Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

WYDZIAŁ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Raxone (idebenon) we wskazaniu: dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera w populacji pacjentów pediatrycznych – kontynuacja leczenia, w którym pacjent odniósł korzyść

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.2.2025

Data ukończenia: 16 maja 2025 r.

Wykaz skrótów

ADRs	działania niepożądane (ang. Adverse Drug Reactions)
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. Adverse Events)
Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BCVA	najlepiej skorygowana ostrość wzroku (ang. best-corrected visual acuity)
ChO	początek dzieciństwa (ang. childhood-onset)
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
COMP	Komitetu ds. Produktów Leczniczych Sierocych (ang. Committee for Orphan Medicinal Products)
CRB	klinicznie istotna korzyść (ang. Clinically Relevant Benefit)
CRR	klinicznie istotne przywrócenie wzroku (ang. Clinically Relevant Recovery)
CRS	klinicznie istotna stabilizacja (ang. Clinically Relevant Stabilization)
CRW	klinicznie istotne pogorszenie wzroku (ang. Clinically Relevant Worsening)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
eTO	wczesny okres nastoletni (ang. early teenage-onset)
FDA	Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GC-IPL	grubość komórek zwojowych plamki i wewnętrznej warstwy splotu (ang. macular ganglion cell and inner plexi form layer)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HAS	Haute Autorité de Santé
ITT	analiza całej populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ang. intention-to-treat)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2024 r. poz. 686, z późn. zm.)
LHON	dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera (ang. Leber's Hereditary Optic Neuropathy)
logMAR	logarytm z minimalnego kąta rozdzielczości
mDNA	mutacja w mitochondrialnym DNA
MDPI	Multidisciplinary Digital Publishing Institute
mITT	zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NH	grupa z naturalną historią choroby
NHS	National Health Service
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
NOS	skala NOS (Newcastle-Ottawa Scale)
OCT	optyczna koherentna tomografia (ang. optical coherence tomography)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją z grupą kontrolną (ang. randomized clinical trial)
RNFL	okołotarczowa warstwa włókien nerwowych siatkówki (ang. peripapillary retinal nerve fiber layer)
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. Serious Adverse Events)
SD	średnia (ang. mean)
SMC	Scottish Medicines Consortium

SOID	System Obsługi Importu Docelowego
TEAEs	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment-emergent adverse events)
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
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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
VA	ostrość wzroku (ang. Visual Acuity)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej
ZSMOPL	Zintegrowany System Monitorowania Obrotu Produktami Leczniczymi

KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone **kolorem żółtym** 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), art. 35 ust. 4a - 4b 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.) i art. 35a 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.).*
***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: nie dotyczy.*

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

***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem 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) i art. 35 ust. 4a - 4b 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.) i art. 35a 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.).*
***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**: osoba fizyczna.*

Spis treści

Wykaz skrótów ... **2**
Spis treści ... **5**
1. Podstawowe informacje o zleceniu ... **6**
2. Przedmiot i historia zlecenia ... **7**
2.1. Korespondencja w sprawie ... 7
2.2. Dane przekazane przez Ministra Zdrowia ... 7
3. Problem zdrowotny ... **8**
3.1. Problem zdrowotny ... 8
3.2. Liczebność populacji ... 9
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne ... **11**
4.1. Technologia oceniana ... 11
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą ... 13
4.3. Alternatywne technologie medyczne ... 16
5. Opinie ekspertów klinicznych ... **17**
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych ... **21**
6.1. Rekomendacje kliniczne ... 21
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych ... 22
7. Wskazanie dowodów naukowych ... **24**
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych ... 24
7.2. Opis badań włączonych do analizy ... 24
7.3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu ... 25
7.4. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu ... 27
7.5. Ograniczenia analizy klinicznej ... 27
7.6. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa – badania pierwotne ... 28
7.6.1. Yu-Wai-Man 2024 (LEROS) ... 28
7.6.2. Borrelli 2023 ... 31
7.6.3. Schworm 2023 ... 33
7.7. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa – badania wtórne ... 36
7.8. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa ... 40
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych ... **43**
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce ... 43
8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce ... 43
9. Kluczowe informacje i wnioski ... **45**
10. Źródła ... **51**
11. Załączniki ... **53**
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji ... 53
11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań ... 54

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR)	24.02.2025
i znak pisma zlecającego	PLD.45340.2170.2024.7.KB

Pełna nazwa świadczeń opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- Raxone, Idebenonum, tabletki powlekane 150 mg, sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2024 r. poz. 686, z późn. zm.)

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 2024 r. poz. 930, z późn. zm.).

X *zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu*

☐ *zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*

☐ *zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*

☐ *zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia*

☐ *zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*

Analizowana technologia medyczna:

- Raxone, Idebenonum, tabletki powlekane 150 mg

Do finansowania we wskazaniu:

- dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera w populacji pacjentów pediatrycznych – kontynuacja leczenia, w którym pacjent odniósł korzyść

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 24.02.2025 r., znak PLD.45340.2170.2024.7.KB (data wpłynięcia do AOTMiT: 24.02.2025 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 2024 r. poz. 930, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Raxone (idebenon) tabletki powlekane 150 mg, we wskazaniu: dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera w populacji pacjentów pediatrycznych[1] – kontynuacja leczenia, w którym pacjent odniósł korzyść.

2.2. Dane przekazane przez Ministra Zdrowia

Wskazany produkt sprowadzany jest z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2024 r. poz. 686, z późn. zm.).

Minister Zdrowia informuje, iż w przedmiotowym wskazaniu dla ww. produktu leczniczego został złożony 1 wniosek o refundację w ramach importu docelowego.

[1] Należy zwrócić uwagę, iż zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (patrz rozdział „4.1. Technologia oceniana” niniejszego opracowania), nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Raxone u pacjentów z dziedziczną neuropatią nerwów wzrokowych Lebera w wieku poniżej 12 lat, zatem zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym możliwe jest stosowanie produktu leczniczego Raxone (idebenon) w populacji pacjentów pediatrycznych w wieku 12 lat i starszych.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

ICD-10: H47.2[2]

Zanik nerwu wzrokowego[3]

Definicja

Dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera (ang. *Leber's Hereditary Optic Neuropathy*, LHON) jest rzadką chorobą wywołaną mutacjami w obrębie mitochondrialnego DNA.

Etiologia i patogeneza

Dziedziczna neuropatia wzrokowa Lebera jest jedną z najczęstszych chorób mitochondrialnych. Wywołuje ją punktowa mutacja w mitochondrialnym DNA (mDNA), prowadząca do defektu kompleksu łańcucha oddechowego w wyniku zmian w genach kodujących podjednostki kompleksu. Za ok. 95% przypadków LHON odpowiada jedna z trzech poniższych mutacji mDNA: 3460G > A, 11778G > A lub 14484T > C.

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

Rozpoznanie

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

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Dziedziczna neuropatia wzrokowa Lebera jest rzadką jednostką chorobową, której minimalną chorobowość szacuje się na 1:10 000, ale badania epidemiologiczne w poszczególnych rejonach wykazały duże zróżnicowanie zapadalności: w północnej części Wielkiej Brytanii – 1:31 000, a w Finlandii – 1:50 000. Chorują zwykle chłopcy i młodzi mężczyźni pomiędzy 15. a 35. rokiem życia (80–90%).

Nie odnaleziono wskaźników epidemiologicznych dotyczących zachorowalności, chorobowości i śmiertelności pacjentów z LHON w Polsce.

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

W przebiegu choroby dochodzi do ostrej lub podostrej, bezbolesnej utraty widzenia centralnego, początkowo w jednym, a później (w ciągu tygodni lub miesięcy) w drugim oku. (...) Obserwuje się centralne lub centrocekalne ubytki w polu widzenia, zaburzenia widzenia barwnego w osi czerwono-zielonej oraz zmniejszenie wrażliwości

[2] https://www.orpha.net/pl/disease/detail/104 [dostęp: 28.03.2025 r.]
[3] http://www.onkologia-online.pl/icd10/show/3191,zanik_nerwu_wzrokowego [dostęp: 28.03.2025 r.]

na kontrast. Zwykle początkowo zostaje zajęte jedno oko (do uszkodzenia drugiego dochodzi średnio po 2-6 miesiącach), lecz w 25% przypadków choroba rozpoczyna się obuocznie.

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

Doniesienia literaturowe wskazują na możliwe spontaniczne poprawy jakości widzenia/przywrócenie ostrości wzroku w pewnej grupie pacjentów. Poprawa widzenia może nastąpić w ciągu 6 miesięcy do roku od wystąpienia objawów, choć zdarzają się przypadki poprawy widzenia po 10 latach. Spontaniczna poprawa wzroku następuje szybko i może prowadzić do całkowitego odzyskania zdolności widzenia reprezentując odwrócenie szybkiej utraty wzroku na początku choroby. Ustąpienie objawów choroby może dotyczyć zarówno obu oczu jak i tylko jednego, i występuje częściej u pacjentów, którzy zachorowali w młodszym wieku (<20 r.ż.). Nie odnotowano nawrotów choroby u chorych, u których doszło do poprawy widzenia w LHON. Możliwość wystąpienia spontanicznej poprawy jakości widzenia/przywrócenia ostrości wzroku zależy od typu mutacji, dla m. m.11778G>A dotyczy 4%-23%, m.14484T>C – 37%-71%, m.3460G>A – 15%-25%.

Leczenie

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

We wrześniu 2015 r. idebenon uzyskał rejestrację Europejskiej Agencji Leków (EMA, European Medicines Agency) w terapii upośledzenia widzenia u dzieci powyżej 12. r.ż. i dorosłych chorujących na LHON. Trwają badania kliniczne nad terapią genową u pacjentów z LHON.

Źródło: Raport Agencji nr OT.4211.31.2021, Anuszkiewicz 2021

Źródło: https://www.orpha.net/en/disease/detail/104 [dostęp: 28.03.2025 r.]

3.2. Liczebność populacji

Dostępne źródła podają oszacowania dotyczące występowania LHON w populacji ogólnej w Europie w przedziale 1:27 000 – 1:54 000[4] lub 1:30 000 – 1:50 000[5] osób.

W celu zweryfikowania liczebności populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby pacjentów w Polsce z ocenianym wskazaniem. Oszacowania liczebności pacjentów wg ekspertów klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

[4] https://www.orpha.net/en/disease/detail/104 [dostęp: 28.03.2025 r.]

[5] https://podyplomie.pl/okulistyka/26128,dziedziczna-neuropatia-nerwu-wzrokowego-lebera-co-nowego [dostęp: 28.03.2025 r.]

Tabela 1. Liczebność populacji na podstawie opinii ekspertów

Populacja	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją w ramach importu docelowego	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
prof. dr hab. n. med. Marek Rękas, Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki				
Pacjenci pediatryczni z dziedziczną neuropatią nerwu wzrokowego Lebera	2800 częstość występowania schorzenia wynosi 1:14000. Zakładając, że populacja ludzi w Polsce stanowi 38 mln wynika z tego, że wszystkich chorych może być około 2800.	160-200	<brak odpowiedzi>	• Man PY, Griffiths PG, Brown DT, Howell N, Turnbull DM, Chinnery PF. The epidemiology of leber hereditary optic neuropathy in the north East of England. Am J Hum Genet 2003; 72: 333–9. • Schaefer AM, Taylor RW, Turnbull DM, Chinnery PF. The epidemiology of mitochondrial disorders-past, present and future. Biochim Biophys Acta 2004; 1659: 115–20. • Klopstock T, Yu-Wai-Man P, Dimitriadis K, Rouleau J, Heck S, Bailie M, Atawan A, Chattopadhyay S, Schubert M, Garip A, Kernt M, Petraki D, Rummey C, Leinonen M, Metz G, Griffiths PG, Meier T, Chinnery PF. A randomized placebo-controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. Brain. 2011;134(Pt 9):2677-86.
[redacted]				
Pacjenci pediatryczni z dziedziczną neuropatią nerwu wzrokowego Lebera	-	8-11 pacjentów	100%	Zachorowalność w krajach europejskich 1:30-50 000

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Technologia oceniana

Tabela 2. Informacje dotyczące ocenianej technologii lekowej

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie	Raxone 150 mg tabletki powlekane (180 tabletek powlekanych w opakowaniu)
Kod ATC	N06BX13, Grupa farmakoterapeutyczna: Psychoanaleptyki, Leki psychostymulujące i nootropowe
Substancja czynna	idebenon
Postać farmaceutyczna	tabletka powlekana
Droga podania	podanie doustne
Wskazanie rejestracyjne	Produkt Raxone jest wskazany do stosowania w leczeniu zaburzeń widzenia u młodzieży i dorosłych z dziedziczną neuropatią nerwu wzrokowego Lebera (ang. Leber's Hereditary Optic Neuropathy, LHON).
Dawkowanie	Leczenie powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z LHON. Dawkowanie Zalecana dawka idebenonu to 900 mg/dobę (300 mg, 3 razy na dobę). Dane dotyczące ciągłego leczenia idebenonem, do 24 miesięcy, są dostępne jako część kontrolowanego, otwartego badania klinicznego naturalnej historii choroby. Szczególne grupy pacjentów *Osoby w podeszłym wieku* Dostosowanie dawki leku u pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne. *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby* Produkt badano u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nerek. Niemniej brak szczególnych zaleceń dotyczących dawkowania. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, ponieważ działania niepożądane prowadziły do tymczasowego przerwania lub zaprzestania leczenia. Ze względu na brak wystarczających danych klinicznych należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. *Dzieci i młodzież* Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Raxone u pacjentów z LHON w wieku poniżej 12 lat. Obecnie dostępne dane przedstawiono w punktach 5.1 oraz 5.2, ale nie jest możliwe podanie zaleceń dawkowania. Sposób podawania Produkt Raxone tabletki powlekane należy połykać w całości, popijając wodą. Tabletek nie należy łamać ani żuć. Produkt Raxone należy przyjmować z posiłkami, gdyż pokarm zwiększa biodostępność idebenonu.
Mechanizm działania	Idebenon, krótkołańcuchowy benzochinon, to przeciwutleniacz przypuszczalnie zdolny do przenoszenia elektronów bezpośrednio na kompleks III mitochondrialnego łańcucha transportu elektronów, a tym samym do pominięcia kompleksu I i przywrócenia wytwarzania energii w komórkach (ATP) w sytuacji braku kompleksu I w warunkach doświadczalnych. Podobnie u pacjentów z LHON idebenon może przenosić elektrony bezpośrednio na kompleks III łańcucha transportu elektronów, pomijając tym sposobem kompleks I, który na skutek trzech mutacji w mtDNA ulega uszkodzeniu, co prowadzi do dziedzicznej neuropatii nerwu wzrokowego Lebera, i przywracając wytwarzanie ATP w komórce. Zgodnie z tym biochemicznym sposobem działania, idebenon może przywrócić czynność żywych, choć nieaktywnych komórek zwojowych siatkówki (ang. *retinal ganglion cell*, RGC) u pacjentów z LHON. W zależności od czasu, jaki upłynął od wystąpienia pierwszych objawów, oraz odsetka nieaktywnych komórek zwojowych siatkówki idebenon może pomóc w przywróceniu zdolności widzenia u pacjentów z utratą wzroku.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Substancje pomocnicze	Rdzeń tabletki: laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, powidon (K25), stearynian magnezu, krzemionka koloidalna bezwodna Otoczka: makrogol (3350), alkohol poliwinylowy, talk, tytanu dwutlenek, żółcień pomarańczowa FCF (E 110)
Podmiot odpowiedzialny	Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo 26/A, 43122 Parma, Włochy

Źródło: ChPL Raxone

Status leku sierocego

15 lutego 2007 r. Komisja Europejska przyznała status leku sierocego (EU/3/07/434) firmie Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH, Niemcy, dla idebenonu w leczeniu dziedzicznej neuropatii nerwu wzrokowego Lebera.

W momencie nadania statusu dziedziczna neuropatia nerwu wzrokowego Lebera dotyczyła mniej niż 1 na 10 000 osób w Unii Europejskiej (UE). Odpowiada to łącznej liczbie mniejszej niż 46 000 osób i jest poniżej pułapu dla statusu leku sierocego, który wynosi 5 osób na 10 000. Opiera się to na informacjach dostarczonych przez wnioskodawcę i wiedzy Komitetu ds. Produktów Leczniczych Sierocych (ang. *Committee for Orphan Medicinal Products*, COMP).

W momencie składania wniosku o oznaczenie leku sierocego, w UE nie zatwierdzono żadnej zadowalającej metody leczenia tej choroby. Pacjenci z dziedziczną neuropatią nerwu wzrokowego Lebera zazwyczaj otrzymują poradnictwo genetyczne i ogólne wsparcie, takie jak informacje i regularna opieka medyczna.

Nazwa wnioskodawcy została zmieniona na Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH we wrześniu 2010 r.

W lipcu 2015 r. COMP ocenił, czy w momencie dopuszczenia do obrotu produkt leczniczy nadal spełniał kryteria oznaczenia leku sierocego, i zalecił utrzymanie oznaczenia (EMA/COMP/473162/2015), co, z wyjątkiem szczególnych sytuacji, zapewnia produktowi leczniczemu sierocemu 10 lat wyłączności rynkowej w UE.

W październiku 2023 r. rola wnioskodawcy została przeniesiona na Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Źródło: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-07-434 [dostęp: 04.04.2025 r.]

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkt leczniczy Raxone w ocenianym wskazaniu był przedmiotem oceny Agencji w 2017 roku (zlecenie nr 68/2017), w 2021 roku (zlecenie nr 101/2021) oraz w 2022 roku (zlecenia nr 126/2021 i 129/2021). Zlecenie MZ z 2017 r. dotyczyło oceny zasadności objęcia refundacją leku Raxone w ramach programu lekowego „Leczenie dziedzicznej neuropatii wzrokowej", natomiast zlecenie MZ z 2021 r. dotyczyło zbadania zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Raxone we wskazaniu brzmiącym ostatecznie „dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera". Zlecenia nr 126/2021 oraz 129/2021 dotyczyły wydawania zgód na refundację we wskazaniach odpowiednio „dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera – kontynuacja leczenia, w którym pacjent odniósł korzyść" oraz „dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych typu Lebera".

W przypadku wszystkich dotychczasowych zleceń zarówno Stanowiska Rady Przejrzystości (80/2017, 96/2021, 104/2022 i 105/2022), jak i Rekomendacje Prezesa Agencji (49/2017, 96/2021, 107/2022 i 108/2022) były negatywne. Głównym argumentem tych opinii były niewystarczające dowody naukowe na skuteczność idebenonu w leczeniu LHON. W Rekomendacja Prezesa Agencji nr 108/2022 stwierdzono, iż badania, w których u pacjentów odnoszących korzyść kliniczną z leczenia kontynuowano stosowanie idebenonu, wskazują na możliwą dalszą poprawę ostrości widzenia w wyniku przedłużonego leczenia; wskazano jednak także na niepewność dotyczącą jakości dowodów, na których oparto to wnioskowanie. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Wcześniejsze oceny AOTMiT wnioskowanej technologii

Zlecenie	Dokument	Decyzja i treść uzasadnienia
Zlecenie 129/2021	**Stanowisko Rady Przejrzystości nr 104/2022**[6] z dnia 21 listopada 2022 r.	Rada Przejrzystości **uznaje za niezasadne** wydawanie zgód na refundację leku Raxone (idebenon) we wskazaniu: dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych typu Lebera. 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.
	Rekomendacja Prezesa Agencji nr 107/2022[7] z dnia 16 grudnia 2022 r.	Prezes Agencji **nie rekomenduje** wydawania zgód na refundację produktu leczniczego: Raxone (idebenon) we wskazaniu dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych typu Lebera. Uzasadnienie rekomendacji W pierwszej kolejności należy zwrócić uwagę, że analizowany lek był już przedmiotem oceny w Agencji w 2017 oraz w 2021 roku i uzyskał negatywną rekomendację w sprawie finansowania w ocenianym wskazaniu. Aktualizacja danych (względem raportów AOTMiT OT.4351.21.2017, OT.4211.24.2021) dostarcza więcej dowodów na skuteczność idebenonu w leczeniu pacjentów z dziedziczną neuropatią nerwów wzrokowych Lebera (LHON), zarówno w przypadku pacjentów rozpoczynających leczenie w okresie do roku od wystąpienia objawów, jak i w przewlekłej fazie choroby. Opublikowane w ostatnim czasie wyniki długoterminowego badania LEROS, wymagane przez EMA ze względu na szczególne zobowiązanie podmiotu leczniczego wynikające 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 powyżej roku od wystąpienia objawów, w porównaniu z populacją nieleczoną (historyczna grupa kontrolna). Należy zauważyć, że badanie Leros to badanie jednoramienne - brak grupy kontrolnej w badaniu powoduje, że wiarygodna ocena skuteczności leku jest utrudniona, zwłaszcza, że w omawianym problemie zdrowotnym możliwa jest spontaniczna poprawa jakości widzenia.

[6] https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/126/SRP/U_46_292_21112022_s_104_Raxone_idabenonum_import.pdf [dostęp 24.03.2025 r.]
[7] https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/129/REK/2022-12-16-Rekomendacja_107_2022_Raxone_publikacja_BIP.pdf [dostęp 24.03.2025 r.]

Zlecenie	Dokument	Decyzja i treść uzasadnienia
		Wyniki pozostałych odnalezionych badań wskazują na potencjalną korzyść płynącą z zastosowania idebenonu w przywróceniu/poprawie ostrości wzroku. Dostępne dowody to jednak głównie badania retrospektywne, obejmujące niewielkie populacje pacjentów, często bez grupy kontrolnej, zatem wnioskowanie o skuteczności leczenia idebenonem na ich podstawie jest niepewne. W rekomendacjach refundacyjnych pochodzących z innych krajów podkreśla się umiarkowaną korzyść kliniczną ocenianego leku (HAS 2022) oraz korzyść niemożliwą do określenia ilościowo (G-BA 2022). W związku z powyższym, zebrane w procesie oceny informacje uznano za niewystarczające, by uzasadnić wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Raxone (idebenon) w analizowanym wskazaniu.
Zlecenie 126/2021	**Stanowisko Rady Przejrzystości nr 105/2022**[8] z dnia 21 listopada 2022 r.	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. <u>Główne argumenty decyzji</u> 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.
	Rekomendacja Prezesa Agencji nr 108/2022[9] z dnia 16 grudnia 2022 r.	Prezes Agencji **nie rekomenduje** wydawania zgód na refundację produktu leczniczego: Raxone (idebenon) we wskazaniu dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera – kontynuacja leczenia, w którym pacjent odniósł korzyść. <u>Uzasadnienie rekomendacji</u> W pierwszej kolejności należy zwrócić uwagę, że analizowany lek był już przedmiotem oceny w Agencji w 2017 oraz w 2021 roku i uzyskał negatywną rekomendację w sprawie finansowania w ocenianym wskazaniu. Aktualizacja danych (względem raportów AOTMiT OT.4351.21.2017, OT.4211.24.2021) dostarcza więcej dowodów na skuteczność idebenonu w leczeniu pacjentów z dziedziczną neuropatią nerwów wzrokowych Lebera (LHON), zarówno w przypadku pacjentów rozpoczynających leczenie w okresie do roku od wystąpienia objawów, jak i w przewlekłej fazie choroby. Opublikowane w ostatnim czasie wyniki długoterminowego badania LEROS, wymagane przez EMA ze względu na szczególne zobowiązanie podmiotu leczniczego wynikające 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 powyżej roku od wystąpienia objawów, w porównaniu z populacją nieleczoną (historyczna grupa kontrolna). Należy zauważyć, że badanie Leros to badanie jednoramienne - brak grupy kontrolnej w badaniu powoduje, że wiarygodna ocena skuteczności leku jest utrudniona, zwłaszcza, że w omawianym problemie zdrowotnym możliwa jest spontaniczna poprawa jakości widzenia. Badania, w których u pacjentów odnoszących korzyść kliniczną z leczenia, kontynuowano stosowanie idebenonu wskazują na możliwą dalszą poprawę ostrości widzenia w wyniku przedłużonego leczenia. Dostępne dowody to jednak głównie badania retrospektywne, obejmujące niewielkie populacje pacjentów, często bez grupy kontrolnej, zatem wnioskowanie o skuteczności leczenia idebenonem na ich podstawie jest niepewne. W rekomendacjach refundacyjnych pochodzących z innych krajów podkreśla się umiarkowaną korzyść kliniczną ocenianego leku (HAS 2022) oraz korzyść niemożliwą do określenia ilościowo (G-BA 2022). W związku z powyższym, zebrane w procesie oceny informacje uznano za niewystarczające, by uzasadnić wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Raxone (idebenon) w analizowanym wskazaniu.

[8] https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/129/SRP/U_46_293_21112022_s_105_Raxone_idabenonum__kontynuacja_import.pdf [dostęp 24.03.2025 r.]
[9] https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/126/REK/2022-12-16_Rekomendacja_108_2022_Raxone_kontynuacja_publikacja_BIP.pdf [dostęp 24.03.2025 r.]

Zlecenie	Dokument	Decyzja i treść uzasadnienia
Zlecenie 101/2021	**Stanowisko Rady Przejrzystości nr 96/2021**[10] z dnia 19 lipca 2021 r.	Rada Przejrzystości **uznaje za niezasadne** wydawanie zgód na refundację leku Raxone (idebenon), tabletki 150 mg, we wskazaniu: dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera. Główne argumenty decyzji Idebenon wydaje się obiecującą technologią lekową, ale niska jakość dotychczasowych dowodów naukowych i związane z nimi ograniczenia (m.in. możliwość samoistnej remisji) oraz wysoki koszt terapii nakazują ostrożność w ocenie. Biorąc pod uwagę, że podmiot odpowiedzialny został zobowiązany do przedłożenia raportu końcowego z badania LEROS do dnia 31 sierpnia 2021 r. należy rozważyć ponowną ocenę po ukazaniu się tego raportu.
	Rekomendacja Prezesa Agencji nr 96/2021[11] z dnia 3 sierpnia 2021 r.	Prezes Agencji **nie rekomenduje** wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Raxone (idebenon) we wskazaniu: dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera Uzasadnienie rekomendacji Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Raxone (idebenon) we wskazaniu: dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera. W pierwszej kolejności należy zwrócić uwagę, że analizowany lek był już przedmiotem oceny w Agencji w 2017 roku i uzyskał negatywną rekomendację w sprawie finansowania w ocenianym wskazaniu. Aktualizacja danych (względem raportu AOTMiT OT.4351.21.2017) dostarcza więcej dowodów na skuteczność idebenonu w leczeniu pacjentów z dziedziczną neuropatią nerwów wzrokowych Lebera (LHON), zarówno w przypadku pacjentów rozpoczynających leczenie w okresie do roku od wystąpienia objawów, jak i w przewlekłej fazie choroby. Odnalezione nowe dowody to głównie badania retrospektywne, obejmujące niewielkie populacje pacjentów, zatem wnioskowanie o skuteczności leczenia idebenonem na ich podstawie jest niepewne. Ponadto należy zauważyć, że produkt leczniczy Raxone (idebenon) jest warunkowo dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej. Pozwolenie zostało wydane pod warunkiem spełnienia szczególnych zobowiązań dotyczących dostarczenia przez podmiot odpowiedzialny dwóch raportów okresowych: na podstawie badania otwartego oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo produktu Raxone u pacjentów z LHON (badanie LEROS) oraz na podstawie badania oceniającego długoterminowy profil bezpieczeństwa w praktyce klinicznej (badanie PAROS). Uwzględniając potencjalną korzyść płynącą z zastosowania idebenonu w neuropatii nerwów wzrokowych Lebera, przy jednoczesnej niepewności wnioskowania wynikającej z szeregu ograniczeń analizy klinicznej, a także wątpliwości założeń przyjętych celem oszacowania kosztów terapii, sugeruje się ocenę zasadności finansowania dopiero po przedstawieniu oficjalnych wyników z badań o dłuższym okresie obserwacji (wymaganych przez EMA w ramach zobowiązania wynikającego z warunkowego dopuszczenia do obrotu), zwłaszcza że podmiot odpowiedzialny został zobowiązany do przedłożenia raportu końcowego z badania LEROS do końca sierpnia 2021 r.
Zlecenie 68/2017	**Stanowisko Rady Przejrzystości nr 80/2017**[12] z dnia 31 lipca 2017 r.	Rada Przejrzystości **uznaje za niezasadne** objęcie refundacją produktu leczniczego Raxone (idebenon), tabl. powl., 150 mg, 180 szt., kod EAN: 7640137910150, w ramach programu lekowego „Leczenie dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON) (ICD-10 H47.2)". Uzasadnienie Brak jest dowodów naukowych przemawiających za skutecznością wnioskowanej technologii w leczeniu LHON. W jedynym znanym prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym nie wykazano różnic statystycznych pod względem efektów klinicznych w porównaniu populacji mITT z grupą chorych otrzymującą placebo. Efekty istotne statystycznie obserwowano jedynie w subpopulacji chorych z wyjściową rozbieżnością w ostrości wzroku pomiędzy oczami >0,2 logMAR. Wyniki te cechuje jednak duża niepewność, ze względu na znaczne zróżnicowanie indywidualnej ekspresji przebiegu choroby, różny wiek chorych i moment rozpoczęcia stosowania technologii w stosunku do czasu wystąpienia pierwszych objawów, możliwość występowania samoistnych remisji choroby, stosowanie w różnym zakresie i czasokresie leczenia objawowego, a także suplementów diety u poszczególnych chorych. Utrudnia to wnioskowanie dotyczące skuteczności działania idebenonu jako takiego. Obecnie prowadzone są w Polsce badania w trzech ośrodkach, w ramach których polscy pacjenci mogą mieć dostęp do idebenonu. Na podstawie analizy ekonomicznej wykazano, że wnioskowana technologia, przy proponowanej cenie zbytu i symbolicznym RSS, jest nieefektywna kosztowo, w stosunku do korzyści klinicznych.

[10] https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/101/SRP/U_30_197_19072021_s_96_Raxone_idebenon_import_zacz.pdf [dostęp 24.03.2025 r.]
[11] https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/101/REK/2021_08_03_BP_Rekomendacja_nr_96_2021_Raxone.pdf [dostęp 24.03.2025 r.]
[12] https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/068/SRP/U_30_290_170731_stanowisko_80_Raxone_art_35.pdf [dostęp: 24.03.2025 r.]

Zlecenie	Dokument	Decyzja i treść uzasadnienia
	Rekomendacja Prezesa Agencji nr 49/2017[13] z dnia 31 lipca 2017 r.	Prezes Agencji **nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Raxone, idebenon, tabl. powl., 150 mg, 180 szt. EAN 7640137910150 w ramach programu lekowego: leczenie dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON) (ICD-10 H47.2). Uzasadnienie rekomendacji W odniesieniu do skuteczności interwencji dla populacji mITT, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramieniem idebenonu a ramieniem z placebo w ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego – najlepszego przywrócenia ostrości wzroku oraz najlepszej ostrości wzroku i ostrości wzroku w oku lepiej widzącym. Nie odnotowano także istotnych statystycznie różnic w ocenie jakości życia ocenianej kwestionariuszem VF-14. (…) Korzyść kliniczną, związaną ze stosowaniem idebenonu wykazano w populacji mITT dla drugorzędowych punktów końcowych. (…) W populacji pacjentów zdiagnozowanych w okresie do 1 roku przed włączeniem do badania, gdzie spodziewana jest duża efektywność leczenia idebenonem oraz w populacji z mutacjami mitochondrialnymi: 11778G>A, 3460G>A, 14484T>C wykazano brak istotnych statystycznie różnic w ocenie analizowanych punktów końcowych pomiędzy grupą idebenonu a grupą placebo. Wyniki uzyskano z analizy post-hoc i należy interpretować ostrożnie, ponieważ charakteryzują się niższą wiarygodnością. Ocena profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii wskazała brak statystycznie istotnych różnic w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych pomiędzy analizowanymi grupami, z wyjątkiem podwyższonego poziomu gammaglutamylotransferazy, który istotnie częściej występował u osób przypisanych do grupy placebo niż idebenonu. Należy mieć przy tym na uwadze szereg ograniczeń związanych z analizą kliniczną, takich jak niska wiarygodność badań, niewielki rozmiar populacji, brak dowodów na długoterminowe bezpieczeństwo oraz utrzymywanie się efektów terapii idebenonem u pacjentów z LHON. Stosowanie idebenonu w miejsce braku aktywnego leczenia jest droższe i skuteczniejsze, ale niezależnie od uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka technologia nie jest efektywna kosztowo biorąc pod uwagę aktualną wysokość progu opłacalności dla technologii medycznych. (…) Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego wskazują na wzrost kosztów płatnika niezależnie od perspektyw i uwzględnienia proponowanej umowy podziału ryzyka. (…) Wobec powyższych wniosków zaproponowany instrument podziału ryzyka wydaje się niewystarczający i zasadnym byłoby jego pogłębienie poprzez powiązanie go z istotnym klinicznie efektem terapii w wybranej subpopulacji pacjentów, mogących uzyskać największą korzyść zdrowotną Proponowany instrument powinien także umożliwiać uzyskanie przez ocenianą technologię efektywności kosztowej, a wskazane jest aby zabezpieczał całkowite wydatki płatnika publicznego.

4.3. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, technologią opcjonalną może być każda procedura medyczna/technologia medyczna, w tym np. lek, wyrób medyczny, procedura medyczna lub interwencja psychologiczna, radioterapia, fizjoterapia, zabieg chirurgiczny, a także porada (np. w zakresie rzucania palenia) oraz kombinacja interwencji zdrowotnych przeprowadzanych równocześnie lub sekwencyjnie, a także naturalny przebieg choroby (brak aktywnego leczenia).

Zgodnie z opinią jednego z ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję, brak jest alternatywnych opcji terapeutycznych dla pacjentów pediatrycznych z LHON. Drugi z ankietowanych ekspertów jako aktualnie stosowane postepowanie wskazał obserwację, leczenie objawowe, profilaktykę (unikanie leków lub środków będących stresorem dla funkcji mitochondrium – alkohol, nikotynizm, pochodne cyjanków), brak aktywnego leczenia, rehabilitację wzrokową i leki anty-apoptotyczne; w opinii wymienione zostały także terapie genowe i idebenon, ale odpowiednio z odsetkiem stosowania wynoszącym 0% i bez określenia go.

Odnalezione wytyczne kliniczne wymieniają idebenon jako jedyny lek modyfikujący przebieg choroby dopuszczony do leczenia uszkodzenia wzroku u młodzieży i osób dorosłych z LHON. Biorąc powyższe pod uwagę, za komparator należy uznać najlepszą terapię podtrzymująca (brak jest alternatywnego aktywnego leczenia).

[13] https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/068/REK/RP_49_2017_Raxon.pdf [dostęp: 24.03.2025 r.]

5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac, Agencja wystąpiła łącznie do czterech ekspertów klinicznych z prośbą o przygotowanie opinii dotyczących stosowania wnioskowanego produktu leczniczego w analizowanym wskazaniu. Do zakończenia prac nad raportem otrzymano dwie opinie. Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia. Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 4. Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe

Istotny klinicznie punkt końcowy	Minimalna różnica odczuwalna przez chorego
prof. dr hab. n. med. Marek Rękas, Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki	
Dane z projektu programu lekowego: **Definicje odpowiedzi na leczenie** 1) w przypadku zajęcia jednego oka: a) brak pogorszenia widzenia w oku lepszym oraz b) poprawa najlepiej skorygowanej ostrości wzroku do dali (BCVA) z lppo (liczenia palców przed okiem; 2,0 log MAR) do ≥1,0 log MAR (≥5 liter wg EDTRS, ≥0,1 wg Snellena) w oku gorszym, lub c) poprawa najlepiej skorygowanej ostrości wzroku do dali (BCVA) z rrpo (ruchów ręki przed okiem; 2,3 log MAR) do ≥ lppo (liczenia palców przed okiem; ≥2,0 log MAR) w oku gorszym, lub d) poprawa najlepiej skorygowanej ostrości wzroku do dali (BCVA) z poczucia światła (2,6 log MAR) do ≥ rrpo (ruchów ręki po okiem; ≥2,3 log MAR) w oku gorszym; 2) w przypadku zajęcia obu oczu: poprawa najlepiej skorygowanej ostrości wzroku do dali (BCVA) w oku lepszym o ≥0.2 log MAR (≥10 liter wg EDTRS, ≥2 linie wg Snellena) w porównaniu z wyjściową oceną uzyskaną podczas kwalifikacji do programu.	Subiektywna poprawa widzenia
[redacted]	
Dziedziczna nauropatia Lebera doprowadza do nieodwracalnego uszkodzenia nerwów wzrokowych a więc do znacznego pogorszenia ostrości wzroku. Ostateczna ostrość wzroku u tych pacjentów obniża się w obu oczach do 2-3/50 – co oznacza praktyczną ślepotę	Zastosowanie idebenonu u pacjentów statystycznie znamiennie spowalnia postęp choroby – umożliwia dłuższe utrzymanie użytecznej ostrości wzroku

Tabela 5. Opinie ekspertów klinicznych

Pytanie	**prof. dr hab. n. med. Marek Rękas** Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki	[redacted]
Aktualnie stosowane technologie medyczne w populacji pacjentów pediatrycznych z dziedziczną neuropatią nerwu wzrokowego Lebera (odsetek pacjentów stosujących aktualnie)	1. Obserwacja – 100%, 2. leczenie objawowe (leki poprawiające mikrokrążenie, suplementy diety) – 70-100%, 3. profilaktyka (unikanie leków lub środków będących stresorem dla funkcji mitochondrium – alkohol, nikotynizm, pochodne cyjanków) – 70%, 4. brak aktywnego leczenia – 30%, 5. rehabilitacja wzrokowa – 10%, 6. leki anty-apoptotyczne – 5%, 7. terapie genowe – 0%, 8. idebenon. Technologia najtańsza: obserwacja, profilaktyka (unikanie leków lub środków będących stresorem dla funkcji mitochondrium – alkohol, nikotynizm, pochodne cyjanków), brak aktywnego leczenia, rehabilitacja wzrokowa.	brak

Pytanie	**prof. dr hab. n. med. Marek Rękas** Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki	[redacted]
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	Obecnie leczenie idebenonem może być dostępne w RDTL. Przygotowano natomiast projekt Programu Lekowego dla pacjentów z LHON, który miał regulować kwalifikację pacjentów do leczenia, czas leczenia w zależności od uzyskanych efektów. Firma wycofała się z procedowania programu.	Dostępny koenzym Q10 jest mało skuteczny z powodu słabego przenikania przez barierę krew/tkanka mózgowa (nerw wzrokowy)
Proszę wskazać, jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	Należy uregulować, którzy pacjenci z LHON powinni otrzymać leczenie, tak aby lek otrzymali pacjenci którzy mogą odnieść z niego korzyść. Pacjenci we wczesnej fazie choroby odniosą korzyść, ci w fazie dokonanych zmian atroficznych już nie. Brak regulacji będzie powodował, że cała populacja pacjentów będzie wnioskowała o lek, niezależnie od fazy choroby Rozpoczęcie leczenia idebenonem powinno zależeć od wyniku badania genetycznego przy obecnej charakterystycznej symptomatologii. Najlepszym momentem do włączenia leczenia jest faza ostra schorzenia w której właściwe rozpoznanie wiąże się z najlepszymi wynikami leczenia. W tej fazie leczenie powinno być podjęte jak najszybciej ze względu na oko zajęte oraz potencjalne zagrożenie rozwojem procesu w oku drugim. Symptomatologia późnej fazy LHON jest charakterystyczna (zanik nerwu wzrokowego) dla zejścia wielu jednostek chorobowych w których zajęty jest nerw wzrokowy. Ograniczenie błędów diagnostycznych w rozpoznaniu LHON wymaga potwierdzenia w badaniu genetycznym. Kryteria włączenia do badania uwzględniają wszystkie opisane dotychczas mutacje mtDNA z którymi wiąże się schorzenie. Badanie genetyczne powinno być również oceniane w zależności od rokowania gdyż w przypadku obecności mutacji 14484 spontaniczna poprawa może dotyczyć 37-71% natomiast w innych mutacjach zaledwie 4%. Finansowanie powinno dotyczyć rozpoznawanych przypadków w najwcześniejszej fazie choroby i to miał gwarantować program lekowy. Z drugiej strony pacjenci z zanikiem nerwu wzrokowego powinni mieć podjęte leczenie z szybką jego oceną co również zostało uwzględnione w założeniach programu. Badania kliniczne zastosowania idebenonu w LHON nie stanowią ostatecznych dowodów naukowych. Wymagane są dalsze badania potwierdzające skuteczność terapii. Na ten fakt wskazują również dokumenty rejestracyjne leku w tym wskazaniu.	Nie wszystkie mutacje genów odpowiedzialnych za wystąpienie LHON mogą być tak samo podatne na terapię – a więc nie u wszystkich pacjentów leczenie Idebenonem może dać takie same dobre efekty
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem finansowaniem ocenianej technologii?	Brak regulacji (jasnych kryteriów kwalifikacji, ocena efektów leczenia, czasu przyjmowania leku) będzie powodował, że cała populacja pacjentów będzie wnioskowała o lek, niezależnie od fazy choroby, niezależnie od skuteczności bądź braku skuteczności leczenia.	brak
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Wczesna faza choroby	Pozytywna reakcja na leczenie jest uzależniona od rodzaju mutacji
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	Faza zejściowa choroby, gdy zanik nerwu wzrokowego już nastąpił. Przyjmowanie leku jest zasadne, gdy obecne są struktury możliwe do uratowania, po wystąpieniu zaniku nie ma już czego ratować i przyjmowanie leku jest bezzasadne.	Jw.
Czy znane są Państwu dowody naukowe	Wytyczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego nie ustosunkowują się do leczenia LHON. W Polsce więc obowiązują zasady leczenia tej	Badania „RHODOS" T Klopstock et al.Persistence of the treatment effect

Pytanie	**prof. dr hab. n. med. Marek Rękas** Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki	[redacted]
(badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie?	jednostki chorobowej stosowane na świecie i ujęte w literaturze tematu. 1. Newman NJ. Treatment of Leber hereditary optic neuropathy. Brain. 2011 Sep; 134(9): 2447–2450. 2. Genetics Home Reference (U.S. National Library of Medicine). (2006). Leber Hereditary Optic Neuropathy. Retrieved June 16,2011 from http://ghr.nlm.nih.gov/condition/leber-hereditary-optic-neuropathy 3. International Foundation for Optic Nerve Disease.(1999-2011) Leber Hereditary Optic Neuropathy. Retrieved June 6, 2011 from http://www.ifond.org/hom.php3 4. Leeder, Jim. (1997) Leber's Optic Neuropathy. Retrieved June 16, 2011 from http://jim.leeder.users.btopen world.com/LHON/honhome.htm 5. National Organization for Rare Disorders. (2008) Leber Hereditary Optic Neuropathy. Retrieved June 16, 2011 from http://www.cigma.com/healthinfo/nord534.html 6. Yu-Wai-Man, Patrick, MBBS, MRCOPHTH and Chinnery, Patrick F., MBBS, PHD, MRCP. (1993-2011) Leber Hereditary Optic Neuropathy. Retrieved June 16, 2011 from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1174/ 7. Klopstock T, Yu-Wai-Man P, Dimitriadis K, Rouleau J, Heck S, Bailie M, Atawan A, Chattopadhyay S, Schubert M, Garip A, Kernt M, Petraki D, Rummey C, Leinonen M, Metz G, Griffiths PG, Meier T, Chinnery PF. A randomized placebo-controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. Brain. 2011;134(Pt 9):2677-86. 8. Klopstock T, Metz G, Yu-Wai-Man P, Büchner B, Gallenmüller C, Bailie M, Nwali N, Griffiths PG, von Livonius B, Reznicek L, Rouleau J, Coppard N, Meier T, Chinnery PF. Persistence of the treatment effect of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. Brain. 2013;136(Pt 2):e230. doi: 10.1093/brain/aws279.	of ibedone in Leber's hereditary neuropathy Brain. 2013 Feb;136 (Pt2):e230. Doi 10.1093/brain/aws279. Badania „LEROS" Patric Yu-Wai-Ma et al. Benefit of idebenone in patients with Leber hereditary optic neuropathy: The LEROS nonrandomized controlled trial. Cell Reports Medicine 5, 1014337,March 19,2024Therapeutic
Jakie kryteria powinny być brane pod uwagę w celu określenia odpowiedzi na leczenie pacjenta za pomocą idebenonu? Proszę o wskazanie definicji odpowiedzi, z uwzględnieniem czasu jej oceny.	Kryteria zostały zawarte w ramach projektu programu lekowego **Kryteria kwalifikacji** 1) rozpoznanie kliniczne dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON) potwierdzone obecnością w badaniu genetycznym jednej z następujących mutacji mtDNA: 3376 G>A; 3460 G>A; 3635 G>A; 3697 G>A; 3700 G>A; 3733 G>A; 4171 C>A; 10197 G>A; 10663 T>C; 11778 G>A; 13051 G>A; 14459 G>A; 14482 C>A; 14482 C>G; 14484 T>C; 14495 A>G; 14502 T>C; 14568 C>T; 2) wiek ≥ 12. roku życia; 3) zaburzenia widzenia spowodowane LHON: a) pogorszenie najlepiej skorygowanej ostrości wzroku do dali (BCVA) w jednym oku lub b) przy zajęciu obu oczu najlepiej skorygowana ostrość wzroku do dali (BCVA) w lepszym oku >0,2 log MAR (>10 liter wg EDTRS lub >2 linie wg Snellena) w stosunku do oka gorszego oraz c) dyschromatopsja (zaburzenia widzenia barw w osi czerwono-zielonej lub niebiesko-żółtej), d) obecność w badaniu statycznym pola widzenia mroczka centrocekalnego; 4) czas od rozpoznania dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON) nie dłuższy niż 60 miesięcy; 5) przed włączeniem do programu lekowego negatywny wynik testu ciążowego lub brak karmienia piersią (dotyczy kobiet w wieku rozrodczym). Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.	Leczenie powinno być wdrożone jak najszybciej po stwierdzeniu pogorszenia ostrości wzroku. Rozpoznanie powinno być potwierdzone testami genetycznymi. Ocena leczenia będzie możliwa po wykonaniu testów: ostrości wzroku do dali i bliży, badania elektrofizjologicznego – wzrokowych potencjałów wywołanych, ew. pola widzenia. Kontrole co 3-4 miesiące

Pytanie	**prof. dr hab. n. med. Marek Rękas** Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki	[redacted]
	2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia. Po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, w przypadku braku odpowiedzi na leczenie, lekarz prowadzący podejmuje decyzję o wyłączeniu pacjenta z programu. W przypadku odpowiedzi na leczenie (opisanej w ust. 4) po 6 miesiącach, leczenie należy kontynuować do 24 miesięcy. **3. Kryteria wyłączenia z programu** 1) ciąża lub karmienie piersią; 2) objawy uboczne uniemożliwiające stosowanie idebenonu; 3) przeciwwskazania do stosowania idebenonu zgłaszane przez innych lekarzy specjalistów prowadzących pacjenta; 4) przyjmowanie środków odurzających (wymienionych w załączniku do ustawy z dnia 29 lipca 2005 r. o przeciwdziałaniu narkomanii); 5) stwierdzenie braku odpowiedzi na leczenie po 6 miesiącach leczenia; 6) leczenie powyżej 24 miesięcy od rozpoczęcia terapii w przypadku pacjentów, u których w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia wystąpiła odpowiedź na leczenie. **4. Definicje odpowiedzi na leczenie** 2) w przypadku zajęcia jednego oka: e) brak pogorszenia widzenia w oku lepszym oraz f) poprawa najlepiej skorygowanej ostrości wzroku do dali (BCVA) z lppo (liczenia palców przed okiem; 2,0 log MAR) do ≥1,0 log MAR (≥5 liter wg EDTRS, ≥0,1 wg Snellena) w oku gorszym, lub g) poprawa najlepiej skorygowanej ostrości wzroku do dali (BCVA) z rrpo (ruchów ręki przed okiem; 2,3 log MAR) do ≥ lppo (liczenia palców przed okiem; ≥2,0 log MAR) w oku gorszym, lub h) poprawa najlepiej skorygowanej ostrości wzroku do dali (BCVA) z poczucia światła (2,6 log MAR) do ≥ rrpo (ruchów ręki po okiem; ≥2,3 log MAR) w oku gorszym; 2) w przypadku zajęcia obu oczu: poprawa najlepiej skorygowanej ostrości wzroku do dali (BCVA) w oku lepszym o ≥0.2 log MAR (≥10 liter wg EDTRS, ≥2 linie wg Snellena) w porównaniu z wyjściową oceną uzyskaną podczas kwalifikacji do programu.	
Inne uwagi	Program Lekowy pozwoliłby na przestrzeganie jasnych kryteriów włączenia do leczenia i jego kontroli. W ramach importu docelowego nie ma możliwości kontroli przepisywania leku, ani kto go dostanie, czy zasadnie, jak długo, bez oceny efektów. Zgłosi się każdy pacjent z rozpoznaniem, niezależnie czy będzie to faza wczesna czy późna choroby	Idebenon jest lekiem dającym szansę na zahamowanie utraty centralnego widzenia (ostrości wzroku) u pacjentów z LHON

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych

6.1. Rekomendacje kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianym wskazaniu w dniu 27.03.2025 r. przeprowadzono wyszukiwanie aktualizacyjne do wykonanego na potrzeby raportu Agencji nr OT.4211.31.2021 z 17.11.2022 r.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

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

strony towarzystw naukowych związanych z chorobami okulistycznymi:

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

oraz strony towarzystw naukowych związanych z chorobami mitochondrialnymi:

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

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

Nie odnaleziono wytycznych dotyczących leczenia dziedzicznej neuropatia nerwów wzrokowych Lebera wydanych po wyszukiwaniu przeprowadzonym w raporcie nr OT.4211.31.2021 (podsumowanie przedstawiono poniżej).

Podsumowanie odnalezionych w raporcie OT.4211.31.2021 wytycznych klinicznych

Odnalezione wytyczne wymieniają idebenon jako jedyny lek modyfikujący przebieg choroby dopuszczony do leczenia uszkodzenia wzroku u młodzieży i osób dorosłych z LHON. Idebenon jest rekomendowany jako lek bezpieczny, jednak w wytycznych MDPI z 2020 r. wskazano jednocześnie na ograniczone dowody dotyczące skuteczności leczenia biorąc pod uwagę rzadkość występowania choroby i niewielką liczbę zrekrutowanych uczestników w badaniach. Wyniki badań dla innych metod leczenia LHON pozostają niejednoznaczne, obok idebenonu, wytyczne wskazują na rolę terapii genowej z wykorzystaniem wektorów wirusowych.

Jedne z odnalezionych wytycznych (Carelli 2017) podają, że u pacjentów z podostrym i dynamicznym rozwojem choroby, leczenie idebenonem powinno być prowadzone przez co najmniej 1 rok w celu oszacowania, kiedy pacjent uzyskał odpowiedź na leczenie lub do czasu uzyskania fazy plateau w zakresie poprawy stanu klinicznego. Eksperci zgodzili się, że od momentu uzyskania klinicznie istotnej poprawy lub fazy plateau leczenie powinno być kontynuowane przez 1 rok. Nie uzyskano konsensusu w zakresie czasu kontynuacji leczenia u pacjentów przewlekle chorych. Eksperci stanowczo sprzeciwili się propozycji, aby u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie podawać dawkę podtrzymującą idebenonu 300 mg na dobę.

Rekomendowane interwencje

Wytycznie nie wskazują definicji skuteczności leczenia. Jednocześnie kryteria oceny aktywności wzrokowej przyjęte w badaniach klinicznych nie zostały podważone.

W badaniu LEROS skuteczność leczenia oceniano przy użyciu czterech miar odpowiedzi aktywności wzrokowej: klinicznie istotnej korzyści (CRB), klinicznie istotnej poprawy (CRR), klinicznie istotnej stabilizacji (CRS) i klinicznie istotnego pogorszenia (CRW). CRB był miarą złożoną uważaną za CRR i/lub CRS. CRR zdefiniowano jako poprawę aktywności wzrokowej poza wykresem do odczytania co najmniej 5 liter na wykresie (≤1,6 logMAR) lub poprawę o co najmniej 10 dodatkowych liter (−0,2 logMAR) dla tych, które już były na wykresie. CRS zdefiniowano jako utrzymanie VA <1,0 logMAR od punktu początkowego do punktu czasowego wizyty. CRW zdefiniowano jako pogorszenie z „na wykresie" do „poza wykresem" lub utratę co najmniej 10 liter (+0,2 logMAR) na wykresie. Pierwszorzędowym punktem końcowym był wskaźnik CRB od punktu początkowego po 12 miesiącach w leczonych idebenonem oczach podostrych/dynamicznych w porównaniu z dopasowanymi oczami kohorty NH (natural history).

6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych preparatów zawierających idebenon we wskazaniu: "dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera w populacji pacjentów pediatrycznych – kontynuacja leczenia, w którym pacjent odniósł korzyść" dnia 25.03.2025 r. przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

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

W wyniku wyszukiwania odnaleziono projekt negatywnej rekomendacji NICE[14] (oczekiwana data ostatecznej publikacji 11.09.2025 r.) opublikowanej po wyszukiwaniu przedstawionym w raporcie OT.4211.31.2021 (podsumowanie przedstawiono poniżej).

Projekt rekomendacji NICE:

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.

Dlaczego komitet wydał te zalecenia:

Standardowa opieka nad LHON obejmuje suplementy diety, poradnictwo genetyczne i porady dotyczące zarządzania stylem życia. Nie ma zarejestrowanych leków na stanowiących leczenie przyczynowe LHON, więc istnieje niezaspokojona potrzeba nowych metod leczenia.

Dowody z badania klinicznego bezpośrednio porównującego idebenon ze standardową opieką sugerują, że idebenon nie poprawia widzenia. Jest to jednak niepewne, ponieważ badanie objęło tylko niewielką liczbę osób i było krótkie. Długoterminowe badania pokazują, że idebenon poprawia wzrok, ale w tych badaniach nie porównywano go ze standardową opieką. Pośrednie porównanie leczenia sugeruje również, że idebenon nie jest lepszy od standardowej opieki w poprawie wzroku w dłuższej perspektywie. Ogólnie rzecz biorąc, nie jest pewne, jak skuteczny jest idebenon w porównaniu ze standardową opieką, a w celu oszacowania jego potencjalnych korzyści potrzebne są dalsze badania.

[14] https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11288/documents/draft-guidance [dostęp: 16.05.2025 r.]

Te kliniczne niepewności są również obecne w modelu ekonomicznym. Nie jest zatem jasne, jakie są najbardziej prawdopodobne szacunki efektywności kosztowej dla idebenonu. Potrzebne jest dalsze modelowanie ekonomiczne, a idebenon nie jest zalecany.

Podsumowanie odnalezionych w raporcie OT.4211.31.2021 rekomendacji refundacyjnych

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

Szczegóły wydanych rekomendacji przedstawiono poniżej. W odnalezionych rekomendacjach nie odniesiono się w sposób szczegółowy do kontynuacji terapii u pacjentów, którzy uzyskali korzyść z leczenia.

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

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

W niemieckiej rekomendacji G-BA z 2022 r. w wyniku ponownej oceny dodatkowej korzyści na podstawie dostępnych danych z badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa idebenonu, podtrzymano decyzję o istnieniu udowodnionej dodatkowej korzyści, niemożliwej do określenia ilościowego, dla produktu Raxone w leczeniu LHON.

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

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

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianej technologii przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego wykonanego w ramach raportu OT.4211.31.2021, w następujących bazach informacji medycznej: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library w dniu 03.03.2025 r.

Podczas wyszukiwania wykorzystano strategie opisane w załączniku 11.1. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem interwencji i populacji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczano względem komparatorów i typów badań – zastosowano czułą strategię. Prace prowadzono dwuetapowo – najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostało przez trzy niezależnie pracujące osoby, w razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je w drodze konsensusu.

Do analizy klinicznej włączono badania spełniające kryteria przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 6. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Populacja pacjentów pediatrycznych z dziedziczną neuropatią nerwów wzrokowych Lebera – kontynuacja leczenia, w którym pacjent odniósł korzyść.	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań do analizy klinicznej.
Interwencja	Raxone (idebenon) tabletki powlekane 150 mg, dawkowanie zgodne z ChPL.	Inne technologie medyczne niż wymienione w kryteriach włączenia.
Komparatory	Nie ograniczano.	-
Punkty końcowe	Dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania idebenonu w analizowanej populacji pacjentów.	Ocena farmakodynamiki i farmakokinetyki.
Typ badań	Przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez, randomizowane badania kliniczne. W przypadku, gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań RCT zdecydowano o możliwości włączenia badań niższej jakości.	Publikacje poglądowe, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków oraz analizy post-hoc.
Inne kryteria	Publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim.	Abstrakty oraz postery konferencyjne. Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

7.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji przeglądu systematycznego wykonanego w ramach raportu OT.4211.31.2021 odnaleziono publikacje:

- **Yu-Wai-Man 2024**, gdzie oceniano korzyści terapeutyczne idebenonu u pacjentów z dziedziczną neuropatią nerwu wzrokowego Lebera - nierandomizowane badanie kontrolowane LEROS (aktualizacja wyników na podstawie publikacji pełnotekstowej przedstawionych w ramach raportu OT.4211.31.2021);
- **Borrelli 2023**, gdzie oceniono związek pomiędzy danymi demograficznymi, cechami klinicznymi i strukturalnymi wyników optycznej koherentnej tomografii (OCT) z długoterminowymi wynikami wzrokowymi u pacjentów z dziedziczną neuropatią nerwu wzrokowego Lebera (LHON) leczonych idebenonem – retrospektywne, interwencyjne badanie kohortowe;
- **Schworm 2023**, której celem było zbadanie struktury neuroretinalnej u młodych pacjentów z dziedziczną neuropatią nerwu wzrokowego Lebera (LHON) – retrospektywna analiza przekrojowa;

oraz publikację stanowiącą opracowanie wtórne:

- **Newman 2025**, gdzie dokonano metaanalizy wyników wizualnych 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 nolparwowek (ang. *lenadogen nolparvovec*).

7.3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

W poniższej tabeli zaprezentowano skróconą charakterystykę badań włączonych do analizy klinicznej tj. Yu-Wai-Man 2024, Borrelli 2023 oraz Schworm 2023.

Tabela 7. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
LEROS, NCT02774005 (Yu-Wai-Man 2024) Źródło finansowania: Badanie zostało sfinansowane przez Santhera Pharmaceuticals, Pratteln, Szwajcaria. Wsparcie w pisaniu medycznym zapewniła Marie Kirsten z nspm ltd, Szwajcaria, a wsparcie finansowe zapewniła Chiesi Farmaceutici S.p.A., Parma, Włochy.	**Typ badania:** Zewnętrzne, wieloośrodkowe, kontrolowane naturalnym przebiegiem choroby, otwarte badanie interwencyjne. **Interwencja:** Raxone w postaci tabletek podawanych doustnie. Wszyscy pacjenci otrzymywali badany lek w dawce 900 mg na dobę (2 tabletki podawane 3 razy dziennie wraz z posiłkami) przez okres 24 miesięcy. **Komparator:** Naturalny przebieg choroby (dopasowana zewnętrzna grupa kontrolna). **Okres obserwacji:** Data rekrutacji pacjentów do badania: 15.03.2016 r. Data zakończenia badania: 29.03.2022 r. Data publikacji wyników: 28.08.2022 r. **Typ hipotezy:** superiority	Pacjenci z dziedziczną neuropatią optyczną Lebera (LHON). Do badania włączono łącznie 199 pacjentów z LHON, z czego 198 otrzymało leczenie produktem Raxone i zostało włączonych do oceny bezpieczeństwa. W populacji ITT znalazło się 196 pacjentów. Do bezpośrednich porównań między grupą LEROS i grupą porównawczą włączono tylko pacjentów z 3 wspólnymi mutacjami, co dało 181 pacjentów w zmodyfikowanej populacji (m)ITT. W przypadku grupy porównawczej oceniono 592 przypadki pod kątem kryteriów kwalifikacji, co doprowadziło do zakwalifikowania 372 pacjentów (731 oczu) do dopasowania. Zapisy 383 pacjentów były dostępne w *Case Record Survey-1* (CRS-1). Spośród nich 10 pacjentów dostarczyły również zapisy przypadków w *Case Record Survey-2* (CRS-2) i tym samym zostali oni wykluczeni z zestawu danych CRS-1. Spośród pozostałych 373 przypadków 28 zostało wykluczonych w celu dopasowania do kryteriów kwalifikacji LEROS, co dało odpowiednio 345 osób (690 oczu). Spośród nich 358 oczu zostało wykluczonych z powodu nieznanego roku wystąpienia objawów, wystąpienia objawów ponad 5 lat wcześniej lub z powodu mniej niż 2 ocen VA po wystąpieniu objawów i wcześniejszego stosowania idebenonu, co doprowadziło do zakwalifikowania 168 pacjentów (332 oczu) do dopasowania do grupy LEROS. Z CRS-2 dostępnych było 219 przypadków, z których 6 wykluczono ze względu na wiek pacjentów <12 lat. Z pozostałych 213 kwalifikujących się pacjentów (426 oczu), 27 oczu wykluczono z powodu nieznanego roku wystąpienia objawów lub mniej niż 2 ocen VA po wystąpieniu objawów i wcześniejszego stosowania idebenonu. W rezultacie 204 pacjentów (399 oczu) kwalifikowało się do dopasowania do grupy LEROS. CRS-1: 168 pacjentów (332 oczu); CRS-2: 204 pacjentów (399 oczu); Łącznie grupa NH: 372 pacjentów (731 oczu).	**Pierwszorzędowy:** Odsetek oczu, które osiągnęły klinicznie istotną korzyść (ang. Clinically Relevant Benefit, CRB), co oznaczało istotne przywrócenie wzroku (ang. Clinically Relevant Recovery, CRR) od rozpoczęcia badania lub klinicznie istotna stabilizacja (ang. Clinically Relevant Stabilization, CRS) w przypadku której ostrość widzenia na początku badania lepsza niż 1,0 logMAR była zachowana w 12. miesiącu u pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie ≤ 1 rok od wystąpienia pierwszych objawów w porównaniu z oczami z dopasowanej, zewnętrznej grupy kontrolnej reprezentującej naturalną historię choroby. **Drugorzędowe:** Odsetek oczu, u których osiągnięto CRB w 12. miesiącu u tych pacjentów, u których rozpoczęto leczenie produktem Raxone > 1 rok po wystąpieniu pierwszych objawów.
Borrelli 2023 Źródło finansowania: Badanie nie otrzymało żadnego dofinansowania.	**Typ badania:** Retrospektywne, interwencyjne badanie kohortowe. Badanie miało na celu ocenę związku danych demograficznych, cech klinicznych i wyników strukturalnej optycznej koherentnej tomografii (OCT) z długoterminowymi wynikami leczenia wad wzroku u pacjentów z dziedziczną neuropatią nerwu	**Kryteria włączenia:** • klinicznie i molekularnie potwierdzona diagnoza LHON; • historia LHON leczona idebenonem w ciągu 1 roku od wystąpienia choroby; • odbycie co najmniej 2 wizyt u neurookulisty w ciągu roku, obejmujące okres badania 2 lat od rozpoczęcia terapii idebenonem.	Na początku badania (wizyta 0–7 dni przed rozpoczęciem terapii idebenonem) wszyscy pacjenci przeszli pełne badanie okulistyczne, w tym pomiar BCVA wykonany przy użyciu tablicy Snellena i przeliczony na logMAR. Ponadto u wszystkich pacjentów wykonano zautomatyzowane badanie pola widzenia

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	wzrokowego Lebera (LHON) leczonych idebenonem. **Analiza statystyczna:** Obliczenia statystyczne przeprowadzono przy użyciu pakietu Statistical Package for Social Sciences (wersja 20.0; SPSS Inc). **Interwencja:** Terapia idebenonem (w dawce 900 mg/d wszystkim pacjentom z wyjątkiem dzieci, u których dawka początkowa wynosiła 450 mg/d) w ciągu 1 roku od wystąpienia choroby i 2 lat (24 miesięcy) regularnych wizyt kontrolnych. Na początku przejrzano strukturalne skany objętości OCT plamki i nerwu wzrokowego w celu zmierzenia wskaźników odzwierciedlających utratę neuronów (tj. grubości komórek zwojowych plamki i wewnętrznej warstwy splotu GC-IPL oraz okołotarczowej warstwy włókien nerwowych siatkówki RNFL). Na podstawie obecności działań niepożądanych ostateczna dawka idebenonu była ustalana według uznania lekarza prowadzącego i nie była niższa niż 540 mg/d. Przeprowadzono analizy regresji wielokrotnej krok po kroku w celu oceny powiązań między ostateczną najlepiej skorygowaną ostrością wzroku (BCVA) po 2 latach, a zmianą BCVA od początku i po 2 latach, jako zmiennymi zależnymi od danych demograficznych, cech klinicznych i wskaźników OCT na początku (wizyta przed rozpoczęciem leczenia). **Okres obserwacji:** 24 miesiące.	**Kryteria wykluczenia:** • obecność jakiejkolwiek patologii siatkówki i/lub choroby nerwu wzrokowego innej niż LHON. Komisja ds. etyki San Raffaele została powiadomiona o tym retrospektywnym badaniu kohortowym. Badanie było zgodne z deklaracją helsińską z 1964 r. i jej późniejszymi poprawkami. Pacjenci wyrazili świadomą zgodę na retrospektywny dostęp do danych. **Liczba pacjentów:** 17 uczestników (34 oczy) z LHON, w tym trzech poniżej 15 r.ż.	przy użyciu analizatora pola widzenia Humphreya (Humphrey Systems, Inc) z wykorzystaniem programu strategii progowej 30-2 SITA. U wszystkich pacjentów wykonano strukturalne skany objętościowe OCT plamki (512×128) i nerwu wzrokowego (200×200) w celu zmierzenia grubości plamki GC-IPL i okołotarczowej RNFL. W analizie uwzględniono średnią i 6-sektorową (górną [S], superotemporalną [ST], dolną skroniową [IT], dolną [I], superonasalną [SN], dolną [IN]) grubość GC IPL. Skan plamki (512×128) został również wykorzystany do pomiaru centralnej grubości plamki, która została zmierzona jako różnica między RNFL a segmentami wewnętrznej granicy nabłonka barwnikowego siatkówki w obrębie obszaru dołka (wymiary: średnica 1,00 mm). W analizie uwzględniono również ostrość wzroku podczas wizyty kontrolnej po 2 latach (2 lata po rozpoczęciu terapii idebenonem).
Schworm 2023 Źródło finansowania: Bundesministerium für Bildung und Forschung, Grant/nagroda Numer: 01GM1906A, 01GM1920B, 01ZZ1603[A-D], 01ZZ1804[A-H].	**Typ badania:** Retrospektywna analiza przekrojowa. Celem badania była ocena struktury neuroretinalnej u młodych pacjentów z dziedziczną neuropatią nerwu wzrokowego Lebera (LHON). **Analiza statystyczna:** Wszystkie dane zebrano w arkuszach kalkulacyjnych Microsoft Excel (wersja 16.25, Microsoft). Analizę statystyczną wykonano w IBM SPSS Statistics (wersja 28, IBM Corp.), a wykresy sporządzono przy użyciu GraphPad Prism (wersja 9.3.1, Graphpad Software Inc.). **Grupa badana:** U wszystkich pacjentów wykonano pełne badanie okulistyczne mikroskopią szczelinową i rozszerzoną fundoskopią. Dane epidemiologiczne pobrano od każdego pacjenta, w tym wiek, płeć, wiek w chwili pierwszej diagnozy i dane dotyczące leczenia idebenonem. BCVA określono za pomocą tablic Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) w odległości 4 m. Tablice LEA użyto	**Kryteria włączenia:** • rozpoznanie LHON w wieku ≤16 lat; • leczenie idebenonem (Raxone) 900 mg na dobę (300 mg trzy razy na dobę) przez co najmniej 24 miesiące; • ustabilizowana ostrość wzroku (tj. brak udokumentowanych zmian ostrości wzroku >1 kreski (liczba dziesiętna) w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania); • rejestracja w mitoREGISTRY niemieckiej sieci zaburzeń mitochondrialnych. Do badania włączano pacjentów z LHON, którzy byli monitorowani w klinikach ambulatoryjnych Instytutu Friedricha Baura, Oddziału Neurologii i Oddziału Okulistyki (oba Szpital Uniwersytecki, LMU Monachium) w latach 2009–2020, jeśli spełniali powyższe kryteria. **Kryteria włączenia dla grupy kontrolnej:** • ekwiwalent sferyczny (SE) pomiędzy +3,0 a −3,0 dioptrii; • BCVA 0,0 logMAR lub lepsza; • brak zdiagnozowanych chorób oczu lub zmian strukturalnych. **Kryteria wykluczenia:** • niekompletne dane obrazowe; • niekompletne dane dotyczące ostrości wzroku.	Obrazy OCT w domenie spektralnej uzyskano przy użyciu platformy Heidelberg Spectralis (Heidelberg Engineering) z automatycznym obrazowaniem w czasie rzeczywistym (ART) do uśredniania starzenia obrazu i aktywowanego śledzenia wzroku. Warstwę włókien nerwowych siatkówki okołotarczowej (pRNFL) mierzono przy użyciu aktywowanego śledzenia wzroku, stosując skanowanie pierścieni wokół tarczy nerwu wzrokowego (12°, rozdzielczość: 768 pikseli [X], 496 pikseli [Z], 57≤ ART≤ 100) lub najbardziej wewnętrzny pierścień skanowania gwiazdy i pierścienia wokół nerwu wzrokowego (12°, rozdzielczość: 768 pikseli [X], 496 pikseli [Z], 57 ≤ ART ≤ 100). Dane objętościowe dla całkowitej objętości plamki, warstwy włókien nerwowych siatkówki plamki, połączonej warstwy komórek zwojowych

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	w przypadku dzieci, które nie potrafiły czytać liter. Wszystkie wyniki BCVA przekonwertowano na logMAR w celu analizy statystycznej z transformacją kategorii słabego widzenia „liczenie palców" i „ruchy dłoni" odpowiednio na logMAR 1,9 i 2,3. **Grupa kontrolna:** Grupy kontrolne ze zdrowymi osobami zostały utworzone poprzez przydzielenie osób do grupy kontrolnej ChO (początek dzieciństwa) lub eTO (wczesny okres nastoletni) na podstawie ich wieku. Wiek istotny dla wyboru grup kontrolnych był średnim wiekiem w momencie zbierania danych grup LHON. Miało to na celu zapewnienie, że grupy kontrolne nie różniły się statystycznie istotnie od odpowiednich grup LHON pod względem wieku. Aby uniknąć stronniczości wewnątrzindywidualnej, wybrano tylko jedno oko od każdej osoby kontrolnej.	Komisja etyczna Uniwersyteckiego Szpitala w Monachium, LMU, zatwierdziła badanie mitoREGISTRY z identyfikatorem 182-09 i badanie proLHON z identyfikatorem 278-13. Identyfikator komisji etycznej dla pomiarów zdrowych osób kontrolnych to 19-799. Wszystkie procedury badania były zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej z 1964 r. i jej późniejszymi poprawkami. Pisemną świadomą zgodę na przechowywanie danych w rejestrze uzyskano od wszystkich uczestników lub ich rodziców/prawnych opiekunów. **Liczba pacjentów:** Do celów analizy pacjentów podzielono na dwie podgrupy na podstawie wieku wystąpienia LHON: • ChO, gdy wiek wystąpienia wynosił ≤12 lat, • eTO, gdy wiek wystąpienia wynosił ≥13 do ≤16 lat.	i wewnętrznej warstwy splotowatej (GCIPL), wewnętrznej warstwy jądrowej, zewnętrznej warstwy splotowatej i zewnętrznej warstwy jądrowej obliczono jako cylinder o średnicy 3 mm wyśrodkowany względem dołka środkowego uzyskany ze skanu objętości plamki (20° × 20° [5,9 × 5,9 mm], 49 poziomych skanów B, rozdzielczość: 512 pikseli [X] × 496 pikseli [Z], 18 ≤ ART ≤ 30). Próbę objętości tarczy nerwu wzrokowego wykonano przy użyciu skanu objętości wyśrodkowanego względem tarczy nerwu wzrokowego i pomiaru całkowitej objętości siatkówki (od wewnętrznej błony granicznej do błony Bruchsa) w siatce ETDRS o wymiarach 3,45 mm za pomocą oprogramowania producenta. Powierzchnię krawędzi tarczy nerwu wzrokowego mierzono ręcznie na obrazie oftalmoskopu laserowego skanującego w podczerwieni za pomocą suwmiarki.

Skróty: BCVA - najlepiej skorygowana ostrość wzroku (ang. best-corrected visual acuity); ChO – początek dzieciństwa (ang. childhood-onset); CRB – klinicznie istotna korzyść (ang. Clinically Relevant Benefit), CRR – klinicznie istotne przywrócenie wzroku (ang. Clinically Relevant Recovery); CRS – klinicznie istotna stabilizacja (ang. Clinically Relevant Stabilization); CRW – klinicznie istotne pogorszenie ostrości wzroku (ang. Clinically Relevant Worsening); eTO – wczesny okres nastoletni (ang. early teenage-onset); GC-IPL - grubość komórek zwojowych plamki i wewnętrznej warstwy splotu (ang. macular ganglion cell and inner plexi form layer); ITT – analiza całej populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ang. intention-to-treat); LHON - dziedziczna neuropatia nerwu wzrokowego Lebera (ang. Leber hereditary optic neuropathy); NH - historia naturalna (ang. natural history); logMAR – logarytm z minimalnego kąta rozdzielczości; mITT – zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; OCT - optyczna koherentna tomografia (ang. optical coherence tomography); RNFL - okołotarczowa warstwa włókien nerwowych siatkówki (ang. peripapillary retinal nerve fiber layer); VA – ostrość wzroku (ang. Visual Acuity).

7.4. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu

Ocenę jakości badania wtórnego przeprowadzono wg skali AMSTAR II, na podstawie której opracowanie wtórne Newman 2025 włączone do analizy klinicznej charakteryzowało się bardzo niską jakością. Najczęściej występujące wady krytyczne odnotowane w powyższym opracowaniu to: brak wyraźnego stwierdzenia dot. określenia metod przeglądu przed jego przeprowadzeniem oraz uzasadnienia znaczących odstępstw od protokołu, brak prawidłowej oceny ryzyka związanego z błędem systematycznym za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania, czy brak odpowiednich metod zastosowanych do kumulacji danych z badań.

Ponadto ocenie jakości poddano badania obserwacyjne włączone do niniejszej analizy klinicznej za pomocą skali NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*). Zgodnie z formularzem skali NOS dla badań kohortowych badanie Borrelli 2023 uzyskało 9/9 możliwych punktów. Natomiast w przypadku formularza skali NOS dla badań kliniczno-kontrolnych włączone badania Yu-Wai-Man 2024 (LEROS) oraz Schworm 2023 uzyskały 8/9 możliwych punktów (brak opisu dot. odsetka pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy).

7.5. Ograniczenia analizy klinicznej

Dodatkowe ograniczenia względem poprzednich raportów dot. leczenia idebenonem pacjentów z LHON:

- Borrelli 2023 – idebenon stosowano w dawce 900 mg/d wszystkim pacjentom z wyjątkiem dzieci, u których dawka początkowa wynosiła 450 mg/d, w ciągu 1 roku od wystąpienia choroby i 2 lat (24 miesięcy) regularnych wizyt kontrolnych;
- Schworm 2023 – autorzy wskazują, że ze względu na ograniczoną liczebność próby, badanie to nie pozwala na jednoznaczne określenie efektów leczniczych idebenonu.

7.6. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa – badania pierwotne

7.6.1. Yu-Wai-Man 2024 (LEROS)

Aktualizacja wyników na podstawie publikacji pełnotekstowej przedstawionych w ramach raportu OT.4211.31.2021

W badaniu dane demograficzne pacjentów z populacji ITT były typowe dla LHON, z wysokim odsetkiem mężczyzn (73,5%) i średnim wiekiem wystąpienia objawów wynoszącym 32,5 roku. W przypadku analiz skuteczności (mITT) oczy zostały stratyfikowane według postaci choroby, zdefiniowanej na podstawie czasu od wystąpienia objawów na początku badania (podostra/dynamiczna: ≤1 rok; przewlekła: >1 rok). Porównanie charakterystyk wyjściowych indywidualnie dopasowanych zestawów danych w każdym punkcie czasowym analizy (według oczu) ujawniło istotne różnice w rozkładzie mutacji mtDNA, płci, wieku i kategoriach ślepoty VA. Pozostałe dane dot. charakterystyki wyjściowej były porównywalne, w tym czas od wystąpienia objawów.

Odsetek pacjentów płci męskiej i rozkład głównych mutacji mtDNA były porównywalne z raportami dostępnymi w literaturze. U pacjentów kwalifikujących się do dopasowania średni czas obserwacji wynosił 47,9 miesiąca (4 lata) i wahał się od 0,1 do 514,1 miesiąca (0–42,8 roku), średni czas od wystąpienia objawów do pierwszej wizyty wynosił 0,4 roku, a ponad 90% pacjentów odbyło pierwszą wizytę w ciągu 1 roku od wystąpienia objawów.

<u>Postać podostra/dynamiczna</u>

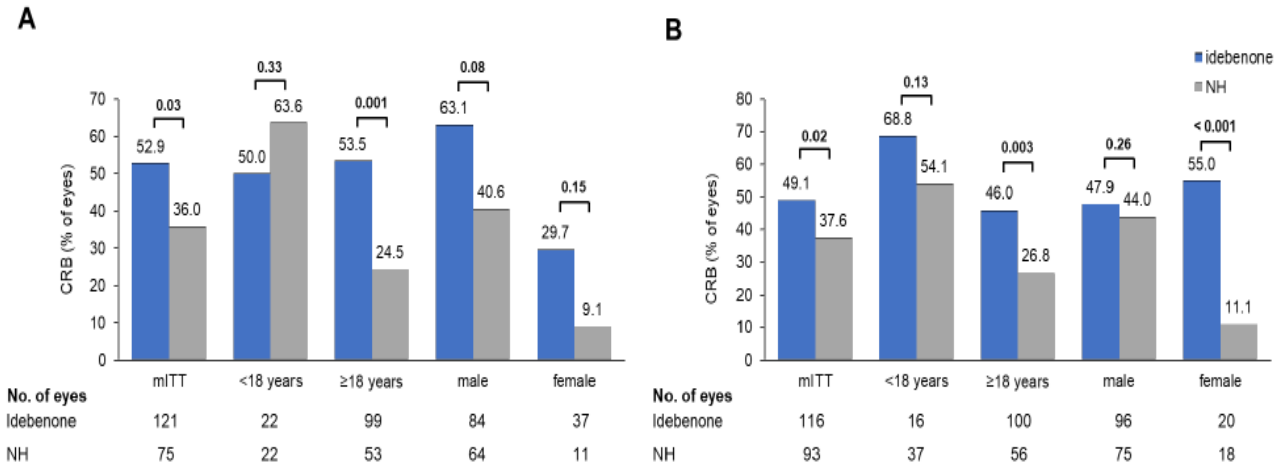
Obserwowany efekt leczenia utrzymywał się po 24 miesiącach (52,9% vs 36,0%, p=0,03) i był spowodowany przede wszystkim różnicą w klinicznie istotnych wskaźnikach stabilizacji (CRS) między dwiema grupami po 12 miesiącach (64,5% vs 22,5%, p<0,001) i po 24 miesiącach (66,7% vs 46,2%, p=0,10). Pomimo braku istotności statystycznej, klinicznie istotne wskaźniki wyzdrowienia (CRR) wskazywały również na pozytywny efekt leczenia po 12 miesiącach (33,1% vs 18,1%, p=0,09) i 24 miesiącach (47,9% vs 33,3%, p=0,07). Ponadto wskaźniki klinicznie istotnego pogorszenia (CRW) były istotnie niższe w przypadku leczonych oczu w postaci podostrej/dynamicznej w porównaniu z nieleczonymi zarówno po 12 (29,1% vs 58,5%, p<0,001), jak i po 24 miesiącach (25,8% vs 51,0%, p=0,005). Efekty leczenia pozostały istotne statystycznie w analizie wrażliwości z dodatkowymi współzmiennymi, tj. wiekiem w momencie wystąpienia pierwszych objawów i czasem od wystąpienia objawów.

<u>Postać przewlekła</u>

Częstotliwość klinicznie istotnej korzyści (CRB) od początku badania do 12 miesięcy była istotnie wyższa w grupie leczonych oczu w porównaniu z dopasowanymi oczami z grupy historii naturalnej (NH) (50,3% vs 38,6%, p=0,009). CRB utrzymywała się przez 24 miesiące (49,1% vs 37,6%, p=0,02) i była spowodowana istotnie wyższym odsetkiem oczu z klinicznie istotnym przywróceniem wzroku (CRR) po 12 miesiącach (32,9% vs 19,6%, p=0,003) i 24 miesiącach (31,9% vs 16,1%, p=0,001). Wskaźniki CRW były istotnie niższe w grupie leczonych oczu w porównaniu z nieleczonymi w obu punktach czasowych (po 12 miesiącach 4,9% vs 16,9%, p=0,006; po 24 miesiącach 2,9% vs 20,0%, p<0,001).

<u>Wpływ wieku i płci na analizę odpowiedzi</u>

Analizy podgrup CRB 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. Analizy podgrup CRB według płci wykazały istotną korzyść z leczenia kobiet z przewlekłym LHON, podczas gdy korzyść nie osiągnęła istotności u mężczyzn. Szczegóły przedstawiono na poniższej rycinie.



Rycina 1. Klinicznie istotna korzyść (CRB) od początku badania według grupy wiekowej w momencie wystąpienia pierwszych objawów i według płci w postaci podostrej/dynamicznej (A) i postaci przewlekłej (B) po 24 miesiącach (mITT w porównaniu z dopasowaną grupą historii naturalnej - NH) [Yu-Wai-Man 2024]

Idebenon miał istotne korzyści terapeutyczne u osób dorosłych (≥18 lat) po 24 miesiącach (postać podostra/dynamiczna (53,5% vs 24,5%, p=0,001); postać przewlekła (46,0% vs 26,8%, p=0,003)). U pacjentów <18 lat w momencie wystąpienia objawów, wskaźnik CRB był porównywalnie wysoki zarówno 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)). Analizy podgrup CRB według płci wykazały korzyści terapeutyczne idebenonu po 24 miesiącach w oczach pacjentek w postaci przewlekłej. W postaci podostrej/dynamicznej nie zaobserwowano istotnej statystycznie tendencji do pozytywnego efektu leczenia wśród obu płci. W przypadku postaci podostrej/dynamicznej różnica w częstościach była większa wśród pacjentów płci męskiej, natomiast w postaci przewlekłej uległa odwróceniu.

Bezpieczeństwo

Populacja historii naturalnej (NH) nie obejmowała żadnych danych dotyczących bezpieczeństwa. Populacja bezpieczeństwa LEROS obejmowała wszystkich pacjentów zapisanych do badania, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę idebenonu w badaniu (N = 198). Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Podstawowe dane demograficzne dotyczące populacji objętej bezpieczeństwem [Yu-Wai-Man 2024]

Parametr		Populacja bezpieczeństwa (N=198)
Płeć	**Mężczyzna, n (%)**	146 (73,7)
	Kobieta, n (%)	52 (26,3)
Potencjał rozrodczy	**Tak, n (%)**	35 (67,3)
	Nie, n (%)	17 (32,7)
Mutacja	**m.11778G>A, n (%)**	112 (56,6)
	m.3460G>A, n (%)	35 (17,7)
	m.14484T>C, n (%)	34 (17,2)
	Inna, n (%)	5 (2,5)
	Negatywna, n (%)	12 (6,1)
Rasa	**Czarna lub Afroamerykanin, n (%)**	9 (4,5)
	Biała, n (%)	54 (27,3)
	Inna, n (%)*	135 (68,2)
Wzrost na początku [cm], N	**Średnia (SD)**	171,3 (11,3)
	min-max	107,2-195,0
	Średnia (SD)	73,6 (15,7)

Waga na początku [kg], N	**min-max**	34,1-119,8
Wiek na początku [lata], N	**Średnia (SD)**	34,2 (15,2)
	min-max	12,13-79,2

Średni czas trwania leczenia w populacji bezpieczeństwa wynosił 589,17 dni (zakres: 1–806 dni). Większość zdarzeń niepożądanych pojawiających się w trakcie leczenia (TEAE) uznano za łagodne do umiarkowanych, a tylko 11,3% uznano za związane z leczeniem idebenonem przez badacza, podczas średniego czasu trwania leczenia wynoszącego 247 dni. Według klasyfikacji układów i narządów większość zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem sklasyfikowano jako badania diagnostyczne (36 zdarzeń), a następnie zaburzenia żołądkowo-jelitowe (28 zdarzeń); zaburzenia układu nerwowego (9 zdarzeń); zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (6 zdarzeń); zaburzenia nerek i układu moczowego (6 zdarzeń); zaburzenia psychiczne (4 zdarzenia); zaburzenia oczu (3 zdarzenia); po 2 zdarzenia odpowiednio dot. zaburzeń układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej, zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz zaburzeń skóry i tkanki podskórnej; oraz po 1 zdarzeniu dot. zakażeń i infekcji, zaburzeń metabolizmu i odżywiania oraz zaburzeń naczyniowych.

Częstotliwość i rodzaj TEAE były zgodne z oczekiwaniami i nie zaobserwowano żadnych nowych sygnałów bezpieczeństwa. Ogółem zaobserwowano 891 TEAE. Łącznie 13 (6,6%) pacjentów zgłosiło ciężkie TEAE, a 49 (24,7%) pacjentów zgłosiło TEAE, które badacz uznał za związane z leczeniem. 10 (5,1%) pacjentów miało zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do trwałego przerwania leczenia w badaniu. 27 (13,6%) pacjentów doświadczyło poważnych zdarzeń niepożądanych. Jedno TEAE doprowadziło do zgonu (alkoholowa niewydolność wątroby) i zostało uznane za niezwiązane z leczeniem w badaniu zarówno przez badacza, jak i sponsora. Najczęstszymi TEAE były ból głowy i zapalenie nosogardzieli. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia [Yu-Wai-Man 2024]

Parametr	Zdarzenia f (%), (F=891)	Pacjenci n (%), (N=198)	Dni leczenia	
			Średnia (SD)	min-max
Jakiekolwiek TEAEs	891 (100,0)	154 (77,8)	247,0 (234,9)	1,0-1027,0
TEAEs związane z produktem	101 (11,3)	49 (24,7)	120,4 (178,5)	1,0-757,0
Ciężkie TEAEs	25 (2,8)	13 (6,6)	325,0 (252,5)	19,0-742,0
Poważne TEAEs nieprowadzące do zgonu	44 (4,9)	27 (13,6)	291,4 (239,7)	14,0-742,0
TEAEs (zainteresowania szczególne)	79 (8,9)	36 (18,2)	353,5 (291,3)	1,0-1027,0
TEAEs prowadzące do trwałego przerwania leczenia w badaniu	18 (2,0)	10 (5,1)	241,3 (264,6)	14,0-742,0
TEAEs prowadzące do zgonu	1 (0,1)	1 (0,5)	517,0 (-)	517,0-517,0

Skróty: TEAEs - zdarzenie niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia (ang. treatment-emergent adverse event).

Łącznie 154 pacjentów (77,8%) otrzymywało leczenie przez >12 miesięcy, a 106 (53,5%) przez 24 miesiące, przy czym 154 (77,8%) pacjentów zgłosiło działania niepożądane związane z pokrzywką.

Cztery (0,4%) łagodne zdarzenia zwiększonego poziomu cholesterolu we krwi zaobserwowano u 4 (2,0%) pacjentów, a 6 (0,7%) łagodnych zdarzeń zwiększonego poziomu trójglicerydów zaobserwowano u 5 (2,5%) pacjentów. Jedno zdarzenie zwiększonego wyniku testu czynności wątroby zaobserwowano u 1 leczonego pacjenta (1/198; 0,5%) w okresie badania. Zdarzenie to miało umiarkowane nasilenie i badacz uznał, że nie jest związane z leczeniem. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Działania niepożądane (termin MedDRA) występujące u >5% pacjentów [Yu-Wai-Man 2024]

Parametr	Zdarzenia f (%), (F=891)	Pacjenci n (%), (N=198)	Dni leczenia	
			Średnia (SD)	min-max
Ból głowy	131 (14,7)	37 (18,7)	259,0 (230,3)	1,0-760,0
Zapalenie nosogardła	51 (5,7)	33 (16,7)	217,2 (213,5)	1,0-714,0
Biegunka	28 (3,1)	19 (9,6)	142,8 (212,0)	1,0-705,0
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	18 (2,0)	17 (8,6)	267,8 (239,2)	19,0-734,0
Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi	17 (1,9)	15 (7,6)	219,8 (226,3)	22,0-734,0
Nudności	20 (2,2)	15 (7,6)	135,2 (183,3)	1,0-714,0
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	14 (1,6)	14 (7,1)	276,8 (239,2)	33,0-734,0
Ból gardła i krtani	22 (2,5)	14 (7,1)	258,5 (203,1)	4,0-718,0
Ból brzucha w górnej części	14 (1,6)	13 (6,6)	80,4 (126,9)	1,0-479,0
Kaszel	14 91,6)	12 (6,1)	232,6 (218,6)	4,0-698,0
Zwiększona aktywność γ-glutamylotransferazy	10 (1,1)	10 (5,1)	246,3 (211,2)	19,0-561,0

Wnioski autorów

Badanie LEROS potwierdza korzyści ze stosowania idebenonu w LHON, w tym w postaci przewlekłej (1–5 lat od wystąpienia). Wydłużenie czasu trwania leczenia do 24 miesięcy zmaksymalizowało szybkość powrotu ostrości wzroku. Efekt leczenia różnił się w zależności od postaci choroby i sprawczej mutacji mtDNA, przy czym obserwowano stałą korzyść z leczenia u pacjentów z najczęstszą mutacją m.11778G>A niezależnie od postaci choroby oraz u pacjentów z mutacją m.14484T>C w postaci przewlekłej. Konieczne są dalsze badania nad stosowaniem idebenonu u pacjentów będących nosicielami mutacji m.3460G>A w celu wyjaśnienia korzyści z leczenia. W międzyczasie pacjenci będący nosicielami tej konkretnej mutacji mtDNA, którzy znajdują się w postaci podostrej/dynamicznej, powinni otrzymać odpowiednie porady, aby mogli podjąć świadomą decyzję rozpoczęcia leczenia idebenonem.

7.6.2. Borrelli 2023

W badaniu pacjenci z klinicznie i molekularnie potwierdzoną diagnozą LHON zostali zidentyfikowani na podstawie dokumentacji medycznej gabinetu neurookulistycznego w San Raffaele Scientific Institute. Pacjenci zostali włączeni do początkowej kohorty badania, jeśli mieli historię LHON leczoną terapią idebenonem w ciągu 1 roku od wystąpienia choroby.

W celu wykrycia odstępstwa od rozkładu normalnego, wykonano test Shapiro-Wilka dla wszystkich zmiennych. Średnie i odchylenia standardowe obliczono dla wszystkich zmiennych ilościowych. Ostrość wzroku i wskaźniki CV (tj. średni defekt) na początku badania i podczas wizyt kontrolnych po 2 latach porównano, wykonując test t dla prób sparowanych lub test Wilcoxona z rangami znakowymi dla prób powiązanych.

Wyjściowe zmienne kliniczne i obrazowe zostały zbadane pod kątem powiązań z końcową BCVA po 2 latach i zmianą BCVA od wartości wyjściowej po 2 latach. Obliczono analizy regresji wielokrotnej krok po kroku z wyżej wymienionymi wynikami, przy czym kryterium wyboru wejścia ustalono na $p < 0.10$, a kryterium pobytu na $p < 0.05$ dla wyboru zmiennych. Pomiary obu oczu zostały zagnieżdżone w obrębie badanego.

Do badania włączono 17 pacjentów z LHON (15 mężczyzn), w analizie uwzględniono 34 oczy. Średni wiek wynosił 32,3 ± 17,8 lat (zakres 13-59 lat). Trzech z 17 pacjentów miało mniej niż 15 lat.

Szczegóły dotyczące wyjściowej charakterystyki pacjentów włączonych do badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Wyjściowa charakterystyka pacjentów [Borrelli 2023]

Parametr		Idebenon (n=17) [średnia ± SD]
Liczba włączonych oczu (pacjentów)		34 (17)
Wiek, lata		32,3±17,8
Płeć, n (%)	**Mężczyźni**	15 (88,2)
	Kobiety	2 (11,8)
Mutacja, n (%)	**11778**	10 (58,8)
	3460	4 (23,5)
	14484	3 (16,7)
Palenie, n (%)		6 (35,3)
Czas trwania choroby objawowej przed rozpoczęciem leczenia, mies.		5,3±4,9
Dawka idebenonu, mg		790,1±248,1

Wynik BCVA wyniósł 1,6±0,8 logMAR (Snellen VA ~20/800) na początku badania (wizyta przed rozpoczęciem leczenia) i 1,0±0,7 logMAR (Snellen VA 20/200) na 2-letniej wizycie kontrolnej (p < 0,0001). Średnia ± SD zmiana BCVA od początku badania po 2 latach wynosiła –51,9%±35,9%. Średni defekt pola widzenia wynosił -18,2±11,6 na początku badania i –15,2±9,9 na 2-letniej wizycie kontrolnej (p < 0,0001). Czas trwania objawowej choroby wynosił 5,3±4,9 miesiąca przed wizytą wyjściową.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Metryki funkcjonalne u pacjentów z LHON na wizycie początkowej i kontrolnej [Borrelli 2023]

Parametr	Początek badania	2-letnia wizyta kontrolna	Wartość p
BCVA, logMAR	1,6±0,8	1,0±0,7	<0,0001
Średnie odchylenie pola widzenia (średni defekt)	-18,2±11,6	-15,2±9,9	<0,0001

Wartości ilościowe wyrażono jako średnia ± SD.

Na początku badania średnia grubość okołotarczowej warstwy RNFL wynosiła 94,6±32,3 µm, a średnia grubość plamki GC-IPL wynosiła 57,3±11,5 µm. W poniższej tabeli podsumowano parametry strukturalne w badanej kohorcie pacjentów z LHON.

Tabela 13. Wskaźniki OCT u pacjentów z LHON na początku badania [Borrelli 2023]

Parametr	Średnia ± SD
Średnia grubość okołotarczowej RNFL, µm	94,6±32,3
Grubość RNFL w górnym sektorze okołotarczowym, µm	118,8±47,4
Grubość okołotarczowej RNFL w sektorze skroniowym, µm	60,6±30,4
Grubość okołotarczowej warstwy RNFL w dolnym sektorze, µm	112,8±51,5
Grubość okołotarczowej warstwy RNFL w sektorze nosowym, µm	80,0±30,4
Średnia grubość plamki GC-IPL, µm	57,3±11,5
Grubość plamki GC-IPL w górnym sektorze, µm	59,7±13,8
Grubość plamki GC-IPL w sektorze nadskroniowym, µm	57,9±13,9
Grubość plamki GC-IPL w sektorze dolnoskroniowym, µm	56,4±14,6
Grubość plamki GC-IPL w dolnym sektorze, µm	57,1±12,1
Grubość plamki GC-IPL w sektorze górno-nosowym, µm	56,8±12,3
Grubość plamki GC-IPL w sektorze dolno-nosowym, µm	55,8±11,8
Powierzchnia tarczy nerwu wzrokowego, mm^2	2,1±0,6

Skróty: GC-IPL - komórka zwojowa i wewnętrzna warstwa splotowata; RNFL - warstwa włókien nerwowych siatkówki.

Analiza regresji

W analizie wieloczynnikowej najsilniejsze powiązania z końcowym wynikiem BCVA dotyczyły wyjściowej BCVA (p = 0,012), grubości plamki górnej GC-IPL (p = 0,044), grubości plamki górnej GC-IPL (p = 0,010) i grubości plamki dolnej GC-IPL (p = 0,015). Podobnie najsilniejsze powiązania ze zmianą BCVA dotyczyły grubości plamki górnej GC-IPL (p = 0,045), grubości plamki górnej GC-IPL (p = 0,047) i grubości plamki dolnej GC-IPL (p = 0,030).

Wnioski autorów

Powyższe badanie dostarcza biomarkerów wyników OCT związanych z długoterminowymi (tj. 2-letnimi) wynikami wzrokowymi u pacjentów z LHON leczonych terapią idebenonem w 1 roku po wystąpieniu choroby. Ścieńczenie GC-IPL w górnych i skroniowych regionach przydołkowych (ang. parafoveal regions) wiązało się z gorszymi długoterminowymi wynikami wzrokowymi u tych pacjentów. Dlatego też topograficzne pomiary strukturalne plamki, jeśli zostaną powtórzone w przyszłych badaniach, mogą okazać się przydatnymi biomarkerami do adaptacji terapii idebenonem i monitorowania skuteczności podejść terapeutycznych u pacjentów z LHON.

7.6.3. Schworm 2023

Do badania włączono 25 pacjentów (48 oczu). Oboje oczu włączono u 23 pacjentów. U dwóch pacjentów tylko jedno oko mogło zostać włączone z powodu jednostronnej choroby, którą zdefiniowano jako brak objawów i nieprawidłowości strukturalnych, a także prawidłową funkcję (brak zmniejszonej BCVA) w „zdrowym" oku. W analizie można było wziąć pod uwagę jedynie czas pojawienia się objawów w pierwszym oku. W kohorcie nie było pacjenta, u którego początek LHON nakładałby się między grupami wiekowymi (np. jedno oko było pierwsze w grupie ChO, a drugie oko w grupie eTO LHON). Średnia wartość ekwiwalentu sferycznego (SE) w grupie ChO wynosiła −0,69 ± 1,81 dioptrii (D) w porównaniu do −1,96 ± 1,96 dioptrii (D) w grupie eTO (p = 0,026). Żadne z oczu nie wykazało pochylonych tarcz w badaniu dna oka. W przypadku grup kontrolnych, 21 oczu 21 osób włączono do grupy kontrolnej ChO ze średnią wieku 12,2 ± 3,4 (zakres 7–20) lat, a 21 oczu 21 osób włączono do grupy kontrolnej eTO ze średnią wieku 22,1 ± 3,0 (zakres 15–25) lat. Oba rozkłady wieku grup kontrolnych nie różniły się statystycznie istotnie od rozkładów odpowiedniej grupy LHON (ChO: p = 0,25, eTO: p = 0,08).

Szczegółowe dane demograficzne i dane dotyczące dystrybucji mutacji w grupach LHON przedstawiono w poniższej tabeli.

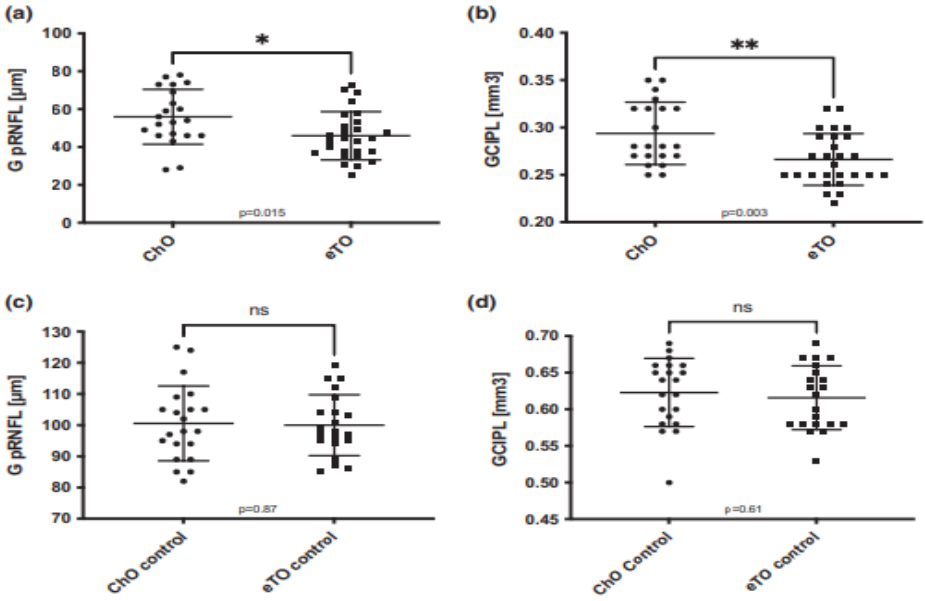
Tabela 14. Przegląd danych demograficznych i rozkład mutacji powodujących choroby w grupach dziedzicznej neuropatii nerwu wzrokowego Lebera [Schworm 2023]

Parametr		ChO	eTO	Wartość p
Liczba oczu (liczba pacjentów)		22 (11)	27 (14)	-
Kobieta/mężczyzna		9/2	14/0	-
Średni wiek w chwili oceny [lata]		13,7 ± 3,6 (7–19)	20,4 ± 2,3 (17–25)	-
Średni wiek zachorowania [lata]		8,6 ± 2,7 (4–12)	14,8 ± 1,0 (13–16)	-
Średni czas obserwacji [miesiące]		44 ± 17 (21–74)	50 ± 18 (20–90)	0,21
Czas od wystąpienia objawów do rozpoczęcia leczenia idebenonem [miesiące]		13,6 ± 13,5 (0–38,6)	7,7 ± 6,3 (0,4–22,7)	0,21
Lateralizacja OD/OS		11/10	13/14	-
Ekwiwalent sferyczny [dioptrie]		−0,69 ± 1,81 (od –4,125 do +2)	−1,96 ± 1,96 (od –6,5 do +0,625)	0,026
Sposób wystąpienia (podostry/podstępny/powoli postępujący)		2/9/0 18%/82%/0%	11/3/0 79%/21%/0%	0,003 (chi-kwadrat)
Mutacje (liczba pacjentów)	**m.11778G>A**	6	8	0,67 (chi-kwadrat)
	m.14484T>C	3	2	-
	m.3460G>A	2	4	-

Skróty: ChO – początek dzieciństwa (ang. childhood-onset); eTO – wczesny okres nastoletni (ang. early teenage-onset); OD – oko prawe; OS – oko lewe.

Średnia BCVA wynosiła 0,65 ± 0,52 logMAR w grupie ChO i 1,60 ± 0,51 logMAR w grupie eTO (p < 0,001). Odsetek oczu z BCVA > 1,3 logMAR (co odpowiada ostrości wzroku w skali dziesiętnej gorszej niż 0,05 lub ostrości wzroku według Snellena gorszej niż 20/400) był istotnie wyższy w grupie eTO (78%) w porównaniu z grupą ChO (19%) przy p < 0,001 (chi-kwadrat). W badaniu OCT wyśrodkowanym na tarczy nerwu wzrokowego stwierdzono istotnie grubszą globalną pRNFL (GpRNFL) w grupie ChO w porównaniu z grupą eTO (56,0 ± 14,5 µm vs 46,0 ± 12,7 µm, p = 0,015). W badaniu objętości plamki stwierdzono statystycznie istotną różnicę w objętości GCIPL (0,294 ± 0,033 mm^3 w porównaniu z 0,266 ± 0,0027 mm^3).

Szczegóły przedstawiono na rycinie i w tabeli poniżej. Wykresy (a, b) pokazują ogólną grubość warstwy włókien nerwowych siatkówki okołotarczowej (GpRNFL) i łączną objętość komórek zwojowych i wewnętrznej warstwy splotowatej (GCIPL) odpowiednio dla grupy z początkiem w dzieciństwie (ChO) i grupy z początkiem w okresie wczesnej młodości (eTO). Wykresy (c, d) pokazują odpowiadające pomiary dla dopasowanych wiekowo zdrowych grup kontrolnych. Średnia i odchylenie standardowe są oznaczone jako linia pozioma i wąsy. Poziom istotności: *p< 0,05; **p< 0,01.



Rycina 2. Wykresy przedstawiające GpRNFL oraz GCIPL odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej [Schworm 2023]

Tabela 15. Wartości średnie ± odchylenie standardowe średniej danych strukturalnych porównywanych w obu grupach [Schworm 2023]

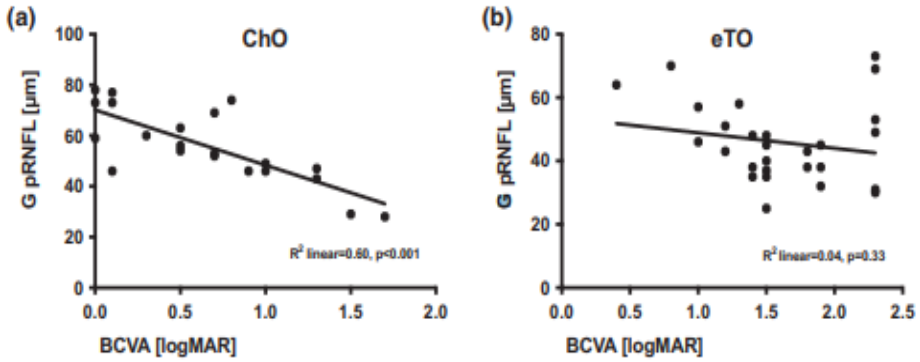
Parametr		ChO (liczba oczu = 21)	eTO (liczba oczu = 27)	Wartość p
BCVA [logMAR]		0,65 ± 0,52	1,60 ± 0,51	<0,001
pRNFL [µm]	G	56,0 ± 14,5	46,0 ± 12,7	0,015
	T	25,9 ± 4,3	25,9 ± 8,8	0,332*
	N	49,5 ± 17,1	43,2 ± 20,2	0,258
	TS	70,0 ± 27,2	9,0 ± 17,3	0,339*
	NS	85,6 ± 29,4	61,0 ± 22,8	0,002
	TI	63,8 ± 21,6	47,8 ± 16,9	0,006
	NI	76,2 ± 26,5	61,3 ± 19,2	0,029
Objętość plamki skan [mm^3]	TMV	2,09 ± 0,131	2,01 ± 0,167	0,120*
	mRNFL	0,111 ± 0,047	0,101 ± 0,022	0,588*
	GCIPL	0,294 ± 0,033	0,266 ± 0,027	0,003
	INL	0,300 ± 0,044	0,280 ± 0,032	0,013
	OPL	0,216 ± 0,033	0,222 ± 0,018	0,442
	ONL	0,564 ± 0,046	0,567 ± 0,067	0,891

Skanowanie objętości tarczy nerwu wzrokowego	**Objętość tarczy nerwu wzrokowego (mm^3)**	2,02 ± 0,28	1,68 ± 0,25	<0,01
	Powierzchnia obręczy tarczy nerwu wzrokowego (mm^2)	1,94 ± 0,21	2,03 ± 0,26	0,21

Skróty: BCVA - najlepiej skorygowana ostrość wzroku; G - globalna; GCIPL - połączona warstwa komórek zwojowych i wewnętrzna warstwa splotowata; INL - wewnętrzna warstwa jądrowa; logMAR - logarytm minimalnego kąta rozdzielczości; mRNFL - warstwa włókien nerwowych siatkówki plamki żółtej; N - nosowa; NI - dolna nosowa; NS - górno-nosowa; ONL - zewnętrzna warstwa jądrowa; OPL - zewnętrzna warstwa splotowata; pRNFL - okołotarczowa warstwa włókien nerwowych siatkówki; T - skroniowa; TI - dolna skroniowa; TMV - całkowita objętość plamki żółtej; TS - górno-skroniowa.
* Wykonano test nieparametryczny (test U Manna–Whitneya); wszystkie inne wartości p obliczono za pomocą testu t-Studenta.

BCVA i GpRFNL miały statystycznie istotną korelację w grupie ChO (Pearson r = −0,78, p < 0,001), ale nie w grupie eTO (Pearson r = −0,19, p = 0,33). Gdy skorelowano strukturę i funkcję bez grupowania danych między ChO i eTO, zaobserwowano również statystycznie istotną korelację między BCVA i GpRNFL (Pearson r = −0,56, p < 0,001). We wszystkich grupach parametry strukturalne GpRNFL i GCIPL wykazały statystycznie istotną korelację (rho = −0,56, p < 0,001, Spearman).

Szczegóły przedstawiono na poniższej rycinie.



Rycina 3. Wykresy korelacji pokazujące zależność między GpRNFL, a BCVA odpowiednio dla grupy ChO oraz eTO [Schworm 2023]

Odstęp czasu między początkiem choroby, a rozpoczęciem terapii idebenonem różnił się między pacjentami. Nie zaobserwowano jednakże statystycznie istotnej korelacji tego odstępu czasu z wynikami BCVA, GpRNFL i GCIPL w obu grupach wiekowych.

W analizie podgrup uwzględniono jedynie oczy pacjentów z mutacją m.11778G>A, w grupie ChO pozostało 11 oczu sześciu pacjentów, a w grupie eTO 15 oczu ośmiu pacjentów, wszyscy pacjenci byli mężczyznami. Ponownie, w grupie ChO zaobserwowano znacząco lepszą ostrość wzroku (BCVA) (0,86 ± 0,40 logMAR vs 1,72 ± 0,50 logMAR, p < 0,001). W przypadku GpRNFL (52,1 ± 15,4 µm w grupie ChO vs 46,0 ± 15,2 µm w grupie eTO) i GCIPL (0,286 ± 0,030 mm^3 w grupie ChO vs 0,265 ± 0,025 mm^3 w grupie eTO) zaobserwowano tendencję do lepszego zachowania struktury, ale w obu przypadkach nie osiągnięto istotności statystycznej, odpowiednio przy p=0,24 i p=0,16.

Wnioski autorów

Wyniki tej retrospektywnej analizy przekrojowej pokazują, że globalne pRNFL i GCIPL są mniej zredukowane w grupie ChO w porównaniu z grupą eTO. Co więcej, te różnice strukturalne korelują z lepszym wynikiem funkcjonalnym, przy czym średnia BCVA jest znacząco lepsza w grupie ChO. Według wiedzy autorów jest to pierwsze badanie raportujące i porównujące dane strukturalne i wynik wizualny w grupach ChO i eTO LHON w trakcie leczenia idebenonem. Jednakże ze względu na ograniczoną liczebność próby, badanie to nie pozwala na jednoznaczne określenie efektów leczniczych idebenonu.

Podsumowując, obrazowanie za pomocą OCT ujawniło istotne różnice strukturalne w grupie ChO w porównaniu z grupą eTO. Bardziej korzystny wynik wizualny w grupie ChO jest zgodny z lepiej zachowaną warstwą włókien nerwowych siatkówki i warstwą komórek zwojowych. Wyniki te podkreślają patofizjologiczną koncepcję pierwotnej retinopatii i ścisły związek struktury i funkcji w LHON. Dalsze badania są uzasadnione w celu wyjaśnienia przyczyn tych intrygujących różnic między grupami wiekowymi.

7.7. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa – badania wtórne

Tabela 16. Charakterystyka i wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych włączonych do analizy

<table>
<tr><th>Badanie</th><th>Cel i metodyka</th><th>Wyniki i wnioski końcowe</th></tr>
<tr><td>Newman 2025</td><td>
<u>Cel</u>: Metaanaliza wyników dot. leczenia pacjentów z mutacją m.11778G>A MT-ND4 LHON, którzy nie byli poddawani leczeniu (historia naturalna) lub otrzymywali idebenon lub lenadogen nolparwowek.
<u>Przeszukane bazy</u>: Medline.
<u>Metodyka badań włączonych do przeglądu</u>:
Rozważono trzy źródła badań: zbiór 11 badań historii naturalnej, wcześniej wykorzystywanych jako grupa zewnętrzna do pośredniej analizy porównawczej z lenadogenem nolparwowkiem, systematyczny przegląd literatury oraz przegląd niepublikowanych dostępnych raportów LHON firmy Chiesi Pharmaceuticals.
W przypadku badań historii naturalnej, włączono publikacje odnalezione w ramach poprzedniego systematycznego przeglądu literatury przeprowadzonego w maju 2020 r.
Ponadto, opublikowany przegląd literatury dla tej metaanalizy zaktualizowano do maja 2024 r.
Badania zostały wykluczone, jeśli były przeglądami niesystematycznymi, raportami przypadków, streszczeniami lub jeśli nie zawierały danych dotyczących co najmniej 5 pacjentów z potwierdzoną mutacją m.11778G>A ND4. Badania wykorzystujące definicję powrotu do zdrowia/odpowiedzi na leczenie inną niż klinicznie istotne wyzdrowienie (CRR, ang. clinically relevant recovery) lub niedostarczające konkretnych danych dla pacjentów m.11778G>A nie zostały uwzględnione w metaanalizie.
Włączano publikacje wyłącznie w języku angielskim.
<u>Źródło finansowania</u>:
Niniejsze badanie i przygotowanie artykułu zostały sfinansowane przez GenSight Biologics.
</td><td>
Dwoma interesującymi wynikami wizualnymi były klinicznie istotna poprawa (CRR) od najniższego punktu i ostateczna ostrość wzroku (BCVA) w logarytmie minimalnego kąta rozdzielczości (LogMAR). CRR od najniższego punktu zdefiniowano następująco: u pacjentów z ostrością wzroku „zgodną z wykresem” w najniższym punkcie, poprawa o co najmniej 0,2 LogMAR, a u pacjentów z ostrością wzroku „poza wykresem” w najniższym punkcie, zmiana na ostrość wzroku „zgodną z wykresem” (co odpowiada co najmniej 1,6 LogMAR).
<u>Metaanaliza CRR od najniższego punktu</u>
Wyniki metaanalizy CRR z najniższego punktu (ang. nadir) porównano u pacjentów z naturalnym przebiegiem choroby, pacjentów leczonych idebenonem i pacjentów leczonych terapią genową lenadogenem nolparwowekiem. Trzy podgrupy pacjentów wykazały porównywalny średni wiek w momencie wystąpienia utraty wzroku, około 30 lat, i podobny odsetek mężczyzn (w zakresie od 78% do 80%. Uczestnicy pochodzenia azjatyckiego zostali włączeni do badań idebenonu i lenadogenu nolparwoweku. Pacjenci z naturalnym przebiegiem choroby i pacjenci leczeni lenadogenem nolparwowekiem mieli dłuższy średni okres obserwacji (odpowiednio 42 i 56 miesięcy) niż pacjenci, którzy otrzymywali idebenon (29 miesięcy).
Pięć badań historii naturalnej (316 oczu), 5 badań idebenonu (313 oczu) i wszystkie 4 badania lenadogenu nolparwoweku (348 oczu) kwalifikowały się do metaanalizy CRR od najniższego punktu na poziomie oczu. CRR wystąpiło w 17% [7%; 30%] oczu historii naturalnej, 31% [24%; 40%] oczu leczonych idebenonem i 59% [54%; 64%] oczu leczonych lenadogenem i nolparwoweku.
Do metaanalizy na poziomie pacjenta wzięto pod uwagę te same badania historii naturalnej (158 pacjentów) i badania lenadogenu nolparwoweku (174 pacjentów). W przypadku badań idebenonu, zidentyfikowano 2 dodatkowe badania poprzez systematyczny przegląd opublikowanej literatury, co dało łącznie 7 wybranych badań (256 pacjentów). W kolejności rosnącej, ogólny CRR od najniższego punktu na poziomie pacjenta, 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 nolparwowek.
Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.
Metaanaliza CRR od najniższego punktu na poziomie oczu
<table>
<tr><th>Parametr</th><th>Badania historii naturalnej*</th><th>Badania idebenonu**</th><th>Badania lenadogenu nolparwoweku</th></tr>
<tr><td>Liczba włączonych badań</td><td>5</td><td>5</td><td>4</td></tr>
<tr><td>Liczba pacjentów / oczu</td><td>191 / 382</td><td>257 / 514</td><td>174 / 348</td></tr>
<tr><td>Średni wiek utraty wzroku [lata]</td><td>29,8</td><td>31,4</td><td>33,5</td></tr>
<tr><td>Mężczyźni (%)</td><td>78,1%</td><td>79,4%</td><td>79,9%</td></tr>
<tr><td>Azjaci (%)</td><td>0,0%</td><td>0,5%</td><td>8,6%</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Średni czas od utraty wzroku do punktu wyjścia [miesiące]	27,7	10,4	7,1
Średni czas od utraty wzroku do ostatniej obserwacji [miesiące]	42,4	28,8	56,0
Liczba oczu	316	313	348
CRR od najniższego punktu na poziomie oczu [95% CI]	17% [7%; 30%]	31% [24%; 40%]	59% [54%; 64%]

* Dane demograficzne i czas obserwacji bazowej były dostępne dla pacjentów z MT-ND4 LHON w 3 badaniach oraz dla pacjentów z LHON niezależnie od mutacji sprawczej dla ramienia placebo CRS-1 NH i RHODOS. CRS-1 NH, ramię placebo RHODOS i Carelli 2011 obejmowały pacjentów w wieku < 15 lat.
** Dane demograficzne i czas obserwacji bazowej były dostępne dla pacjentów z MT-ND4 LHON w 2 badaniach i dla pacjentów z LHON niezależnie od mutacji sprawczej dla ramienia idebenonu CRS-1, LEROS i RHODOS. Wszystkie badania, z wyjątkiem REALITY, obejmowały pacjentów w wieku < 15 lat.

Metaanaliza CRR od najniższego punktu na poziomie pacjenta

Parametr	Badania historii naturalnej*	Badania idebenonu**	Badania lenadogenu nolparwoweku
Liczba włączonych badań	5	7	4
Liczba pacjentów / oczu	191 / 382	349 / 698	174 / 348
Średni wiek utraty wzroku [lata]	29,8	32,1	33,5
Mężczyźni (%)	78,1%	79,9%	79,9%
Azjaci (%)	0,0%	0,4%	8,6%
Średni czas od utraty wzroku do punktu wyjścia [miesiące]	27,7	8,9	7,1
Średni czas od utraty wzroku do ostatniej obserwacji [miesiące]	42,4	28,6	56,0
Liczba pacjentów	158	256	174
CRR od najniższego punktu na poziomie pacjenta [95% CI]	22% [10%; 39%]	42% [36%; 48%]	69% [62%; 75%]

* Dane demograficzne i czas obserwacji bazowej były dostępne dla pacjentów z MT-ND4 LHON w 3 badaniach oraz dla pacjentów z LHON niezależnie od mutacji sprawczej dla ramienia placebo CRS-1 NH i RHODOS. CRS-1 NH, ramię placebo RHODOS i Carelli 2011 obejmowały pacjentów w wieku < 15 lat.
** Dane demograficzne i czas obserwacji bazowej były dostępne dla pacjentów z MT-ND4 LHON w 4 badaniach i dla pacjentów z LHON niezależnie od mutacji sprawczej dla ramienia idebenonu CRS-1, LEROS i RHODOS. Wszystkie badania, z wyjątkiem REALITY, obejmowały pacjentów w wieku < 15 lat.

Metaanaliza ostatecznej BCVA

Do analizy końcowej BCVA wybrano łącznie 13 badań dla podgrupy historii naturalnej (243 pacjentów / 477 oczu), 3 badania dla podgrupy idebenonu (102 pacjentów / 203 oczy) i 4 badania dla podgrupy lenadogenu i nolparwoweku (174 pacjentów / 348 oczu).

Charakterystyka pacjentów była podobna w 3 podgrupach pod względem średniego wieku w momencie wystąpienia utraty wzroku (od 29 do 34 lat), odsetka pacjentów płci męskiej (80%) i średniego czasu od utraty wzroku do ostatniej obserwacji (około 50–56 miesięcy). Odsetek pacjentów pochodzenia azjatyckiego różnił się w 3 podgrupach, od 8,6% u pacjentów leczonych terapią genową do 35,4% u pacjentów z historią naturalną.

W modelu efektów losowych średnie szacunki końcowej BCVA osiągnęły, od najgorszych do najlepszych wartości, 1,63 [1,50; 1,77] LogMAR dla pacjentów z historią naturalną, 1,38 [1,18; 1,58] LogMAR dla pacjentów leczonych idebenonem i 1,36 [1,29; 1,42] LogMAR dla pacjentów leczonych terapią genową.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Metaanaliza ostatecznej BCVA

Parametr	Badania historii naturalnej*	Badania idebenonu**	Badania lenadogenu nolparwoweku
Liczba włączonych badań	13	3	4
Liczba pacjentów / oczu	598 / 1 175	181 / 362	174 / 348
Średni wiek utraty wzroku [lata]	28,9	31,8	33,5
Mężczyźni (%)	80,2%	80,1%	79,9%
Azjaci (%)	35,4%	32,0%	8,6%
Średni czas od utraty wzroku do punktu wyjścia [miesiące]	11,7	29,4	7,1
Średni czas od utraty wzroku do ostatniej obserwacji [miesiące]	50,9	49,9	56,0
Liczba pacjentów / oczu	158	256	174
Końcowa BCVA [95% CI] [LogMAR]	1,63 [1,50; 1,77]	1,38 [1,18; 1,58]	1,36 [1,29; 1,42]

* Dane demograficzne na początku badania i czas obserwacji były dostępne dla pacjentów z MT-ND4 LHON w 11 badaniach oraz dla pacjentów z LHON niezależnie od mutacji sprawczej dla CRS-1 + CRS-2 NH i Stephenson 2022. Badania CRS-1 + CRS-2 NH i Stephenson 2022 obejmowały pacjentów w wieku < 15 lat.

** Dane demograficzne na początku badania i czas obserwacji były dostępne dla pacjentów z MT-ND4 LHON w badaniu REALITY, a dla pacjentów z LHON niezależnie od mutacji sprawczej w badaniu LEROS i Ishikawa 2021. Badania LEROS i Ishikawa 2021 obejmowały pacjentów w wieku < 15 lat.

Wnioski autorów

To pierwszy raport z 3 metaanaliz wyników wzrokowych przeprowadzonych u pacjentów z LHON MT-ND4, umożliwiających pośrednie porównanie naturalnego przebiegu choroby, leczenia idebenonem i leczenia terapią genową lenadogenem nolparwowekiem. Zaobserwowano gradient skuteczności w wynikach wzrokowych, bardziej wyraźny dla CRR niż dla ostatecznej BCVA, przy czym doszklistkowa terapia genowa lenadogenem

		nolparwowekiem była lepsza od leczenia idebenonem, a obie były lepsze od naturalnego przebiegu choroby. Wyniki te potwierdzają potrzebę ciągłego rozwoju i doskonalenia tych terapii, co otwiera możliwości poprawy widzenia w tej populacji osób ze znacznym upośledzeniem wzroku. 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.

Skróty: BCVA – ostateczna ostrość wzroku (ang. best corrected visual acuity); CRR – klinicznie istotna poprawa (ang. clinically relevant recovery); LHON - dziedziczna neuropatia nerwu wzrokowego Lebera (ang. Leber hereditary optic neuropathy).

7.8. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie ChPL Raxone

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kontrolowanie pacjentów

Pacjenci powinni być regularnie kontrolowani zgodnie z miejscową praktyką kliniczną.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Należy zachować ostrożność podczas przepisywania produktu Raxone pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. U pacjentów z zaburzeniami wątroby zgłaszano działania niepożądane, co prowadziło do tymczasowego przerwania lub zaprzestania leczenia.

Chromaturia

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

Laktoza

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

Żółcień pomarańczowa

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

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dane pochodzące z badań in vitro wykazały, że idebenon i jego metabolit QS10 nie wykazują ogólnoustrojowego działania hamującego aktywność izoform CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4 cytochromu P450 w klinicznie istotnych stężeniach. Ponadto nie obserwowano indukcji aktywności izoenzymów CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4.

In vivo idebenon jest łagodnym inhibitorem CYP3A4. Dane z badania interakcji pomiędzy lekami prowadzonego z udziałem 32 zdrowych ochotników wykazują, że w pierwszym dniu przyjęcia doustnie idebenonu w dawce 300 mg trzy razy na dobę, metabolizm midazolamu, substratu CYP3A4, został zmieniony, jeśli obydwa produkty lecznicze były podawane jednocześnie. Po wielokrotnym podaniu wartości Cmax i AUC midazolamu były zwiększone odpowiednio o 28% i 34%, jeśli midazolam był podawany jednocześnie z idebenonem w dawce 300 mg trzy razy na dobę. Dlatego substraty izoenzymu CYP3A4 o znanym wąskim indeksie terapeutycznym takie jak alfentanil, astemizol, terfenadyna, cyzapryd, cyklosporyna, fentanyl, pimozyd, chinidyna, syrolimus, takrolimus lub alkaloidy sporyszu (ergotamina, dihydroergotamina) należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących idebenon.

Idebenon może hamować aktywność P-glikoproteiny (P-gp), z ewentualnym zwiększeniem narażenia na np. eteksylan dabigatranu, digoksynę lub aliskiren. Należy zachować ostrożność podczas podawania tych produktów leczniczych u pacjentów przyjmujących idebenon. Badania in vitro wykazały, ze idebenon nie jest substratem dla p-gp.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania idebenonu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego działania na reprodukcję. Idebenon należy podawać kobietom w ciąży lub kobietom w wieku rozrodczym wyłącznie wtedy, gdy korzyści związane z działaniem leczniczym przewyższają potencjalne ryzyko.

Karmienie piersią

Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie idebenonu do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie produktem leczniczym Raxone, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak jest dostępnych danych dotyczących wpływu narażenia na idebenon na płodność człowieka.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt Raxone nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Działania niepożądane

Podsumowanie profilu zabezpieczeń

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane, wymienione w poniższej tabeli, zostały zaobserwowane podczas badań klinicznych u pacjentów z dziedziczną neuropatią nerwu wzrokowego Lebera lub zgłoszone po wprowadzeniu do obrotu w odniesieniu do innych wskazań do stosowania. Częstość występowania została określona w następujący sposób: bardzo często (≥ 1/10); często (≥1/100 do <1/10) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 17. Działania niepożądane [ChPL Raxone]

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie nosogardzieli	Bardzo często
	Zapalenie oskrzeli	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Agranulocytoza, niedokrwistość, leukocytopenia, małopłytkowość, neutropenia	Częstość nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększone stężenie cholesterolu we krwi, zwiększone stężenie trójglicerydów we krwi	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Napady padaczkowe, majaczenie, omamy, pobudzenie, dyskineza, hiperkineza, poriomania, zawroty głowy, ból głowy, niepokój, osłupienie	Częstość nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Często
	Nudności, wymioty, brak łaknienia, dyspepsja	Częstość nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, fosfatazy alkalicznej i dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, zapalenie wątroby	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, świąd	Częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	Często
	Ból kończyn	Częstość nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Azotemia, chromaturia	Częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Złe samopoczucie	Częstość nieznana

Przedawkowanie

Podczas prowadzenia badań RHODOS, LEROS i PAROS nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania. Podczas prowadzenia badań klinicznych stosowano dawki wynoszące do 6 2250 mg/dobę, w przypadku których profil bezpieczeństwa stosowania był zgodny.

Nie ma swoistego antidotum dla idebenonu. W razie potrzeby należy stosować objawowe leczenie wspomagające.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania u dzieci i młodzieży na podstawie ChPL Raxone

W badaniach klinicznych prowadzonych z udziałem pacjentów z chorobą Friedreicha 32 pacjentów w wieku od 8 do 11 lat oraz 91 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat przyjmowało idebenon w dawce ≥ 900 mg/dobę przez okres do 42 miesięcy.

W badaniach RHODOS i EAP prowadzonych z udziałem pacjentów z LHON łącznie 3 pacjentów w wieku od 9 do 11 lat oraz 27 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat przyjmowało idebenon w dawce 900 mg/dobę przez okres do 33 miesięcy.

Do badania PAROS włączono tylko dziewięciu pacjentów w wieku poniżej 14 lat i otrzymywali oni produkt Raxone w wieku 900 mg/dobę.

8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r. lek Raxone nie jest obecnie refundowany w Polsce.

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez MZ na podstawie danych zawartych w Systemie Obsługi Importu Docelowego (SOID), w przedmiotowym wskazaniu dla produktu leczniczego Raxone został złożony 1 wniosek o refundację w ramach importu docelowego.

8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce

Poniżej zebrano dostępne dane wpływające na potencjalną wysokość wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, dotyczące finansowania produktu leczniczego Raxone w przedmiotowym wskazaniu w ramach importu docelowego.

Liczebność populacji

Zgodnie z danymi zamieszczonymi w EPAR produktu leczniczego Raxone[15], chorobowość LHON na świecie szacowana jest na pomiędzy 1:15 000 a 1:50 000 osób.

Zgodnie z opinią jednego z ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję, prof. dr. hab. n. med. Marka Rękasa, częstość występowania LHON wynosi 1:14 000, a obecna liczba pacjentów z tą chorobą w Polsce to 2 800 osób. Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce w opinii eksperta wynosi 160-200. Według opinii drugiego eksperta klinicznego, [redacted], liczba nowych przypadków LHON u pacjentów pediatrycznych w Polsce wynosi 8-11 pacjentów w ciągu roku. Ekspert wskazał także, iż w jego opinii oceniana technologia po objęciu refundacją w ramach importu docelowego byłaby stosowana u 100% pacjentów oraz iż zachorowalność w krajach europejskich wynosi od 1:30 000 do 1:50 000 osób.

W poprzednich opracowaniach Agencji, dotyczących stosowania leku Raxone u pacjentów z populacji ogólnej, dla wskazania LHON (nr OT.4211.32.2021) przyjęto liczebność populacji stosującej lek po objęciu go refundacją wynoszącą 30 osób, natomiast dla wskazania „LHON – kontynuacja leczenia, w którym pacjent odniósł korzyść" (nr OT.4211.31.2021) wskazano na brak danych dotyczących liczby pacjentów w Polsce wymagających *kontynuacji terapii lekiem Raxone, w przypadku odniesionej wcześniej korzyści z leczenia tym lekiem*.

Koszty terapii

Bieżące zlecenie MZ nie zawiera informacji odnośnie do aktualnej ceny produktu leczniczego Raxone. Zgodnie z informacjami zawartymi w poprzednich opracowaniach dotyczących leku Raxone (nr OT.4211.31.2021 i OT.4211.32.2021), w piśmie znak PLD.45340.800.2021.7.SG Ministerstwo Zdrowia wskazało, że szacunkowa cena brutto sprzedaży leku Raxone 150 mg x 180 tabl., zawierająca marżę hurtową, wynosi ok. 4 543,60 €. Przy uwzględnieniu średniego kursu euro z dnia 28.03.2025 r. ze strony Narodowego Banku Polskiego (1 € = 4,1819 PLN) cena hurtowa brutto jednego opakowania leku Raxone (wystarczającego na 30 dni terapii zgodnej z dawkowaniem z ChPL) wynosiłaby ok. 19 001 PLN.

ChPL Raxone nie podaje zaleceń co do długości stosowania leku, zawiera jedynie stwierdzenie, iż *dane dotyczące ciągłego leczenia idebenonem, do 24 miesięcy, są dostępne jako część kontrolowanego, otwartego badania klinicznego naturalnej historii choroby*.

Wyniki

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oszacowań wpływu na budżet na podstawie dostępnych danych. W obliczeniach założono zapadalność na LHON na poziomie 10 pacjentów rocznie, równomierne włączanie pacjentów, czas terapii wynoszący 24 miesiące, rozpoczynanie leczenia tylko przez pacjentów

[15] https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/raxone-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 14.04.2025 r.]

nowozdiagnozowanych oraz brak wymogu oceny korzyści (nie została ona zdefiniowana) i kontynuację leczenia przez założony czas terapii przez wszystkich włączonych pacjentów.

Tabela 18. Wyniki oszacowań wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Parametr	Wartość
Roczny* koszt leku Raxone dla 1 pacjenta	**231 337 PLN**
Średnia liczba pacjentów – I rok wydawania zgód na refundację	5,4
Koszt leku Raxone – I rok wydawania zgód na refundację	**1,25 mln PLN**
Średnia liczba pacjentów – II rok wydawania zgód na refundację	15,4
Koszt leku Raxone – II rok wydawania zgód na refundację	**3,57 mln PLN**
Średnia liczba pacjentów – III rok (i kolejne) wydawania zgód na refundację	20,0
Koszt leku Raxone – III rok (i kolejne) wydawania zgód na refundację	**4,63 mln PLN**

* w analizie przyjęto długość 1 roku wynoszącą 365,25 dni

Roczny koszt stosowania produktu leczniczego Raxone u jednego pacjenta oszacowano na 231,3 tys. PLN. Roczny koszt leczenia szacowanej populacji docelowej to ok. 1,25 mln PLN dla I roku, 3,57 mln PLN dla II roku i 4,63 mln PLN dla III roku (i kolejnych) wydawania zgód na refundację.

Dyskusja i ograniczenia

Głównymi ograniczeniami powyższych oszacowań są niepewność w zakresie czasu trwania leczenia oraz niepewność co do liczby pacjentów, którzy będą stosować lek Raxone, jeśli będzie finansowany w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu. Niepewność dotyczy również aktualnej ceny produktu leczniczego Raxone. W analizie uwzględniono tylko koszt leku. Ze względu na brak zdefiniowania w zleceniu, w analizie nie uwzględniono również wymogu odniesienia przez pacjenta korzyści z leczenia, co potencjalnie mogło spowodować przeszacowanie obliczonych kosztów terapii.

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 24.02.2025 r., znak PLD.45340.2170.2024.7.KB (data wpłynięcia do AOTMiT: 24.02.2025 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 2024 r. poz. 930, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Raxone (idebenon) tabletki powlekane 150 mg, we wskazaniu: dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera w populacji pacjentów pediatrycznych – kontynuacja leczenia, w którym pacjent odniósł korzyść.

Wskazany produkt sprowadzany jest z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2024 r. poz. 686, z późn. zm.).

Minister Zdrowia informuje, iż w przedmiotowym wskazaniu dla ww. produktu leczniczego został złożony 1 wniosek o refundację w ramach importu docelowego.

Problem zdrowotny

Dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera (ang. *Leber's Hereditary Optic Neuropathy*, LHON) jest rzadką chorobą wywołaną mutacjami w obrębie mitochondrialnego DNA.

Dziedziczna neuropatia wzrokowa Lebera jest jedną z najczęstszych chorób mitochondrialnych. Wywołuje ją punktowa mutacja w mitochondrialnym DNA (mDNA), prowadząca do defektu kompleksu łańcucha oddechowego w wyniku zmian w genach kodujących podjednostki kompleksu. Za ok. 95% przypadków LHON odpowiada jedna z trzech poniższych mutacji mDNA: 3460G > A, 11778G > A lub 14484T > C.

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

Dziedziczna neuropatia wzrokowa Lebera jest rzadką jednostką chorobową, której minimalną chorobowość szacuje się na 1:10 000, ale badania epidemiologiczne w poszczególnych rejonach wykazały duże zróżnicowanie zapadalności: w północnej części Wielkiej Brytanii – 1:31 000, a w Finlandii – 1:50 000. Chorują zwykle chłopcy i młodzi mężczyźni pomiędzy 15. a 35. rokiem życia (80–90%).

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

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

Doniesienia literaturowe wskazują na możliwe spontaniczne poprawy jakości widzenia/przywrócenie ostrości wzroku w pewnej grupie pacjentów. Poprawa widzenia może nastąpić w ciągu 6 miesięcy do roku od wystąpienia objawów, choć zdarzają się przypadki poprawy widzenia po 10 latach. Spontaniczna poprawa wzroku następuje szybko i może prowadzić do całkowitego odzyskania zdolności widzenia reprezentując odwrócenie szybkiej utraty wzroku na początku choroby. Ustąpienie objawów choroby może dotyczyć zarówno obu oczu jak i tylko jednego, i występuje częściej u pacjentów, którzy zachorowali w młodszym wieku (<20 r.ż.). Nie odnotowano nawrotów choroby u chorych, u których doszło do poprawy widzenia w LHON. Możliwość wystąpienia spontanicznej poprawy jakości widzenia/przywrócenia ostrości wzroku zależy od typu mutacji, dla m. m.11778G>A dotyczy 4%-23%, m.14484T>C – 37%-71%, m.3460G>A – 15%-25%.

Rekomendacje kliniczne

Nie odnaleziono wytycznych dotyczących leczenia dziedzicznej neuropatia nerwów wzrokowych Lebera wydanych po wyszukiwaniu przeprowadzonym w raporcie nr OT.4211.31.2021 (podsumowanie przedstawiono poniżej).

Odnalezione wytyczne wymieniają idebenon jako jedyny lek modyfikujący przebieg choroby dopuszczony do leczenia uszkodzenia wzroku u młodzieży i osób dorosłych z LHON. Idebenon jest rekomendowany jako lek bezpieczny, jednak w wytycznych MDPI z 2020 r. wskazano jednocześnie na ograniczone dowody dotyczące skuteczności leczenia biorąc pod uwagę rzadkość występowania choroby i niewielką liczbę zrekrutowanych uczestników w badaniach. Wyniki badań dla innych metod leczenia LHON pozostają niejednoznaczne, obok idebenonu, wytyczne wskazują na rolę terapii genowej z wykorzystaniem wektorów wirusowych.

Jedne z odnalezionych wytycznych (Carelli 2017) podają, że u pacjentów z podostrym i dynamicznym rozwojem choroby, leczenie idebenonem powinno być prowadzone przez co najmniej 1 rok w celu oszacowania, kiedy pacjent uzyskał odpowiedź na leczenie lub do czasu uzyskania fazy plateau w zakresie poprawy stanu klinicznego. Eksperci zgodzili się, że od momentu uzyskania klinicznie istotnej poprawy lub fazy plateau leczenie powinno być kontynuowane przez 1 rok. Nie uzyskano konsensusu w zakresie czasu kontynuacji leczenia u pacjentów przewlekle chorych. Eksperci stanowczo sprzeciwili się propozycji, aby u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie podawać dawkę podtrzymującą idebenonu 300 mg na dobę.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z opinią jednego z ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję, brak jest alternatywnych opcji terapeutycznych dla pacjentów pediatrycznych z LHON. Drugi z ankietowanych ekspertów jako aktualnie stosowane postepowanie wskazał obserwację, leczenie objawowe, profilaktykę (unikanie leków lub środków będących stresorem dla funkcji mitochondrium – alkohol, nikotynizm, pochodne cyjanków), brak aktywnego leczenia, rehabilitację wzrokową i leki anty-apoptotyczne; w opinii wymienione zostały także terapie genowe i idebenon, ale odpowiednio z odsetkiem stosowania wynoszącym 0% i bez określenia go.

Odnalezione wytyczne kliniczne wymieniają idebenon jako jedyny lek modyfikujący przebieg choroby dopuszczony do leczenia uszkodzenia wzroku u młodzieży i osób dorosłych z LHON. Biorąc powyższe pod uwagę, za komparator należy uznać najlepszą terapię podtrzymująca (brak jest alternatywnego aktywnego leczenia).

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji przeglądu systematycznego wykonanego w ramach raportu OT.4211.31.2021 odnaleziono publikacje:

- **Yu-Wai-Man 2024**, gdzie oceniano korzyści terapeutyczne idebenonu u pacjentów z dziedziczną neuropatią nerwu wzrokowego Lebera - nierandomizowane badanie kontrolowane LEROS (aktualizacja wyników na podstawie publikacji pełnotekstowej przedstawionych w ramach raportu OT.4211.31.2021);
- **Borrelli 2023**, gdzie oceniono związek pomiędzy danymi demograficznymi, cechami klinicznymi i strukturalnymi wyników optycznej koherentnej tomografii (OCT) z długoterminowymi wynikami wzrokowymi u pacjentów z dziedziczną neuropatią nerwu wzrokowego Lebera (LHON) leczonych idebenonem – retrospektywne, interwencyjne badanie kohortowe;
- **Schworm 2023**, której celem było zbadanie struktury neuroretinalnej u młodych pacjentów z dziedziczną neuropatią nerwu wzrokowego Lebera (LHON) – retrospektywna analiza przekrojowa;

oraz publikację stanowiącą opracowanie wtórne:

- **Newman 2025**, gdzie dokonano metaanalizy wyników wizualnych 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 nolparwowek (ang. *lenadogen nolparvovec*).

Yu-Wai-Man 2024 (LEROS)

Postać podostra/dynamiczna

Obserwowany efekt leczenia utrzymywał się po 24 miesiącach (52,9% vs 36,0%, p=0,03) i był spowodowany przede wszystkim różnicą w klinicznie istotnych wskaźnikach stabilizacji (CRS) między dwiema grupami po 12 miesiącach (64,5% vs 22,5%, p<0,001) i po 24 miesiącach (66,7% vs 46,2%, p=0,10). Pomimo braku istotności statystycznej, klinicznie istotne wskaźniki wyzdrowienia (CRR) wskazywały również na pozytywny efekt leczenia po 12 miesiącach (33,1% vs 18,1%, p=0,09) i 24 miesiącach (47,9% vs 33,3%, p=0,07).

Ponadto wskaźniki klinicznie istotnego pogorszenia (CRW) były istotnie niższe w przypadku leczonych oczu w postaci podostrej/dynamicznej w porównaniu z nieleczonymi zarówno po 12 (29,1% vs 58,5%, p<0,001), jak i po 24 miesiącach (25,8% vs 51,0%, p=0,005). Efekty leczenia pozostały istotne statystycznie w analizie wrażliwości z dodatkowymi współzmiennymi, tj. wiekiem w momencie wystąpienia pierwszych objawów i czasem od wystąpienia objawów.

Postać przewlekła

Częstotliwość klinicznie istotnej korzyści (CRB) od początku badania do 12 miesięcy była istotnie wyższa w grupie leczonych oczu w porównaniu z dopasowanymi oczami z grupy historii naturalnej (NH) (50,3% vs 38,6%, p=0,009). CRB utrzymywała się przez 24 miesiące (49,1% vs 37,6%, p=0,02) i była spowodowana istotnie wyższym odsetkiem oczu z klinicznie istotnym przywróceniem wzroku (CRR) po 12 miesiącach (32,9% vs 19,6%, p=0,003) i 24 miesiącach (31,9% vs 16,1%, p=0,001). Wskaźniki CRW były istotnie niższe w grupie leczonych oczu w porównaniu z nieleczonymi w obu punktach czasowych (po 12 miesiącach 4,9% vs 16,9%, p=0,006; po 24 miesiącach 2,9% vs 20,0%, p<0,001).

Wpływ wieku i płci na analizę odpowiedzi

Analizy podgrup CRB 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. Analizy podgrup CRB według płci wykazały istotną korzyść z leczenia kobiet z przewlekłym LHON, podczas gdy korzyść nie osiągnęła istotności u mężczyzn.

Idebenon miał istotne korzyści terapeutyczne u osób dorosłych (≥18 lat) po 24 miesiącach (postać podostra/dynamiczna (53,5% vs 24,5%, p=0,001); postać przewlekła (46,0% vs 26,8%, p=0,003)). U pacjentów <18 lat w momencie wystąpienia objawów, wskaźnik CRB był porównywalnie wysoki zarówno 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)). Analizy podgrup CRB według płci wykazały korzyści terapeutyczne idebenonu po 24 miesiącach w oczach pacjentek w postaci przewlekłej. W postaci podostrej/dynamicznej nie zaobserwowano istotnej statystycznie tendencji do pozytywnego efektu leczenia wśród obu płci. W przypadku postaci podostrej/dynamicznej różnica w częstościach była większa wśród pacjentów płci męskiej, natomiast w postaci przewlekłej uległa odwróceniu.

Bezpieczeństwo

Populacja historii naturalnej (NH) nie obejmowała żadnych danych dotyczących bezpieczeństwa.
Populacja bezpieczeństwa LEROS obejmowała wszystkich pacjentów zapisanych do badania, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę idebenonu w badaniu (N = 198).

Średni czas trwania leczenia w populacji bezpieczeństwa wynosił 589,17 dni (zakres: 1–806 dni). Większość zdarzeń niepożądanych pojawiających się w trakcie leczenia (TEAE) uznano za łagodne do umiarkowanych, a tylko 11,3% uznano za związane z leczeniem idebenonem przez badacza, podczas średniego czasu trwania leczenia wynoszącego 247 dni. Według klasyfikacji układów i narządów większość zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem sklasyfikowano jako badania diagnostyczne (36 zdarzeń), a następnie zaburzenia żołądkowo-jelitowe (28 zdarzeń); zaburzenia układu nerwowego (9 zdarzeń); zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (6 zdarzeń); zaburzenia nerek i układu moczowego (6 zdarzeń); zaburzenia psychiczne (4 zdarzenia); zaburzenia oczu (3 zdarzenia); po 2 zdarzenia odpowiednio dot. zaburzeń układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej, zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz zaburzeń skóry i tkanki podskórnej; oraz po 1 zdarzeniu dot. zakażeń i infekcji, zaburzeń metabolizmu i odżywiania oraz zaburzeń naczyniowych.

Częstotliwość i rodzaj TEAE były zgodne z oczekiwaniami i nie zaobserwowano żadnych nowych sygnałów bezpieczeństwa. Ogółem zaobserwowano 891 TEAE. Łącznie 13 (6,6%) pacjentów zgłosiło ciężkie TEAE, a 49 (24,7%) pacjentów zgłosiło TEAE, które badacz uznał za związane z leczeniem. 10 (5,1%) pacjentów miało zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do trwałego przerwania leczenia w badaniu. 27 (13,6%) pacjentów doświadczyło poważnych zdarzeń niepożądanych. Jedno TEAE doprowadziło do zgonu (alkoholowa niewydolność wątroby) i zostało uznane za niezwiązane z leczeniem w badaniu zarówno przez badacza, jak i sponsora. Najczęstszymi TEAE były ból głowy i zapalenie nosogardzieli.

Łącznie 154 pacjentów (77,8%) otrzymywało leczenie przez >12 miesięcy, a 106 (53,5%) przez 24 miesiące, przy czym 154 (77,8%) pacjentów zgłosiło działania niepożądane związane z pokrzywką.

Cztery (0,4%) łagodne zdarzenia zwiększonego poziomu cholesterolu we krwi zaobserwowano u 4 (2,0%) pacjentów, a 6 (0,7%) łagodnych zdarzeń zwiększonego poziomu trójglicerydów zaobserwowano u 5 (2,5%) pacjentów. Jedno zdarzenie zwiększonego wyniku testu czynności wątroby zaobserwowano u 1 leczonego

pacjenta (1/198; 0,5%) w okresie badania. Zdarzenie to miało umiarkowane nasilenie i badacz uznał, że nie jest związane z leczeniem.

Borrelli 2023

W badaniu pacjenci z klinicznie i molekularnie potwierdzoną diagnozą LHON zostali zidentyfikowani na podstawie dokumentacji medycznej gabinetu neurookulistycznego w San Raffaele Scientific Institute. Pacjenci zostali włączeni do początkowej kohorty badania, jeśli mieli historię LHON leczoną terapią idebenonem w ciągu 1 roku od wystąpienia choroby.

W celu wykrycia odstępstwa od rozkładu normalnego, wykonano test Shapiro-Wilka dla wszystkich zmiennych. Średnie i odchylenia standardowe obliczono dla wszystkich zmiennych ilościowych. Ostrość wzroku i wskaźniki CV (tj. średni defekt) na początku badania i podczas wizyt kontrolnych po 2 latach porównano, wykonując test t dla prób sparowanych lub test Wilcoxona z rangami znakowymi dla prób powiązanych.

Wyjściowe zmienne kliniczne i obrazowe zostały zbadane pod kątem powiązań z końcową BCVA po 2 latach i zmianą BCVA od wartości wyjściowej po 2 latach. Obliczono analizy regresji wielokrotnej krok po kroku z wyżej wymienionymi wynikami, przy czym kryterium wyboru wejścia ustalono na p <0.10, a kryterium pobytu na p <0.05 dla wyboru zmiennych. Pomiary obu oczu zostały zagnieżdżone w obrębie badanego.

Do badania włączono 17 pacjentów z LHON (15 mężczyzn), w analizie uwzględniono 34 oczy. Średni wiek wynosił 32,3 ± 17,8 lat (zakres 13-59 lat). Trzech z 17 pacjentów miało mniej niż 15 lat.

Wynik BCVA wyniósł 1,6±0,8 logMAR (Snellen VA ~20/800) na początku badania (wizyta przed rozpoczęciem leczenia) i 1,0±0,7 logMAR (Snellen VA 20/200) na 2-letniej wizycie kontrolnej (p < 0,0001). Średnia ± SD zmiana BCVA od początku badania po 2 latach wynosiła –51,9%±35,9%. Średni defekt pola widzenia wynosił -18,2±11,6 na początku badania i –15,2±9,9 na 2-letniej wizycie kontrolnej (p < 0,0001). Czas trwania objawowej choroby wynosił 5,3±4,9 miesiąca przed wizytą wyjściową.

Na początku badania średnia grubość okołotarczowej warstwy RNFL wynosiła 94,6±32,3 µm, a średnia grubość plamki GC-IPL wynosiła 57,3±11,5 µm. W poniższej tabeli podsumowano parametry strukturalne w badanej kohorcie pacjentów z LHON.

Schworm 2023

Do badania włączono 25 pacjentów (48 oczu). Oboje oczu włączono u 23 pacjentów. U dwóch pacjentów tylko jedno oko mogło zostać włączone z powodu jednostronnej choroby, którą zdefiniowano jako brak objawów i nieprawidłowości strukturalnych, a także prawidłową funkcję (brak zmniejszonej BCVA) w „zdrowym" oku. W analizie można było wziąć pod uwagę jedynie czas pojawienia się objawów w pierwszym oku. W kohorcie nie było pacjenta, u którego początek LHON nakładałby się między grupami wiekowymi (np. jedno oko było pierwsze w grupie ChO, a drugie oko w grupie eTO LHON). Średnia wartość ekwiwalentu sferycznego (SE) w grupie ChO wynosiła −0,69 ± 1,81 dioptrii (D) w porównaniu do −1,96 ± 1,96 dioptrii (D) w grupie eTO (p = 0,026). Żadne z oczu nie wykazało pochylonych tarcz w badaniu dna oka. W przypadku grup kontrolnych, 21 oczu 21 osób włączono do grupy kontrolnej ChO ze średnią wieku 12,2 ± 3,4 (zakres 7–20) lat, a 21 oczu 21 osób włączono do grupy kontrolnej eTO ze średnią wieku 22,1 ± 3,0 (zakres 15–25) lat. Oba rozkłady wieku grup kontrolnych nie różniły się statystycznie istotnie od rozkładów odpowiedniej grupy LHON (ChO: p = 0,25, eTO: p = 0,08).

Średnia BCVA wynosiła 0,65 ± 0,52 logMAR w grupie ChO i 1,60 ± 0,51 logMAR w grupie eTO (p < 0,001). Odsetek oczu z BCVA > 1,3 logMAR (co odpowiada ostrości wzroku w skali dziesiętnej gorszej niż 0,05 lub ostrości wzroku według Snellena gorszej niż 20/400) był istotnie wyższy w grupie eTO (78%) w porównaniu z grupą ChO (19%) przy p < 0,001 (chi-kwadrat). W badaniu OCT wyśrodkowanym na tarczy nerwu wzrokowego stwierdzono istotnie grubszą globalną pRNFL (GpRNFL) w grupie ChO w porównaniu z grupą eTO (56,0 ± 14,5 µm vs 46,0 ± 12,7 µm, p = 0,015). W badaniu objętości plamki stwierdzono statystycznie istotną różnicę w objętości GCIPL (0,294 ± 0,033 mm^3 w porównaniu z 0,266 ± 0,0027 mm^3).

Szczegóły przedstawiono na rycinie i w tabeli poniżej. Wykresy (a, b) pokazują ogólną grubość warstwy włókien nerwowych siatkówki okołotarczowej (GpRNFL) i łączną objętość komórek zwojowych i wewnętrznej warstwy splotowatej (GCIPL) odpowiednio dla grupy z początkiem w dzieciństwie (ChO) i grupy z początkiem w okresie wczesnej młodości (eTO). Wykresy (c, d) pokazują odpowiadające pomiary dla dopasowanych wiekowo zdrowych grup kontrolnych. Średnia i odchylenie standardowe są oznaczone jako linia pozioma i wąsy. Poziom istotności: *p< 0,05; **p< 0,01.

Newman 2025

Dwoma interesującymi wynikami wizualnymi były klinicznie istotna poprawa (CRR) od najniższego punktu i ostateczna ostrość wzroku (BCVA) w logarytmie minimalnego kąta rozdzielczości (LogMAR). CRR

od najniższego punktu zdefiniowano następująco: u pacjentów z ostrością wzroku „zgodną z wykresem” w najniższym punkcie, poprawa o co najmniej 0,2 LogMAR, a u pacjentów z ostrością wzroku „poza wykresem” w najniższym punkcie, zmiana na ostrość wzroku „zgodną z wykresem” (co odpowiada co najmniej 1,6 LogMAR).

Metaanaliza CRR od najniższego punktu

Wyniki metaanalizy CRR z najniższego punktu (ang. nadir) porównano u pacjentów z naturalnym przebiegiem choroby, pacjentów leczonych idebenonem i pacjentów leczonych terapią genową lenadogenem nolparwowekiem. Trzy podgrupy pacjentów wykazały porównywalny średni wiek w momencie wystąpienia utraty wzroku, około 30 lat, i podobny odsetek mężczyzn (w zakresie od 78% do 80%. Uczestnicy pochodzenia azjatyckiego zostali włączeni do badań idebenonu i lenadogenu nolparwoweku. Pacjenci z naturalnym przebiegiem choroby i pacjenci leczeni lenadogenem nolparwowekiem mieli dłuższy średni okres obserwacji (odpowiednio 42 i 56 miesięcy) niż pacjenci, którzy otrzymywali idebenon (29 miesięcy).

Pięć badań historii naturalnej (316 oczu), 5 badań idebenonu (313 oczu) i wszystkie 4 badania lenadogenu nolparwoweku (348 oczu) kwalifikowały się do metaanalizy CRR od najniższego punktu na poziomie oczu. CRR wystąpiło w 17% [7%; 30%] oczu historii naturalnej, 31% [24%; 40%] oczu leczonych idebenonem i 59% [54%; 64%] oczu leczonych lenadogenem i nolparwoweku.

Do metaanalizy na poziomie pacjenta wzięto pod uwagę te same badania historii naturalnej (158 pacjentów) i badania lenadogenu nolparwoweku (174 pacjentów). W przypadku badań idebenonu, zidentyfikowano 2 dodatkowe badania poprzez systematyczny przegląd opublikowanej literatury, co dało łącznie 7 wybranych badań (256 pacjentów). W kolejności rosnącej, ogólny CRR od najniższego punktu na poziomie pacjenta, 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 nolparwowek.

Metaanaliza ostatecznej BCVA

Do analizy końcowej BCVA wybrano łącznie 13 badań dla podgrupy historii naturalnej (243 pacjentów / 477 oczu), 3 badania dla podgrupy idebenonu (102 pacjentów / 203 oczy) i 4 badania dla podgrupy lenadogenu i nolparwoweku (174 pacjentów / 348 oczu).

Charakterystyka pacjentów była podobna w 3 podgrupach pod względem średniego wieku w momencie wystąpienia utraty wzroku (od 29 do 34 lat), odsetka pacjentów płci męskiej (80%) i średniego czasu od utraty wzroku do ostatniej obserwacji (około 50–56 miesięcy). Odsetek pacjentów pochodzenia azjatyckiego różnił się w 3 podgrupach, od 8,6% u pacjentów leczonych terapią genową do 35,4% u pacjentów z historią naturalną.

W modelu efektów losowych średnie szacunki końcowej BCVA osiągnęły, od najgorszych do najlepszych wartości, 1,63 [1,50; 1,77] LogMAR dla pacjentów z historią naturalną, 1,38 [1,18; 1,58] LogMAR dla pacjentów leczonych idebenonem i 1,36 [1,29; 1,42] LogMAR dla pacjentów leczonych terapią genową.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono projekt negatywnej rekomendacji NICE (oczekiwana data ostatecznej publikacji 11.09.2025 r.) opublikowanej po wyszukiwaniu przedstawionym w raporcie OT.4211.31.2021.

Projekt rekomendacji NICE:

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.

Dlaczego komitet wydał te zalecenia:

Standardowa opieka nad LHON obejmuje suplementy diety, poradnictwo genetyczne i porady dotyczące zarządzania stylem życia. Nie ma zarejestrowanych leków na stanowiących leczenie przyczynowe LHON, więc istnieje niezaspokojona potrzeba nowych metod leczenia.

Dowody z badania klinicznego bezpośrednio porównującego idebenon ze standardową opieką sugerują, że idebenon nie poprawia widzenia. Jest to jednak niepewne, ponieważ badanie objęło tylko niewielką liczbę osób i było krótkie. Długoterminowe badania pokazują, że idebenon poprawia wzrok, ale w tych badaniach nie porównywano go ze standardową opieką. Pośrednie porównanie leczenia sugeruje również, że idebenon nie jest lepszy od standardowej opieki w poprawie wzroku w dłuższej perspektywie. Ogólnie rzecz biorąc, nie jest pewne, jak skuteczny jest idebenon w porównaniu ze standardową opieką, a w celu oszacowania jego potencjalnych korzyści potrzebne są dalsze badania.

Te kliniczne niepewności są również obecne w modelu ekonomicznym. Nie jest zatem jasne, jakie są najbardziej prawdopodobne szacunki efektywności kosztowej dla idebenonu. Potrzebne jest dalsze modelowanie ekonomiczne, a idebenon nie jest zalecany.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Roczny koszt stosowania produktu leczniczego Raxone u jednego pacjenta oszacowano na 231,3 tys. PLN. Roczny koszt leczenia szacowanej populacji docelowej to ok. 1,25 mln PLN dla I roku, 3,57 mln PLN dla II roku i 4,63 mln PLN dla III roku (i kolejnych) wydawania zgód na refundację.

Głównymi ograniczeniami powyższych oszacowań są niepewność w zakresie czasu trwania leczenia oraz niepewność co do liczby pacjentów, którzy będą stosować lek Raxone, jeśli będzie finansowany w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu. Niepewność dotyczy również aktualnej ceny produktu leczniczego Raxone. W analizie uwzględniono tylko koszt leku. Ze względu na brak zdefiniowania w zleceniu, w analizie nie uwzględniono również wymogu odniesienia przez pacjenta korzyści z leczenia, co potencjalnie mogło spowodować przeszacowanie obliczonych kosztów terapii.

10. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Borrelli 2023	Borrelli E, Berni A, Cascavilla ML, et al. Visual Outcomes and Optical Coherence Tomography Biomarkers of Vision Improvement in Patients With Leber Hereditary Optic Neuropathy Treated With Idebenone. Am J Ophthalmol. 2023 Mar;247:35-41. doi: 10.1016/j.ajo.2022.11.004. Epub 2022 Nov 12. PMID: 36375592. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36375592/ [dostęp: 11.04.2025 r.]
Newman 2025	Newman NJ, Biousse V, Yu-Wai-Man P, et al. Meta-analysis of treatment outcomes for patients with m.11778G>A MT-ND4 Leber hereditary optic neuropathy. Surv Ophthalmol. 2025 Mar-Apr;70(2):283-295. doi: 10.1016/j.survophthal.2024.10.002. Epub 2024 Oct 16. PMID: 39419122. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39419122/ [dostęp: 11.04.2025 r.]
Schworm 2023	Schworm B, Siedlecki J, Catarino C, et al. Age-dependent retinal neuroaxonal degeneration in children and adolescents with Leber hereditary optic neuropathy under idebenone therapy. Eur J Neurol. 2023 Aug;30(8):2525-2533. doi: 10.1111/ene.15847. Epub 2023 May 23. PMID: 37158303. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37158303/ [dostęp: 11.04.2025 r.]
Yu-Wai-Man 2024	Yu-Wai-Man P, Carelli V, Newman NJ, et al. LEROS Study Group. Therapeutic benefit of idebenone in patients with Leber hereditary optic neuropathy: The LEROS nonrandomized controlled trial. Cell Rep Med. 2024 Mar 19;5(3):101437. doi: 10.1016/j.xcrm.2024.101437. Epub 2024 Feb 29. PMID: 38428428; PMCID: PMC10982982. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38428428/ [dostęp: 11.04.2025 r.]
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
AWMSG 2021	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) Final Appraisal Recommendation Advice No: 0521 –March 2021 Idebenone (Raxone®) 150 mg film-coated tablets https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/idebenone-raxone/ [dostęp: 25.03.2025 r.]
ETA 2024	Persani L, Rodien P, Moran C, Edward Visser W, Groeneweg S, Peeters R, Refetoff S, Gurnell M, Beck-Peccoz P, Chatterjee K. 2024 European Thyroid Association Guidelines on diagnosis and management of genetic disorders of thyroid hormone transport, metabolism and action. Eur Thyroid J. 2024 Aug 3;13(4):e240125. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11301568/pdf/ETJ-24-0125.pdf [dostęp: 25.03.2025 r.]
G-BA 2022	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) Beschluss Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII:Idebenon (Lebersche hereditäre Optikusneuropathie) – Neubewertung nach Fristablauf https://www.g-ba.de/beschluesse/5622/ [dostęp: 25.03.2025 r.]
HAS 2022	Haute Autorité de santé (HAS). TRANSPARENCY COMMITTEE SUMMARY 19 JANUARY 2022 idebenone RAXONE 150 mg film-coated tablets, Re-evaluation. https://www.has-sante.fr/jcms/pprd2984145/fr/raxone-idebenone [dostęp: 25.03.2025 r.]
International Consensus NANOS Carelli 2017	Carelli V, et al. International Consensus Statement on the Clinical and Therapeutic Management of Leber Hereditary Optic Neuropathy. J Neuroophthalmol. 2017 Dec;37(4):371-381. doi: 10.1097/WNO.0000000000000570. PMID: 28991104. https://journals.lww.com/InternationalConsensusStatementontheClinical.5.aspx [dostęp: 25.03.2025 r.]
MDPI Gruosso 2020	Gruosso F et al. Therapeutical Management and Drug Safety in Mitochondrial Diseases-Update 2020. J Clin Med 2020 Dec 29;10(1):94. doi: 10.3390/jcm10010094. https://www.mdpi.covm/2077-0383/10/1/94 [dostęp: 25.03.2205 r.]
MMS 2017	Parikh S, Goldstein A, Karaa A, et al. Patient care standards for primary mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society, American College of Medical Genetics and Genomics, 27 July 2017. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098360021047663?via%3Dihub [dostęp: 25.03.2025 r.]
NCPE 2018	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) Idebenone (Raxone®): http://www.ncpe.ie/drugs/idebenone-raxone/ [dostęp: 25.03.2025 r.]
NICE 2019	Clinical Commissioning Policy: Idebenone for treating people over 12 years of age with Leber's Hereditary Optic Neuropathy. NHS England Reference: 200401P. Prepared by the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Commissioning Support Programme. 2019 https://www.england.nhs.uk/publication/idebenone-for-treating-people-over-12-years-of-age-with-lebers-hereditary-optic-neuropathy/ [dostęp: 25.03.2025 r.]
SMC 2017	Scottish Medicines Consortium (SMC), idebenone (Raxone®) 150mg film-coated tablets SMC No. (1226/17) https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/idebenone-raxone-fullsubmission-122617/ [dostęp: 25.03.2025 r.]
TLV 2016	Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket (TLV) BESLUT Raxone Filmdragerad ta- blett 150 mg 180 tabletter. https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2016-10-31-raxone [dostęp: 25.03.2025 r.]
UpToDate 2020	O'Ferrall E, Shefner JM, Hahn S, et al. Mitochondrial myopathies: Treatment. UpToDate, ostatnia aktualizacja tematu: 11 grudnia 2020 r. https://www.uptodate.com/contents/mitochondrial-myopathies-treatment [dostęp: 08.11.2022 r.]
UpToDate 2022	Kang PB, Nordli DR, Firth HV, et al. Neuropathies associated with hereditary disorders. UpToDate, ostatnia aktualizacja tematu: 31 sierpnia 2022 r. https://www.uptodate.com/contents/neuropathies-associated-with-hereditary-disorders [dostęp: 08.11.2022 r.]
ZN 2017	Zorginstituut Nederland (ZN) GVS-advies idebenon (Raxone®) bij verminderd gezichtsvermogen bij adolescente en volwassen patiënten met opticusneuropathie van Leber (LHON) https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2017/10/20/gvs-advies-idebenon-raxone [dostęp: 25.03.2025 r.]

Pozostałe publikacje	
Anuszkiewicz 2021	Anuszkiewicz K i wsp. Dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera – opis przypadku i przegląd literatury. Polski Przegląd Neurologiczny 2021; 17 (1), 36-40. DOI: 10.5603/PPN.2021.0004. https://journals.viamedica.pl/polski_przeglad_neurologiczny/article/view/PPN.2021.0004 [dostęp: 16.04.2025 r.]
ChPL Raxone	Charakterystyka Produktu Leczniczego Raxone. Data ostatniej aktualizacji: 21.08.2024 r. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/raxone-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 25.03.2025 r.]
Obwieszczenie MZ	Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 2025-04-01.
OT.4211.31.2021	Raport nr OT.4211.31.2021 dotyczący produktu leczniczego: Raxone (idebenon) we wskazaniu dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych typu Lebera - kontynuacja leczenia, w którym pacjent odniósł korzyść. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/126/RPT/126_OT.4211.31.2021_Raxone_kontynuacja_leczenia_BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 15.05.2025 r.]
OT.4211.32.2021	Raport nr OT.4211.32.2021 dotyczący produktu leczniczego: Raxone (idebenon) we wskazaniu dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych typu Lebera. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/129/RPT/129_OT.4211.32.2021_Raxone_BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 15.05.2025 r.]

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 03.03.2025 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"Optic Atrophy, Hereditary, Leber" [MeSH]	1 311
2	Leber Hereditary Optic Neuropathy [Title/Abstract]	814
3	Leber's Hereditary Optic Neuropathy [Title/Abstract]	1 153
4	LHON [Title/Abstract]	1 363
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	2 323
6	idebenone [All Fields]	783
7	Raxone [All Fields]	784
8	#6 OR #7	784
9	#5 AND #8	155
10	#5 AND #8 Filters: from 2022/11/14 - 2025/3/3	39

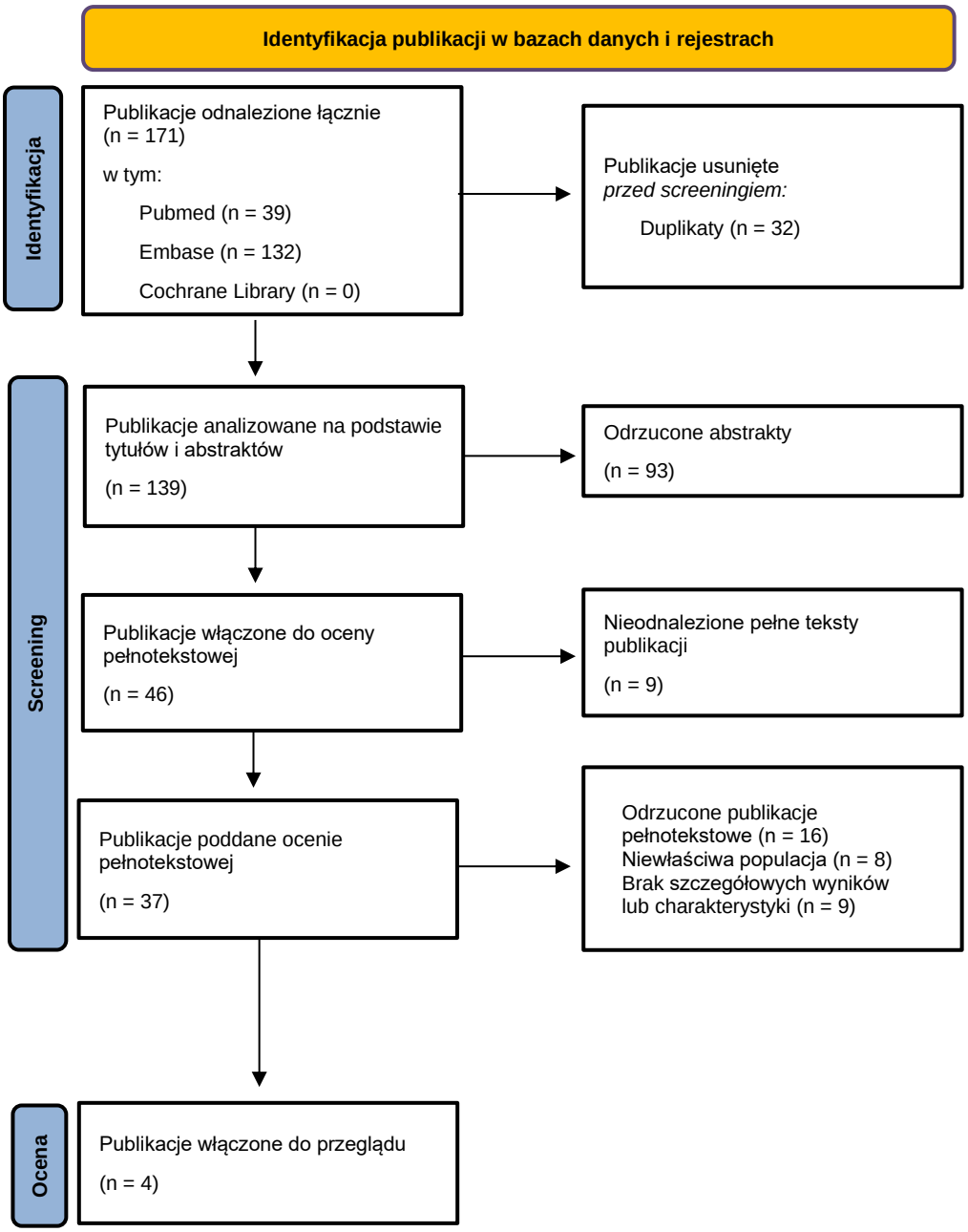
Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 03.03.2025 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp Leber Hereditary Optic Neuropathy/	2 789
2	Leber Hereditary Optic Neuropathy.ab,kw,ti.	1 082
3	Lebers hereditary optic neuropathy.ab,kw,ti.	1 549
4	LHON.ab,kw,ti.	1 940
5	1 OR 2 OR 3 OR 4	3 600
6	exp idebenone/	2 019
7	idebenone.ab,kw,ti.	1 067
8	Raxone.ab,kw,ti.	25
9	6 OR 7 OR 8	2 093
10	5 AND 9	429
11	limit 10 to yr="2021 -Current"	132

Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 03.03.2025 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Optic Atrophy, Hereditary, Leber] explode all trees	26
2	(Leber Hereditary Optic Neuropathy):ti,ab,kw	75
3	(Leber's Hereditary Optic Neuropathy):ti,ab,kw	75
4	(LHON):ti,ab,kw	67
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	77
6	idebenone:ti,ab,kw	184
7	Raxone:ti,ab,kw	9
8	#6 OR #7	184
9	#5 AND #8	23
10	#9 with Cochrane Library publication date from Nov 2022 to Mar 2025	0
23	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	4
24	#8 AND #23	0

11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań



Opracowanie własne na podstawie: *Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.*