

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ DEN HAAG

2017045969

Datum 20 oktober 2017  
Betreft Beoordeling idebenon (Raxone®) bij LHON

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg II

Eekholt 4  
1112 XH Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**  
mw. P. Pasman

**Onze referentie**  
2017045969

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 14 augustus 2017 (CIBG-17-04956) heeft u Zorginstituut Nederland (ZIN) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren over de vraag of idebenon (Raxone®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het GVS. Het Zorginstituut heeft, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in GVS-rapport en het daarbij gevoegde farmacotherapeutischrapport en budget impact analyse dat als bijlage is toegevoegd.

Idebenon (Raxone®) is een weesgeneesmiddel en geïndiceerd voor de behandeling van verminderd gezichtsvermogen bij adolescente en volwassen patiënten met opticusneuropathie van Leber (LHON). LHON is een erfelijke oogaandoening die wordt gekenmerkt door plotseling visusverlies in beide ogen. Idebenon is beschikbaar als 150 mg filmomhulde tablet. De aanbevolen dosering bedraagt 900 mg idebenon per dag, gedoseerd als driemaal daags twee tabletten van 150 mg.

#### **Toets onderlinge vervangbaarheid**

Er is geen geneesmiddel in het GVS opgenomen voor de indicatie LHON. Idebenon is het enige geregistreerde geneesmiddel voor de behandeling van LHON en is niet onderling vervangbaar met de andere geneesmiddelen die in het GVS zijn opgenomen.

Op grond van bovenstaande kan idebenon (Raxone®) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of idebenon in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

#### **Therapeutische waarde**

Er zijn aanwijzingen dat behandeling met idebenon een gunstig effect heeft op de visus, zeker bij een deel van de LHON-patiënten. Het grootste effect, wat tevens klinisch relevant is, is tot nu toe gevonden bij patiënten met discordante ogen. Europese en Nederlandse richtlijnen adviseren om alleen te starten met idebenon tot 1 jaar na visusdaling in het tweede oog. Dit is in lijn met het feit dat het sterkste effect tot nu toe is gezien bij patiënten met discordante visus.

Zorginstituut Nederland is, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad, tot de eindconclusie gekomen dat idebenon bij de behandeling van Leber's hereditaire optische neuropathie (LHON) een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van placebo of geen behandeling. Daarbij dient idebenon toegepast te worden conform de Nederlandse richtlijn, d.w.z. starten tot 1 jaar na visusdaling in het tweede oog en vanaf 12 maanden iedere 3 maanden evalueren of de behandeling wordt voortgezet.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg II

**Datum**  
20 oktober 2017

**Onze referentie**  
2017045969

### **Budget impact analyse**

Rekening houdend met de aannames over de aantallen patiënten, de gemiddelde behandelduur en de marktpenetratie zal opname op lijst 1B van het GVS van idebenon (Raxone®) bij LHON gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget tussen de €870.000 en €2,3 miljoen in het derde jaar na opname in het GVS. Hierbij bestaat onzekerheid over het potentiële aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met idebenon en de gemiddelde behandelduur. De kosten van idebenon per patiënt per jaar bedragen €67.000. Op grond van de geschatte budget impact is vrijstelling verleend voor een farmaco-economische analyse.

### **Gepast gebruik**

De Nederlandse richtlijn hanteert dezelfde startcriteria als de Europese richtlijn. Het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG) onderschrijft het belang van starten met de behandeling bij patiënten met recente visusdaling. De Nederlandse richtlijn voorziet bovendien in stopcriteria, wat gepast gebruik zal bevorderen. Aanvullende gegevens over effectiviteit over een langere termijn dan 6 maanden worden verzameld in het kader van de voorwaardelijke marktregistratie (under exceptional circumstances). De beroepsgroep geeft in hun reactie aan dat zij het wenselijk vinden voor deze weesaandoening continuïteit van gestructureerde follow-up te kunnen borgen en daarmee het voorschrijven van idebenon te blijven beperken tot de neuro-oftalmologen van de drie expertise centra: OZR, UMCG en MUMC.

### **Monitoring**

In het rapport pakketbeheer weesgeneesmiddelen van oktober 2015 is de monitor weesgeneesmiddelen aangekondigd. Het doel van de monitor is om het beleid van de overheid en zorgverzekeraars te ondersteunen en gepast gebruik van weesgeneesmiddelen door de beroepsgroep te stimuleren. De eerste editie van de monitor weesgeneesmiddelen komt uiterlijk Q1 2018 uit. Hierna zal de monitor jaarlijks worden uitgebracht. Het gebruik en de kosten van idebenon (Raxone®) zal in deze monitor gevolgd worden.

### **Advies over opname in het GVS**

Idebenon (Raxone®) is niet onderling vervangbaar met enig middel in het GVS. Op basis van bovengenoemde overwegingen adviseren wij u om idebenon op te nemen op bijlage 1B en bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering. Opname op bijlage 1B gaat gepaard met meerkosten.

**Voorwaarde**

uitsluitend voor adolescente en volwassen patiënten met Leber's hereditaire opticusneuropathie van Leber (LHON) en die worden behandeld overeenkomstig de richtlijnen die in Nederland door de desbetreffende beroepsbeoefenaren zijn aanvaard.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp  
*Voorzitter Raad van Bestuur*

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg II

**Datum**  
20 oktober 2017

**Onze referentie**  
2017045969

GVS-rapport 17/08  
idebenon (Raxone®)

onderdeel van de vervolfbeoordeling van specialistische  
geneesmiddelen

Datum 10 oktober 2017  
Status definitief



## Colofon

Zaaknummer	2016059673
Volgnummer	2017036272
Contactpersoon	mevr. P. Pasman, plv secretaris +31 (0)20 797 8026
Auteur(s)	mw. S. Weinreich
Afdeling	Sector Zorg



## Inhoud

### **Colofon—1**

#### **1 Inleiding—5**

- 1.1 Idebenon (Raxone®)—5
- 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—5

#### **2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7**

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
  - 2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied—7
  - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—7
  - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—7
  - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—7
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—7
- 2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A—7

#### **3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B—9**

- 3.1 Beoordeling therapeutische waarde—9
- 3.2 Beoordeling kostenconsequentieraming—10
- 3.3 Conclusie plaatsing op lijst 1B—10

#### **4 Conclusie plaatsing in GVS—11**

#### **5 Literatuur—13**





## 1 Inleiding

In de brief van 14 augustus 2017 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel idebenon (Raxone®).

### 1.1 Idebenon (Raxone®)

#### *Samenstelling*

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg idebenon.

#### *Geregistreerde indicatie*

Idebenon is geïndiceerd voor de behandeling van verminderd gezichtsvermogen bij adolescente en volwassen patiënten met opticusneuropathie van Leber (LHON).

#### *Dosering*

De aanbevolen dosis bedraagt 900 mg idebenon per dag (driemaal daags 300 mg).

### 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS

Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

*Deze tekst is door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vastgesteld in de vergadering van 25 september 2017.*



## 2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Vervolgens wordt beoordeeld wat de therapeutische waarde van idebenon is ten opzichte van de standaard- of de gebruikelijke behandeling.

Er is geen geneesmiddel in het GVS opgenomen voor de indicatie 'verminderd gezichtsvermogen bij adolescente en volwassen patiënten met opticusneuropathie van Leber (LHON)'. Idebenon is het enige geregistreerde geneesmiddel voor de behandeling van LHON. Tot voor kort bestond de gebruikelijke behandeling van LHON uit best ondersteunende zorg.

### 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*  
N.v.t.

2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*  
N.v.t.

2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*  
N.v.t.

2.1.4 *Klinische relevante verschillen in eigenschappen*  
N.v.t.

### 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Idebenon (Raxone®) is niet onderling vervangbaar met de andere geneesmiddelen die in het GVS zijn opgenomen.

### 2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A

Op grond van bovenstaande kan idebenon (Raxone®) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of idebenon in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.



## 3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B

### 3.1 **Beoordeling therapeutische waarde**

De internationale en Nederlandse richtlijnen voor idebenon worden toegelicht in het Farmacotherapeutisch rapport.

Idebenon is het enige geregistreerde geneesmiddel voor de behandeling van LHON, een zeer zeldzame aandoening. Het is geregistreerd 'under exceptional circumstances'. Er is één klinische trial gepubliceerd waarin idebenon is vergeleken met placebo, gedurende 24 weken: de RHODOS studie. Een belangrijk kenmerk van RHODOS is dat het patiënten includeerde tot 5 jaar na de start van symptomen. Drie andere studies zijn ondersteunend. Enkele post hoc analyses zijn gemotiveerd meegenomen in de beoordeling.

#### Gunstige effecten

Er zijn aanwijzingen dat idebenon een gunstig effect heeft op visus, met name bij een deel van de LHON-patiënten. Het grootste effect is tot nu toe gezien bij patiënten met discordante ogen, en het is klinisch relevant. Dit subgroepeffect is pathofysiologisch plausibel. Aanvullende onderzoeksgegevens over de effectiviteit van idebenon worden verzameld in het kader van de voorwaardelijk marktregistratie (under exceptional circumstances).

#### Ongunstige effecten

Het bijwerkingenprofiel van idebenon is mild voor zover bekend. Aanvullende gegevens worden verzameld in het kader van de voorwaardelijke marktregistratie (under exceptional circumstances).

#### Ervaring

De ervaring met idebenon is beperkt.

#### Toepasbaarheid

De toepasbaarheid van idebenon bij adolescenten en volwassenen met LHON is acceptabel.

#### Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van idebenon is acceptabel.

#### Conclusie:

Na weging van de gunstige en ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak komt Zorginstituut Nederland tot de conclusie dat idebenon een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van placebo of geen andere behandeling dan best ondersteunende zorg, bij de behandeling van adolescenten en volwassenen met LHON. Idebenon dient toegepast te worden conform de Nederlandse richtlijn, d.w.z. starten tot 1 jaar na visusdaling in het tweede oog en vanaf 12 maanden iedere 3 maanden evalueren of de behandeling wordt voortgezet. Voor onderbouwing van de therapeutische waarde wordt verwezen naar het bijgevoegde farmacotherapeutisch rapport van idebenon.

### **3.2 Beoordeling kostenconsequentieraming**

Conclusie:

Opname op lijst 1B van het GVS van idebenon (Raxone®) bij Leber's erfelijke optische neuropathie (LHON) zal gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget tussen de €870.000 en €2,3 miljoen. Hierbij bestaat onzekerheid over het potentiële aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met idebenon en de gemiddelde behandelduur.

### **3.3 Conclusie plaatsing op lijst 1B**

Idebenon heeft een therapeutische meerwaarde t.o.v. placebo of geen andere behandeling dan best ondersteunende zorg. Opname op bijlage 1B zal gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget tussen de €870.000 en €2,3 miljoen. Hierbij bestaat onzekerheid over het potentiële aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met idebenon en de gemiddelde behandelduur.

## 4 Conclusie plaatsing in GVS

Idebenon komt niet in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1A. Idebenon heeft een therapeutische meerwaarde t.o.v. placebo of geen andere behandeling dan best ondersteunende zorg. Opname op bijlage 1B zal gepaard gaan met meerkosten.





## 5 Literatuur

Zie Farmacotherapeutisch rapport en Budget impact analyse.

Farmacotherapeutisch rapport idebenon  
(Raxone®) bij de behandeling van Leber's  
hereditaire optische neuropathie (LHON)

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor  
opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum        10 oktober 2017  
Status       Definitief



## Colofon

Zaaknummer	2016059673
Volgnummer	2017025889
Contactpersoon	mevr. P. Pasman , plv secretaris +31 (0)20 797 80 26
Auteur(s)	mevr. dr. S. Weinreich m.m.v. T. Zwart
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket



## Inhoud

### **Colofon 1**

### **Samenvatting 5**

#### **1 Inleiding 7**

1.1 Achtergrond 7

1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek 10

#### **2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies 15**

2.1 Zoekstrategie 15

2.2 Databases & websites 15

2.3 Selectiecriteria 15

#### **3 Resultaten 17**

3.1 Resultaten literatuursearch 17

3.2 Kenmerken van de geïncludeerde studies 17

3.3 Risk op bias van de geïncludeerde studies 19

3.4 Gunstige effecten 19

3.5 Ongunstige effecten 24

3.6 Ervaring 29

3.7 Toepasbaarheid 30

3.8 Gebruiksgemak 30

3.9 Eindconclusie therapeutische waarde 31

#### **4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas 33**

4.1 Oud advies 33

4.2 Nieuw advies 33

#### **5 Literatuur 35**

#### **Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies 37**

#### **Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies 39**

#### **Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 41**

#### **Bijlage 4: Risk of bias 43**

#### **Bijlage 5 GRADE samenvatting van het bewijs idebenon versus placebo 45**





## Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van idebenon bij de behandeling van Leber's hereditaire optische neuropathie (LHON). Idebenon is daarbij vergeleken met placebo of geen behandeling, op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van Leber's hereditaire optische neuropathie (LHON) idebenon een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van placebo of geen behandeling. Daarbij dient idebenon toegepast te worden conform de Nederlandse richtlijn, d.w.z. starten tot 1 jaar na visusdaling in het tweede oog en vanaf 12 maanden iedere 3 maanden evalueren of de behandeling wordt voortgezet.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van VWS ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van idebenon.

*De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 25 september 2017 en de gegevens zullen worden verwerkt in het Farmacotherapeutisch Kompas.*



# 1 Inleiding

## 1.1 Achtergrond

### 1.1.1 Pathofysiologie aandoening

Opticusneuropathie van Leber (LHON; OMIM 535000) is een zeldzame, genetisch overdraagbare aandoening met als kenmerkend symptoom progressief zichtverlies in beide ogen (bilateraal visusverlies).<sup>1</sup> De oorzaak van LHON is een selectieve degeneratie van retinale ganglioncellen (RGC'en), wat leidt tot een progressieve achteruitgang van de oogzenuw. Dit resulteert in het ontstaan van visusklachten.<sup>2</sup>

LHON is vooral geassocieerd met drie puntmutaties in het mitochondriaal (mt) DNA (m.3460G>A, m.11778G>A en m.14484T>C), aangeduid als de primaire mutaties. Alle drie liggen in genen die coderen voor complex-I-subeenheden van de mitochondriale elektronentransportketen.<sup>1</sup> Deze mutaties leiden waarschijnlijk tot een afname van de fysiologische functie van de complex-I-subeenheden, wat resulteert in 1) een afname van de ATP-productie en 2) een toename van de productie van vrije radicalen en daarmee oxidatieve stress.<sup>1</sup> Het is niet bekend in hoeverre en op welke specifieke wijze beide processen bij LHON resulteren in de beschreven degeneratie van RGC'en.<sup>2</sup> Mogelijk zijn RGC'en gevoeliger voor mutaties in complex-I-genen dan andere cellen omdat zij voortdurend blootgesteld worden aan licht, dat de aanmaak van vrije radicalen bevordert.<sup>1</sup>

LHON wordt maternaal overgeërfd.<sup>3</sup> Hoewel een pathogene mutatie noodzakelijk is voor de ontwikkeling van symptomen, is de penetrantie van de ziekte niet 100%. Het fenotype wordt ook bepaald door andere erfelijke of omgevingsfactoren. De mate van heteroplasmie (de aanwezigheid van zowel wild-type als gemuteerd mtDNA) speelt ook een rol, net zoals bij veel mitochondriële aandoeningen.<sup>4</sup>

### 1.1.2 Symptomen

LHON leidt in 75% van de gevallen tot pijnloos, (sub)acuut visusverlies in één van beide ogen (unilateraal), waarbij binnen weken tot maanden (mediaan 6 tot 8 weken bilateraal visusverlies ontstaat).<sup>3</sup> 97% van de patiënten ontwikkelt het bilaterale visusverlies binnen 1 jaar na het ontstaan van het unilaterale visusverlies. Bij 25% van de patiënten is bij het ontstaan van de klachten direct al sprake van bilateraal visusverlies.<sup>3</sup> LHON is progressief en meestal onomkeerbaar, hoewel er ook uitzonderingen zijn (zie volgende alinea). De meeste patiënten worden na verloop van tijd 'maatschappelijk' blind<sup>1</sup>, dat wil zeggen aangewezen op speciale voorzieningen.<sup>3,6</sup> Verder ervaren LHON patiënten verstoring van de kleurwaarneming (dys- dan wel achromatopsie) en lokale uitval van het gezichtsveld (centrocoecaal of centraal scotoom).<sup>3</sup> Hoewel bovengenoemde visusklachten kenmerkend zijn voor LHON, zijn ook gevallen bekend waarbij LHON wordt geassocieerd met cardiale geleidingsstoornissen en neurologische symptomen als bewegings- en coördinatieproblemen (ataxie of dystonie) en verstoring van de gevoelswaarneming (neuropathie): het zogenoemde LHON-plus-fenotype.<sup>2</sup>

Hoewel LHON meestal ernstig en permanent gezichtsverlies geeft, hebben sommige patiënten spontane verbetering van het gezicht. De verbetering kan bestaan uit fenestraties, d.w.z. heldere gebieden binnen een gebied met slecht zicht, of uit een

<sup>1</sup> In Nederland is het criterium voor maatschappelijke blindheid een visus van <5% of een gezichtsveld van <10 graden.<sup>5</sup> Een visus van <5% komt overeen met >1,3 logMAR (logarithm of the minimum angle of resolution).<sup>6</sup>

diffuser terugkeer van centrale gezichtsscherpte (*visual acuity*) en kleurwaarneming, meestal in beide ogen. Als herstel optreedt gebeurt het meestal langzaam, tussen 6 en 12 maanden na aanvang van het gezichtsverlies; echter, plotselinge en dramatische verbetering kan optreden jaren na aanvang van de symptomen. Positieve prognostische factoren voor herstel zijn de m.14484T>C-mutatie en aanvang van de ziekte voor de leeftijd van 20 jaar.<sup>4</sup> De kans op enige spontante verbetering is 4-22% voor het meest voorkomende genotype (m.11778G>A) en 37-71% voor het zeldzamer m.14484T>C-genotype.<sup>1</sup>

#### 1.1.3 *Epidemiologie*

De prevalentie van symptomatisch LHON in de Nederlandse populatie wordt geschat op 1 op 39.000.<sup>7</sup> Deze prevalentie is vergelijkbaar met eerdere schattingen voor Engeland (3.22 op 100.000; 95%CI 2.47 – 3.97 per 100.000)<sup>8</sup>, Finland (1 op 50.000)<sup>9</sup> en een meta-analyse van de prevalentie in Europa (1 op 45.000)<sup>10</sup>. 90-95% van de LHON-patiënten heeft de mutatie m3460G>A, m.11778G>A of m.14484T>C, waarbij het vaakst sprake is van m.11778G>A (70% van de patiënten).<sup>2,11</sup> Symptomatische LHON komt voornamelijk voor bij mannen (80-90%) en treedt op tussen de leeftijd 15 en 30 jaar.<sup>3,12</sup> Het is niet helemaal duidelijk waarom LHON zich vaker manifesteert bij mannen dan vrouwen.<sup>12</sup>

#### 1.1.4 *Ernst*

LHON leidt tot een sterke daling van de kwaliteit van leven en resulteert in een lagere kwaliteit van leven dan bij andere oogaandoeningen. Een dwarsdoorsnede-onderzoek vergeleek LHON-patiënten met asymptomatische dragers van een LHON mutatie op de Visual Function Index (VF-14). Deze vragenlijst meet 14 activiteiten die afhankelijk zijn van het gezichtsvermogen en middelt de uitkomsten op een schaal van 0 (slechtste functioneren) tot 100 (beste functioneren). De aangedane LHON-patiënten scoorden gemiddeld 25 terwijl asymptomatische dragers gemiddeld 97 scoorden. Patiënten met de m.14484T>C-mutatie hadden gemiddeld een betere kwaliteit van leven dan patiënten met de andere mutaties. De studie vond geen aanwijzingen dat de kwaliteit van leven achteruit gaat naarmate de ziekte langer duurt. Mogelijk wordt dit verklaard doordat de visus uiteindelijk stabiliseert en veel patiënten zich binnen enkele jaren weten aan te passen aan de nieuwe leefomstandigheden.<sup>13</sup>

Naast de verlaagde kwaliteit van leven, wordt LHON ook in verband gebracht met psychologische morbiditeit in de vorm van voornamelijk depressieve klachten.<sup>14</sup>

#### 1.1.5 *Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling*

Tot voor kort bestond de standaardbehandeling van LHON uitsluitend uit ondersteunende zorg. Bij symptomatische LHON-patiënten staan op de voorgrond voornamelijk (hulp bij de ingebruikname van) visuele hulpmiddelen, arbeidsrevalidatie en aanspraak op relevante sociale voorzieningen.<sup>12,15</sup> Niet-symptomatische, genetische dragers van LHON wordt geadviseerd hun alcoholinname te beperken en te stoppen met roken, omdat deze factoren de ziekte mogelijk uitlokken. Verder wordt het gebruik afgeraden van geneesmiddelen die in verband zijn gebracht met verdere achteruitgang van de visus, als gevolg van mitochondriale toxiciteit. Daarnaast moeten genetische dragers voorzien worden van adequate voorlichting over het risico op het ontwikkelen van LHON.<sup>16</sup> Een recente Europese consensusrichtlijn (status: geaccepteerd voor publicatie) beveelt aan om patiënten te behandelen met idebenon als zij in de subacute of dynamische fase van de ziekte zijn, maar niet in de chronische fase.<sup>17</sup> De fases worden toegelicht in Tabel 1.

Tabel 1. Fases van LHON en aanbevelingen voor behandeling met idebenon (afgeleid van de Europese consensusrichtlijn<sup>17</sup>)

<i>fase</i>	<i>ziekteduur</i>	<i>functionele verandering</i>	<i>structurele verandering</i>	<i>behandeling met idebenon aanbevolen</i>	<i>opmerking</i>
asymptoma-tisch (mutatie-dragers)	0			nee	
subacuut	<6 maanden	gezichts-scherpte neemt af tot ca.6 maanden	maculaire RGC-laag wordt dunner tot ca. 4-6 maanden (gemeten met OCT)  RNFL wordt dikker tot 6 maanden (gemeten met OCT)	ja	behandeling stoppen bij non-responders
dynamisch	6-12 maanden	defecten in visusveld kunnen nog steeds toenemen	RNFL wordt dunner in specifieke kwadranten	ja	behandeling stoppen bij non-responders
chronisch	>12 maanden nadat het tweede oog aangedaan wordt			nee	

Afkortingen: LHON, Leber's hereditaire optische neuropathie; OCT, *optical coherence tomography*; RGC, retinale ganglioncellen; RNFL, *retinal nerve fiber layer*

De richtlijn adviseert follow-up elke 3 maanden in de subacute en dynamische fase, elke 6 maanden in het tweede ziektejaar en daarna jaarlijks. De behandelduur nadat een klinisch relevante verbetering overgaat in een plateaufase is in principe 1 jaar maar een minderheid van de richtlijnopstellers was het niet (volledig) hiermee eens.

Naast de Europese richtlijn heeft de fabrikant een niet gepubliceerde, Nederlandse behandelrichtlijn uit 2016 beschikbaar gesteld.<sup>18</sup> Anno 2017 is de Nederlandse behandelpraktijk op enkele punten aangepast.<sup>19</sup> Deze praktijk wordt onderschreven door het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG) en drie oogartsen uit twee academische ziekenhuizen en een oogziekenhuis. Twee van de drie artsen zijn tevens coauteur van de Europese richtlijn. De Nederlandse richtlijn hanteert dezelfde startcriteria als de Europese; het NOG onderschrijft het belang van starten met de behandeling bij patiënten met recente visusdaling. Verder is de Nederlandse praktijk om de voortzetting van behandeling te toetsen vanaf 12 maanden.<sup>2</sup> Bij het uitblijven van visusverbetering bij 12 maanden wordt gestopt met de behandeling.

<sup>2</sup> Dit wordt als volgt onderbouwd. "Uit de beschikbare data van het Expanded Access Program blijkt dat van de patiënten die (uiteindelijk) een klinisch relevant herstel hadden laten zien, 85% klinisch relevant herstel had bereikt Bij een behandelduur van 12 maanden, terwijl dat 50% was bij een behandelduur van 6 maanden. Dit is in lijn met ervaringen in de Nederlandse praktijk."<sup>18</sup>

Bij visusverbetering maar geen verdere stijging tussen 12 en 15 maanden wordt gestopt met idebenon na 15 maanden. Bij verdere visusverbetering wordt de behandeling met idebenon voortgezet tot stabilisatie. Bij visusdaling binnen de eerste maanden na stoppen van idebenon zal de idebenonbehandeling worden herstart en als dan stabilisatie wordt bereikt zal een jaar worden doorbehandeld (dit scenario is nog niet voorgekomen).<sup>19</sup>

Idebenon (Raxone®) filmomhulde tabletten

- 1.1.5.1 Geregistreerde indicatie  
Raxone® is geïndiceerd voor de behandeling van verminderd gezichtsvermogen bij adolescente en volwassen patiënten met opticusneuropathie van Leber (LHON).<sup>20</sup>
- 1.1.5.2 Dosering  
De aanbevolen dosering bedraagt 900 mg idebenon per dag, gedoseerd als driemaal daags twee tabletten van 150 mg. De behandeling moet worden gestart en gecontroleerd door een arts met ervaring met LHON. Er zijn geen gegevens beschikbaar van gecontroleerde klinische onderzoeken met betrekking tot ononderbroken behandeling met idebenon gedurende meer dan zes maanden.<sup>20</sup>
- 1.1.5.3 Werkingsmechanisme  
Idebenon, een korte keten benzoquinon, is een antioxidans waarvan wordt aangenomen dat het in staat is elektronen rechtstreeks te transporteren naar complex III van de mitochondriale elektronentransportketen. Onder experimentele omstandigheden bij complex-I-deficiëntie bewerkstelligt idebenon dat complex I omzeild wordt en dat de productie van cellulaire energie (ATP) hersteld wordt. (Bij alle drie primaire mtDNA mutaties die LHON veroorzaken wordt complex I aangetast.) Ook bij LHON kan idebenon zorgen voor rechtstreeks elektronentransport naar complex III, waardoor complex I wordt omzeild en de cellulaire productie van ATP wordt hersteld. Volgens dit werkingsmechanisme kan idebenon levensvatbare, maar inactieve RGC'en bij LHON-patiënten reactiveren. Afhankelijk van het moment dat de eerste symptomen optreden en het percentage RGC'en dat al is aangetast, kan het herstel van het gezichtsvermogen bij patiënten bij wie verlies van het gezichtsvermogen is opgetreden, met idebenon worden bevorderd.<sup>20</sup>
- 1.1.5.4 Bijzonderheden  
Raxone® is een weesgeneesmiddel. Het is door de EMA goedgekeurd onder *exceptional circumstances*.<sup>21</sup>

In Italië is idebenon geregistreerd voor cognitieve problemen (Mnesis®, 45 mg tabletten). De EMA heeft negatief geoordeeld over van idebenon voor de indicatie ataxie van Friedreich.

## 1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek

### 1.2.1 Vraagstelling

Wat is de therapeutische waarde van idebenon (Raxone®) bij LHON, vergeleken met placebo of geen behandeling? Er wordt van uitgegaan dat patiënten sowieso ondersteunende zorg krijgen.

### 1.2.2 Patiëntenpopulatie

Adolescente en volwassen patiënten met genetisch bevestigde LHON en verminderd gezichtsvermogen.

- 1.2.3 *Interventie*  
Idebenon
- 1.2.4 *Behandeling waarmee wordt vergeleken*  
Placebo of geen behandeling
- 1.2.5 *Uitkomstmaten*

Relevante uitkomsten liggen met name op het gebied van oogfunctie, kwaliteit van leven en ongunstige effecten. Dit blijkt uit de internationale consensusrichtlijn en de EPAR.

Twee minder relevante uitkomstmaten worden niet opgenomen in het rapport. Kleurwaarneming: er zijn geen criteria gesteld voor klinisch relevante verandering. Bovendien komen al twee maten van oogfunctie aan bod: visus en gezichtsveld. Verandering van zenuwdikte is geen geschikte maat van effectiviteit.

### Cruciale uitkomstmaten

#### Gezichtsscherpte

Gezichtsscherpte wordt gemeten met de ETDRS<sup>3</sup> kaart en uitgedrukt op de logMAR schaal, zie Figuur 1.

Figuur 1. "On-" en "off-chart" visus in relatie tot logMAR, aangepast van International Council of Ophthalmology.<sup>6</sup> (Bron: farmacotherapeutisch dossier Raxone®)

<i>Item to be scored</i>	<i>LogMAR &gt;1.68</i>
Light Perception	<i>Off chart vision loss</i>
Hand Motion	
Counting Fingers	
1.60 1.62 1.64 1.66 1.68	<i>LogMAR 1.4-1.68</i>
F N P R Z	<i>Profound vision loss</i>
E Z H P V	
D P N F R	<i>LogMAR 1.0-1.3</i>
R D F U V	
U R Z V H	
==== H N D R U ====	<i>LogMAR &lt;1.0</i>
Z V U D N	
V P H D E	
P V E H R	
==== E N V D F ====	<i>Not legally blind</i>
==== H N D R U ====	

De logMAR schaal loopt van 0 (normale visus) tot 1.68 (slechts één grote letter leesbaar op 1 meter afstand). Als een patiënt geen enkele letters op de kaart kan lezen (buiten de logMAR schaal), wordt gemeten of de patiënt nog vingers kan tellen op een afstand van 30 meter, een handbeweging kan waarnemen of licht kan waarnemen. In de RHODOS studie, die later wordt besproken, zijn deze ordinale 'off-chart' categorieën als volgt gekwantificeerd:

<sup>3</sup> ETDRS is de afkorting van Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

Vingers tellen	logMAR 2,0
Handbeweging	logMAR 2,3
Lichtperceptie	logMAR 2,6

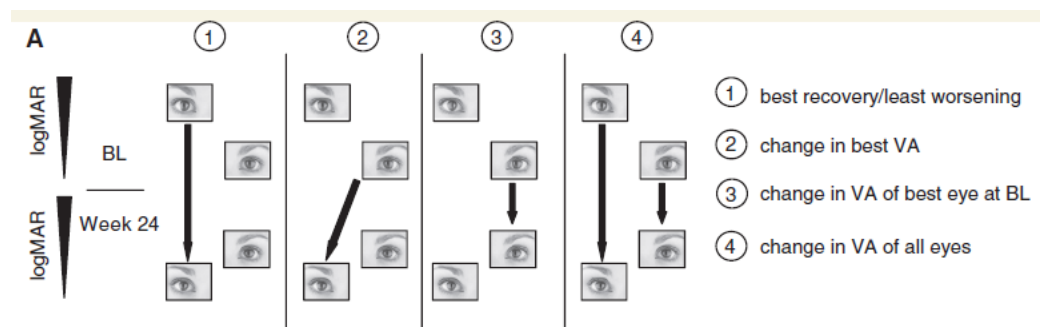
Voor continue uitkomstmaten volgt dit rapport de klinische relevantiegrens zoals gehanteerd in de EPAR:

- Bij on-chart visus op baseline, afname met minstens logMAR 0,2 (hetgeen overeenkomt met 10 letters meer.)<sup>23</sup> ( $\Delta$ logMAR 0,2 is al eerder gehanteerd voor LHON door Carelli e.a. <sup>22</sup>)
- Bij off-chart visus op baseline, verandering naar logMAR 1,6 of lager

Naast deze basisdefinitie hanteerde de EMA ook een ruimere definitie van klinische relevante verbetering (clinically relevant recovery, CRR). Daarbij telt, bij een off-chart baseline meting, een verbetering naar de volgende off-chart categorie ook als klinisch relevant (bijvoorbeeld van lichtperceptie naar handbeweging). Deze definitie van klinisch relevante verbetering (clinically relevant recovery) wordt aangeduid met CRR\*.

Verandering in gezichtsscherpte kan uitgedrukt worden op verschillende manieren: per oog, als gemiddelde van beide ogen, bij het oog met de beste visus op baseline, bij het oog met de meeste vooruitgang/minste achteruitgang, enz. Figuur 2 illustreert vier maten die gebruikt zijn in de RHODOS studie.

Figuur 2. Maten voor visus gebruikt in de RHODOS studie. (bron: aangepast van Figuur 1A uit Klopstock 2011<sup>23</sup>)



Dit rapport beoordeelt twee van de maten voor visus die worden getoond in figuur 2:

(1) (nr. 2 in Figuur 2) de verandering in beste visus ongeacht welk oog., Voordelen van deze maat zijn klinisch relevantie- hij beschrijft wat de patiënt kan zien- en dat hij zowel verbetering als verslechtering omvat. Beperkingen zijn ongevoeligheid wanneer beide ogen gelijke visus hebben op baseline en één oog achteruitgaat. Een andere beperking is ongevoeligheid voor achteruitgang tussen off-chart categorieën.

(2) (nr. 4 in Figuur 2) de verandering in elk oog, onafhankelijk van het andere oog. Dit is een, algehele maat van effectiviteit in alle behandelde patiënten en ogen.

Dit rapport beschouwt tevens een derde, dichotome maat.

(3) het percentage ogen met een klinisch relevante verandering, volgens de CRR\*. Het voordeel is dat de EMA CRR\* heeft toegepast bij een post hoc analyse op zo veel mogelijk databronnen, op het niveau van alle ogen.



#### Gezichtsveld

Geautomatiseerde meting wordt aanbevolen.<sup>17</sup> Een klinisch relevant verschil is niet gedefinieerd, maar een gezichtsveld van <30 graden wordt vertaald als slechtziend terwijl <10 graden als blind wordt gecategoriseerd.<sup>24</sup>

#### Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven bij patiënten met een oogaandoening wordt gemeten met de VF-14 vragenlijst. Zie paragraaf 1.1.4 voor uitleg van de schaal. Een klinisch relevant verschil is niet gedefinieerd.

#### Ernstige bijwerkingen

'Serious adverse events' zoals gerapporteerd in de EPAR.

#### Percentage patiënten dat de behandeling staakt

##### 1.2.6 *Relevante follow-up duur* Minimaal 6 maanden

Toelichting: achteruitgang van het tweede oog gebeurt meestal snel, binnen 2 maanden. Zes maanden is in die zin een redelijke follow-up termijn. Aan de andere kant zijn er ook redenen om een langere tijd te kiezen. De Europese consensusrichtlijn adviseert behandeling van minstens 1 jaar, bij subacute en dynamische patiënten, om het begin van een therapeutische respons vast te kunnen stellen of totdat een plateau wordt bereikt met betrekking tot vooruitgang. De Nederlandse richtlijn adviseert eveneens minstens 12 maanden behandeling. Rekening houdend met de richtlijnen is follow-up tot 2 jaar wenselijk. Overigens verhoogt een langere follow-up de kans op spontaan herstel. Voor dit rapport wordt 6 maanden als minimum follow-up tijd aangehouden.

##### 1.2.7 *Vereiste methodologische studiekekenmerken*

Gerandomiseerd, gecontroleerd, dubbelblind onderzoek heeft de voorkeur maar omdat dit mogelijk minder haalbaar is, komen andere typen onderzoek ook in aanmerking voor inclusie.

Toelichting: een controlegroep is wenselijk omdat spontane verbetering soms optreedt. Randomisatie is wenselijk omdat genotype een prognostische factor is. Blinding is wenselijk omdat patiënten en/of behandelaars mogelijk voorkeur hebben voor behandeling met idebenon; zonder behandeling leidt LHON immers vaak tot een ernstige uitkomst (blindheid).

De ernstige prognose beperkt mogelijk de haalbaarheid van gecontroleerd onderzoek. Daarnaast is LHON zeer zeldzaam, wat de mogelijkheid tot randomiseren kan beperken. Mocht gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek toch uitgevoerd worden, is blinding van patiënten, behandelaars en effectbeoordelaars haalbaar.



## 2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

### 2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA). Tevens zijn literatuursearches verricht met de zoektermen:

*in Medline*

1. ("Optic Atrophy, Hereditary, Leber"[Mesh]) AND "idebenone" [Supplementary Concept]
2. idebenone[Title/Abstract] AND Leber's[Title/Abstract] AND ("2012/07/26"[PDat] : "2017/07/24"[PDat])

*in de Cochrane Library*

3. Leber

### 2.2 Databases & websites

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline en de Cochrane Library zonder datumbeperving, behalve waar aangegeven.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten omtrent Leber's hereditaire optische neuropathie (LHON): Scottish Medicines Consortium en NICE

De website van de volgende organisatie is gescreend betreffende richtlijnen voor Leber's hereditaire optische neuropathie (LHON): Nederlands Oogheekkundig Gezelschap

### 2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende in- en exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

Inclusie: klinische studies met idebenon voor LHON

Exclusie: case reports, state-of-the-art dierenstudies, congresabstracts, (narratieve) reviews en commentaarstukken (de laatste twee komen wel in aanmerking als achtergrondinformatie)

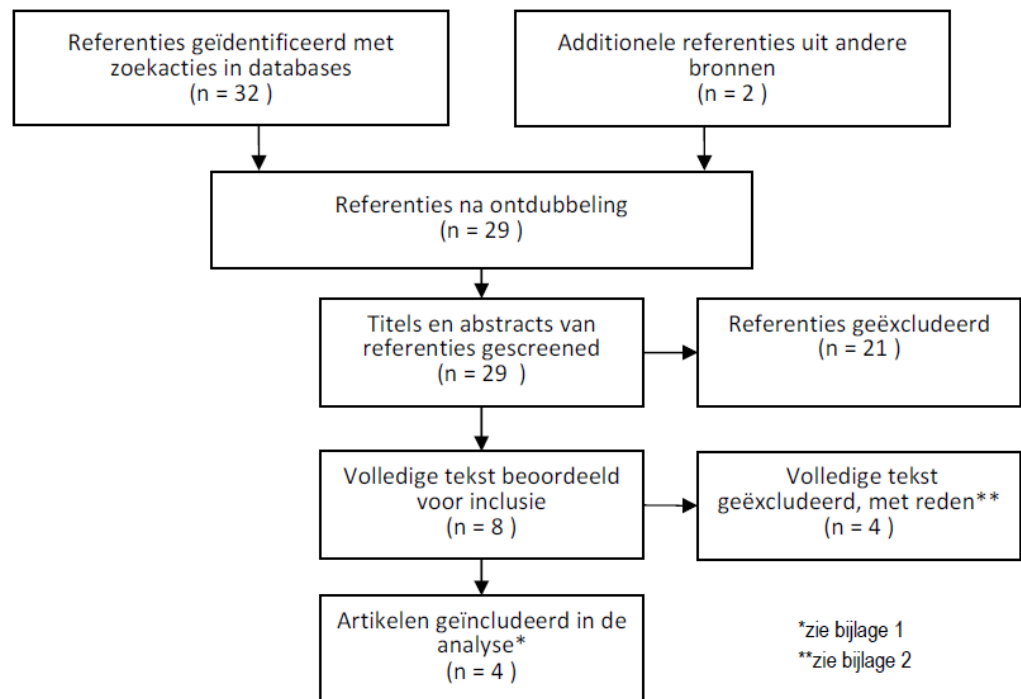


## 3 Resultaten

### 3.1 Resultaten literatuursearch

De search leverde geen richtlijnen of standpunten op, maar een Europese consensusrichtlijn die geaccepteerd is voor publicatie is geraadpleegd als achtergrondinformatie.<sup>17</sup> Een ongepubliceerde Nederlandse richtlijn is ook gebruikt als achtergrondinformatie.<sup>18</sup> Er zijn twee studies geïncludeerd op basis van de literatuursearch. Daarnaast zijn gegevens uit de EPAR beschouwd over een expandedaccessprogramma (EAP) en een case record survey (CRS) (zie stroomdiagram hieronder).

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 1. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 3.



### 3.2 Kenmerken van de geïncludeerde studies

Er is één klinische trial gepubliceerd waarin idebenon is vergeleken met placebo gedurende 24 weken: de RHODOS studie. Dit is de belangrijkste studie voor de onderbouwing van de gunstige effecten. De overige studies zijn ondersteunend. Na afloop van de RHODOS trial zijn patiënten niet meer behandeld maar wel nog 2 ½ jaar gevolgd (RHODOS-OFU); ook deze studie is gepubliceerd. De EPAR beschrijft de uitkomsten van een expanded access programma (EAP) met idebenon. Ook beschrijft de EPAR een case record survey van niet-behandelde patiënten. De kenmerken van de studies zijn samengevat in Bijlage 1. Hieronder volgt een uitgebreidere beschrijving.

RCT, 'Rescue of hereditary optic disease outpatient study' (RHODOS)<sup>21,23</sup>

*Studieopzet en patiëntkenmerken*

De RHODOS studie was een, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde

multicenter trial bij 85 LHON-patiënten. Inclusiecriteria waren een leeftijd van  $\geq 14$  en  $< 65$  jaar, mtDNA mutatie m.11778G>A, m.3460G>A of m.14484T>C en visusverlies als gevolg van LHON in de afgelopen 5 jaar. Onder de exclusiecriteria waren behandeling met idebenon of co-enzym Q10 in de maand voorafgaande aan de studie.

Patiënten werden gerandomiseerd op idebenon (driemaal daags 300 mg) respectievelijk placebo in een verhouding van 2:1, voor een behandelduur van 24 weken. Dataverzameling vond plaats tijdens zes patiëntbezoeken: voorafgaande aan de studie (screening), in week 0 (baseline), week 4, week 12 en week 24.

De primaire uitkomstmaat (overigens geen cruciale uitkomstmaat voor dit rapport) was het beste visusherstel tussen week 0 en week 24 in het linker dan wel rechter oog. De visus werd daarbij vastgesteld met de *Early treatment diabetic retinopathy study chart* en uitgedrukt in logMAR.

Onder de secundaire uitkomstmaten waren verandering in beste visus, verandering in gezichtsveld (scotomaoppervlak) en kwaliteit van leven (VF-14). De ongunstige effecten worden kort gerapporteerd in het artikel van Klopstock en uitbreider in de EPAR.

De volgende studiepopulaties zijn gedefinieerd:

- Safety: 85 patiënten die minstens 1 dosis studiemedicatie hebben gekregen (55 behandeld met idebenon en 30 met placebo)
- ITT: 82 patiënten, waarvan 53 behandeld met idebenon en 29 met placebo. Het verschil met de safety-populatie betreft 3 patiënten met onnauwkeurige meting van de gezichtsscherpte op baseline of week 24.<sup>4</sup>

In een post-hoc analyse werden subgroepen onderscheiden op basis van concordante dan wel discordante visus op baseline, gedefinieerd als  $>0,2$  logMAR verschil tussen het linker en rechter oog.

#### Observationele follow-up zonder studiemedicatie (RHODOS-OFU studie)<sup>21,25</sup>

##### *Studieopzet en patiëntkenmerken*

De RHODOS *observational follow-up study* (RHODOS-OFU) was een observationele, single-visit, follow-up studie. Alle deelnemers van RHODOS kwamen in aanmerking voor inclusie. Uiteindelijk namen 58 van de 82 patiënten uit de RHODOS studie deel aan RHODOS-OFU, waarvan 39 voorheen behandeld met idebenon en 19 met placebo. Gedurende RHODOS-OFU gebruikten de patiënten geen studiemedicatie, maar 5 patiënten meldden tijdens het follow-up bezoek dat zij idebenon hadden gebruikt na het einde van de RHODOS studie. Het follow-up bezoek vond plaats gemiddeld 2 ½ jaar na week 24 van RHODOS.

Onder de uitkomsten waren verandering in beste visus en visus van beide ogen (t.o.v. week 0 en week 24 van de RHODOS studie) en kwaliteit van leven. De kenmerken van de geïncludeerde patiënten zijn samengevat in Bijlage 1.

#### Expanded access program

##### *Studieopzet en patiëntkenmerken*

De patiënten werden behandeld in Europa, Australië of Nieuw Zeeland. Inclusiecriteria waren een genetisch bevestigde diagnose van LHON en visusverlies

<sup>4</sup> Een mITT-populatie is ook gedefinieerd maar zij is niet relevant voor dit rapport.

in het tweede oog niet langer geleden dan 12 maanden. In totaal werden 93 respectievelijk 69 patiënten geïncludeerd in de veiligheids- en de effectiviteitsgroep. Daarvan waren 48 evalueerbaar op CRR\*. Alle patiënten gebruikten idebenon, voornamelijk in de geregistreerde dosering.<sup>21</sup>

#### Case record survey (CRS)<sup>21</sup>

##### *Studieopzet en patiëntkenmerken*

Elf centra, waarvan 10 in Europa, leverden gegevens aan van 383 patiënten met een bevestigde LHON mutatie. Relevant voor deze beoordeling zijn 74 patiënten die geen idebenon gebruikten, met een baseline visusmeting  $\leq 2$  jaar na aanvang van symptomen en een opvolgende meting  $\geq 3$  tot 24 maanden na baseline.

### **3.3 Risk op bias van de geïncludeerde studies**

Bijlage 4 beschrijft het risico op bias van de geïncludeerde studies.

### **3.4 Gunstige effecten**

#### **3.4.1**

##### *Evidentie*

##### beste visus en gemiddelde visus (zie GRADE tabel A in bijlage 5)

Het is waarschijnlijk dat idebenon de beste visus niet of nauwelijks verbetert na 6 maanden behandeling, vergeleken met placebo. Er was weliswaar een numeriek voordeel voor idebenon, maar dit verschil was niet statistisch significant en het betrouwbaarheidsinterval overschreed de klinische relevantiegrens (met 1 punt downgrade voor onnauwkeurigheid).

Daarnaast geeft gebruik van idebenon een statistisch significante verbetering van de gemiddelde visus in beide ogen van 0,1 logMAR (Bijlage 5, tabel A) ten opzichte van placebo. Het gevonden verschil is echter niet klinisch relevant. Het is verklaarbaar dat gemiddelde visus preciezer geschat wordt dan de beste visus, want de sample size is twee keer zo groot (aantal ogen i.p.v. aantal patiënten).

##### aanvullend bewijs over visus uit post hoc analyses en additionele bronnen

##### 1-discordante vs. concordante ogen

*Gegevens* Het artikel over de RHODOS studie (Klopstock 2011) bevat een post hoc subgroepanalyse van patiënten met discordante versus concordante visus op baseline, gedefinieerd als een verschil van minstens 0,2 logMAR tussen het linker en rechter oog. Tabel 2 vermeldt de uitkomsten voor beste visus en gemiddelde visus in de subgroepen en in de hele populatie. (De gegevens zijn ook samengevat in Bijlage 5, tabel B.) Tabel 2 laat zien dat idebenon waarschijnlijk zowel de beste visus als de gemiddelde visus verbetert bij patiënten met discordante ogen. De effecten zijn klinisch relevant: gemiddeld logMAR -0,421 voor beste visus en -0,341 voor alle ogen. Daarentegen heeft idebenon geen effect bij patiënten met concordante ogen. Bij de hele populatie is er een numeriek gunstig effect.

*Kwaliteit van het bewijs* Post hoc subgroepanalyses hebben een hoog risico op bias. Toch is het volgende van belang. Een kenmerk van LHON is dat de ziekte zich eerst in één oog en daarna, vaak binnen maanden, in het andere oog manifesteert. Discordante visus is daarom waarschijnlijk gecorreleerd met de subacute en dynamische ziektestadia. Een duidelijk effect bij een subgroep met discordante visus is pathofysiologisch dan ook plausibel.

## 2- ogen met klinisch relevante respons (CRR\*)

*Gegevens* De EPAR vermeldt dat het meest recente registratiedossier van idebenon gegevens bevat van een Expanded access program en een Case record survey. Op verzoek van de EMA zijn, post hoc, uitkomsten vergeleken over alle beschikbare datasets: RHODOS, RHODOS-OFU, EAP en CRS. Tabel 2 (onderste helft) toont de overkoepelende analyse van CRR\*. (De gegevens zijn ook samengevat in Bijlage 5, tabel B.)

De gunstige trend in de RHODOS studie (24% CRR\* in alle ogen met idebenon vs. 14% met placebo) wordt ondersteund door vergelijkbare percentages in de EAP en CRS. Met andere woorden, er is ondersteunend bewijs voor de gunstige trends gezien in de RHODOS studie, over een periode van 6 maanden.

Tabel 2 vermeldt ook uitkomsten tot 36 maanden na baseline, voor patiënten die geen idebenon hebben gebruikt. Opvallend is dat het responspercentage stijgt en zelfs hoger is dan na 6 maanden behandeling met idebenon. Dit kan wijzen op het spontane herstel dat LHON kenmerkt. Tegelijkertijd moet de vergelijking tussen 6 en 36 maanden voorzichtig geïnterpreteerd worden; de follow-up betrof slechts 2/3 van de oorspronkelijke groep.

*Kwaliteit van het bewijs* Er zijn verschillende beperkende factoren. Ten eerste hebben de EAP en CRS ieder een hoog risico op bias. Ten tweede hadden de EAP en CRS patiënten een kortere ziekteduur dan de RHODOS patiënten, waardoor de populaties mogelijk niet vergelijkbaar zijn. Tot slot gelden de risico's van post hoc analyse, te meer omdat de criteria voor CRR\* achteraf zijn gesteld.

*Regulatoire geschiedenis* Op basis van de aanvullende gegevens uit de EAP en CRS (waarvan 1 analyse is opgenomen in dit rapport) concludeerde de EMA dat er een consistente trend was voor een gunstig effect van idebenon. De EMA vond het bewijs voor klinische effectiviteit echter niet uitgebreid; daarom is idebenon onder voorwaarden (under exceptional circumstances) geregistreerd. De fabrikant is verplicht tot verder onderzoek. Dit wordt toegelicht in de discussie hieronder.

### kwaliteit van leven

Idebenon heeft geen effect op de kwaliteit van leven, statistisch beschouwd (Bijlage 5). De RHODOS studie liet een klein numeriek verschil zien tussen idebenon en placebo, na 6 maanden behandeling (1 punt ten nadele van idebenon, op een schaal van 0 tot 100). In lijn hiermee waren ook de observationele gegevens van de RHODOS-OFU studie, tot 2 ½ jaar na behandeling met idebenon of placebo. De interpretatie van deze gegevens wordt bemoeilijkt door twee factoren. Ten eerste is er geen klinische relevantiegrens gedefinieerd voor de VF-14 en ten tweede zijn de baseline waarden van de RHODOS studiepopulatie niet beschreven.

### gezichtsveld

Het effect van het idebenon op het gezichtsveld is niet bekend (Bijlage 5). De EPAR licht toe dat de interpretatie van de gegevens moeilijk was vanwege onbetrouwbare metingen.



**Tabel 2:** Gunstige effecten op visus van idebenon vergeleken met placebo of geen behandeling bij patiënten met Leber's hereditair optische neuropathie (LHON)

	idebenon		placebo		verschil	p
	n	$\Delta$ logMAR	n	$\Delta$ logMAR	(95% BI)	
<b>Beste visus, <math>\Delta</math> 24 weken</b>						
RHODOS ITT populatie	53	-0,035	29	0,085	-0.120 (-0,255 tot 0,014)	0,08
Subgroep discordant <sup>a</sup>	20		10		-0,421 (-0,692 tot -0,150)	0,003
Subgroep concordant	33		19		0,022 (-0,120 tot 0,165)	0,8
<b>Gemiddelde visus (alle ogen), <math>\Delta</math> 24 weken</b>						
RHODOS hele populatie	53	-0,054	29	0,046	-0,100 (-0,188 tot -0,012)	0,03
Subgroep discordant	20		10		-0,348 (-0,519 tot -0,176)	0,0001
Subgroep concordant	33		19		0,028 (-0,070 tot 0,125)	0,6
<b>Ogen met klinisch relevant respons<sup>b</sup></b>						
	n	idebenon	n	placebo of niets	Follow-up (maanden)	
RHODOS ITT populatie	106	24%	58	14%	6	
Extended access program	96	25%	-	-	6	
Case record survey	-	-	187	17%	6	
RHODOS placebogroep follow-up	-	-	38	32%	36	
Case record survey	-	-	45	27%	36	

<sup>a</sup> Baseline verschil >0,2 logMAR tussen li. en re. oog <sup>b</sup> CRR\*: on-chart: verbetering met  $\geq$ logMAR 0,2; off-chart: verbetering naar volgende off-chart categorie of on-chart.



### 3.4.2

#### *Discussie*

Idebenon is het enige geregistreerde geneesmiddel voor de behandeling van LHON, een zeer zeldzame aandoening. De enige gerandomiseerde studie, RHODOS, was van vrij korte duur en bevatte patiënten met een grote spreiding van ziekteduur. Beide factoren bemoeilijken de interpretatie van het bewijs. Beoordeling van de RHODOS studie met GRADE wijst uit dat 6 maanden behandeling met idebenon waarschijnlijk de beste visus niet of nauwelijks verbetert. De gemiddelde visus verbetert nauwelijks. Het numerieke voordeel van idebenon houdt mogelijk tweeënhalf jaar aan.

In lijn met een numeriek voordeel na 6 maanden behandeling is de bevinding, post hoc, dat idebenon een hoger percentage ogen met klinisch relevante respons (CRR\*) geeft dan placebo. De CRR\* percentages in de twee studie-armen zijn vergelijkbaar met de percentages in observationele studies (idebenon: EAP en placebo of geen behandeling: RHODOS-OFU en CRS). Er zijn geen vergelijkende gegevens voor behandelingen langer dan 6 maanden.

Idebenon lijkt een gunstig effect te hebben met name vroeg in de ziekte. De sterkste aanwijzing komt uit een subgroepanalyse bij patiënten met discordante ogen. Bij hen verbetert idebenon de beste visus en de gemiddelde visus waarschijnlijk in klinisch relevante mate, vergeleken met placebo. Weliswaar is dit een post hoc analyse, met in beginsel beperkte bewijskracht. Echter, het effect is pathofysiologisch plausibel; bij discordante visus heeft het betere oog waarschijnlijk zijn slechtste visus nog niet bereikt. Bovendien blijkt uit een geplande subgroepanalyse dat patiënten met ziekteduur <1 jaar een numeriek groter effect ondervinden van idebenon op beste visus dan patiënten met een ziekteduur van ≥1 jaar (EPAR, Tabel 6). Beide subgroepanalyses wijzen dus in dezelfde richting.

Een geplande subgroepanalyse op genotype is niet gepresenteerd in de vorige sectie van het rapport, maar wordt hier kort toegelicht. In de RHODOS studie was het effect van idebenon en placebo niet verschillend bij patiënten met het m.14484T>C genotype, op de uitkomstmaat beste visus. Dit kan verklaard worden doordat m.14484T>C geassocieerd is met spontaan herstel. Nader onderzoek is wenselijk over de toegevoegde waarde van idebenon bij dit genotype. Overigens was dit genotype niet statistisch significant verschillend verdeeld tussen de subgroepen met discordante en concordante visus (zie vorige alinea). Met andere woorden, genotype was geen versturende factor bij de analyse op discordante visus.

Het effect van idebenon op het gezichtsveld is onbekend, omdat er geen bewijs is gepresenteerd. Met 6 maanden behandeling had idebenon geen effect op de kwaliteit van leven. De interpretatie hiervan wordt bemoeilijkt doordat de baseline waarden niet zijn vermeld. Numeriek had idebenon een klein ongunstig effect (een daling van 1 op een schaal van 0-100) maar een klinische relevantiegrens is niet gedefinieerd. Samengevat: gegevens over het gezichtsveld en kwaliteit van leven geven geen additioneel bewijs van gunstige effecten.

Concluderend, er zijn aanwijzingen dat idebenon een gunstig effect heeft op visus, althans bij sommige patiënten met LHON. Het grootste effect is tot nu toe gezien bij patiënten met discordante ogen. Bij deze subgroep is het gemiddelde effect klinisch relevant. Het is plausibel dat bij deze groep het grootste effect wordt gezien. Omdat het een post hoc bevinding betreft is bevestiging wenselijk. Ook de EMA vond het bewijs van effectiviteit van idebenon niet uitgebreid, maar achtte nieuwe placebo-gecontroleerde RCT's zijn niet haalbaar. Hier zijn verschillende redenen voor: LHON is zeldzaam; er is genetische heterogeniteit die verband houdt met de prognose;

idebenon wordt al klinisch toegepast. De EMA heeft idebenon geregistreerd op voorwaarde dat nader onderzoek wordt gedaan:

- Een open-label observationele studie, ook op de langere termijn
- Als controle, uitbreiding van de externe historische controlegroep (CRS)
- Follow-up van de patiënten in het EAP
- Opzetten van een register (ook voor veiligheidsgegevens)

### 3.4.3 *Conclusie*

Er zijn aanwijzingen dat idebenon een gunstig effect heeft op visus, met name bij een deel van de LHON-patiënten. Het grootste effect is tot nu toe gezien bij patiënten met discordante ogen, en het is klinisch relevant. Dit subgroepeffect is pathofysiologisch plausibel. Aanvullende onderzoeksgegevens over de effectiviteit van idebenon worden verzameld in het kader van de voorwaardelijk marktregistratie (under exceptional circumstances).

## 3.5 **Ongunstige effecten**

### 3.5.1 *Evidentie*

Het bewijs over ongunstige effecten van idebenon bij LHON komt uit de RHODOS- en RHODOS-OFU-studies en het extendedaccessprogramma. Daarnaast is er bewijs uit 3 placebogecontroleerde RCT's bij patiënten met ataxie van Friedreich. Een derde bron is postmarketing surveillance van patiënten met ataxie van Friedreich en de ziekte van Alzheimer. In totaal zijn 311 mensen behandeld met idebenon en 124 met placebo. 242 van de mensen behandeld met idebenon kregen een dosis groter dan, of gelijk aan, de geregistreerde dosis. 52 LHON patiënten zijn 24 weken behandeld met idebenon. Hoewel in de RHODOS-OFU studie geen behandeling werd voorgeschreven, meldden 5 patiënten dat zij idebenon hadden gebruikt tussen week 24 van de RHODOS studie en de eindmeting van RHODOS-OFU.

#### Ernstige ongunstige effecten

Het bewijs uit de RHODOS studie over ernstige ongunstige uitkomsten bij LHON is samengevat in de GRADE tabel in Bijlage 5. Er is redelijk vertrouwen dat behandeling met idebenon niet gepaard gaat met meer ernstige effecten of een hoger risico op staken dan placebo.

De EPAR bevat aanvullende informatie. Twee met idebenon behandelde patiënten hadden ernstige uitkomsten. Eén had ernstige hoofdpijn, waarschijnlijk niet gerelateerd aan de behandeling. De andere had abnormale leverfunctie, mogelijk gerelateerd aan de behandeling, en stopte met idebenon.

Er zijn enkele discrepanties tussen de EPAR en de publicatie over de RHODOS studie. Een bijwerking die als ernstig werd beschouwd in het artikel (een epidermale cyste) wordt niet vermeld als ernstige bijwerking in de EPAR. Anderzijds beschrijft het artikel niet de gevallen van ernstige hoofdpijn en abnormale leverfunctie. In het EAP, waar 93 patiënten zijn gevolgd, trad vier keer een ernstig voorval op. Deze voorvallen waren niet gerelateerd aan idebenon, volgens de behandelend arts.

#### Frequente ongunstige effecten

Tabel 3 beschrijft de vaakst voorkomende ongunstige effecten bij idebenon-gebruikers in de RHODOS studie: nasofaryngitis, hoesten, rugpijn en diarree.<sup>21</sup> In het EAP was diarree de vaakst voorkomende ongunstige uitkomst. De SmPC vermeldt dat bij gebruik van idebenon lichte tot matig ernstige diarree kan

optreden, waarbij stoppen van de behandeling meestal niet nodig is.

#### Idebenon toegepast bij ataxie van Friedreich

In de trials bij ataxie van Friedreich hield de dosering rekening met lichaamsgewicht. 256 patiënten zijn 12 maanden blootgesteld aan idebenon, waarvan 92 die 450 of 900 mg/dag gebruikten en 95 die 1350 of 2250 mg/dag gebruikten. Daarnaast waren er twee open-label extensiestudies (12 en 24 maanden) waarbij de meeste deelnemers de studie afmaakten (respectievelijk 87% en 70%). Diarree en overgeven kwamen vaker voor bij patiënten die idebenon gebruikten dan in de placebogroep.

De EPAR vergelijkt de ongunstige uitkomsten bij patiënten met LHON en ataxie van Friedreich. Vier LHON patiënten (7%) die idebenon gebruikten hadden linker ventrikelhypertrofie (niet ernstig geacht) terwijl deze niet voorkwam bij de placebogroep of bij de trialpatiënten met ataxie van Friedreich. Duizeligheid trad op in een vergelijkbaar patroon. Overigens vermeldt de EPAR dat er geen hard bewijs is voor een associatie tussen hartaandoeningen en idebenon-gebruik. Ataxie van Friedreich-patiënten maar niet LHON patiënten hadden soms abnormale laboratoriumparameters. Deze zijn opgenomen in de bijwerkingentabel in de SmPC van idebenon. Geen LHON patiënten overleden tijdens de RHODOS trial terwijl één patiënt overleed aan een hartinfarct tijdens een van de extensiestudies bij ataxie van Friedreich; dit werd toegeschreven aan de onderliggende aandoening.

#### Idebenon toegepast bij de ziekte van Alzheimer

De marktregistratie van idebenon (Raxone®) voor LHON is deels onderbouwd met veiligheidsgegevens van een idebenon-product voor de ziekte van Alzheimer, Mnesis®. Omdat Mnesis® in een tien keer lagere dosering wordt gegeven dan Raxone®, zijn de bijwerkingen van Mnesis® opgenomen in de SmPC van Raxone®.<sup>20,21</sup>



Tabel 3: Ongunstige effecten van idebenon vergeleken met placebo bij patiënten met Leber's hereditair optische neuropathie (LHON)

	<i>idebenon</i>	<i>placebo</i>
meest frequent <sup>21</sup>		
<i>nasofaryngitis</i>	14/55 (26%)	5/30 (17%)
<i>hoest</i>	6/55 (11%)	0/30 (0%)
<i>diarree</i>	5/55 (9%)	3/30 (10%)
<i>rugpijn</i>	4/55 (7%)	2/30 (7%)
ernstig		
<i>Staken studiemedicatie ongeacht de reden</i> <sup>21,23</sup>	3/55 (5%)	4/30 (13%)
<i>epidermale cyste</i> <sup>23</sup>	1/55	0/30
<i>ernstige hoofdpijn</i> <sup>21</sup>	1/55	0/30
<i>verlaagde leverfunctie leidend tot staken studiemedicatie</i> <sup>21</sup>	1/55	0/30





### 3.5.2 *Discussie*

Er is redelijk vertrouwen dat behandeling met idebenon niet gepaard gaat met meer ernstige ongunstige effecten of een hoger risico op staken dan placebo.

Het artikel over de RHODOS studie en de EPAR benoemen deels verschillende ernstige bijwerkingen. Dit heeft echter geen consequenties voor de conclusie. Verlaagde leverfunctie was voor één patiënt reden om de behandeling te staken. Leverfunctie is een aandachtspunt in het Risk management plan.

De meest frequente bijwerkingen van idebenon bij LHON-patiënten zijn nasofaryngitis, hoest, diarree en rugpijn. Dit zijn in principe geen ernstige bijwerkingen. De SmPC vermeldt dat lichte tot matig ernstige diarree kan optreden, waarbij staken van de behandeling meestal niet nodig is.

De veiligheidsgegevens over idebenon bij LHON zijn aangevuld met gegevens over de veiligheid bij ataxie van Friedreich en de ziekte van Alzheimer. Er zijn geen additionele, ernstige bijwerkingen bekend bij de andere twee ziektebeelden. De SmPC van idebenon (Raxone®) benoemt de bijwerkingen die bekend zijn bij alle drie de aandoeningen.

De veiligheidsgegevens over idebenon bij LHON zijn niet uitgebreid genoeg, volgens de EMA. Idebenon is daarom geregistreerd onder voorwaarde dat verdere veiligheidsgegevens verzameld worden via een register.

### 3.5.3 *Conclusie*

Het bijwerkingenprofiel van idebenon is mild voor zover bekend. Aanvullende gegevens worden verzameld in het kader van de voorwaardelijke marktregistratie (under exceptional circumstances).

## 3.6 **Ervaring**

De ervaring met idebenon is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Ervaring met idebenon

	<i>idebenon</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	X
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren	
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt	

### 3.6.1 *Toelichting*

De handelsvergunning voor idebenon (Raxone®) is verstrekt op 8 september 2015.

### 3.6.2 *Conclusie*

De ervaring met idebenon is beperkt.

### 3.7 Toepasbaarheid

Bronnen: SmPC en het Farmacotherapeutisch Kompas<sup>20,26</sup>

#### *Contra-indicaties*

-

#### *Specifieke groepen*

- Ouderen: geen specifieke doseringsaanpassing nodig.
- Kinderen: de werkzaamheid en veiligheid bij LHON patiënten jonger dan 12 zijn nog niet vastgesteld.
- Zwangerschap: bij de mens zijn er onvoldoende gegevens. Bij dieren zijn geen aanwijzingen voor schadelijkheid. Gebruik wordt ontraden bij zwangeren of vrouwen in de vruchtbare leeftijd die zwanger kunnen worden.
- Bij proefdieren wordt idebenon uitgescheiden in moedermelk. Het gebruik van idebenon tegelijk met het geven van borstvoeding wordt ontraden.

#### *Interacties*

- Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd bij mensen.
- Idebenon kan P-glycoproteïne remmen met mogelijke verhoging van de blootstelling aan bijvoorbeeld dabigatranetexilaat, digoxine of aliskiren.
- Remming van CYP3A4 door idebenon kan niet worden uitgesloten. De mogelijke stijging van de blootstelling van bepaalde CYP3A4-substraten is onbekend. Advies: indien mogelijk, combinatie met CYP3A4-substraten met een smalle therapeutische breedte (zoals o.a. midazolam, simvastatine) vermijden.

#### *Waarschuwingen en voorzorgen*

- Controle: patiënten moeten regelmatig gecontroleerd worden volgens de lokale klinische praktijk
- Lever- en nierfunctiestoornissen: er zijn geen gegevens beschikbaar van deze populaties, waardoor voorzichtigheid is geboden.
- Chromaturie: de metabolieten van idebenon zijn gekleurd en kunnen chromaturie, een roodbruine verkleuring van de urine, veroorzaken. Dit effect is onschadelijk, wordt niet geassocieerd met hematurie en vereist geen aanpassing van de dosering of stopzetting van de behandeling. Wel is voorzichtigheid geboden, omdat chromaturie kleurveranderingen door andere oorzaken kan maskeren (bv nier- of bloedaandoeningen).
- De tablet bevat de kleurstof zonnegeel (E110) die allergische reacties kan veroorzaken.

#### 3.7.1 *Conclusie*

De toepasbaarheid van idebenon bij adolescenten en volwassenen met LHON is acceptabel.

### 3.8 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van idebenon is weergegeven in tabel 5.

Tabel 5: Gebruiksgemak van idebenon

<i>idebenon</i>	
Toedieningswijze	Oraal
Toedieningsfrequentie	3 maal daags 2 tabletten

### 3.8.1

#### *Conclusie*

Het gebruiksgemak van idebenon is acceptabel.

### 3.9

#### **Eindconclusie therapeutische waarde**

Er zijn aanwijzingen dat 6 maanden behandeling met idebenon een gunstig effect heeft op visus, zeker bij een deel van de LHON-patiënten. Het grootste effect is tot nu toe gevonden bij patiënten met discordante ogen, en het is klinisch relevant: gemiddeld logMAR -0,421 voor beste visus en -0,341 voor alle ogen. Een duidelijk effect bij patiënten met discordante ogen is pathofysiologisch plausibel.

Het bijwerkingenprofiel van idebenon is mild voor zover bekend. De voorwaardelijke marktregistratie (under exceptional circumstances) voorziet in het verzamelen van aanvullende gegevens. Dit zal meer zekerheid geven over zowel ongunstige als gunstige effecten. Belangrijk is bevestiging van de effectiviteit bij het m.14484T>C genotype.

De ervaring met idebenon is beperkt, maar de beoordeling van de ongunstige effecten houdt ook rekening met ongunstige effecten geobserveerd bij andere indicaties dan LHON. De toepasbaarheid en gebruiksgemak van idebenon zijn acceptabel.

Europese en Nederlandse richtlijnen adviseren om alleen te starten met idebenon tot 1 jaar na visusdaling in het tweede oog. Dit is in lijn met het feit dat het sterkste effect tot nu toe is gezien bij patiënten met discordante visus. De Nederlandse richtlijn voorziet bovendien in stopcriteria, wat gepast gebruik zal bevorderen. De richtlijn adviseert om voortzetting van de behandeling te evalueren na 12 maanden. Aanvullende gegevens over effectiviteit over een langere termijn dan 6 maanden worden verzameld in het kader van de voorwaardelijke marktregistratie (under exceptional circumstances).

De eindconclusie luidt: idebenon heeft therapeutische meerwaarde ten opzichte van placebo of geen behandeling bij adolescenten en volwassenen met LHON. Daarbij dient idebenon toegepast te worden conform de Nederlandse richtlijn, d.w.z. starten tot 1 jaar na visusdaling in het tweede oog en vanaf 12 maanden iedere 3 maanden evalueren of de behandeling wordt voortgezet.



## 4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas

### 4.1 Oud advies

Voor dit geneesmiddel is geen advies vastgesteld over de plaats in de medicamenteuze behandeling.

### 4.2 Nieuw advies

Idebenon is geïndiceerd voor adolescenten en volwassenen met Leber's hereditaire optische neuropathie. Start de behandeling uiterlijk 1 jaar na visusdaling in het tweede oog. Stop de behandeling indien na 12 maanden geen visusverbetering optrad. Indien visusverbetering wel optrad, evalueer vanaf 15 maanden iedere 3 maanden of de behandeling wordt voortgezet.



## 5 Literatuur

1. Newman NJ. Treatment of hereditary optic neuropathies. *Nat Rev Neurol* 2012;8:545-56.
2. Yu-Wai-Man P, Votruba M, Moore AT, et al. Treatment strategies for inherited optic neuropathies: past, present and future. *Eye (Lond)* 2014;28:521-37.
3. Meyerson C, Van SG, McClelland C. Leber hereditary optic neuropathy: current perspectives. *Clin Ophthalmol* 2015;9:1165-76.
4. Fraser JA, Bioussé V, Newman NJ. The neuro-ophthalmology of mitochondrial disease. *Surv Ophthalmol* 2010;55:299-334.
5. Oogvereniging. Maatschappelijk blind. Oogvereniging nl, 2017. Geraadpleegd in juli 2017 via <https://www.oogvereniging.nl/oogaandoeningen/oogaandoeningen-overzicht/blind-doofblind-of-slechtziend/maatschappelijk-blind/>.
6. International Council of Ophthalmology. Visual Standards: Aspects and Ranges of Vision Loss with Emphasis on Population Surveys. 2002. Geraadpleegd in juli 2017 via <http://www.icoph.org/downloads/visualstandardsreport.pdf>.
7. Spruijt L, Kolbach DN, de Coo RF, et al. Influence of mutation type on clinical expression of Leber hereditary optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 2006;141:676-82.
8. Man P, Griffiths PG, Brown DT, et al. The epidemiology of Leber hereditary optic neuropathy in the North East of England. *Am J Hum Genet* 2003;72:333-9.
9. Huoponen K. Leber hereditary optic neuropathy: clinical and molecular genetic findings. *Neurogenetics* 2001;3:119-25.
10. Mascialino B, Leinonen M, Meier T. Meta-analysis of the prevalence of Leber hereditary optic neuropathy mtDNA mutations in Europe. *Eur J Ophthalmol* 2012;22:461-5.
11. Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Chinnery PF. Mitochondrial optic neuropathies - disease mechanisms and therapeutic strategies. *Prog Retin Eye Res* 2011;30:81-114.
12. Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Hudson G, et al. Inherited mitochondrial optic neuropathies. *J Med Genet* 2009;46:145-58.
13. Kirkman MA, Korsten A, Leonhardt M, et al. Quality of life in patients with leber hereditary optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:3112-5.
14. Garcia GA, Khoshnevis M, Gale J, et al. Profound vision loss impairs psychological well-being in young and middle-aged individuals. *Clin Ophthalmol* 2017;11:417-27.
15. Yu-Wai-Man P, Chinnery P. Leber Hereditary Optic Neuropathy. *GeneReviews* 2016.
16. Piotrowska A, Korwin M, Bartnik E, et al. Leber hereditary optic neuropathy - historical report in comparison with the current knowledge. *Gene* 2015;555:41-9.
17. Carelli V, Carbonelli M, de Coo I, et al. International consensus statement on the clinical and therapeutic management of Leber's Hereditary Optic neuropathy. *J Neuroophthalmol*;2017; doi: 10.1097/WNO.0000000000000570.
18. Management van visusdaling door LHON met Raxone. 2017.
19. van Everdingen J, Pott JW, Bauer N. persoonlijke mededeling. 2017;
20. EMA. Raxone (idebenone). Samenvatting van de productkenmerken. 2015. Geraadpleegd in July 2017 via [http://www.ema.europa.eu/docs/nl\\_NL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003834/WC500193836.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003834/WC500193836.pdf).
21. EMA. EPAR Raxone. 2015. Geraadpleegd in juli 2017 via [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003834/WC500193838.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003834/WC500193838.pdf).

22. Carelli V, La MC, Valentino ML, et al. Idebenone treatment in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain* 2011;134:e188.
23. Klopstock T, Yu-Wai-Man P, Dimitriadis K, et al. A randomized placebo-controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain* 2011;134:2677-86.
24. Oogvereniging. Slechtziend of blind. Oogvereniging nl, 2017. Geraadpleegd in juli 2017 via <https://www.oogvereniging.nl/oogaandoeningen/oogaandoeningen-overzicht/blind-doofblind-of-slechtziend/>.
25. Klopstock T, Metz G, Yu-Wai-Man P, et al. Persistence of the treatment effect of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain* 2013;136:e230.
26. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch kompas: idebenon. 2017. Geraadpleegd in augustus 2017 via <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/i/idebenon>.
27. Peragallo JH, Newman NJ. Is there treatment for Leber hereditary optic neuropathy? *Curr Opin Ophthalmol* 2015;26:450-7.
28. Sabet-Peyman EJ, Khaderi KR, Sadun AA. Is Leber hereditary optic neuropathy treatable? Encouraging results with idebenone in both prospective and retrospective trials and an illustrative case. *J Neuroophthalmol* 2012;32:54-7.
29. Rudolph G, Dimitriadis K, Buchner B, et al. Effects of idebenone on color vision in patients with leber hereditary optic neuropathy. *J Neuroophthalmol* 2013;33:30-6.



## Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Klopstock 2011 <sup>23</sup> en EPAR <sup>21</sup> , 'RHODOS' studie	RCT, 24 weken	<b>ITT</b> <u>Gerandomiseerd: 85</u> <i>idebenon: 55</i> <i>placebo: 30</i>  <u>Valide data voor gezichtsscherpte: 82</u> <i>Idebenon: 53</i> <i>Placebo: 29</i>	-Leeftijd mediaan 30 jaar (range 14-66) -1 van de 3 vaak voorkomende mutaties; 20%.m.14484T>C -verminderd gezicht vanwege LHON in de laatste 5 jaar -beste visus 1,59 (sd 0,62) logMAR -beide ogen 1,73 (sd 0,57) logMAR	Idebenon en placebo	Verandering in beste visus ('main secondary outcome') Verandering in gezichtsveld  Kwaliteit van leven  Ernstige bijwerkingen  (primaire uitkomstmaat: beste vooruitgang/minste achteruitgang in een oog)	
Klopstock 2013 <sup>25</sup> en EPAR, 'RHODOS-OFU'	Observationele follow-up (gem.x mnd) na RHODOS	60 waarvan 58 met data in RHODOS en RHODOS-OFU: <i>post-idebenon:39</i> <i>post-placebo:19</i>	(tijdsgebonden kenmerken t.o.v. t=0) -Leeftijd mediaan 28 jaar (range 14-66) -14% m.14484T>C -beste visus 1,55 (sd 0,68) logMAR -beide ogen 1,70 (sd 0,61) logMAR	geen studiemedicatie	Verandering in gezichtsscherpte t.o.v. t=0 en t=24 weken na RHODOS baseline  Kwaliteit van leven	

Extended access program (EAP) <sup>21</sup>	observatieel	93 voor safety 69 voor efficacy, waarvan 48 evalueerbaar voor EMA in 'analysis across trials'	-LHON mutatie -2 <sup>e</sup> oog aangedaan <12 maanden voor baseline	Idebenon, meestal 900 mg/dag -48 evalueerbare patiënten gebruikten. idebenon ≥6 maanden	-safety -% ogen met klinisch relevant respons sinds baseline	
Case record survey (CRS) <sup>21</sup>	Observatieel, retrospectief	-383 totaal, waaronder: -106 zonder idebenongebruik en 'baseline' visusmeting ≤2 jaar na aanvang symptomen, waarvan: -74 met opvolgende visusmeting(en) ≥3- 24 maanden na 'baseline'	-LHON mutatie	-	-% ogen met klinisch relevant respons sinds baseline	

## Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies

<b>Eerste auteur, jaar van publicatie</b>	<b>Reden van exclusie</b>
Peragallo 2015 <sup>27</sup>	Narrative review; geen additionele trials in referentielijst
Sabet-Peyman 2012 <sup>28</sup>	Case report
Rudolph 2013 <sup>29</sup>	Subgroep uit de RHODOS studie, alleen geanalyseerd op de waarneming van kleurcontrast.
Carelli 2011 <sup>22</sup>	Retrospectief; (1) historisch, cohort ongeacht ziekte duur en niet behandeld met idebenon (n=59) vergeleken met (2) cohort met ziekte duur <1 jaar en behandeld met idebenon (n=44). Dosis idebenon was lager dan in de geregistreerde dosis. De behandelduur was gemiddeld langer dan in de registratiestudie.



### Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

<b>Organisatie, ref</b>	<b>Datum</b>	<b>Titel</b>
EMA / CBG <sup>20</sup>	2015	Samenvatting van de productkenmerken idebenon
EMA <sup>21</sup>	2015	European Public Assessment Report (EPAR) idebenon
Carelli e.a. <sup>17</sup>	Geaccepteerd voor publicatie	International consensus statement on the clinical and therapeutic management of Leber's Hereditary Optic neuropathy
Anoniem <sup>18</sup>	2016	Management van visusdaling door LHON met Raxone®



## Bijlage 4: Risk of bias

Het risico op bias van de geïncludeerd studies is samengevat in de figuur. De tabellen hieronder lichten dit toe.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
1 Klopstock 2011 RCT	+	+	+	+	+	+	+
2 Klopstock 2013 follow-up					+	+	?
3 Expanded access program					?	+	-
4 Case record survey					?	+	+

#### Klopstock 2011<sup>23</sup> RHODOS

bias	risico	toelichting
Random genereren van sequentie	laag	
Allocatie afscherming	laag	
Blindering deelnemers	laag	
Blindering effectbeoordelaars	laag	
Incomplete uitkomstdata	laag	Visual acuity data were available for 82 patients in the ITT population (van de 85 geïncludeerde patiënten)
Selectieve rapportage	laag	
Overige bias	laag	

#### Klopstock 2013<sup>25</sup> RHODOS-OFU

bias	risico	toelichting
Incomplete uitkomstdata	laag	
Selectieve rapportage	laag	
Overige bias	onduidelijk	Een iets grotere proportie van de idebenonarm ging door naar de follow-up studie vergeleken met de placebo-arm. Echter geen duidelijk verschil in prognostische kenmerken of uitkomsten op week 24.

#### Expanded acces program (EPAR)<sup>21</sup>

bias	risico	toelichting
Incomplete uitkomstdata	onduidelijk	Mogelijk ontbreken patiënten
Selectieve rapportage	laag	Post hoc analyse op verzoek van EMA
Overige bias	hoog	Metingen gestandaardiseerd?

#### Case record survey (EPAR)<sup>21</sup>

bias	risico	toelichting
Incomplete uitkomstdata	Onduidelijk	Mogelijk ontbreken relevante patiënten
Selectieve rapportage	laag	Post hoc analyse op verzoek van EMA
Overige bias	laag	-



## Bijlage 5 GRADE samenvatting van het bewijs idebenon versus placebo

Tabel A. Bewijs uit primaire analyses

Uitkomsten follow-up 6 maanden <sup>a</sup>	Absolute effecten* (95% BI)		Aantal deelnemers (studies)	Kwaliteit van bewijs (GRADE)	Interpretatie
	Risico met placebo	Risicoverschil met idebenon			
beste visus vastgesteld met: ETDRS logMAR schaal -0,2 tot 2 <sup>b</sup> (hoe lager hoe beter)	0,085 logMAR	<b>0,12 logMAR lager</b> (0,255 lager tot 0,014 hoger) <sup>c</sup>	82 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ REDELIJK <sup>d</sup>	Idebenon verbetert waarschijnlijk niet of nauwelijks de beste visus.  Zie ook analyse van subgroepen met discordante en concordante visus op baseline.
visus alle ogen vastgesteld met: ETDRS logMAR schaal -0,2 tot 2,0 <sup>b</sup> (hoe lager hoe beter)	0,046 logMAR	<b>0,1 logMAR lager</b> (0,188 lager tot 0,012 lager) <sup>c</sup>	82 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	Idebenon verbetert de gemiddelde visus in alle ogen nauwelijks.  Zie ook analyse van subgroepen met discordante en concordante visus op baseline.
gezichtsveld vastgesteld met: Humphrey 24:2 gezichtsveldanalyse	Geen resultaten gerapporteerd.		82 (1 RCT)	-	Het effect van idebenon op het gezichtsveld is onbekend.
kwaliteit van leven vastgesteld met: VF-14 0 (slechts) tot 100 (best)	Niet vermeld	<b>1,37 lager</b> (6,25 lager tot 3,51 hoger) <sup>e</sup>	82 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	Idebenon heeft geen effect op de kwaliteit van leven, statistisch beschouwd. Echter een klinische relevantiegrens is niet gedefinieerd. Als deze er zou zijn, zou de interpretatie kunnen veranderen ten nadele van idebenon.
ernstige bijwerkingen <sup>f</sup>	3 %	risicoratio 0,55 (0,04 tot 8,41)	85 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ REDELIJK <sup>g</sup>	Idebenon gaat waarschijnlijk niet gepaard met meer ernstige bijwerkingen dan placebo.
stakers <sup>h</sup>	13%	risicoratio 0,41 (0,10 tot 1,71)	85 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ REDELIJK <sup>g</sup>	Idebenon gaat waarschijnlijk niet gepaard met een hoger risico op staken dan placebo.

Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95% BI).

CI: Confidence interval

Uitkomsten	Absolute effecten* (95% BI)		Aantal deelnemers (studies)	Kwaliteit van bewijs (GRADE)	Interpretatie
	Risico met placebo	Risicoverschil met idebenon			
follow-up 6 maanden <sup>a</sup>					

#### GRADE Working Group grades of evidence

**Hoge kwaliteit:** er is veel vertrouwen dat het werkelijk effect dicht in de buurt ligt van de schatting van het effect

**Redelijke kwaliteit:** er is redelijk vertrouwen in de schatting van het effect: het werkelijk effect ligt waarschijnlijk dicht bij de schatting van het effect, maar er is een mogelijkheid dat het hier substantieel van afwijkt

**Lage kwaliteit:** er is beperkt vertrouwen in de schatting van het effect: het werkelijke effect kan substantieel verschillend zijn van de schatting van het effect.

**Zeer lage kwaliteit:** er is weinig vertrouwen in de schatting van het effect: het werkelijke effect wijkt waarschijnlijk substantieel af van de schatting van het effect

<sup>a</sup> Alle data komen uit de RHODOS studie, Klopstock 2011.

<sup>b</sup> ETDRS= Early Treatment Diabetic Retinopathy Study kaart. Een verschil van 0,2 logMAR is klinisch relevant.

<sup>c</sup> Observationale follow-up zonder verdere behandeling, gedurende 2 ½ jaar, wijst op behoud van een numeriek voordeel voor de met idebenon behandelde groep (RHODOS-OFU, Klopstock e.a. 2013).

<sup>d</sup> Er is met 1 punt downgrade voor imprecisie.

<sup>e</sup> Observationale follow-up zonder verdere behandeling, gedurende 2 ½ jaar, wijst op behoud van een numeriek nadeel voor de met idebenon behandelde groep (RHODOS-OFU, Klopstock e.a. 2013).

<sup>f</sup> Ernstige bijwerkingen zoals gerapporteerd in Klopstock 2011. idebenon: 1/55 (geïnficeerde epidermale cyste); placebo: 1/30 (bloedneus). De EPAR rapporteert deze bijwerkingen niet als ernstig.

<sup>g</sup> Lage event rate en een betrouwbaarheidsinterval dat de risicoratio's 0,75 en 1,25 overschrijdt. Er is met 1 punt downgrade (i.p.v. 2) omdat observationale data ook wijzen op weinig ernstige ongunstige effecten van idebenon (EPAR).

<sup>h</sup> 3/55 (idebenon) en 4/30 (placebo) patiënten stakten de behandeling. 1 patiënt in elke behandelarm stakte vanwege ongunstige effecten (niet gespecificeerd).

Tabel B. Aanvullend bewijs uit post hoc analyses

Uitkomsten follow-up 6 maanden <sup>a</sup>	Absolute effecten <sup>*</sup> (95% BI)		Aantal deelnemers (studies)	Kwaliteit van bewijs (GRADE)	Interpretatie
	Risico met placebo	Risicoverschil met idebenon			
<b>Subgroep discordante patiënten</b> beste visus vastgesteld met: ETDRS logMAR schaal -0,2 tot 2 <sup>b</sup> (hoe lager hoe beter)		<b>0,421 logMAR lager</b> (0,692 lager tot 0,150 lager)	30 (subgroep uit 1 RCT)	⊕⊕⊕○ REDELIJK <sup>c</sup>	Idebenon verbetert waarschijnlijk de beste visus bij patiënten met discordante ogen.
<b>Subgroep discordante patiënten</b> visus alle ogen vastgesteld met: ETDRS logMAR schaal -0,2 tot 2,0 <sup>b</sup> (hoe lager hoe beter)		<b>0,348 logMAR lager</b> (0,519 lager tot 0,176 lager)	30 (subgroep uit 1 RCT)	⊕⊕⊕○ REDELIJK <sup>c</sup>	Idebenon verbetert waarschijnlijk de gemiddelde visus bij patiënten met discordante ogen.
<b>Alle patiënten</b> Percentage ogen met klinisch relevante respons (CRR*) <sup>d</sup>	14%	<b>risicoratio 1,71</b> (0,82 tot 3,54)	82 (1 RCT)	⊕⊕⊕○	Idebenon verhoogt waarschijnlijk de kans op klinisch relevant herstel van elk oog volgens de CRR* criteria.

Het risico in de interventie groep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95% BI).

CI: Confidence interval

#### GRADE Working Group grades of evidence

**Hoge kwaliteit:** er is veel vertrouwen dat het werkelijk effect dicht in de buurt ligt van de schatting van het effect

**Redelijke kwaliteit:** er is redelijk vertrouwen in de schatting van het effect: het werkelijk effect ligt waarschijnlijk dicht bij de schatting van het effect, maar er is een mogelijkheid dat het hier substantieel van afwijkt

**Lage kwaliteit:** er is beperkt vertrouwen in de schatting van het effect: het werkelijke effect kan substantieel verschillend zijn van de schatting van het effect.

**Zeer lage kwaliteit:** er is weinig vertrouwen in de schatting van het effect: het werkelijke effect wijkt waarschijnlijk substantieel af van de schatting van het effect

<sup>a</sup> Alle data komen uit de RHODOS studie, Klopstock 2011.

<sup>b</sup> ETDRS= Early Treatment Diabetic Retinopathy Study kaart. Een verschil van 0,2 logMAR is klinisch relevant.

<sup>c</sup> Post hoc analyse bij een subgroep. Er is met 1 punt gedowngrade vanwege risico op bias..

<sup>d</sup> De CRR\* criteria beschouwen verbetering tussen off-chart categoriën als klinisch relevant.

<sup>e</sup> Post hoc analyse. Er is met 1 punt gedowngrade vanwege risico op bias. Observationale data uit een Extended access programma en een Case record survey wijzen op een vergelijkbaar effect van idebenon. (EPAR).

Budget impact analyse van idebenon  
(Raxone®) voor de indicatie Leber's  
erfelijke optische neuropathie (LHON)

Voor beoordeling in het kader van opname in het GVS

Datum 10 oktober 2017  
Status Definitief



## Colofon

Zaaknummer	2016059673
Volgnummer	2017035227
Contactpersoon	mevr. drs. P. Pasman, plv. secretaris +31 (0)20 797 80 26
Auteur(s)	S.M.C. Vijgen, C.Sweegers
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	Santhera



## Inhoud

### **Colofon—1**

<b>1</b>	<b>Inleiding—5</b>
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
<b>2</b>	<b>Uitgangspunten—7</b>
2.1	Aantal patiënten—7
2.2	Substitutie—8
2.3	Kosten per patiënt per jaar—8
2.4	Aannames—8
<b>3</b>	<b>Budget impact analyse—11</b>
<b>4</b>	<b>Conclusie—13</b>
<b>5</b>	<b>Referenties—15</b>





## 1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als idebenon (Raxone®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten voor de BIA zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

Er wordt uitgegaan van de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling.

### 1.1 Geregistreerde indicatie

Idebenon is geregistreerd voor de behandeling van verminderd gezichtsvermogen bij adolescenten en volwassen patiënten als gevolg van opticusneuropathie van Leber (LHON). LHON is een zeer zeldzame progressieve vorm van blindheid, die wordt veroorzaakt door een mutatie in het mitochondriale DNA (mDNA). Deze erfelijke, neurodegeneratieve ziekte tast de oogzenuw aan, veelal bij jonge mannen. Het wordt gekenmerkt door visusverlies in één oog, meestal gevolgd door visusverlies in het tweede oog binnen enkele weken of maanden. De meeste patiënten zijn binnen één jaar na het begin van de verschijnselen blind of hebben een ernstige visuele beperking.

### 1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Er is op dit moment nog geen andere behandeling voorhanden voor deze patiëntenpopulatie. Patiënten met deze aandoening worden daarom op dit moment behandeld met best ondersteunende zorg.

Een recente Europese consensusrichtlijn (status: geaccepteerd voor publicatie) beveelt aan om patiënten te behandelen met idebenon als zij in de subacute of dynamische fase van de ziekte zijn, maar niet in de chronische fase.<sup>1</sup> De fases worden toegelicht in onderstaande tabel.

**Tabel 1. Fases van LHON en aanbevelingen voor behandeling met idebenon (afgeleid van de Europese consensusrichtlijn<sup>1</sup>)**

<i>fase</i>	<i>ziekteduur</i>	<i>functionele verandering</i>	<i>structurele verandering</i>	<i>behandeling met idebenon aanbevolen</i>	<i>opmerking</i>
asymptomatisch (mutatiedragers)	0			nee	
subacuut	<6 maanden	gezichtscherpte neemt af tot ca.6 maanden	maculaire RGC-laag wordt dunner tot ca. 4-6 maanden (gemeten met OCT)  RNFL wordt dikker tot 6 maanden (gemeten met OCT)	ja	behandeling stoppen bij non-responders
dynamisch	6-12 maanden	defecten in visusveld kunnen nog steeds toenemen	RNFL wordt dunner in specifieke kwadranten	ja	behandeling stoppen bij non-responders
chronisch	>12 maanden nadat het tweede oog aangedaan wordt			nee	

Afkortingen: LHON, Leber's hereditaire optische neuropathie; OCT, *optical coherence tomography*; RGC, retinale ganglioncellen; RNFL, *retinal nerve fiber layer*

## 2 Uitgangspunten

### 2.1 Aantal patiënten

Prevalentiecijfers van LHON variëren van 1 tot 9 per 100.000. De prevalentie van symptomatisch LHON in de Nederlandse populatie wordt geschat op 1 op 39.000.<sup>2</sup> Deze prevalentie is vergelijkbaar met eerdere schattingen voor Engeland (3.22 op 100.000; 95%CI 2.47 – 3.97 per 100.000)<sup>3</sup>, Finland (1 op 50.000)<sup>4</sup> en een meta-analyse van de prevalentie in Europa (1 op 45.000)<sup>5</sup>.

Het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met idebenon kan bepaald worden op basis van de incidentie. De behandeling met idebenon lijkt alleen zinvol in de reversibele fase, relatief aan het begin van het ontstaan van de symptomen. Daarom kan in deze situatie uitgegaan worden van de incidentie als uitgangspunt voor het aantal patiënten in plaats van de prevalentie.

Over de incidentie van nieuwe LHON patiënten is weinig bekend, internationaal wordt deze geschat op 1/1.000.000 inwoners. De fabrikant heeft een consensus document bijgevoegd van Nederlandse LHON experts over het managen van visusdaling bij LHON. Op basis van de Nederlandse LHON experts die de patiënten behandelen, wordt de incidentie in Nederland geschat op gemiddeld 13 per jaar. Het aantal fluctueert volgens hen over de jaren tussen de 10 tot 17 (maximaal 1/1.000.000) per jaar.<sup>6</sup> In het fabrikantendossier presenteert de fabrikant nog meer geactualiseerde gegevens (mei 2017) over aantal gedocumenteerde nieuwe LHON diagnoses per jaar in de drie expertise centra. De aantallen fluctueren tussen de 6 en 9 nieuwe patiënten per jaar.

Ten tijde van het opstellen van het consensus document (in mei 2016) werd aangenomen dat er op moment van realisatie van de financiering van idebenon een pool zou zijn van bestaande patiënten. Inmiddels is de situatie veranderd en is er door de fabrikant een financiële regeling opgezet, die het mogelijk maakt LHON patiënten nu al toegang te geven tot idebenon en blindheid te voorkomen of verdere visusdaling te herstellen. Op het moment dat er eventueel goedkeuring voor vergoeding zal komen van idebenon zal er dus geen pool meer zijn van bestaande patiënten die gewacht hebben tot ze met idebenon konden starten.

De aantallen eenheden idebenon die als compassionate use door de fabrikant zijn geleverd aan de expertisecentra komen overeen met de 10 tot 17 patiënten (12,2 in 2016 en 15,2 in 2017).

We nemen daarom hierbij aan dat het aantal patiënten dat per jaar zal starten met idebenon gelijk is aan de incidentie: tussen de 10 en 17 patiënten per jaar.

De fabrikant geeft aan dat op basis van de plaatsbepaling en het verwachte effect, de behandelduur als volgt wordt geschat door Nederlandse experts<sup>6</sup>:

Behandelduur	% patiënten
15 maanden	60
18 maanden	25
24 maanden	15

Op basis van deze gegevens komt de fabrikant op een gemiddelde behandelduur van 17 maanden (60%\*15 maanden + 25%\*18 maanden + 15%\*24 maanden). Aangezien zij uitgaan van een gemiddeld aantal patiënten van 13 per jaar met elk

een gemiddelde behandelduur van 17 maanden, rekenen zij verder met maximaal 19 patiënten per jaar (13 patiënten+(5 maanden/12 maanden\*13). Wij gaan in onze berekening echter uit van een minimum (10 patiënten per jaar met een behandelduur van 15 maanden) en maximum scenario (17 patiënten per jaar met een behandelduur van 24 maanden). Dit resulteert in een minimaal aantal patiënten van 13 (10 patiënten+(3/12\*10) en een maximaal aantal patiënten van 34 (2\*17). In tabel 2 worden de geschatte patiënten aantallen weergegeven.

**Tabel 2: Geschatte aantal patiënten met Leber's erfelijke optische neuropathie (LHON) dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met idebenon**

	2018	2019	2020
Minimale incidentie per jaar	10	10	10
Maximale incidentie per jaar	17	17	17
Minimale gemiddelde behandelduur (maanden)	15	15	15
Maximale gemiddelde behandelduur (maanden)	24	24	24
Minimale aantal te behandelen patiënten	13 (10+(3/12*10))	13	13
Maximale aantal te behandelen patiënten	34 (24/12*17)	34	34
<b>Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor idebenon in aanmerking komt</b>	<b>13-34</b>	<b>13-34</b>	<b>13-34</b>

## 2.2 Substitutie

Er is op dit moment nog geen andere behandeling voorhanden voor deze patiëntenpopulatie. Patiënten met deze aandoening worden daarom op dit moment behandeld met best ondersteunende zorg. In deze budgetimpact analyse wordt geen substitutie toegepast.

## 2.3 Kosten per patiënt per jaar

De apotheekinkoopprijs van idebenon is €5.500 per verpakking. Dit geldt voor een verpakking met 180 tabletten van 150 mg. Een verpakking is voor 30 dagen want de dosering is 3 keer daags 2 tabletten. De kosten van idebenon zijn dan €66.963 per patiënt per jaar (€5.500 \*365,25/30).

## 2.4 Aannames

Het merendeel van de gegevens zijn gebaseerd op een consensus document van Nederlandse LHON experts dat is toegevoegd aan het dossier. Volgens de fabrikant is deze nationale consensus in lijn met de internationale consensus. Deze laatste zal in de loop van 2017 gepubliceerd worden.

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- op dit moment bestaat er een financiële regeling waardoor de behandeling met idebenon door de fabrikant vergoed wordt. In deze budget impact analyse wordt ervan uitgegaan dat wanneer idebenon in het GVS wordt opgenomen, de eventuele voortgezette behandeling van reeds gestarte patiënten ten laste komt van de basisverzekering. Dientengevolge wordt er in het jaar 2018 gerekend met zowel een incidentie groep patiënten, als een groep patiënten waarbij de behandeling in het jaar ervoor al gestart is.
- de aantallen patiënten zijn gebaseerd op incidentiecijfers ipv prevalentiecijfers omdat dit geneesmiddel vooral in de eerste (reversibele) fase van de aandoening wordt toegediend.

- er wordt uitgegaan van een incidentie variërend van 10 tot 17 patiënten per jaar
- er wordt uitgegaan van een gemiddelde behandelduur variërend van 15 tot 24 maanden.
- aangezien er geen alternatieve behandeling mogelijk is voor deze patiënten, zal uitgegaan worden van een marktpenetratie van 100% en vindt er geen substitutie plaats.

De beroepsgroep heeft nog de volgende aanvullende informatie gegeven naar aanleiding van de ervaring met het compassionate use programma. De behandeling is in Nederland 15 maanden met een toets-moment bij 12 maanden.

-Bij geen visus-verbetering wordt al gestopt bij 12 maanden.

-Bij visus-verbetering maar geen verdere stijging tussen 12 en 15 maanden wordt gestopt na 15 maanden.

-Bij verdere visus verbetering tussen 12 en 15 maanden, wordt doorbehandeld tot geen verder herstel meer optreedt (=plateaufase) en dan wordt gestopt.

-Bij visusdaling binnen de eerste maanden na stoppen van idebenon zal worden herstart en na bereiken van plateau zal een jaar worden doorbehandeld.

Dit laatste scenario is volgens de behandelaren niet voorgekomen. Internationaal wordt overigens bij visus stijging standaard nog een jaar doorbehandeld na bereiken van de plateaufase waardoor het risico op terugval geminimaliseerd wordt. Dus dan kan de behandelduur inderdaad oplopen tot 24 maanden zoals geschat in het maximale scenario. In de toekomst willen het NOG en de werkgroep Neuro-ophthalmologie van het NOG zich zoveel mogelijk conformeren aan deze internationale richtlijn. Deze gegevens bevestigen onze aangenomen behandelduur tussen de 15 en 24 maanden.



### 3 Budget impact analyse

In Tabel 3 staat een overzicht van de totale budget impact wanneer idebenon aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie Leber's erfelijke optische neuropathie (LHON).

In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

**Tabel 3: Raming van de totale kosten van de toevoeging van idebenon aan het behandelarsenaal voor Leber's erfelijke optische neuropathie (LHON)**

				Besparingen door substitutie best ondersteunende zorg	
Jaar	Markt-penetratie	Aantal patiënten	Totale kosten/jaar idebenon	Totale geneesmiddelkosten/jaar best ondersteunende zorg	Totale kosten/jaar inclusief substitutie (€)
2018	100%	13	€870.000	0	€870.000
		34	€2.300.000	0	€2.300.000
2019	100%	13	€870.000	0	€870.000
		34	€2.300.000	0	€2.300.000
2020	100%	13	€870.000	0	€870.000
		34	€2.300.000	0	€2.300.000





## 4 Conclusie

Rekening houdend met de aannames over de aantallen patiënten, de gemiddelde behandelduur, de marktpenetratie en de therapeutische waarde zal opname op lijst 1B van het GVS van idebenon (Raxone®) bij Leber's erfelijke optische neuropathie (LHON) gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget tussen de €870.000 en €2,3 miljoen. Hierbij bestaat onzekerheid over het potentiële aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met idebenon en de gemiddelde behandelduur.



## 5 Referenties

1. Newman NJ. Treatment of hereditary optic neuropathies. *Nat Rev Neurol* 2012;8:545-56.
2. Spruijt L, Kolbach DN, de Coo RF, et al. Influence of mutation type on clinical expression of Leber hereditary optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 2006;141:676-82.
3. Man P, Griffiths PG, Brown DT, et al. The epidemiology of Leber hereditary optic neuropathy in the North East of England. *Am J Hum Genet* 2003;72:333-9.
4. Huoponen K. Leber hereditary optic neuropathy: clinical and molecular genetic findings. *Neurogenetics* 2001;3:119-25.
5. Mascialino B, Leinonen M, Meier T. Meta-analysis of the prevalence of Leber hereditary optic neuropathy mtDNA mutations in Europe. *Eur J Ophthalmol* 2012;22:461-5.
6. Nederlands Oogheekundig Gezelschap (NOG), Everdingen van J., Pott JW., Bauer N. Consensus 'Management van visusdaling door LHON met Raxone®' 2016.