane;
Orpha.net	Autosomal dominant optic atrophy, classic form, https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=13690
Ołdak 2014	Ołdak M, Ścieżyńska A, Szulborski K, et. al., Nie tylko neuropatia wzrokowa: nowe aspekty molekularne i kliniczne mutacji w genie OPA1, Klinika Oczna, 2014, 116 (1)
Merritt Neurologia 2016	Louis ED, Mayer SA, Rowland LP, Meritt Neurologia, Wrocław 2017

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE badań pierwotnych i wtórnych dot. stosowania produktu leczniczego Mnesis u pacjentów pediatrycznych z zanikiem nerwu wzrokowego typu 1 (data wyszukiwania: 13.03.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search: Optic Atrophy, Autosomal Dominant[MeSH Terms]	340
#2	Search: Dominant Optic Atrophy	952
#3	Search: OPA1	1,84
#4	Search: (Dominant Optic Atrophy) AND (OPA1)	431
#5	Search: (Optic Atrophy, Autosomal Dominant[MeSH Terms]) OR ((Dominant Optic Atrophy) AND (OPA1))	502
#6	Search: idebenone[Supplementary Concept]	411
#7	Search: idebenone	703
#8	Search: Raxone	704
#9	Search: "Mnesis"	2
#10	Search: (((idebenone[Supplementary Concept]) OR (idebenone)) OR (Raxone)) OR ("Mnesis")	706
#11	Search: ((Optic Atrophy, Autosomal Dominant[MeSH Terms]) OR ((Dominant Optic Atrophy) AND (OPA1))) AND (((idebenone[Supplementary Concept]) OR (idebenone)) OR (Raxone)) OR ("Mnesis")	9

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Embase badań pierwotnych i wtórnych dot. stosowania produktu leczniczego Mnesis u pacjentów pediatrycznych z zanikiem nerwu wzrokowego typu 1 (data wyszukiwania: 13.03.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp Optic Atrophy, Autosomal Dominant/	716
2	Dominant Optic Atrophy.af.	986
3	OPA1.af.	2788
4	2 and 3	619
5	1 or 4	879
6	exp idebenone/	1823
7	idebenone.af.	1892
8	Raxone.af.	58
9	Mnesis.af.	20
10	6 or 7 or 8 or 9	1896
11	5 and 10	36

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library badań pierwotnych i wtórnych dot. stosowania produktu leczniczego Mnesis u pacjentów pediatrycznych z zanikiem nerwu wzrokowego typu 1 (data wyszukiwania: 13.03.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Optic Atrophy, Autosomal Dominant] explode all trees	3
#2	(Dominant Optic Atrophy) (Word variations have been searched)	23
#3	(OPA1) (Word variations have been searched)	15
#4	#2 AND #3	3
#5	#1 OR #4	6

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#6	(idebenone) (Word variations have been searched)	178
#7	(Raxone) (Word variations have been searched)	10
#8	(Mnesis) (Word variations have been searched)	0
#9	#6 OR #7 OR #8	178
#10	#5 AND #9	2