



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: IDEBENONUM

INDICAȚIA: NEUROPATIE OPTICĂ EREDITARĂ LEBER (LHON)

Data depunerii dosarului	19/12/2016
Numărul dosarului	6628

PUNCTAJ: 80





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: IDEBENONUM

1.2. DC: RAXONE

1.3 Cod ATC: N06BX13

1.4. Data eliberării APP: 08/09/2015

1.5. Detinatorul de APP: SANTHERA PHARMACEUTICALS (DEUTSCHLAND) GMBH

1.6. Tip DCI: orfana

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	Comprimat filmat
Concentrația	150 mg
Calea de administrare	orala
Mărimea ambalajului	cutie x 180 comprimate filmate în blistere Al/Al

1.8. Pret (RON)- listat in CaNaMed martie 2017

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe <u>ambalaj</u> (lei)	33795,45
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe <u>unitatea terapeutică</u> (lei)	187,75



1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Raxone (EMA 30.03.2017)

Indicație terapeutică	Doza zilnică minimă	Doza zilnică maximă	Doza zilnică medie (DDD)	Durata medie a tratamentului conform RCP
indicat pentru tratamentul tulburărilor de vedere la pacienții adolescenți și adulți cu neuropatie optică ereditară Leber (LHON)	Doza recomandată este de 900 mg de idebenonă pe zi (300 mg, de 3 ori pe zi).		0,9 g	24 de săptămâni (6 luni). Nu sunt disponibile date din studii clinice controlate privind continuarea tratamentului cu idebenonă pe o perioadă de peste 6 luni.

NEUROPATIA OPTICA EREDITARA LEBER

Neuropatia optica ereditara Leber (LHON) este o patologie neurodegenerativa mitocondrială ce afectează nervul optic și este caracterizată de pierderea bruscă a vederii centrale și agravare progresivă menținându-se doar vederea periferică. Majoritatea pacienților își păstrează mobilitatea, dar nu se pot concentra asupra lucrurilor aflate exact în fața lor sau nu disting detaliile. În puține cazuri pierderea vederii centrale poate fi încetinită. În jur de 95% din pacienții afectați își pierd vederea înaintea vârstei de 50 ani.

Prevalența bolii este estimată la 1/15,000 - 1/50,000 persoane în lume.

Tabloul clinic este alcătuit din pierderea bruscă, nedureroasă, acută și subacută a vederii centrale și vedere anormală în culori, adeseori întâlnită la vârste cuprinse între 18 și 30 de ani. Afectează ambii ochi simultan sau secvențial, pierderea vederii la cel de-al doilea ochi având loc la un interval de săptămâni sau luni față de primul. În general, pierderea vederii este subacută, având loc pe o perioadă de câteva săptămâni, după care se stabilizează. Totuși la mulți pacienți scotomul continuă să se extindă în mărime ceea ce timp de mai mulți ani accentuează gravitatea pierderii vederii. Alte simptome neurologice regrupate sub numele de « Leber plus » pot fi prezente. Acestea includ: afecțiuni motorii, distonie, tremurături și ataxie cerebeloasă.

Etiologia bolii cuprinde mutații ale ADN-ului mitocondrial identificate în cel puțin 8 gene, cele mai multe codificând subunități ale complexului I, dar câteva codificând subunități ale complexului IV. Peste 90% apar la nivelul nucleotidelor 11778, 3460 și 14484. Toate aceste mutații produc defecte la nivelul subunităților genelor MT-ND1, MT-ND4 și MT-ND6 ale complexului respirator I. Cum LHON este întâlnită mai des la sexul masculin și cum nu toți purtătorii acestor mutații dezvoltă simptomatologia bolii, pot exista și alți factori genetici și epigenetici care pot avea un efect în apariția și evoluția acestei patologii. Peste 50% din pacienții purtători ai unei mutații și peste 85% din pacienți nu prezintă niciodată simptomele bolii sau legate de această patologie. Sunt afectați de 4-5 ori mai mulți bărbați decât femei.

Mutațiile sunt transmise numai pe cale maternă, bărbații pot fi purtători ai mutațiilor dar nu le pot transmite descendenților. Deseori pacienții care dezvoltă simptomatologia bolii LHON nu prezintă un istoric familial cu LHON. Datorită procentului mare de purtători ai unei mutații care nu prezintă simptomatologia bolii, este greu de prezis care din membrii unei familii purtători de mutații vor prezenta ulterior și simptome ale bolii, cu pierderea vederii și alte probleme medicale asociate LHON..



Diagnosticul se bazează pe examenul oftalmologic. Creșterea în dimensiuni a capului nervului optic, o vascularizație cu un traiect sinuos, teleangiectazii peripapilare, microangiopatie și scotom central la testarea câmpului vizual sunt toate semne de LHON.

Tratamentul

Multe encefalomiopatii mitocondriale urmează o evoluție episodică. Cea mai folosită terapie constă în: administrarea de agenți care stimulează activitatea enzimelor implicate în transportul rezidual al electronilor; asigurarea precursorilor de coenzime; administrarea unui acceptor de electroni artificial. Coenzima Q10, un analog de ubiquinonă care facilitează transportul fluxului de electroni către complexul III nu a demonstrat beneficii semnificative în studii recente (Newman NJ. 2012, Pfeffer G. 2012, Pfeffer G. 2013). Lipofilicitatea coenzimei Q10 face puțin probabil ca administrarea sa orală să tintească eficient mitocondriile. Quinone de a treia generație sunt în curs de testare.

Suplimentele nutriționale precum diverse combinații de vitamine (B2, B3, B12, C, E și acidul folic) sau acidul alfa-lipoic, carnitina, creatina, L-arginina și dicloroacetat au fost testate în tratamentul LHON, dar sunt puține dovezi ale unor rezultate și din cauza rarității acestei patologii. Doar 35 din 1 039 de publicații au avut la baza studii clinice cu mai mult de 5 pacienți.

Brimonidine poate fi o opțiune terapeutică datorită efectelor sale hipo-presionale și posibile neuroprotectoare la pacienții asimptomatici purtători ai mutațiilor LHON și având și glaucom.

Idebenone și EPI-743 sunt analogi ai ubiquinonelor cu catena scurtă care patrund ușor în SNC și ajung la nivelul mitocondriilor, spre deosebire de coenzima Q10.

Idebenone contornează complexul I, menținând producția de ATP și inhibând peroxidarea lipidelor pentru a proteja mitocondriile de la stresul oxidativ (Giorgio V. 2012, Mordente A. 1998). În 1992, cazul unui băiețel de 10 ani care prezenta mutația 11778 tratat cu Idebenone a avut succes, dar aceasta se datorează și faptului că LHON la copii are o rată mare de recuperare spontană (Mashima Y. 1992, Barboni P. 2006). Studiul RHODOS randomizat, dublu-orb, controlat placebo (Rescue of Hereditary Optic Disease Outpatient Study) a înrolat 85 de pacienți diagnosticați de până în 5 ani cu LHON. După administrarea de Idebenone 900 mg/ zi timp de 24 de săptămâni, studiul nu a arătat nici un beneficiu în cazul obiectivului principal cel al unei mai bune recuperări a acuității vizuale la sfârșitul perioadei de tratament. Totuși datele au sugerat o tendință pozitivă în ce privește obiectivele secundare ale studiului, inclusiv modificări de la linia de bază în cazul celei mai bune acuități vizuale bilaterale, în special pentru pacienții cu acuități vizuale discordante care ar beneficia cel mai mult de acest tratament (Klopstock T. 2011). Într-un alt studiu randomizat, dublu-orb, controlat placebo, 39 de pacienți diagnosticați cu LHON de mai puțin de 5 ani au fost tratați cu Idebenone 900 mg/ zi timp de 24 de săptămâni. Grupul care a primit tratamentul a prezentat ameliorări în vederea în culori spectrul albastru-galben și mai puține deteriorări la vederea în spectrul roșu-verde, iar acest efect era mai proeminent la grupul de vârstă până în 30 de ani care prezentau simptome de mai puțin de un an (Rudolph G. 2013). Mai multe studii ar fi necesare pentru a obține informații mai exacte și a ameliora doza și durata tratamentului, cât și pentru a ști dacă purtătorii asimptomatici și pacienții cu LHON de lungă durată ar răspunde și ei la tratament.

Idebenone, care a primit statutul de orfan în 2007 a dat rezultate în ameliorarea acuității vizuale după un an de tratament când este administrat în fazele inițiale ale simptomatologiei protejând împotriva pierderii altor celule ganglionare ale retinei. Este important ca pacienții să se abțină de la consumul de alcool, tutun și anumite antibiotice care interacționează cu fosforilarea oxidativă mitocondrială, precum și să evite expunerea la toxicitatea provenită din mediul inconjurător.



Nu tot atât de studiat precum Idebene, EPI-743 a fost administrat într-un studiu ce a inclus 5 pacienți cu o durată a bolii de 90 de zile, dintre care 4 au prezentat stoparea evoluției bolii și reversia acesteia după minimum un an de tratament ([Sadun A. 2012](#)).

Cresterea biogenezei mitocondriale este asociată cu mutațiile asimptomatice ale purtătorilor de mutații LHON și pot avea un efect protector ([Giordano C. 2014](#)). Biogeneza mitocondrială este reglată în parte prin activatorul transcripțional PGC-1 α care este controlat de receptorii activați de peroxisomul proliferator și de protein kinaza activată de AMP. Activatorii farmacocinetici ai acestor proteine includ fibrati, rosiglitazon, metformin și AICAR (5-aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleozida) ([La Morgia C. 2014](#)) Totuși, rămâne de demonstrat dacă activarea farmaceutică a PGC-1 α va fi benefică pentru pacienții LHON asimptomatici sau asimptomatici.

Terapia genică s-a arătat promițătoare pentru bolile mitocondriale. În cazul LHON această opțiune este pe atât mai atrăgătoare pe cât stratul retinian al celulelor ganglionare poate fi accesat. Totuși posibilitatea de a introduce gene direct în genomul mitocondrial nu este bine dezvoltată la ora actuală, marele obstacol fiind membrana mitocondrială dublă. Cercetătorii au folosit expresia allotopică transfecând gena de interes în genomul nuclear de această dată ([Guy J. 2000](#), [DiMauro S. 2007](#), [Manfredi G. 2002](#)) Un prim succes in vitro ([Guy J. 2002](#)) și două modele animale au fost înregistrate (104, 105). Există totuși limite în ceea ce privește un import eficient în mitocondrii hidrofobicității subunității ND4 și expresia allotopică poate fi optimizată prin vizarea ARNm către suprafața mitocondrială pentru a permite cuplarea translatației cu translocatia pentru o expresie genică mai îndelungată (106). Studii clinice au avut la bază principiile enumerate (107-109). Alte încercări au avut la bază folosirea genei SOD2, cu rol în detoxifierea radicalilor liberi la nivelul mitocondriilor ([Floresani M. 2005](#)) indicând importanța mecanismelor antioxidante în îmbunătățirea ratei de supraviețuire a celulelor ganglionare retiniene în LHON ([Qi X. 2007](#)). Alte studii preclinice au folosit un construct genic cu factorul de transcripție mitocondrială A recombinant de origine umană, pentru stimularea biogenezei mitocondriale ([Iyer S. 2012](#)), sau vectorul AAV cu o secvență mitocondrială continuând gena ND4wt prin care s-a restaurat sinteza ATP la animalele de laborator [Yu H. Koilkonda R. 2012](#), [Yu H, Mehta A. 2013](#) Terapia genică are un potențial foarte mare, dar cercetarea este deocamdată preliminară, rămâne să se determine efectele secundare și să se evalueze cât timp beneficiile vor dura pentru pacienți.

Utilizarea celulelor susă (stem) în tratamentul neuropatiilor optice este în fază preliminară, iar două tehnici sunt momentan în dezvoltare. Prima ține de transplantarea celulelor ganglionare retiniene [Marchetti V. 2010](#), iar a doua are la bază folosirea celulelor stem mezenchiale ca și sursă de factori neurotrofici protectori și citokine anti-inflamatorii pentru RGC [Dahlmann-Noor A. 2010](#), [Johnson TV. 2010](#), [Connick P. 2012](#).

În viitor, astfel de tehnici pot fi utilizate pentru a împiedica pierderea de celule ganglionare retiniene la pacienții cu LHON. Până atunci pacienții trebuie să rămână vigilenți.

Prognostic: vârsta și mutațiile sunt factori care influențează evoluția bolii și răspunsul la tratament. Pacienții tineri au un prognostic mai favorabil iar pacienții cu mutația MT-ND6 prezintă rata cea mai mare de recuperare. Anumiți pacienți mai ales cei cu mutația 14484 prezintă o recuperare parțială spontană după un an doi de tratament. În cazul a 30-50% din pacienții de sex masculin purtători ai mutației și 80-90% din pacientele purtătoare orbirea nu va surveni ca urmare a tratamentului. Orbirea totală (lipsa percepției luminii) este rară. În timp ce ameliorarea câmpului vizual este adesea incompletă recuperarea acuității vizuale poate fi importantă.



TRATAMENTUL MEDICAMENTOS COMPENSAT ÎN ROMÂNIA

În prezent tratamentul medicamentos pentru neuropatie optică ereditară Leber nu este compensat în România.

EVALUARI INTERNAȚIONALE

Inalta Autoritate de Sanatate din Franta a publicat raportul evaluarii pentru RAXONE (idebenone) in data de 16 martie 2016 ([HAS CT14749](#)). Concluzia acestui raport este:

- nu exista dovezi suficiente pentru calitatea eficacitatii idebenone asupra acuitatii vizuale.
- tendinta spre o imbunatatire spontana a acuitatii vizuale este observata in grupul placebo din studiul RHODOS.
- datele care sugereaza eficacitatea idebenone in tratamentul pacientilor cu LHON sunt rezultatele unor analize de eficacitate ulterioare din studiul RHODOS cat si datele sursa ale produsului.
- in absenta demonstrarii eficacitatii sale, acest produs medicinal nu are nici un rol in strategia terapeutica.

Raportul mentioneaza ca nu exista nici un tratament recomandat pentru pacientii LHON cu tulburari de vedere. Tratamentul pacientilor se bazeaza pe:

- cautarea anomaliiilor cardiace si mai ales a unui sindrom Wolf-Parkinson-White
- punerea in aplicare a unor masuri preventive cu renuntarea la fumat, alcool cu scopul de a proteja cat mai bine functia mitocondriala a celulelor ganglionare ale retinei si a nervului optic
- recurgerea la medicatie care nu si-a demonstrat eficacitatea, dar care prin mecanismul de actiune (medicamente antioxidante) determina un anumit interes precum glutation, vitamina E sau co-enzyma Q10
- folosirea unor instrumente ajutatoare precum ochelarii si luptele, pentru a ameliora vederea periferica. Este esentiala de asemenea folosirea unei luminiozitati crescute.

Monitorizarea de catre un centru de specializat permite mobilizarea mai rapida a vederii pastrate de pacient.

In ciuda unei nevoi terapeutice importante, dar tinand cont de lipsa datelor clinice obtinute metodologic care sa demonstreze eficacitatea idebenone in tratamentul tulburărilor de vedere la pacienții adolescenți și adulți cu neuropatie optică ereditară Leber expertii HAS considera ca **beneficiul idebenone este insuficient** pentru decontarea in sistemul national francez de solidaritate nationala, in asteptarea datelor de eficacitate din studiul interventional deschis care vizeaza evaluarea tolerantei si eficacitatii Raxone.





PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

Comisia Europeană a acordat statutul de medicament orfan pentru Raxone (**Idebenone**) în tratamentul neuropatiei optice ereditare Leber (EU/3/07/434) la data de 15 februarie 2007.

În momentul deciziei, LHON afectă mai puțin de o persoană din 10 000 în țările membre ale Uniunii Europene (UE), împreună cu Norvegia, Islanda și Liechtenstein a căror populație cumulată numără 459 700 000 locuitori (Eurostat 2004), estimând mai puțin de 46 000 de pacienți. Acest număr este sub plafonul de 5 pacienți la 10 000 locuitori, unul din criteriile îndeplinite pentru acordarea statutului de medicament orfan.

La momentul depunerii dosarului, nu exista nici o metodă de tratament satisfăcătoare pentru LHON autorizată în UE. Pacienții primeau consiliere genetică, suport medical general precum informații și controale medicale regulate.

LHON afectează procesul de respirație celulară, mitocondriile fiind organismele celulare cu rol central în acest proces, ele producând energia necesară celulei să funcționeze, dar consumând oxigen pentru aceasta. În timpul respirației celulare pot fi produse unele forme toxice ale oxigenului (radicali liberi). Acești radicali trebuie neutralizați pentru a preveni distrugerea celulară. **Idebenone** are rol antioxidant, de a neutraliza acești radicali liberi.

Efectele produse de **Idebenone** au fost evaluate pe modelele experimentale și în cadrul studiilor clinice. **Idebenone** nu a mai fost autorizat anterior pentru tratamentul LHON în acord cu reglementarea EC No 141/2000 din 16 decembrie 1999, Comitetul pentru medicamente orfane (COMP) al Agenției europene a medicamentului (EMA) a adoptat o opinie pozitivă în data de 10 ianuarie 2007 recomandând atribuirea statutului de orfan pentru Raxone (**Idebenone**).

La reuniunea din 14 - 16 iulie 2015 COMP a reevaluat criteriile pe baza cărora statutul de medicament orfan a fost acordat medicamentului Raxone (**Idebenone**).

- COMP a considerat **gravitatea** patologiei ca fiind neschimbata comparativ cu anul 2007, fiind considerată gravă pe termen lung din cauza pierderii progresive a vederii care poate conduce la orbire.
- **Prevalența** LHON în UE rămânând sub nivelul plafonului de 5 pacienți din 10 000, a fost estimată în momentul reevaluării la 0,2 pacienți dintre 10 000 de persoane. Totalul pacienților din UE fiind nu mai mult de 10 000.
- Nici un tratament alternativ nu era disponibil la momentul reevaluării pentru această patologie. În urma reevaluării, experții din cadrul Comisiei Europene au decis că Raxone (**Idebenone**) respectă în continuare cele 3 cerințe necesare încadrării ca și medicament orfan.

Pe baza recomandărilor pozitive și a beneficiului său în tratamentul pacienților adolescenți și adulți cu LHON, Raxone (**Idebenone**) a primit autorizația de punere pe piață la data de 8 septembrie.



RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Conform informațiilor din formularul de cerere și declarațiile deținătorului autorizației de punere pe piață, medicamentul cu DCI **Idebenone** este rambursat în procent de 100% prin aprobare individuală în 13 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Cehia, Croația, Finlanda, Germania, Grecia, Italia, Lituania, Olanda, Portugalia, Slovacia, Spania, Ungaria și în 4 state europene: Danemarca, Luxemburg, Slovenia, Suedia în regim condiționat. În Franta a existat un program prin care pacienții aveau acces la medicament în contextul indicației depuse de solicitant (Autorizație temporară de utilizare), dar până în data de 01/11/2015.

5. PUNCTAJ

Criteriu de evaluare	Nr. puncte
Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nici o metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu terapeutic semnificativ celor care suferă de această acțiune	55
Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 17 țări	25
TOTAL PUNCTAJ	80

6. CONCLUZIE

Conform Ord.M.S. 387/2015 care modifică și completează Ord.M.S. 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu **DCI Idebenonum** **întrunește punctajul de admitere necondiționată în Lista** care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

7. RECOMANDARE

Este necesară elaborarea protocoalelor terapeutice pentru medicamentul cu DCI Idebenonum cu indicația: "pentru tratamentul tulburărilor de vedere la pacienții adolescenți și adulți cu neuropatie optică ereditară Leber (LHON),,

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu

