Stanowisko Rady Przejrzystości nr 63/2025 z dnia 19 maja 2025 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Raxone (idebenonum) we wskazaniu dot. dziedzicznej neuropatii nerwów wzrokowych Lebera w populacji pacjentów pediatrycznych

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

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera (ang. Leber's Hereditary Optic Neuropathy, LHON) jest rzadką chorobą wywołaną mutacjami w obrębie mitochondrialnego DNA. Obraz kliniczny LHON może być bardzo zróżnicowany ze względu na stopień heteroplazmii, czyli jednoczesnego występowania w jednej komórce cząsteczek zmutowanego DNA obok mDNA bez mutacji. Na zmienność objawów choroby mogą mieć też wpływ takie czynniki, jak: alkoholizm, nikotynizm, niedobór witamin z grupy B lub morfologicznie mała tarcza nerwu wzrokowego. Rozpoznanie LHON jest utrudnione ze względu na brak charakterystycznych objawów. Potwierdzenie rozpoznania wymaga wykonania badań genetycznych. Chorują zwykle chłopcy i młodzi mężczyźni pomiędzy 15. a 35. rokiem życia (80–90%). Nie odnaleziono wskaźników epidemiologicznych dotyczących pacjentów z LHON w Polsce. W opinii jednego z ankietowanych ekspertów klinicznych, liczba nowych przypadków LHON u pacjentów pediatrycznych w Polsce wynosi 8-11 w ciągu roku.

Doniesienia literaturowe wskazują na możliwe spontaniczne cofanie się objawów w pewnej grupie pacjentów (zależy od typu mutacji). Poprawa widzenia może nastąpić w ciągu 6 miesięcy do roku od wystąpienia objawów, choć zdarzają się przypadki poprawy po 10 latach. Spontaniczna poprawa następuje szybko i może prowadzić do całkowitego odzyskania zdolności widzenia. Nie odnotowano nawrotów LHON u chorych, u których doszło do spontanicznej poprawy widzenia.

Obecnie nie ma zarejestrowanych leków stanowiących leczenie przyczynowe LHON. Standardowa opieka nad chorymi z LHON obejmuje: leczenie objawowe,

profilaktykę (unikanie alkoholu i wyrobów nikotynowych), poradnictwo genetyczne, rehabilitację wzrokową i leki anty-apoptotyczne.

Technologią podlegającą obecnej ocenie jest idebenon (produkt leczniczy Raxone) zarejestrowany przez EMA w 2015 r. we wskazaniu: leczenie zaburzeń widzenia u młodzieży i dorosłych z dziedziczną neuropatią nerwu wzrokowego Lebera. Według ChPL, idebenon może, zgodnie z biochemicznym mechanizmem działania, przywrócić czynność żywych, choć nieaktywnych komórek zwojowych siatkówki (ang. retinal ganglion cell, RGC) i tym samym pomóc w przywróceniu zdolności widzenia u pacjentów z LHON.

Produkt leczniczy Raxone w analizowanym wskazaniu był już kilkakrotnie przedmiotem oceny AOTMiT. W przypadku wszystkich dotychczasowych zleceń, zarówno Stanowiska Rady Przejrzystości, jak i Rekomendacje Prezesa Agencji były negatywne. Na szczególną uwagę zasługuje stanowisko Rady nr 105/2022 z dnia 21 listopada 2022 r., ponieważ odnosi się do wskazania, którego zapis jest w pełni zgodny z obecnie ocenianym. Wówczas w głównych argumentach negatywnej decyzji Rada wskazała, że 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.

<u>Dowody naukowe</u>

W celu identyfikacji dowodów naukowych na temat ocenianej technologii Agencja dokonała aktualizacji poprzedniego przeglądu systematycznego wykonanego w ramach raportu OT.4211.31.2021.; odnaleziono publikacje:

- *Yu-Wai-Man 2024: oceniano korzyści terapeutyczne idebenonu u pacjentów z LHON - kontrolowane naturalnym przebiegiem choroby (dopasowana zewnętrzna grupa kontrolna), otwarte badanie interwencyjne LEROS (aktualizacja danych zawartych w rap. OT.4211.31.2021 na podstawie publikacji pełnotekstowej);*
- *Borrelli 2023: oceniano związek pomiędzy danymi demograficznymi, cechami klinicznymi i strukturalnymi wyników optycznej koherentnej tomografii (OCT) z długoterminowymi wynikami wzrokowymi u pacjentów z LHON leczonych idebenonem – retrospektywne, interwencyjne badanie kohortowe; w badaniu uczestniczyło tylko 17 pacjentów z LHON, w tym trzech poniżej 15 r.ż.;*
- *Schworm 2023: badano strukturę neuroretinalną u 25. młodych pacjentów z LHON – retrospektywna analiza przekrojowa; autorzy wskazują, że ze względu na ograniczoną liczebność próby, badanie to nie pozwala na jednoznaczne określenie efektów leczniczych idebenonu;*

oraz publikację stanowiącą opracowanie wtórne:

- *Newman 2025: dokonano metaanalizy wyników wizualnych u pacjentów z LHON z mutacją m.11778G>A MT-ND4, którzy nie byli leczeni (historia naturalna) lub otrzymywali idebenon lub lenadogen nolparwowek; opracowanie charakteryzowało się bardzo niską jakością.*

Uwzględniając powyższe, przedstawiono niżej jedynie wyniki z publikacji Yu-Wai-Man 2024 (LEROS). Do badania włączono 199 pacjentów z LHON, z czego 198 otrzymało produkt Raxone i zostało włączonych do oceny bezpieczeństwa (populacja ITT: 196 pacj.). W przypadku postaci podostrej/dynamicznej LHON, obserwowany efekt leczenia utrzymywał się po 24. miesiącach (52,9% vs 36,0%, p=0,03) i był spowodowany 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). W przypadku klinicznie istotnych wskaźników wyzdrowienia (CRR) nie uzyskano istotnych statystycznie różnic. Wskaźniki klinicznie istotnego pogorszenia (CRW) były niższe w grupie leczonej w porównaniu z nieleczonymi po 12. (29,1% vs 58,5%, p<0,001) i po 24. miesiącach (25,8% vs 51,0%, p=0,005). W postaci przewlekłej częstotliwość klinicznie istotnej korzyści (CRB) od początku badania do 12. miesięcy była wyższa w grupie leczonej w porównaniu z nieleczoną (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 wyższym odsetkiem oczu z klinicznie istotnym przywróceniem wzroku (CRR) po 12. (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 w porównaniu z nieleczonymi w obu punktach czasowych (po 12. mies. 4,9% vs 16,9%, p=0,006; po 24. mies. 2,9% vs 20,0%, p<0,001). U pacjentów <18 lat w momencie wystąpienia objawów, wskaźnik CRB był porównywalnie wysoki zarówno w grupie 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)]. Częstotliwość i rodzaj TEAE były zgodne z oczekiwaniami i nie zaobserwowano żadnych nowych sygnałów z zakresu bezpieczeństwa.

Analizując badanie LEROS należy zauważyć, że jest to otwarte badanie interwencyjne, kontrolowane naturalnym przebiegiem choroby, co powoduje, że wiarygodna ocena skuteczności leku jest utrudniona, zwłaszcza, że w omawianym problemie zdrowotnym możliwa jest spontaniczna poprawa jakości widzenia.

Nie odnaleziono nowych wytycznych klinicznych, dotyczących leczenia dziedzicznej neuropatii nerwów wzrokowych Lebera, względem wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby raportu z 2022 roku.

Problem ekonomiczny

Nie odnaleziono informacji o aktualnej cenie produktu leczniczego Raxone. Roczny koszt stosowania produktu Raxone u jednego pacjenta (założono zapadalność na LHON na poziomie 10 pacjentów rocznie) 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 analizy są niepewność co do czasu trwania leczenia oraz wielkości populacji docelowej, jak również ceny leku. W analizie uwzględniono tylko koszt leku, natomiast nie uwzględniono wymogu odniesienia przez pacjenta korzyści z leczenia, co może powodować przeszacowanie obliczonych kosztów terapii.

Uwzględniając wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych, przeprowadzone w 2022 roku, obecnie odnaleziono projekt negatywnej rekomendacji NICE, w której stwierdzono, że 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.

Główne argumenty decyzji:

- *Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pochodzą w większości z badań o niskiej wiarygodności, bez grupy kontrolnej;*
- *W przebiegu LHON możliwa jest spontaniczna poprawa jakości widzenia, co dodatkowo utrudnia wiarygodną ocenę skuteczności idebenonu;*
- *Istnieje istotna niepewność oszacowań co do czasu trwania leczenia oraz liczby pacjentów, którzy będą poddani leczeniu;*
- *Efektywność kosztowa terapii jest trudna do oszacowania;*
- *Nie pojawiły się nowe dowody naukowe, które zmieniłyby dotychczasowe stanowisko Rady.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: OT.4211.2.2025 „Raxone (idebenon) we wskazaniu: dziedziczna neuropatia nerwów wzrokowych Lebera w populacji pacjentów pediatrycznych – kontynuacja leczenia, w którym pacjent odniósł korzyść", data ukończenia: 16 maja 2025 r.