



Rekomendacja nr 66/2025

z dnia 22 maja 2025 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację

produktu leczniczego Raxone (idebenon)

we wskazaniu: dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera

w populacji pacjentów pediatrycznych – kontynuacja leczenia,

w którym pacjent odniósł korzyść

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Raxone (idebenon) we wskazaniu: dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera w populacji pacjentów pediatrycznych – kontynuacja leczenia, w którym pacjent odniósł korzyść.

Uzasadnienie rekomendacji

Produkt leczniczy Raxone (idebenon), w zbliżonych wskazaniach, był przedmiotem oceny Agencji w 2022, w 2021 i 2017 roku. Wszystkie wydane rekomendacje negatywnie oceniały zasadność refundacji przedmiotowej technologii.

Przeprowadzono aktualizację dowodów naukowych przedstawionych w raporcie AOTMiT nr OT.4211.31.2021. Analizie poddano łącznie 4 dodatkowe publikacje nt. oceny skuteczności idebenonu u pacjentów z dziedziczną neuropatią nerwu wzrokowego Lebera (LHON). Wyniki włączonych do niniejszej oceny badań są spójne z poprzednim wnioskowaniem, tj. korzyści z zastosowania leku pozostają ograniczone i niepewne.

Zgodnie z oszacowaniami wpływu na budżet, przyjmując wielkość populacji docelowej na poziomie 10 pacjentów rocznie, wydatki płatnika publicznego szacuje się na ok. 1,25 mln zł, 3,57 mln zł oraz 4,63 mln zł, odpowiednio w I, II i III roku wydawania zgód na refundację.

Należy wziąć pod uwagę niepewność w zakresie czasu trwania leczenia oraz liczby pacjentów stosujących produkt leczniczy Raxone, w przypadku jego finansowania w ramach importu docelowego.

Ponadto, jedna z najnowszych rekomendacji refundacyjnych (projekt rekomendacji NICE, planowana publikacja w 2025 roku) jest negatywna w odniesieniu do finansowania ocenianego leku. W uzasadnieniu wskazano na niepewność, co do wyższej skuteczności klinicznej leczenia idebenonem względem opieki standardowej.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Raxone (idebenon), tabletki powlekane 150 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 2024 r. poz. 930, z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera (LHON) jest rzadką chorobą wywołaną mutacjami w obrębie mitochondrialnego DNA.

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. W 25% przypadków choroba rozpoczyna się obustronnie. Obserwuje się centralne lub centrocekalne ubytki w polu widzenia, zaburzenia widzenia barwnego w osi czerwono-zielonej oraz zmniejszenie wrażliwości na kontrast.

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 odwracając skutki 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.). Możliwość wystąpienia spontanicznej poprawy jakości widzenia/przywrócenia ostrości wzroku zależy od typu mutacji, dla 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 osób, ale badania epidemiologiczne w poszczególnych krajach wykazały duże zróżnicowanie zapadalności: w północnej części Wielkiej Brytanii – 1:31 000 mieszkańców, a w Finlandii – 1:50 000 mieszkańców. 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.

Alternatywna technologia medyczna

Produkt leczniczy Raxone nie ma w Polsce refundowanych komparatorów w ocenianym wskazaniu. Jedyną opcją terapeutyczną dla pacjentów pozostaje leczenie objawowe. Zatem za komparator dla idebenonu uznano najlepszą terapię podtrzymującą (brak aktywnego leczenia).

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Raxone zawiera substancję czynną idebenon i 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).

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.

Oceniane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym leku, ale dotyczy węższej grupy chorych tj. pacjentów pediatrycznych, uzyskujących korzyść z leczenia.

Wnioskowana technologia medyczna była kilkakrotnie przedmiotem oceny Agencji, wówczas uznawano wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Raxone za niezasadne.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Przeprowadzono aktualizację dowodów naukowych przedstawionych w raporcie AOTMiT nr OT.4211.31.2021.

W analizie klinicznej uwzględniono następujące opracowania:

- Yu-Wai-Man 2024 – jednoramienne badanie bez randomizacji z dopasowaną grupą kontrolną (naturalny przebieg choroby), w którym oceniano korzyści terapeutyczne idebenonu u 196 (ITT) pacjentów z dziedziczną neuropatią nerwu wzrokowego Lebera (dodatkowa publikacja do badania LEROS przedstawionego w ramach raportu OT.4211.31.2021);
- Borrelli 2023 – retrospektywne, interwencyjne badanie kohortowe, w którym oceniono związek pomiędzy danymi demograficznymi, cechami klinicznymi i strukturalnymi wyników optycznej koherentnej tomografii (OCT) z długoterminowymi wynikami wzrokowymi u 17 pacjentów (w tym trzech poniżej 15 r.ż.;) z dziedziczną neuropatią nerwu wzrokowego Lebera (LHON) leczonych idebenonem;
- Schworm 2023 – retrospektywna analiza przekrojowa, której celem było zbadanie struktury neuroretinalnej u młodych pacjentów z LHON; podsumowano, że ze względu na ograniczoną liczebność próby, badanie nie pozwala na jednoznaczne określenie efektów leczniczych idebenonu;
- Newman 2025 – przegląd systematyczny z metaanalizą wyników u pacjentów z dziedziczną neuropatią nerwu wzrokowego Lebera (LHON) z mutacją m.11778G>A MT-ND4, którzy nie byli leczeni (historia naturalna) lub otrzymywali idebenon lub lenadogen nolpharwówek (jakość opracowania wg AMSTAR II: bardzo niska).

Opisy i szczegółowe wyniki włączonych do analizy badań przedstawiono w raporcie analitycznym.

Skuteczność i bezpieczeństwo

LEROS (Yu-Wai-Man 2024)

Główne wyniki badania wskazują, że po 12 miesiącach leczenia wśród pacjentów, u których rozpoczęto leczenie ≤ 1 roku po wystąpieniu pierwszych objawów: u 42,3% pacjentów leczonych idebenonem odnotowano klinicznie istotną korzyść (CRB) w porównaniu z 20,7% pacjentów z grupy kontrolnej (OR (95%CI): 2,286 (1,352; 3,884), $p=0,002$). Korzystny efekt leczenia utrzymywał się po 24 miesiącach w porównaniu z grupą nieleczoną (OR (95% CI): 2,082 (1,074; 4,099), $p=0,0297$). Korzystne wyniki zaobserwowano również po 12 miesiącach leczenia u pacjentów rozpoczynających leczenie idebenonem w czasie >1 roku od wystąpienia objawów, w porównaniu z populacją nieleczoną (IDB: 50,3%, nieleczeni: 38,6%, OR (95% CI): 1,925 (1,179; 3,173), $p=0,0087$).

Analizy podgrup stratyfikowane według wieku w momencie wystąpienia objawów wykazały istotną korzyść z leczenia pacjentów w wieku ≥ 18 lat w momencie wystąpienia objawów, zarówno w przypadku oczu z postacią podostrą/dynamiczną, jak i postacią przewlekłą.

U pacjentów <18 lat w momencie wystąpienia objawów, wskaźnik CRB był porównywalny w grupie oczu leczonych, jak i nieleczonych (postać podostra/dynamiczna (50,0% vs 63,6%, $p=0,33$); postać przewlekła (68,8% vs 54,1%, $p=0,13$)).

Profil bezpieczeństwa u pacjentów leczonych idebenonem był podobny do profilu z poprzednich badań w odniesieniu do rodzaju i częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Większość zdarzeń niepożądanych pojawiających się w trakcie leczenia (TEAE) uznano za łagodne do umiarkowanych. U 13 (6,6%) pacjentów odnotowano ciężkie TEAE. Natomiast do najczęstszych TEAE należały ból głowy i zapalenie nosogardzieli.

Newman 2025

Ogólna klinicznie istotna poprawa (CRR), tj. odpowiedź w jednym lub obu oczach, oszacowano na 22% [10%; 39%], 42% [36%; 48%] i 69% [62%; 75%] odpowiednio u pacjentów z naturalnym przebiegiem LHON, leczonych idebenonem i leczonych lenadogenem nolparwówek.

Średnie wyniki najlepiej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) osiągnęły następujące wartości: 1,63 [1,50; 1,77] LogMAR u pacjentów z naturalnym przebiegiem choroby, 1,38 [1,18; 1,58] LogMAR u pacjentów leczonych idebenonem i 1,36 [1,29; 1,42] LogMAR u pacjentów leczonych terapią genową.

Według autorów opracowania, zaobserwowano gradient skuteczności w wynikach wzrokowych, bardziej wyraźny dla CRR niż dla BCVA, przy czym doszkliskowa terapia genowa lenadogenem nolparwówkiem była lepsza od leczenia idebenonem, a obie były lepsze od naturalnego przebiegu choroby. Prospektywne badania kliniczne z randomizowaną populacją kontrolną pacjentów nieleczonych oraz standaryzowane pomiary wyników wzrokowych i obserwacja mogłyby zostać przeprowadzone w celu potwierdzenia tej oceny terapii.

Ograniczenia

Niepewność wnioskowania z przeprowadzonej analizy wynika głównie z ograniczonych dowodów na skuteczność leku – dostępne badania często bez grupy kontrolnej obejmują niewielkie populacje pacjentów, z uwzględnieniem chorych z różnymi mutacjami i w różnym stopniu zaawansowania choroby. W badaniu LEROS uwzględniono porównanie z zewnętrzną historyczną grupą kontrolną, co wiąże się z ograniczeniami wnioskowania na temat efektu leczenia.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W zleceniu Ministra Zdrowia nie zawarto informacji o aktualnej cenie produktu leczniczego Raxone. Natomiast uwzględniając dane z wcześniejszych opracowań przyjęto, że koszt jednego opakowania leku (180 tab., 30 dni terapii), z perspektywy płatnika, wynosi ok. 19 tys. zł.

Roczny koszt stosowania produktu leczniczego Raxone u jednego pacjenta oszacowano na 231,3 tys. zł.

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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Nie dotyczy.

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

Uwzględniając dane pochodzące z wcześniejszych opracowań i opinie ekspertów klinicznych, wielkość populacji docelowej określono na 10 pacjentów rocznie. W analizie przyjęto, że czas terapii wynosi 24 miesiące.

Prognozowany wpływ na budżet związany ze stosowaniem ocenianej technologii u 10 pacjentów rocznie (równomierne włączanie pacjentów), oszacowano na ok. 1,25 mln zł w I roku, 3,57 mln zł w II roku i 4,63 mln zł w III roku wydawania zgód na refundację.

Głównymi ograniczeniami powyższych oszacowań są niepewność w zakresie czasu trwania leczenia oraz niepewność co do liczby pacjentów, którzy będą stosować produkt Raxone.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnalezione wytyczne kliniczne pozostają spójne z wytycznymi przedstawionymi w raporcie OT.4211.31.2021, 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.

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 wyniku aktualizacji wyszukiwania (względem raportu OT.4211.31.2021) odnaleziono projekt rekomendacji refundacyjnej NICE 2025 (publikacja rekomendacji zaplanowana na wrzesień 2025 r.) .

W projekcie wskazano, że idebenon nie jest rekomendowany, zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu, do leczenia upośledzenia wzroku w dziedzicznej neuropatii nerwu wzrokowego Lebera (LHON) u osób w wieku 12 lat i starszych. W uzasadnieniu wskazano na niepewność, co do wyższej skuteczności klinicznej leczenia idebenonem względem opieki standardowej oraz potrzebę dalszych badań celem oszacowania potencjalnych korzyści stosowania leku.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.2170.2024.7.KB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Raxone (idebenon) we wskazaniu: dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera w populacji pacjentów pediatrycznych – kontynuacja leczenia, w którym pacjent odniósł korzyść, 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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady nr 63/2025 z dnia 19 maja 2025 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Raxone (idebenonum) we wskazaniu dot. dziedzicznej neuropatii nerwów wzrokowych Lebera w populacji pacjentów pediatrycznych.

Piśmiennictwo

1. Raport nr OT.4211.2.2025 Raxone (idebenon) we wskazaniu: dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera w populacji pacjentów pediatrycznych – kontynuacja leczenia, w którym pacjent odniósł korzyść.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 63/2025 z dnia 19 maja 2025 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Raxone (idebenonum) we wskazaniu dot. dziedzicznej neuropatii nerwów wzrokowych Lebera w populacji pacjentów pediatrycznych.