

Raxone® (idebenon)
w leczeniu dziedzicznej neuropatii
wzrokowej Lebera (LHON) - analiza
ekonomiczna

Institut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, listopad 2016



SPIS TREŚCI

Spis Treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy.....	4
Indeks skrótów.....	5
Streszczenie	6
1. Analiza ekonomiczna	8
1.1. Metodyka	8
1.1.1. Cel analizy.....	8
1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego	8
1.1.2.1. Populacja	8
1.1.2.2. Interwencja.....	8
1.1.2.3. Komparator	8
1.1.2.4. Wyniki zdrowotne	9
1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej.....	9
1.1.4. Perspektywa	9
1.1.5. Horyzont czasowy.....	9
1.1.6. Dyskontowanie	10
1.1.7. Technika analityczna	10
1.1.7.1. Wybór techniki analitycznej	10
1.1.7.2. Analiza wrażliwości.....	10
1.1.7.3. Walidacja wewnętrzna modelu	11
1.1.7.4. Walidacja konwergencji.....	11
1.1.7.5. Walidacja zewnętrzna	11
1.2. Model decyzyjny.....	11
1.2.1. Opis modelu.....	11
1.2.2. Główne założenia modelu.....	13
1.3. Parametry modelu.....	14
1.3.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu	14
1.3.2. Dane dotyczące skuteczności klinicznej	15
1.3.2.1. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami nieterminalnymi	15
1.3.2.2. Prawdopodobieństwa przejść do stanu zgon	18
1.3.2.3. Odpowiedź na leczenie	19
1.3.3. Dane dotyczące kosztów.....	20
1.3.3.1. Koszt produktu leczniczego Raxone® (wnioskowana technologia medyczna)	21
1.3.3.2. Koszty podania leków	21
1.3.3.3. Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w ramach programu lekowego	22
1.3.3.4. Koszty diagnostyki i monitorowania chorych: obserwacja	24
1.3.3.5. Koszty rehabilitacji oraz pomocy optycznych dla osób słabowidzących.....	25
Koszty rehabilitacji	25
Koszty pomocy optycznych dla osób słabo widzących.....	26
1.3.3.6. Koszty leczenia pacjentów z osłabieniem ostrości bądź utratą wzroku nie związane bezpośrednio z leczeniem LHON.....	27
Koszty leczenia depresji	27
Koszty związane z wymianą stawu biodrowego po jego złamaniu	28
1.3.3.7. Koszty z perspektywy społecznej.....	30
1.3.4. Użyteczności	31

1.4.	Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość	35
1.5.	Zestawienie parametrów wejściowych modelu	36
1.6.	Zestawienie kosztów i konsekwencji	39
1.7.	Wyniki analizy koszty-użyteczność	39
1.7.1.	<i>Analiza podstawowa</i>	39
1.7.2.	<i>Deterministyczna analiza wrażliwości</i>	40
1.7.3.	<i>Wariant dodatkowy: uwzględnienie perspektywy społecznej</i>	44
1.7.4.	<i>Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)</i>	44
1.8.	Przegląd analiz ekonomicznych	48
1.9.	Ograniczenia analizy	48
1.10.	Dyskusja i wnioski	49
2.	Załączniki	51
2.1.	Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych	51
2.1.1.	<i>Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych</i>	53
2.1.	Strategie wyszukiwania użyteczności	54
2.1.1.	<i>Diagramy wyszukiwania użyteczności</i>	55
2.1.2.	<i>Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu</i>	58
3.	Piśmiennictwo	71
4.	Spis tabel	73
5.	Spis Wykresów i diagramów	75

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Zakres prac
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Eksperti kliniczni uczestniczący w spotkaniu Advisory Board

Imię i nazwisko	Miejsce pracy/Stano­wisko
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Data zakończenia analizy: listopad 2016 r.

Aktualizacja analizy: czerwiec 2017 r., obejmuje uwzględnienie zmian w projektowanym programie lekowym

© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Plk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy: EWOPHARMA AG

INDEKS SKRÓTÓW

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BSE	Oko lepiej widzące (ang. <i>Best seeing eye</i> , BSE)
CF	Liczenie palców (ang. <i>Counting Fingers</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRR	klinicznie istotna poprawa (ang. <i>Clinically Relevant Recovery</i>)
CUA	Analiza koszty-użyteczność (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
ETDRS	<i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HM	Ruch ręki (ang. <i>Hand Motion</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ang. <i>cost-utility ratio</i>)
LHON	Dziedziczna neuropatia wzrokowa Lebera (ang. <i>Leber's hereditary optic neuropathy</i>)
LOCF	Metoda ekstrapolacji ostatniej obserwacji (ang. <i>Last observation carried forward</i>)
LP	Poczucie światła (ang. <i>Light Perception</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OCT	Optyczna Tomografia Koherentna (ang. <i>Optical coherence tomography</i>)
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i>)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Year</i>)
RSS	Instrument Dzielenia Ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
WSE	Oko gorzej widzące (ang. <i>Worst seeing eye</i> , BSE)
WTP	Gotowość do płacenia (ang. <i>Willingness to pay</i>)
VEP	Wzrokowe potencjały wywołane (ang. <i>visual evoked potential</i>)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Raxone® (idebenon) w ramach programu lekowego, w leczeniu dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON, ang. *Leber's hereditary optic neuropathy*), u młodzieży (≥ 12 r. ż.) i dorosłych z dziedziczną neuropatią wzrokową Lebera.

Metodyka i założenia

Populację docelową stanowią młodzież (≥ 12 r. ż.) i dorośli z dziedziczną neuropatią wzrokową Lebera (LHON) zgodnie z populacją określoną w Charakterystyce Produktu Leczniczego Raxone® [9].

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę koszty – użyteczność (CUA, ang. Cost-Utility Analysis), w której porównano dwa postępowania terapeutyczne:

- Idebenon podawany w ramach programu lekowego (interwencja),
- Brak leczenia aktywnego LHON (komparator, zgodnie z obecną polską praktyką kliniczną).

W celu oceny opłacalności leczenia dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON) idebenonem skonstruowano model decyzyjny Markowa z wykorzystaniem programu MS Excel 2013, w którym uwzględniono najistotniejsze, z punktu widzenia klinicznego i ekonomicznego, stany zdrowotne, w których mogą znaleźć się pacjenci. W modelu rozważono dożywotni horyzont czasowy i długość cyklu modelu wynoszącą 3 miesiące wyznaczoną w oparciu o częstotliwość wizyt kontrolnych pacjentów w projektowanym programie lekowym Leczenie dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON) (ICD-10 H 47.22) [29], a także zgodnie z częstotliwością zbierania danych w badaniach RHODOS [22] i EAP [25]. Zastosowano korektę połowy cyklu, zakładając że pacjent wchodzi i opuszcza poszczególne stany zdrowotne średnio w połowie każdego cyklu.

Stany zdrowotne zostały wyodrębnione w zależności od poziomu ostrości wzroku mierzonego z użyciem tablic ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) w oku lepiej widzącym (ang. *best seeing eye*, BSE). Ostrość wzroku określono w oparciu o skalę logarytmiczną, zgodnie z którą wyraża się ona w jednostkach logMAR równych logarytmowi przy podstawie 10 z 1/5 wielkości kątowej najmniejszego rozpoznawalnego optotypu.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz z perspektywy społecznej. W analizie przyjęto, że produkt Raxone® będzie dostępny w ramach programu lekowego „Leczenie dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON) (ICD-10 H 47.22) [29], w ramach którego koszty leczenia ponoszone są przez płatnika publicznego i nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców, co pozwoliło zrezygnować z perspektywy wspólnej (płatnik publiczny i pacjent). Ponieważ upośledzenie widzenia związane z LHON powoduje długotrwałą niezdolność chorego do pracy, skutkującą znacznym obciążeniem ekonomicznym społeczeństwa nie związanym wyłącznie z kosztami ponoszonymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia, oprócz podstawowej perspektywy płatnika publicznego rozpatrywano również perspektywę społeczną.

W modelu uwzględniono następujące rodzaje kosztów:

- koszty produktu leczniczego Raxone®,
- koszty podania substancji,
- koszty diagnostyki i monitorowania,
- koszty rehabilitacji oraz pomocy optycznych,
- koszty medyczne związane z utratą wzroku, nie związane bezpośrednio z LHON,
- koszty utraconej produktywności i utraconych zarobków pomniejszych o renty (tylko w perspektywie społecznej).

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę wrażliwości, oceniającą niepewność oszacowań parametrów modelu związanych z kosztami, metodyką i założeniami oraz ich wpływ na wyniki i wnioski analizy.

Wyniki analizy

W dożywotnim horyzoncie czasowym terapia idebenonem wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w latach życia skorygowanych o jakość, w porównaniu do obecnie stosowanej praktyki, tj. braku leczenia LHON (różnica interwencja vs komparator wynosi 1,84 QALY).



Wnioski końcowe

Raxone® (idebenon) jest jedynym preparatem zarejestrowanym w leczeniu zaburzeń widzenia u młodzieży i dorosłych z dziedziczną neuropatią nerwu wzrokowego Lebera. Wyniki uzyskane w badaniach klinicznych wskazują na możliwą korzyść wynikającą z leczenia idebenonem w odniesieniu do poprawy w ostrości wzroku u chorych na LHON. Stosowanie idebenonu zwiększa szansę na zachowanie funkcji widzenia chorych z LHON w porównaniu do naturalnego przebiegu choroby.

Upośledzenie widzenia związane z LHON

powoduje długotrwałą niezdolność chorego do pracy, skutkującą znacznym obciążeniem ekonomicznym społeczeństwa nie związanym wyłącznie z kosztami ponoszonymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

1. ANALIZA EKONOMICZNA

1.1. Metodyka

1.1.1. Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji produktu Raxone® (idebenon) w ramach programu lekowego, w leczeniu dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON, ang. *Leber's hereditary optic neuropathy*).

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy EWOPHARMA AG.

1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

1.1.2.1. Populacja

Populację docelową stanowią pacjenci w wieku ≥ 12 . roku życia, ze zdiagnozowaną dziedziczną neuropatią wzrokową Lebera (LHON).

Wybrana populacja została zdefiniowana na podstawie kryteriów włączenia pacjentów do projektowanego programu lekowego „*Leczenie dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON) (ICD-10 H 47.22)*” [29] i jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazanie do stosowania leku Raxone® [9].

1.1.2.2. Interwencja

Produkt leczniczy Raxone® zawierający substancję czynną idebenon, podawany pacjentom doustnie, w formie tabletek (150 mg, rekomendowana dawka dzienna substancji wynosi 900 mg, 3 podania po 300 mg).

1.1.2.3. Komparator

Wyboru komparatora dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [31] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (dawniej Agencję Oceny Technologii Medycznych) wytyczne HTA [2].

Zgodnie z Wytycznymi HTA [2] komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenie w sprawie wymagań minimalnych [31]) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania, z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

Obecnie nie istnieje technologia medyczna, która byłaby stosowana w leczeniu LHON (zgodnie z opinią polskich ekspertów klinicznych przeprowadzane są próby kliniczne, w których pacjenci otrzymują potencjalne leczenie przyczynowe, tj. terapię genową, jednakże interwencja ta jest dopiero w fazie eksperymentalnej [36]). Zatem koszty i efekty zdrowotne związane z terapią idebenonem w analizie ekonomicznej zostały porównane do kosztów i efektów zdrowotnych ścieżki terapeutycznej z brakiem leczenia pacjentów.

1.1.2.4. Wyniki zdrowotne

Miarę efektów zdrowotnych w analizie koszty-użyteczność stanowią lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Year*, QALY), obliczone w oparciu o prawdopodobieństwo wystąpienia uwzględnionych w modelu decyzyjnym zdarzeń klinicznych oraz o miary użyteczności poszczególnych stanów zdrowotnych w LHON.

Wynikiem analizy jest inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR, ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) wyrażający koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość (QALY) przy zastosowaniu interwencji w porównaniu z komparatorem w horyzoncie analizy, w przeliczeniu na jednego pacjenta.

1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wcześniej wykonanej analizy efektywności klinicznej, przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [26].

1.1.4. Perspektywa

Zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [31] analizę ekonomiczną należy przeprowadzić w dwóch wariantach:

- Z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ),
- Z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Z uwagi na zakładany sposób finansowania wnioskowanej technologii analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Produkt Raxone® będzie dostępny w ramach programu lekowego „Leczenie dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON) (ICD-10 H 47.22) [6], w ramach którego koszty leczenia ponoszone są przez płatnika publicznego i nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców (pacjent nie ponosi kosztów zakupu substancji czynnej, jej podania oraz diagnostyki i monitorowania w programie lekowym) dlatego perspektywa wspólna płatników nie została uwzględniona.

Ponieważ upośledzenie widzenia związane z LHON powoduje długotrwałą niezdolność chorego do pracy, skutkującą znacznym obciążeniem ekonomicznym społeczeństwa nie związanym wyłącznie z kosztami ponoszonymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia, oprócz podstawowej perspektywy płatnika publicznego rozpatrywano również perspektywę społeczną.

1.1.5. Horyzont czasowy

Przyjmuje się, że horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien obejmować całość potencjalnych kosztów i wyników zdrowotnych związanych ze stosowaniem interwencji i komparatora [2].

Ponieważ dziedziczna neuropatia wzrokowa Lebera jest chorobą przewlekłą, która zwykle trwale upośledza widzenie pacjenta, przyjęto dożywotni horyzont czasowy (koszty i efekty zdrowotne kalkulowane zostają do ukończenia 100 roku życia). Do upośledzenia widzenia i/lub ślepoty dochodzi w krótkim czasie od wystąpienia pierwszych objawów choroby; utrzymują się one przez całe życie.

1.1.6. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych [2]. W ramach analizy wrażliwości rozważono dyskontowanie na poziomie [2]:

- 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych;
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów;
- 5% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów.

Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [31] oraz z Wytycznymi HTA [2].

1.1.7. Technika analityczna

1.1.7.1. Wybór techniki analitycznej

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono

- 1) Analizę koszty-konsekwencje, będącą zestawieniem kosztów i wyników zdrowotnych bez końcowej kalkulacji kosztu inkrementalnego,
- 2) Analizę koszty-użyteczność (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*, dla porównania idebenon vs brak leczenia), wykorzystującą technikę modelowania, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR, który obliczono wg następującej formuły:

$$ICUR = \frac{\text{koszt}_{INTERWENCA} - \text{koszt}_{KOMPARATOR}}{\text{efekt}_{INTERWENCA} - \text{efekt}_{KOMPARATOR}}$$

Poprawa ostrości widzenia oraz zapobieganie wystąpieniu ślepoty ma wpływ na polepszenie jakości życia. Miarą efektów zdrowotnych w analizie ekonomicznej jest QALY, obliczane jako iloczyn lat życia oraz wartości użyteczności stanu zdrowia, która szacuje wartość jakości życia w określonym stanie zdrowia. Wprowadzie w badaniu RHODOS [22] nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramieniem idebenonu a ramieniem z brakiem leczenia aktywnego LHON, co skłaniałoby do przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów, jednakże horyzont czasowy badania wynosi jedynie 6 miesięcy, a zatem jest istotnie krótszy niż czas leczenia w programie lekowym i posługiwanie się badaniem RHODOS [22] jako jedynym źródłem danych o efektywności klinicznej rozpatrywanej interwencji nie byłoby wiarygodne. Modelowanie przeprowadzone w bieżącej analizie wymagało wykorzystania dostępnych danych długookresowych, dlatego też prawdopodobieństwa pogorszenia, polepszenia lub stabilizacji ostrości wzroku wyznaczono korzystając również z danych pochodzących z badania Expanded Access Program (EAP) [25], a opłacalność leczenia LHON idebenonem oceniano w ramach analizy koszty-użyteczność, będącej preferowanym typem analizy ekonomicznej zgodnie z Minimalnymi wymaganiami [31].

1.1.7.2. Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę wrażliwości (deterministyczną jednokierunkową i wielokierunkową oraz probabilistyczną, ang. *Probabilistic Sensitivity Analysis*, PSA), oceniającą niepewność oszacowań parametrów modelu związanych z kosztami, efektami zdrowotnymi, użytecznościami oraz metodyką i założeniami oraz ich wpływ na wyniki i wnioski analizy.

1.1.7.3. Walidacja wewnętrzna modelu

Przeprowadzenie walidacji wewnętrznej modelu służy uniknięciu błędów w strukturze modelu oraz błędów w obliczeniach przeprowadzanych przez model.

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu.

1.1.7.4. Walidacja konwergencji

Przeprowadzenie walidacji konwergencji ma na celu zestawienie wyników modelowania z wynikami innych analiz ekonomicznych oraz dyskusję ewentualnych podobieństw lub różnic w metodykach modelowania.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem idebenonu w analizowanym wskazaniu (szczegóły patrz rozdział 2.1). W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono analiz ekonomicznych spełniających powyższe kryterium.

1.1.7.5. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna modelu odnosi się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi. Z powodu braku adekwatnych publikacji medycznych przeprowadzenie walidacji zewnętrznej nie było możliwe. Z badań włączonych do analizy efektywności klinicznej [26] model bezpośrednio korzysta z danych z poziomu pacjentów z prób klinicznych RHODOS [22], RHODOS-OFU[21], EAP [25] oraz CRS [8], zaś pozostałe badania włączone do analizy klinicznej ze względu na sposób raportowania wyników nie mogą służyć za podstawę porównań w dłuższym okresie czasu.

1.2. Model decyzyjny

1.2.1. Opis modelu

W celu oceny opłacalności leczenia dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON) idebenonem skonstruowano model decyzyjny Markowa z wykorzystaniem programu MS Excel 2013, w którym uwzględniono najistotniejsze, z punktu widzenia klinicznego i ekonomicznego, stany zdrowotne, w których mogą znaleźć się pacjenci. W modelu porównywano dwa postępowania terapeutyczne:

- Idebenon podawany w ramach programu lekowego (interwencja),
- Brak leczenia aktywnego LHON (komparator, zgodnie z obecną polską praktyką kliniczną).

Model Markowa uwzględnia stany zdrowia związane z modelowanym przebiegiem życia, określając rozkład pacjentów pomiędzy poszczególnymi stanami, w kolejnych wyodrębnionych przedziałach czasowych (zdefiniowanych długością cyklu modelu) i przyporządkowuje im koszty oraz efekty zdrowotne. W kolejnych cyklach pacjenci mogą pozostać w obecnym lub przejść do innych stanów zdrowia.

Stany zdrowotne zostały wyodrębnione w zależności od poziomu ostrości wzroku mierzonego z użyciem tablic ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) w oku lepiej widzącym (ang. *best seeing eye*, BSE). Ostrość wzroku określono w oparciu o skalę logarytmiczną, zgodnie z którą wyraża się ona w jednostkach logMAR równych logarytmowi przy podstawie 10 z 1/5 wielkości kątowej najmniejszego rozpoznawalnego optotypu.

Długość cyklu modelu wynosi 3 miesiące i została wyznaczona w oparciu o częstotliwość wizyt kontrolnych pacjentów w projektowanym programie lekowym Leczenie dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON) (ICD-10 H 47.22) [29], a także zgodnie z częstotliwością zbierania danych w badaniach RHODOS [22] i EAP [25].

Zastosowano korektę połowy cyklu, zakładając że pacjent wchodzi i opuszcza poszczególne stany zdrowotne średnio w połowie każdego cyklu.

W modelu zostały wyróżnione następujące stany zdrowotne:

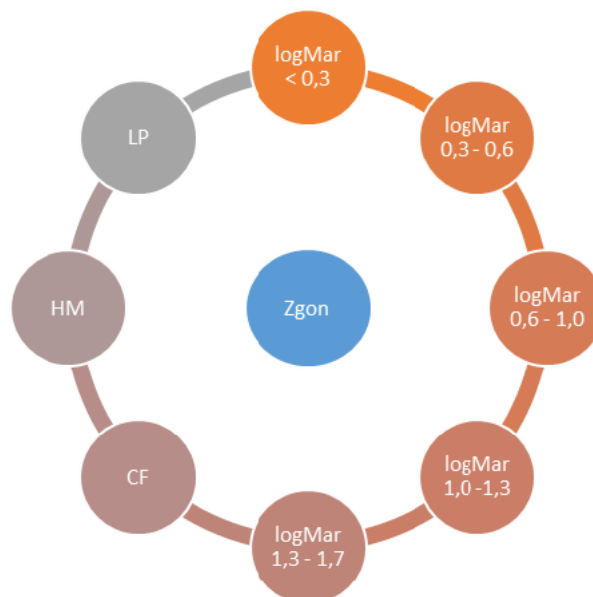
- $\log\text{MAR} < 0,3$;
- $\log\text{MAR} \geq 0,3$ i $< 0,6$;
- $\log\text{MAR} \geq 0,6$ i $< 1,0$ (słabowzroczność umiarkowana);
- $\log\text{MAR} \geq 1,0$ i $< 1,3$ (słabowzroczność znaczna);
- $\log\text{MAR} \geq 1,3$ i $< 1,7$ (słabowzroczność głęboka; ślepotą umiarkowaną);
- Liczenie palców (*Counting Fingers*, [CF]);
- Ruch ręki (*Hand Motion*, [HM]);
- Poczucie światła (*Light Perception*, [LP]);
- Zgon.

Stany $\log\text{MAR} < 0,3$, $\log\text{MAR} \geq 0,3$ i $< 0,6$, $\log\text{MAR} \geq 0,6$ i $< 1,0$, $\log\text{MAR} \geq 1,0$ i $< 1,3$, $\log\text{MAR} \geq 1,3$ i $< 1,7$, liczenie palców, ruch ręki, poczucie światła są stanami początkowymi. Ryzyko znalezienia się pacjentów w którymś z wymienionych stanów w momencie wejścia do modelu zostało określone zgodnie z charakterystyką wejściową pacjentów z badań RHODOS [22] i EAP [25], wyznaczającą rozkład pacjentów w zależności od ostrości wzroku. Zgon jest stanem terminalnym (pochłaniającym).

W badaniu RHODOS [22] stanom zdrowotnym *liczenie palców*, *ruch ręki*, *poczucie światła* przyporządkowano wartości $\log\text{MAR}$ odpowiednio 2,0, 2,3 oraz 2,6.

Struktura modelu Markowa wykorzystanego w analizie ekonomicznej została zaprezentowana na rysunku poniżej.

Rysunek 1. Struktura modelu Markowa



Z każdego ze stanów położonych na pierścieniu zewnętrznym pacjent może przejść do pozostałych stanów lub pozostać w stanie bieżącym. Dodatkowo w przypadku śmierci, pacjent przechodzi do stanu *Zgon* i pozostaje w nim do końca horyzontu czasowego modelu (stan terminalny, pochłaniający). W tabeli poniżej zestawiono możliwe przejścia pomiędzy stanami modelu.

Tabela 1. Zestawienie przejść pomiędzy stanami modelu

Stan wejściowy	Stan wyjściowy
logMAR <0,3	logMAR <0,3;
LogMAR ≥0,3 i <0,6	LogMAR ≥0,3 i <0,6;
LogMAR ≥0,6 i <1,0	LogMAR ≥0,6 i <1,0;
LogMAR ≥1,0 i <1,3	LogMAR ≥1,0 i <1,3;
LogMAR ≥1,3 i <1,7	LogMAR ≥1,3 i <1,7;
Liczenie palców [CF]	Liczenie palców [CF];
Ruch ręki [HM]	Ruch ręki [HM];
Poczucie światła [LP]	Poczucie światła [LP];
Zgon	Zgon

Technika modelowania została wykorzystana w celu zintegrowania danych pochodzących z różnych źródeł (wyniki międzynarodowych badań klinicznych oraz dane o zużytych zasobach i kosztach jednostkowych odpowiadających praktyce klinicznej w Polsce i polskim warunkom ekonomicznym), co pozwoliło na uzyskanie wyników w postaci kosztu zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość dla interwencji i komparatora. Wykorzystanie międzynarodowych danych klinicznych było możliwe, ponieważ w przeciwieństwie do danych ekonomicznych, wyniki badań klinicznych w przypadku większości chorób nie są uważane za specyficzne dla danego kraju.

1.2.2. Główne założenia modelu

Poniżej przedstawiono podstawowe założenia modelu:

- Ryzyka znalezienia się w poszczególnych niepochlaniających stanach modelu wyznaczone zostały w oparciu o dane kliniczne prezentujące prawdopodobieństwo polepszenia, pogorszenia lub stabilizacji ostrości wzroku, na podstawie wyników badań RHODOS oraz EAP [13],
- Powyższe prawdopodobieństwa wyznaczono na podstawie wartości logMAR w oku lepiej widzącym, decydującej o faktycznym stopniu upośledzenia widzenia,
- Ryzyko znalezienia się w stanie terminalnym *Zgon* jest równe prawdopodobieństwu zgonu w populacji ogólnej, zgodnie z danymi GUS [15],
- W modelu uwzględniono dodatkową (zwiększoną) śmiertelność związaną z ograniczeniem ostrości wzroku (oraz jego utratą),
- Średni czas rozpoczęcia leczenia przez pacjentów wynosi 34 lata i jest on zgodny ze średnim wiekiem próby włączonej do badania RHODOS [22],
- Początkowy rozkład pacjentów pomiędzy stanami modelu został przyjęty zgodnie z danymi z badań RHODOS oraz EAP [13],
- Długość cyklu modelu wynosi 3 miesiące, przy przyjęciu dożywotniego horyzontu czasowego,
- W obliczeniach uwzględniono standardowo stosowane w warunkach polskich wysokości stóp dyskontowych (zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [2]),
- Liczba lat życia skorygowanych o jakość została oszacowana na podstawie publikacji prezentującej wartości użyteczności stanu zdrowia w zależności od ostrości wzroku (*Brown 1999* [6]),

- Uwzględniono koszty medyczne bezpośrednie (produkt Raxone, podanie leku, diagnostyka i monitorowanie, rehabilitacja, koszty obecnej praktyki klinicznej z brakiem interwencji aktywnej) oraz pośrednie (leczenie depresji oraz złamań),
- Oprócz podstawowej perspektywy płatnika publicznego rozpatrywano również perspektywę społeczną, z uwagi na fakt, iż upośledzenie widzenia związane z LHON powoduje długotrwałą niezdolność chorego do pracy, skutkującą znacznym obciążeniem ekonomicznym społeczeństwa nie związanym wyłącznie z kosztami ponoszonymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia,
- Ze względu na bardzo korzystny profil bezpieczeństwa produktu Raxone® [22,25,9] w modelu nie uwzględniono działań niepożądanych związanych z leczeniem (brak ciężkich działań niepożądanych związanych z terapią idebenonem),



1.3. Parametry modelu

1.3.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu

Charakterystyka wyjściowa pacjentów została przyjęta w modelu zgodnie z charakterystyką populacji rozpoczynającej leczenie w badaniu RHODOS [22], a także populacji zawierającej pacjentów zarówno z badania RHODOS [22] jak i EAP [25]. W analizie ekonomicznej wykorzystano następujące parametry:

- Średni wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia [RHODOS],
- Odsetek mężczyzn w populacji leczonej [RHODOS],
- Rozkład pacjentów ze względu na zróżnicowany stopień upośledzenia ostrości wzroku (w oparciu o który wyznaczono odsetki pacjentów w poszczególnych stanach modelu w momencie rozpoczęcia terapii) [w analizie podstawowej dane łączne RHODOS+EAP].

Parametry charakterystyki wyjściowej pacjentów w modelu zaprezentowano w poniższych tabelach.

Tabela 2. Charakterystyka pacjentów z badania RHODOS [22]

Parametr	Średnia (SD)
Wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia terapii	33,8 (14,8)
Odsetek mężczyzn	86,6%

Tabela 3. Liczebność pacjentów w poszczególnych stanach modelu w badaniach RHODOS oraz EAP [13] w momencie rozpoczęcia leczenia

Stan modelu	RHODOS [13]		EAP [13]		RHODOS+EAP [13]	
	Liczba pacjentów	Odsetek pacjentów	Liczba pacjentów	Odsetek pacjentów	Liczba pacjentów	Odsetek pacjentów
██████████	█	████	█	████	█	████
██████████	█	████	█	████	█	████
██████████	█	████	█	████	█	████
██████████	█	████	█	████	█	████
██████████	█	████	█	████	█	████
█	█	████	█	████	█	████
█	█	████	█	████	█	████
█	█	████	█	████	█	████
████	█	████	█	████	█	████

1.3.2. Dane dotyczące skuteczności klinicznej

1.3.2.1. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami nieterminalnymi

Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami nieterminalnymi wyznaczono w oparciu o dane pochodzące bezpośrednio z rejestrów badań klinicznych RHODOS oraz EAP [13]:

- Dla ramienia idebenonu wykorzystano połączone dane z badań RHODOS oraz EAP [13]; w innych dostępnych próbach klinicznych nie raportowano danych w okresach trzymiesięcznych, spójnych z długością cykli w modelu (RHODOS-OFU [21], jednorazowa obserwacja po 132 tygodniach od rozpoczęcia leczenia) lub dane nie były zbierane systematycznie, a także brak jest informacji pokazujących długość leczenia idebenonem (CRS [8]).

Z uwagi na krótki horyzont czasowy randomizowanego badania RHODOS [22] wynoszący 6 miesięcy, w celu poprawnego oszacowania efektów zdrowotnych związanych z terapią idebenonem, w analizie ekonomicznej konieczne było oparcie się na wynikach retrospektywnej próby klinicznej EAP [25], z 3-letnim okresem obserwacji pacjentów leczonych idebenonem.

Prawdopodobieństwa przejść dla pierwszego i drugiego cyklu modelu (miesiące 1-3 oraz 4-6) oszacowano na podstawie połączonych danych z badań RHODOS i EAP [13], natomiast w kolejnych cyklach, aż do upływu 36 miesięcy od rozpoczęcia leczenia, wyłącznie na podstawie danych z badania EAP [13]. Przyjęto, że po 36 miesiącach wartości logMAR pacjentów pozostają na stałym poziomie (brak zmian).

- Dla ramienia braku leczenia przyjęto dane z badania RHODOS [13], RHODOS-OFU [13] oraz CRS [8]; do próby klinicznej EAP nie włączono pacjentów pozostających bez leczenia aktywnego.

Prawdopodobieństwa przejść dla pierwszego i drugiego cyklu modelu (miesiące 1-3 oraz 4-6) oszacowano na podstawie połączonych danych z badań RHODOS [13], RHODOS-OFU [13] oraz CRS [8], a dla cyklu trzeciego (miesiące 7-9) w oparciu o dane z RHODOS-OFU [13] oraz CRS [8], natomiast w okresach późniejszych korzystając wyłącznie z badania CRS [8]. Przyjęto, że po 36 miesiącach wartości logMAR pacjentów pozostają na stałym poziomie (brak zmian).

W przypadku ramienia z brakiem leczenia niezbędne było uwzględnienie danych dla okresu późniejszego niż horyzont badania RHODOS [22] (powyżej 6 miesiąca), aby odzwierciedlały one dalsze pogorszenie

ostrości wzroku bądź możliwość wystąpienia spontanicznej poprawy. W tym celu należało dokonać dostosowania danych z badań RHODOS-OFU [13] oraz CRS [8], w których obserwacja pacjentów wykonywana była w zmiennych okresach czasowych, podczas gdy w próbie klinicznej RHODOS [22] ostrość wzroku oceniana była co 3 miesiące.

W badaniu RHODOS-OFU [21], z 29 pacjentów randomizowanych do grupy placebo w RHODOS [22], wizytę kontrolną w okresie obserwacji miało 19 pacjentów (*follow-up* od 15,6 miesiący do 26,9 miesiący od wizyty początkowej w badaniu RHODOS [22]). Ze względu na niewielką liczbę pacjentów, założono, że ostrość wzroku raportowana podczas wizyty kontrolnej w badaniu RHODOS-OFU [21] była taka sama jak w 9 miesiącu od rozpoczęcia leczenia w badaniu RHODOS [22]. Dlatego włączenie do modelu danych z badania RHODOS-OFU [13] poskutkowało dodaniem tej grupy pacjentów do danych, na podstawie których wyznaczone zostają prawdopodobieństwa przejścia w trzecim cyklu modelu (miesiące 6-9).

Dla badania CRS [8], dopasowanie częstotliwości wizyt obserwacyjnych przeprowadzono w następujący sposób: wizyta w okresie od 1,5 miesiąca do 4,5 miesiąca = *follow-up* 3 miesiące, wizyta w okresie od 4,5 miesiąca do 7,5 miesiąca = *follow-up* 6 miesięcy itd.

Punkty czasowe 6 miesięcy oraz 36 miesięcy są zgodne z horyzontami czasowymi badań RHODOS [22] oraz EAP [25].

Otrzymane od Wnioskodawcy dane pochodzą bezpośrednio z badań klinicznych, w których liczba pacjentów leczonych (a zatem liczebność grupy, w której możliwa była obserwacja wartości logMAR) maleje wraz z upływem czasu. W związku z powyższym, aby zapewnić wystarczającą liczbę danych dla każdego z wyróżnionych w modelu stanów zdrowotnych w kolejnych cyklach, przyjęto metodę ekstrapolacji ostatniej obserwacji (ang. *last observation carried forward*, LOCF), do końca horyzontu czasowego danego badania:

- Dla ramienia idebenonu LOCF zastosowano do 6 miesiąca dla danych pochodzących z badania RHODOS [13] oraz do 36 miesiąca dla danych z badania EAP [13],
- Dla ramienia braku leczenia LOCF przyjęto do 9 miesiąca zgodnie z danymi z badania RHODOS [13] i RHODOS-OFU [13], oraz do 36 miesiąca dla danych z badania CRS [8].

Zastosowanie metody LOCF jest związane z przyjęciem założenia o charakterze konserwatywnym, zgodnie z którym w okresie po ostatniej obserwacji brak jest dodatkowego efektu leczenia.

W tabeli poniżej zaprezentowano liczby pacjentów przypadające na początek kolejnych cykli modelu, dla których były dostępne wartości logMAR w oku lepiej widzącym, a także liczby pacjento-obszacji wartości logMAR po uwzględnieniu metody LOCF.

Tabela 4. Liczebność populacji, z której zaczerpnięto dane kliniczne wykorzystane w modelu

Czas	Liczba pacjentów dane pierwotne		Liczba pacjentów z uwzględnieniem LOCF	
	Idebenon [RHODOS+EAP]	Brak leczenia [RHODOS/RHODOS-OFU+CRS]	Idebenon [RHODOS+EAP]	Brak leczenia [RHODOS]
Rozpoczęcie leczenia	██████	██████	██	██
3 miesiące	██████	██████	██	██
6 miesięcy	██████	██████	██	██
9 miesięcy	████	██████	█	██
12 miesięcy	████	██████	█	██
15 miesięcy	████	██████	█	██
18 miesięcy	████	██████	█	██

Czas	Liczba pacjentów dane pierwotne		Liczba pacjentów z uwzględnieniem LOCF	
	Idebenon [RHODOS+EAP]	Brak leczenia [RHODOS/RHODOS-OFU+CRS]	Idebenon [RHODOS+EAP]	Brak leczenia [RHODOS]
21 miesięcy	■	■	■	■
24 miesiące	■	■	■	■
27 miesięcy	■	■	■	■
30 miesięcy	■	■	■	■
33 miesiące	■	■	■	■
36 miesięcy	■	■	■	■

* na podstawie wyników badania klinicznego RHODOS-OFU [21] przyjęto, że ostrość wzroku dla okresu obserwacji w badaniu RHODOS-OFU jest taka sama jak w 9 miesiącu od rozpoczęcia obserwacji w badaniu RHODOS [13]

Ryzyka znalezienia się w poszczególnych niepochlaniających stanach modelu wyznaczone zostały w oparciu o dane kliniczne prezentujące prawdopodobieństwo polepszenia, pogorszenia lub stabilizacji ostrości wzroku w oku lepiej widzącym, wyrażonej za pomocą wartości logMAR. Polepszenie odpowiada spadkowi, pogorszenie wzrostowi, zaś stabilizacja oznacza brak zmian wartości logMAR.

Wnioskodawca dostarczył dane pochodzące z protokołów badań klinicznych, w rozbiciu na przedziały czasowe odpowiadające długości cyklu w modelu, zawierające informacje o liczbie pacjentów, których wartość logMAR pozostała bez zmian, polepszyła się bądź pogorszyła. Dla każdego z cykli modelu informacje te mogły zostać zapisane w postaci następującej macierzy:

Tabela 5. Macierz obrazująca przepływ pacjentów pomiędzy stanami modelu

Stan modelu wyjściowy	Stan modelu końcowy						CF	HM	LP
	LogMAR <0,3	LogMAR 0,3-0,6	logMAR 0,6-1,0	logMAR 1,0-1,3	logMAR 1,3-1,7				
LogMAR <0,3									
LogMAR 0,3-0,6									
logMAR 0,6-1,0									
logMAR 1,0-1,3									
logMAR 1,3-1,7									
CF (logMAR 2,0)									
HM (logMAR 2,3)									
LP (logMAR 2,6)									

Dysponując danymi o liczbie pacjentów przechodzących w cyklu z danego stanu logMAR_i do stanów końcowych, ryzyko przejść pomiędzy stanami *i* oraz *j* wyznaczono jako iloraz liczby pacjentów przechodzących ze stanu *i* do *j* w cyklu *k* oraz całkowitej liczby pacjentów w stanie *i* na początku cyklu *k*. Dane wejściowe wykorzystane w wariancie podstawowym modelu zostały przedstawione w Załącznikach 2.2 oraz 2.3.

W sytuacji, gdy nie istnieją dane pozwalające określić ryzyko przejścia pacjenta z danego stanu zdrowia do ośmiu pozostałych w danym cyklu, założono, że pacjent pozostaje w tym samym stanie.

1.3.2.2. Prawdopodobieństwa przejść do stanu zgon

Ryzyko znalezienia się w stanie terminalnym *Zgon* oszacowano na podstawie śmiertelności w populacji ogólnej, zgodnie z opublikowanymi przez GUS tablicami trwania życia (przyjęto dane dla 2014 roku) [15]. Prezentacja wartości wykorzystanych w modelu została przedstawiona w Załączniku 2.4. Prawdopodobieństwo zgonu zmienia się w czasie w zależności od wieku i płci pacjentów.

Ponieważ istnieją dowody naukowe wskazujące na zwiększoną śmiertelność związaną z ograniczeniem ostrości wzroku (lub/i jego utratą) [10,37,24,35], w analizie ekonomicznej uwzględniono powyższy efekt. Wykorzystano wyniki publikacji Crewe 2013 [10], ze względu na fakt, że w badaniu tym obserwowano populację w wieku produkcyjnym, 18-65 lat, co jest zbliżone z charakterystyką chorych na LHON. Grupę pacjentów ze ślepotą zdefiniowano jako spełniającą kryteria prawne ślepoty ($\log\text{MAR}>1$ w oku lepiej widzącym lub ograniczenie pola widzenia do przestrzeni zawartej w $<10^\circ$ w stosunku do fiksacji centralnej lub kombinacja dwóch wymienionych czynników skutkująca porównywalnym efektem niepełnosprawności) i zarejestrowaną w stanowym rejestrze niewidomych Australii Zachodniej. Włączenie do analizowanej grupy wszystkich pacjentów z $\log\text{MAR}>1$, niezależnie od przyczyny utraty wzroku pozwala uniknąć wypaczenia wyników, które mogłyby mieć miejsce w przypadku rozpatrywania populacji z jedną jednostką chorobową (na przykład włączenie jedynie pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki mogłoby skutkować zawyżeniem śmiertelności, związanym z występowaniem chorób współistniejących w cukrzycy, z kolei uwzględnienie wyłącznie pacjentów ze zwyrodnieniem plamki żółtej związanym z wiekiem zwiększyłoby śmiertelność ze względu na wysoki średni wiek badanej grupy itd.).

Zgodnie z wynikami badania Crewe 2013 [10] w kohorcie pacjentów ślepych współczynnik umieralności zależny od wieku przyjmuje wartość siedem razy wyższą niż w populacji ogólnej (12/1000 osobo-lat vs 1,8/1000 osobo-lat, różnica istotna statystycznie; $p<0.001$); okres obserwacji wyniósł 11 lat.

W oparciu o powyższe dane, korzystając ze standardowych wzorów pozwalających obliczyć ryzyka zdarzeń dla różnych okresów czasowych [30], oszacowano:

- 11 letnie prawdopodobieństwa zgonu w grupie pacjentów z $\log\text{MAR}>1$ oraz w populacji ogólnej,
- Kwartalne (zgodne z długością cyklu modelu) prawdopodobieństwa zgonu w obu grupach,
- Ryzyko względne zgonu grupa ze ślepotą vs populacja ogólna.

Tabela 6. Oszacowanie ryzyka względnego zgonu: grupa z $\log\text{MAR}>1$ vs populacja ogólna

Parametr	$\log\text{MAR}>1$	Populacja ogólna
11 letnie ryzyko wystąpienia zgonu	0,1320	0,0198
Kwartalne ryzyko wystąpienia zgonu	0,0032	0,0005
Ryzyko względne zgonu populacja $\log\text{MAR}>1$ vs populacja ogólna	7,07	

W oparciu o powyżej przedstawione dane w modelu dla wszystkich stanów zawierających pacjentów z wartością $\log\text{MAR}>1$ ryzyko zgonu wzrasta o 6,53 w stosunku do pozostałych stanów (w których uwzględniono wyłącznie prawdopodobieństwo śmierci jak w populacji ogólnej Polski). Efekt powyższy ma miejsce na obu ramionach modelu, co oznacza, że wzrost śmiertelności nie jest związany z leczeniem bądź brakiem leczenia idebenonem, lecz z poważnym upośledzeniem ostrości wzroku i może dotyczyć zarówno pacjentów leczonych produktem Raxone® jak i pozostających bez leczenia aktywnego.

Ponieważ idebenon redukuje stopień uszkodzenia wzroku, często zapobiegając ślepotie, należałoby oczekiwać, że leczenie produktem Raxone® jest związane ze zmniejszeniem ryzyka zgonu w porównaniu z brakiem leczenia aktywnego. Jednakże w ramach analizy efektywności klinicznej [26] nie zostały zidentyfikowane dane, które mogłyby potwierdzić takie założenie. W ramach analizy ekonomicznej w bazie *Medline* przez *PubMed*

przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie publikacji opisujących śmiertelność w LHON. Strategię wyszukiwania zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Dodatkowa strategia wyszukiwania publikacji opisujących śmiertelność w LHON w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 04.04.2016 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
3.	Search (#1 AND #2)	53
2.	Search (Leber's Hereditary Optic Neuropathy OR Leber Hereditary Optic Atrophy OR Leber Hereditary Optic Neuropathy OR Leber Optic Atrophy OR Optic Atrophy, Leber OR Leber Optic Atrophy and Dystonia OR Leber's Disease OR Disease, Leber's OR Diseases, Leber's OR Leber Disease OR Leber's Diseases OR Leber's Disease OR Leber's Hereditary Optic Neuropathy OR Leber's Optic Atrophy OR Leber's Optic Neuropathy OR Leber Optic Neuropathy OR Leber's Optic Neuropathy OR Neuropathy, Leber's Optic OR Optic Neuropathy, Leber's OR Optic Atrophy, Leber Type OR Optic Atrophy, Leber, Hereditary OR Hereditary Optic Neuroretinopathy OR Hereditary Optic Neuroretinopathies OR Neuroretinopathies, Hereditary Optic OR Neuroretinopathy, Hereditary Optic OR Optic Neuroretinopathies, Hereditary OR Optic Neuroretinopathy, Hereditary OR Leber's Hereditary Optic Atrophy)	3029
1.	Search (mortality rate or mortality rates or mortality)	957 874

W wyniku analizy odnalezionych rekordów nie zidentyfikowano publikacji opisujących śmiertelność w LHON. Biorąc pod uwagę powyżej opisane uwarunkowania, w modelu nie uwzględniono wpływu leczenia idebenonem na śmiertelność pacjentów.

1.3.2.3. Odpowiedź na leczenie

Zgodnie z zapisami programu lekowego, stwierdzenie braku odpowiedzi po 6 miesiącach terapii stanowi jedno z kryteriów zaprzestania leczenia. [47] W celu poprawnego skalkulowania kosztów terapii produktem Raxone® należało wyznaczyć odsetki pacjentów z odpowiedzią na leczenie w czasie, w tym dla punktu czasowego 6 miesięcy od rozpoczęcia terapii idebenonem. Wykorzystano dane z posteru konferencyjnego Hasham 2016 [72], przedstawiające odsetki pacjentów, którzy uzyskali klinicznie istotną poprawę ostrości wzroku (ang. *Clinically Relevant Recovery*, CRR) w badaniu EAP w porównaniu do wartości wyjściowej (*baseline*) po 6, 12 oraz 16 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Dla omawianych danych zidentyfikowano parametry najlepiej dopasowanej parametrycznej funkcji przeżycia (testowano rozkłady: wykładniczy, Weibulla, log-logistyczny oraz Gompertza; najlepiej dopasowanym rozkładem, zgodnie z kryteriami informacyjnymi Akaike [AIC] i Bayesowskim [BIC], okazał się rozkład log-logistyczny, drugi w kolejności był rozkład Weibulla).

Graficzna prezentacja powyższych oszacowań została zaprezentowana poniżej.

[REDACTED]

[REDACTED]

Oszacowany na podstawie parametrycznej krzywej przeżycia odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia wynosi [REDACTED] (parametry rozkładu log-logistycznego: alfa = [REDACTED]; beta = - [REDACTED]).

1.3.3. Dane dotyczące kosztów

W celu obliczenia uwzględnionych w analizie kosztów, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ).

W analizie uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszt substancji czynnej: idebenon (technologia wnioskowana produkt leczniczy Raxone®);
- koszt diagnostyki i monitorowania leczenia;
- koszt podania leku;
- koszt diagnostyki i monitorowania pacjentów pozostających bez leczenia aktywnego,
- koszt rehabilitacji oraz zużycia wyrobów medycznych.

W analizie uwzględniono także koszty medyczne nie związane bezpośrednio z leczeniem LHON, lecz wynikające z upośledzenia widzenia takie jak koszt leczenia depresji oraz koszt leczenia złamań kości udowej.

W ramach perspektywy społecznej rozpatrywano również koszty utraconej produktywności oraz koszty utraconych zarobków netto (utracone zarobki minus renty i zasiłki).

W poniższych podrozdziałach przedstawiono oszacowania kosztów uwzględnionych w analizie.

Zasoby szacowano metodą kosztów ogólnych. Wycenę monetarną omawianych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Narodowego Funduszu Zdrowia, zgodnie z przyjętymi perspektywami analizy.

1.3.3.1. Koszt produktu leczniczego Raxone® (wnioskowana technologia medyczna)

Cena zbytu netto produktu leczniczego Raxone® została w analizie przyjęta na podstawie informacji otrzymanych od Wnioskodawcy: podmiot odpowiedzialny we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu wnioskuje o ustalenie ceny zbytu netto za opakowanie jednostkowe produktu na poziomie [REDACTED].

Zgodnie z art. 6 ust 8 i art. 14 ust 1 pkt 1 Ustawy o refundacji [72] w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej produkt leczniczy Raxone® będzie dostępny w ramach programu lekowego.

Ponadto wnioskowane jest umieszczenie produktu Raxone® w nowej grupie limitowej w wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych – B. Leki dostępne w ramach programu lekowego. Utworzenie przez idebenon nowej grupy limitowej jest uzasadnione brakiem substancji stosowanych w leczeniu LHON.

Kalkulacja ceny hurtowej brutto produktu leczniczego Raxone® (wraz z kwotą refundacji NFZ) została przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 8. Kalkulacja kosztu jednostkowego za opakowanie produktu leczniczego Raxone®

Element informacji o produkcie leczniczym /składowa wyznaczenia kosztu	Opis składowej wyznaczenia kosztu
Nazwa, postać i dawka produktu leczniczego	Raxone® 150 mg
Zawartość opakowania jednostkowego	Opakowanie zawiera 180 tabletek powlekanych zawierających 150 mg idebenonu
Dawkowanie	Zalecana dawka idebenonu to 900 mg/dobę (300 mg, 3 razy na dobę)
Cena zbytu netto ¹	[REDACTED]
Urzędowa cena zbytu (cena zbytu netto powiększona o podatek VAT w wysokości 8%)	[REDACTED]
Cena hurtowa (urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową 5%)	[REDACTED]
Założenie dotyczące grupy limitowej	Utworzenie nowej grupy limitowej
Wysokość limitu finansowania	[REDACTED]
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy ²	Bezpłatnie
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy ³	0,00 PLN
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

¹ informacja uzyskana od Wnioskodawcy,

² zgodnie z zapisami np. 14 ust. 1 pkt 1 Ustawy o refundacji [38],

³ zgodnie z zapisami np. 6 ust. 8 Ustawy o refundacji [38].

Obliczona kwota refundacji opakowania jednostkowego produktu leczniczego Raxone®, odpowiada 30-dniowemu kosztowi terapii i wynosi [REDACTED].

1.3.3.2. Koszty podania leków

W analizie ekonomicznej założono, że produkt leczniczy Raxone, dostępny w ramach programu lekowego, będzie wydawany pacjentom podczas wizyty ambulatoryjnej (przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu). Wycenę punktową świadczenia uzyskano z Zarządzenia Nr 93/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (załącznik nr 1) [45]. W analizie przyjęto, że produkt leczniczy Raxone będzie wydawany pacjentom co 3 miesiące w ilości odpowiadającej 3 miesięcznej terapii, przy pełnym przestrzeganiu

zalecanego dawkowania (współczynnik *compliance* równy 100% biorąc pod uwagę wydawanie leku świadczeniobiorcom w warunkach programu lekowego).

Tabela 9. Koszt podania produktu Raxone®

Tryb podania leku	Wartość punktowa [pkt]	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt jednostkowy [PLN]	Liczba świadczeń / rok	Koszt roczny [PLN]
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	52,00	104,00 PLN	4	416,00 PLN

1.3.3.3. Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w ramach programu lekowego

Produkt leczniczy Raxone® będzie refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON)”. W projekcie omawianego programu wymieniono następujące grupy badań diagnostycznych:

1. Badania przy kwalifikacji do leczenia:
 - 1) Posiadany wynik badania genetycznego potwierdzający rozpoznanie LHON;
 - 2) Badanie najlepiej skorygowanej ostrości wzroku do dali (BCVA);
 - 3) Biomikroskopia (ocena odcinka przedniego i tylnego w lampie szczelinowej);
 - 4) Ocena grubości warstwy włókien nerwowych siatkówki z użyciem OCT (optyczna koherentna tomografia);
 - 5) Opcjonalnie - fotografia dna oka;
 - 6) Badania wzrokowych potencjałów wywołanych (VEP);
 - 7) Statyczne badanie pola widzenia (odpowiednik standardu 24-2 lub 10-2 Humphreya);
 - 8) Testy do jakościowej lub ilościowej oceny widzenia barw;
 - 9) Test ciężowyy u kobiet w wieku rozrodczym.
2. Monitorowanie leczenia:
 - A. Badania przeprowadzane co 3 miesiące:
 - 1) Badanie najlepiej skorygowanej ostrości wzroku do dali (BCVA);
 - 2) Ocena grubości warstwy włókien siatkówki z użyciem OCT;
 - 3) Biomikroskopia (ocena odcinka przedniego w lampie szczelinowej);
 - 4) Opcjonalnie - fotografia dna oka;
 - 5) Ocena widzenia barw.
 - B. Badania przeprowadzane co 6 miesięcy:
 - 6) Badania wzrokowych potencjałów wywołanych (VEP);
 - 7) Statyczne badanie pola widzenia.

W programie lekowym przyjęto, że wizyty związane z monitorowaniem leczenia będą odbywać się co 3 miesiące (4 razy w roku), zgodnie z opinią polskich ekspertów klinicznych [36]. W celu wyznaczenia kosztów diagnostyki i monitorowania, oszacowano koszty badań, które będą wykonywane przy kwalifikacji do programu oraz u pacjentów korzystających z programu. W celu oszacowania kosztów diagnostyki wykorzystano Charakterystykę

grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych [42] oraz o Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych [44] zawarte w aktualnie obowiązującym zarządzeniu Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Założono, że test ciążowy będzie wykonywany w ramach wizyty u lekarza POZ (rozliczenie w ramach stawki kapitacyjnej - zatem jego koszt nie wpłynie na całkowity koszt diagnostyki w programie lekowym). Dodatkowo w analizie ekonomicznej uwzględniono koszt wykonania badania genetycznego potwierdzającego rozpoznanie LHON w ramach diagnostyki w programie lekowym (aktualny zapis programu może sugerować, że pacjent powinien posiadać już wcześniej wynik takiego badania).

Tabela 10. Zestawienie badań diagnostycznych

Nazwa badania	Kod ICD-9	Lista (zgodnie z Charakterystyką grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych [42])
Badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku na tablicy ETDRS	95.1901	Nie występuje
Badanie w lampie szczelinowej	95.1913	W6 Badania dodatkowe - grupa 5 Procedura nie uwzględniana w procesie grupowania
Badanie dna oka	95.1902	W1 Lista podstawowa
OCT - Optyczna koherentna tomografia oka	95.1906	W3 Badania dodatkowe - grupa 2
Zapis wzrokowego potencjału wzbudzonego (wzrokowe potencjały wywołane – VEP)	95.23	W4 Badania dodatkowe – grupa 3
Badanie pola widzenia (perymetria)	95.05	W2 Badania dodatkowe - grupa 1
Badanie widzenia barw	95.06	W1 Lista podstawowa

W poniższej tabeli przedstawiono koszt jednostkowy porad ambulatoryjnych. Średnią cenę punktu dla świadczeń z zakresu okulistyki wyznaczono na podstawie Informatora o umowach NFZ, zawierającego dane o liczbie i wartości umów zawartych w 2016 roku przez wszystkie Oddziały Wojewódzki NFZ [17].

Tabela 11. Wycena punktowa i koszt jednostkowy wizyt ambulatoryjnych

Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Wycena punktowa	Opis	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt jednostkowy [PLN]
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	zgodnie z definicją świadczenia	8,69	30,42
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	konieczne wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W2		60,83
W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	13	konieczne wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W3		112,97
W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu	17	konieczne wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W4		147,73

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w dwóch poprzednich tabelach w przypadku wizyty, w ramach której wykonywana jest optyczna koherentna tomografia oka porada ta zostanie rozliczona jako świadczenie specjalistyczne 3-go typu, natomiast wizyty w trakcie których zostanie przeprowadzony zapis wzrokowego potencjału wzbudzonego zostaną rozliczone jako świadczenie specjalistyczne 4-go typu.

Koszt badania genetycznego oszacowano w oparciu o Katalog zakresów świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie [42]. Średnią cenę punktu wyznaczono na podstawie Informatora o umowach NFZ, który zawiera dane o liczbie i wartości umów zawartych w 2016 r. przez wszystkie Oddziały Wojewódzkie NFZ [17].

Tabela 12. Wycena punktowa i koszt jednostkowy badania genetycznego

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wycena punktowa	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt jednostkowy [PLN]
Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych	5.10.00.0000043	90	11,29	1 016,10

Badania wykonywane przy kwalifikacji pacjentów do programu lekowego, z wyjątkiem badania genetycznego, mogą zostać przeprowadzone w ramach jednej wizyty ambulatoryjnej (oznacza to, że zostaną rozliczone jako jedno świadczenie). Monitorowanie pacjentów również odbywa się w ramach jednej wizyty ambulatoryjnej, dlatego wykonywane badania zostaną rozliczone jako jedno świadczenie.

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowany całkowity koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym przypadający na pacjenta.

Tabela 13. Diagnostyka i monitorowanie w programie lekowym: zużycie zasobów i koszt całkowity

Badania wykonywane	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych/ nazwa świadczenia	Koszt jednostkowy [PLN]	Liczba świadczeń / rok	Koszt roczny [PLN]
Badania przy kwalifikacji do programu lekowego				
Badania genetyczne	Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych	1016,10	Jednorazowo przy rozpoczęciu leczenia	-
Badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku, biomikroskopia, fotografia dna oka, OCT, VEP, perymetria, badanie widzenia barw	W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu	147,73		-
Koszt monitorowania pacjentów w programie lekowym				
Badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku, biomikroskopia, fotografia dna oka, OCT, badanie widzenia barw	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	112,97	2	
Badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku, biomikroskopia, fotografia dna oka, OCT, VEP, perymetria, badanie widzenia barw	W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu	147,73	2	521,40

W modelu koszt monitorowania przypadający na cykl oszacowano jako koszt średni: całkowity koszt roczny podzielono przez 4.

1.3.3.4. Koszty diagnostyki i monitorowania chorych: obserwacja

Zgodnie z opinią polskich ekspertów klinicznych [36] w obecnej praktyce klinicznej w ramach diagnostyki i monitorowania wykonuje się następujące badania:

1. Badania diagnostyczne:
 - 1) Badanie genetyczne;
 - 2) Badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku na tablicach ETDRS;
 - 3) Biomikroskopia (ocena odcinka przedniego w lampie szczelinowej);
 - 4) Ocena grubości warstwy włókien nerwowych siatkówki z użyciem OCT (optyczna koherentna tomografia);
 - 5) Fotografia dna oka;
 - 6) Badania elektrofizjologiczne: elektroretinogram i wzrokowe potencjały wywołane (VEP).
2. Monitorowanie leczenia:
 - 1) Badanie ostrości wzroku przy pomocy tablic ETDRS;
 - 2) Ocena grubości warstwy włókien siatkówki z użyciem OCT;
 - 3) Biomikroskopia (ocena odcinka przedniego w lampie szczelinowej);
 - 4) Fotografia dna oka.

Pacjenci są monitorowanymi w ramach wizyt, które odbywają się średnio co 6 miesięcy (2 razy w roku). [36]

Badania wykonywane w ramach diagnostyki pacjentów, z wyjątkiem badania genetycznego, mogą zostać przeprowadzone w ramach jednej wizyty ambulatoryjnej (oznacza to, że zostaną rozliczone jako jedno świadczenie). Monitorowanie pacjentów również odbywa się w ramach jednej wizyty ambulatoryjnej, dlatego wykonywane badania zostaną rozliczone jako jedno świadczenie.

Poniżej przedstawiono oszacowany całkowity koszt diagnostyki i monitorowania w scenariuszu istniejącym przypadający na pacjenta.

Tabela 14. Diagnostyka i monitorowanie na ramieniu obserwacji: zużycie zasobów i koszt całkowity

Badania wykonywane	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych/ nazwa świadczenia	Koszt jednostkowy [PLN]	Liczba świadczeń / rok	Koszt roczny [PLN]
Badania diagnostyczne				
Badania genetyczne	Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych	1 016,10	Jednorazowo przy rozpoczęciu leczenia	-
Badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku, biomikroskopia, fotografia dna oka, OCT, VEP, elektroretinografia	W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu	147,73		-
Koszt monitorowania pacjentów				
Badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku, biomikroskopia, fotografia dna oka, OCT	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	112,97	2	225,94

1.3.3.5. Koszty rehabilitacji oraz pomocy optycznych dla osób słabowidzących

Koszty rehabilitacji

Koszt rehabilitacji osób z dysfunkcją wzroku oszacowano w oparciu o Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 90/2014/DSOZ Prezesa NFZ [41]. Średnią cenę punktu wyznaczono na podstawie Informatora o umowach NFZ, który zawiera dane o liczbie i wartości umów zawartych w 2016 r. przez wszystkie Oddziały Wojewódzkie NFZ [17].

Tabela 15. Wycena punktowa i koszt jednostkowy rehabilitacji osób z dysfunkcją wzroku

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Świadczenie sprawozdawane /rozliczane	Wycena punktowa	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt jednostkowy [PLN]
Rehabilitacja osób z dysfunkcją wzroku	5.11.02.9000059	Osobodzeń w ośrodku/oddziale dziennym w rehabilitacji wzroku od rozpoczęcia 20 r. ż.	60	1,07	64,20

Odsetki pacjentów objętych rehabilitacją oszacowano zgodnie z danymi otrzymanymi od eksperta klinicznego (██████████). Informacje odnosiły się do populacji chorych z upośledzeniem ostrości wzroku (ogólnie); w analizie założono, że takie same wartości wystąpią w grupie z LHON.

Tabela 16. Odsetki pacjentów objętych rehabilitacją

Stopień uszkodzenia ostrości wzroku	umiarkowany logMAR 0.5 – 1.0	znaczny logMAR 1.0 – 1.3	głęboki logMAR 1.3 – 1.6	prawie całkowity CF, HM, LP
Rehabilitacja osób z dysfunkcją wzroku	██	██	██	██

W analizie założono, że na pacjenta przypada średnio 20 świadczeń „Rehabilitacja osób z dysfunkcją wzroku”. Koszt tych świadczeń, skorygowany dla poszczególnych stanów zdrowotnych odsetkami pacjentów otrzymujących rehabilitację został uwzględniony w modelu, jako jednorazowy koszt ponoszony w pierwszym cyklu.

Koszty pomocy optycznych dla osób słabo widzących

Na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie [32] przedstawiono limit finansowania NFZ, wysokość udziału własnego świadczeniobiorcy i okres użytkowania wyrobów medycznych poprawiających widzenie.

Tabela 17. Koszty wyrobów medycznych poprawiających widzenie

Wyrób medyczny	Wysokość limitu finansowania NFZ [PLN]	Wysokość udziału własnego świadczeniobiorcy	Okres użytkowania
Monookular	350,00	0%	raz na 5 lat
Lupa	80,00	0%	raz na 3 lata
Okulary lupowe	350,00	0%	raz na 5 lat
Okulary lornetkowe do bliży	350,00	0%	raz na 5 lat
Laska dla niewidomych	100,00	0%	raz na 6 miesięcy

Zużycie zasobów medycznych oszacowano na podstawie informacji [REDAKTED] (dane otrzymane od eksperta klinicznego, [REDAKTED]), zgodnie z którymi obliczono udział poszczególnych wyrobów medycznych w sumie wszystkich wydanych wyrobów. Ponieważ nie dysponowano danymi dotyczącymi średniej liczby wyrobów przypadających na jednego pacjenta, w modelu skalkulowano średni koszt zużycia wyrobów medycznych w następujący sposób:

Koszt średni = (koszt minimalny + koszt maksymalny) / 2, gdzie:

- koszt minimalny – koszt oszacowany przy założeniu, że na pacjenta średnio przypada jeden wyrób medyczny (ważony liczbą wydanych wyrobów, [REDAKTED]),
- koszt maksymalny - koszt oszacowany przy założeniu, że na pacjenta średnio przypada pięć wyrobów medycznych.

Tabela 18. Średni koszt wyrobów medycznych poprawiających widzenie

Wyrób medyczny	Udział w sumie wydanych wyrobów*	Koszt minimalny [PLN]	Koszt maksymalny [PLN]	Koszt średni [PLN]
Monookular	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
Lupa	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
Okulary lupowe	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
Okulary lornetkowe do bliży	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
Laska dla niewidomych	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]

* informacja z przychodni rehabilitacyjno–lecniczej Warszawa, Karmelicka 26

Odsetki pacjentów otrzymujących pomoce optyczne oszacowano zgodnie z danymi otrzymanymi od eksperta klinicznego ([REDAKTED]). Informacje odnosiły się do populacji chorych z upośledzeniem ostrości wzroku (ogólnie); w analizie założono, że takie same wartości wystąpią w grupie z LHON.

Tabela 19. Odsetki pacjentów objętych rehabilitacją

Stopień uszkodzenia ostrości wzroku	umiarkowany logMAR 0.5 – 1.0	znaczny logMAR 1.0 – 1.3	głęboki logMAR 1.3 – 1.6	prawie całkowity CF, HM, LP
Rehabilitacja osób z dysfunkcją wzroku	■	■	■	■

Średni koszt wyrobów medycznych, skorygowany dla poszczególnych stanów zdrowotnych odsetkami pacjentów otrzymujących rehabilitację został uwzględniony w modelu, przy czym dla wyrobów, których okres użytkowania zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 6 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie [32] określono jako:

- „raz na 5 lat” jest on dodawany raz na 20 cykli modelu,
- „raz na 3 lata” jest on dodawany raz na 12 cykli modelu,
- „raz na 6 miesięcy” jest on dodawany co drugi cykl modelu.

1.3.3.6. Koszty leczenia pacjentów z osłabieniem ostrości bądź utratą wzroku nie związane bezpośrednio z leczeniem LHON

W modelu uwzględniono dwie kategorie kosztów związanych z utratą wzroku nie wynikających bezpośrednio z leczenia LHON:

- koszty związane z leczeniem depresji,
- koszty związane z leczeniem stawu biodrowego po jego złamaniu.

Koszty leczenia depresji

Koszty leczenia depresji oszacowano w oparciu o dane z badania Kiejna 2001 [20]. Autorzy tej pracy przeprowadzili badanie zaprojektowane w postaci całorocznej, naturalnej obserwacji. Wzięło w nim udział 166 psychiatrów, z których każdy włączył do badania trzech pacjentów: jednego z pierwszym epizodem depresji, jednego z drugim epizodem po okresie remisji oraz jednego z trzecim lub kolejnym epizodem po okresie remisji. Obserwacja pacjenta obejmowała 1999 rok z trzymiesięczną tolerancją. Uwzględniono koszty bezpośrednie i pośrednie.

Tabela 20. Analiza kosztów stanowiących następstwo epizodów depresji - dane źródłowe – Kiejna [20]

Koszty	1 epizod	2 epizod	3 epizod	Całość
Wizyt lekarskich	12 770,00	35 905,00	20 115,00	68 790,00
Diagnostyki	4 559,00	7 314,00	6 963,00	18 836,00
Hospitalizacji	33 345,00	86 697,00	106 706,00	226 746,00
Farmakoterapii	34 174,95	42 533,05	35 189,93	111 906,40
Leczenia nefarmakologicznego	11 516,00	14 987,50	11 970,00	38 473,50
Bezpośrednie medyczne	96 364,95	187 436,55	180 943,93	464 751,90
Niezdolności do pracy	301 638,00	136 223,60	207 662,70	645 484,40
Opieki społecznej	20 708,07	22 363,14	23 964,43	67 035,63
Rent	31 680,00	137 280,00	221 760,00	390 720,00
Samobójstw	-	28 489,50	-	28 489,50
Pośrednie	354 026,07	324 356,24	453 387,13	1 131 729,53
Całkowite	450 391,02	511 792,79	634 331,06	1 596 481,43
Całkowite/ pacjenta	8 661,37	9 842,17	13 496,41	10 714,64

Ponieważ w podstawowej perspektywie analizy ekonomicznej uwzględniono tylko bezpośrednie koszty medyczne, przyjęto, że roczne koszty leczenia będą podwójną średnią wartością bezpośrednich kosztów medycznych oszacowanych w badaniu Kiejna 2001 [20] (oszacowane koszty dotyczyły 6-miesięcznego okresu obserwacji). Dodatkowo wartość skorygowano o wskaźnik inflacji w latach 2002-2015 (dane GUS). Ostatecznie, w analizie przyjęto, że roczne koszty związane z leczeniem depresji wynikającej z utraty wzroku wyniosą 8 407,94 PLN.

Tabela 21. Analiza kosztów stanowiących następstwo epizodów depresji na podstawie publikacji Kiejna [20]

Koszty	1 epizod	2 epizod	3 epizod	Całość	Średnio
Wizyt lekarskich	17 303,52	48 651,76	27 256,10	93 211,38	31 070,46
Diagnostyki	6 177,51	9 910,57	9 434,96	25 523,04	8 507,68
Hospitalizacji	45 182,93	117 475,61	144 588,08	307 243,90	102 415,54
Farmakoterapii	46 307,52	57 632,86	47 682,83	151 634,69	50 541,07
Leczenia nefarmakologicznego	15 604,34	20 308,27	16 219,51	52 132,11	17 377,37
Bezpośrednie medyczne	130 575,81	253 979,07	245 181,48	629 745,12	209 912,12
Niezdolności do pracy	408 723,58	184 584,82	281 385,77	874 640,11	291 564,72
Opieki społecznej	28 059,72	30 302,36	32 472,13	90 834,19	30 278,07
Rent	42 926,83	186 016,26	300 487,80	529 430,89	176 476,96
Samobójstw	-	38 603,66	-	38 603,66	12 867,89
Pośrednie	479 710,12	439 507,10	614 345,70	1 533 508,85	511 187,64
Całkowite	610 285,93	693 486,17	859 527,18	2 163 253,97	721 099,76
Całkowite/ pacjenta	11 736,27	13 336,27	18 287,82	14 518,48	14 453,46
Bezpośrednie medyczne/pacjenta	2 511,07	4 884,21	5 216,63	4 226,48	4 203,97

W celu określenia częstości występowania depresji wśród pacjentów z zaburzeniami ostrości wzroku, zidentyfikowano publikacje Bramley 2008 [4] i Green 2016 [16]. W pracy Green 2016 [16] przyjęto, że na depresję choruje 16,5% osób niewidomych, czyli osób z ostrością wzroku 6/60 lub gorszą w lepiej widzącym oku na tablicy Snellena ($\log\text{MAR} > 1,0$) i/lub ograniczonym obuocznym polu widzenia do ≤ 20 stopni. Natomiast według autorów pracy Bramley 2008 [4], 17% niewidomych z jaskrą ma depresję.

Roczne bezpośrednie koszty medyczne leczenia depresji na pacjenta (oszacowane na podstawie odsetka pacjentów niewidomych z depresją z publikacji Green 2016 [16] oraz rocznych, bezpośrednich kosztów medycznych na pacjenta z publikacji Kiejna [20] skorygowanych o wskaźnik inflacji) wynoszą 1 387,31 PLN (346,83 PLN/cykl).

Tabela 22. Bezpośrednie koszty medyczne na pacjenta z depresją

Koszty	Roczne	Za kwartał (cykl)
Bezpośrednie koszty medyczne na pacjenta	1 387,31 PLN	346,83 PLN

Koszty związane z wymianą stawu biodrowego po jego złamaniu

Koszt hospitalizacji związanej z zabiegiem alloplastyki stawu biodrowego oszacowano na podstawie aktualnej wyceny grup JGP: H02, H04, H05, H06, H07, H08, H09 oraz statystyk wykorzystania tych procedur w 2014 roku (dane NFZ) [28]. Ze względu na uwzględnianie w procedurach zabiegów zarówno biodra, jak i kolana, przyjęto liczbę hospitalizacji dla kodów z listy kierunkowej ICD 9 odnoszących się wyłącznie do zabiegów biodra. Koszt alloplastyki stawu biodrowego oszacowano na 14 844 PLN (wartość minimalna: 5 252 PLN; wartość maksymalna: 25 480 PLN – wartości odpowiadają wycenie najtańszej i najdroższej procedury wymiany stawu biodrowego; w obliczeniach przyjęto średnią cenę punktu dla świadczeń szpitalnych wynoszącą 52 PLN).

Tabela 23. Oszacowanie średniej wyceny punktowej hospitalizacji związanej z wykonaniem zabiegu alloplastyki stawu biodrowego.

Grupa JGP	Kod	Wartość punktowa	Liczba zabiegów biodra	Liczba zabiegów kolana
H02 - Endoprotezoplastyka pierwotna częściowa stawu biodrowego	5.51.01.0008002	101	1 534	-
H04 - Endoprotezoplastyka pierwotna całkowita cementowa, bipolarna biodra	5.51.01.0008004	165	6 693	-
H05 - Endoprotezoplastyka pierwotna całkowita kolana, bezcementowa biodra	5.51.01.0008005	234	14 472	8 786
H06 - Endoprotezoplastyka pierwotna całkowita biodra lub kolana z rekonstrukcją kostną, endoprotezoplastyka stawu biodrowego z zastosowaniem trzpienia przynasadowego, kapoplastyka stawu biodrowego	5.51.01.0008006	383	15 743	4 993
H07 - Endoprotezoplastyka rewizyjna częściowa	5.51.01.0008007	257	1 429	294
H08 - Endoprotezoplastyka rewizyjna całkowita	5.51.01.0008008	490	1 766	504
H09 - Zabiegi operacyjne - rewizyjne z powodu aseptycznego obluzowania lub z towarzyszącym złamaniem "okołoprotezowym"	5.51.01.0008009	175	198	21
Średnia wartość punktowa ważona liczbą wystąpień [pkt]			285	294

W celu oszacowania kosztu leczenia złamań kości udowej przypadającego na cykl modelu, w obliczeniach uwzględniono ryzyko złamań kości udowej w populacji ogólnej z publikacji Jaworski 2007 [19] oraz ryzyko względne złamania kości udowej z pracy Felson 1989 [14], które jest 2,17 razy większe w populacji pacjentów z logMAR > 0,7 niż u osób z wartością logMAR<0,1.

Tabela 24. Ryzyko złamań biodra w populacji ogólnej (dane na podstawie grupy pacjentów z woj. Mazowieckiego; Jaworski 2007 [19])

Wiek	Ryzyko złamań biodra kobiety	Ryzyko złamań biodra mężczyźni
40-44	0.01%	0.04%
45-49	0,01%	0.05%
50-54	0.03%	0.07%
55-59	0.04%	0,07%
60-64	0.09%	0,11%
65-69	0.15%	0,16%
70-74	0.28%	0,23%
75-79	0.59%	0,34%
Ponad 80	1.55%	0,89%

Obliczenia przeprowadzono w następujący sposób:

1. Dla poszczególnych przedziałów wiekowych oszacowano ryzyko złamań w populacji ogólnej ważne odsetkiem mężczyzn z badania RHODOS [22], korzystając z wyników badania Jaworski 2007 [19],
2. Obliczono ryzyko złamań w populacji z logMAR > 0,7, na podstawie ryzyka względnego złamania kości udowej logMAR>0,7 vs logMAR<0,1 z publikacji Felson 1989 [14],
3. Skalkulowano różnice pomiędzy ryzykiem złamań w populacji z logMAR > 0,7 i w populacji ogólnej dla poszczególnych przedziałów wiekowych i przemnożono je przez całkowity średni koszt leczenia złamań kości udowej,
4. Przyjęto, że wyznaczone wartości odpowiadają wzrostowi kosztu leczenia złamań kości udowej związanemu z upośledzeniem wzroku lub ślepotą i wprowadzono je do modelu w stanach logMAR 0,6-1,0, logMAR 1,0-1,3, logMAR 1.3-1,7, liczenie palców, ruchy ręki oraz poczucie światła.

Ponieważ w publikacji Jaworski 2007 [19] dane raportowano dla pacjentów od 40 roku życia, w analizie konserwatywnie założono, że w wieku poniżej 40 lat nie występują dodatkowe koszty leczenia złamań kości udowej związanych z ograniczeniem ostrości widzenia.

1.3.3.7. Koszty z perspektywy społecznej

W ramach perspektywy społecznej oszacowano koszty utraconej produktywności metodą kosztów frykcyjnych oraz koszty utraconych zarobków netto (utracone zarobki minus renty i zasiłki).

Utraconą produktywność wyznaczono w oparciu o jednostkę PKB na osobę pracującą, którą obliczono na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) [3]: wartości PKB i liczby pracujących w 2013 r. oraz wskaźnika korygującego na poziomie 0,65 (wartość przyjmowana w analizach Komisji Europejskiej [39]). Oszacowaną roczną utraconą produktywność skorygowano o współczynnik aktywności zawodowej w populacji ogólnej, wynoszący 56,5% (dane GUS [3]). Długość okresu frykcyjnego, czyli czasu niezbędnego do zastąpienia utraconego pracownika nowym, została przyjęta na poziomie 3 miesiące – zgodnie z rekomendacjami z raportu Koszty pośrednie w ocenie technologii medycznych [39]. Oznacza to, że koszty utraconej produktywności z perspektywy społecznej oszacowanej metodą kosztów frykcyjnych wystąpią tylko w pierwszym cyklu modelu.

Obliczenia przeprowadzono w następujący sposób:

1. Obliczono wartość PKB na osobę pracującą w skali miesiąca poprzez podzielenie ogólnej wartości PKB przez liczbę osób pracujących oraz liczbę miesięcy w roku.
2. Roczny wycenę produktywności oszacowano mnożąc miesięczną wartość PKB na osobę pracującą, wskaźnik korygujący i liczbę miesięcy w roku.
3. Roczny produktywność skorygowano za pomocą współczynnika aktywności zawodowej w populacji ogólnej, a następnie wyznaczono kwartalną wycenę produktywności (cykl modelu to 3 miesiące).
4. Założono, że czas potrzebny na zastąpienie utraconego pracownika nowym (okres frykcyjny) wynosi 3 miesiące (1 cykl), co oznacza, że koszty utraconej produktywności wystąpią tylko w pierwszym cyklu modelu.
5. Przyjęto, że koszty utraconej produktywności wynikają ze ślepoty pacjenta i wprowadzono je do modelu w stanach logMAR 1,0-1,3, logMAR 1,3-1,7, liczenie palców, ruchy ręki oraz poczucie światła.

Poniżej znajduje się tabela zawierająca zestawienie kosztów wykorzystanych do wyznaczenia utraconej produktywności.

Tabela 25. Koszty wykorzystane w obliczeniach utraconej produktywności

Koszty	Miesięczne [PLN]	Za kwartał (cykl) [PLN]
Wartość PKB na osobę pracującą	9 690,08	29 070,24
Średnia utracona produktywność (bez uwzględnienia wskaźnika aktywności zawodowej)	6 298,55	18 895,66
Średnia utracona produktywność (z uwzględnieniem wskaźnika aktywności zawodowej)	3 558,68	10 676,05

W celu wyznaczenia kosztu utraconych zarobków pomniejszonego o renty wykorzystano dane GUS dotyczące przeciętnego wynagrodzenia brutto w gospodarce narodowej w latach 2010-2015 oraz przeciętnej renty z tytułu niezdolności do pracy z pozarolniczego systemu ubezpieczeń społecznych w latach 2010-2015. Na podstawie tych danych prognozowano za pomocą regresji liniowej, wzrost przeciętnego wynagrodzenia oraz przeciętnej renty. Przeciętne tempo wzrostu kosztów utraconych zarobków netto, które wynosi 191,80 PLN/kwartał, obliczono na podstawie różnicy pomiędzy prognozowanymi wartościami. W analizie założono, że koszty utraconych zarobków wynikają ze ślepoty pacjenta i wprowadzono je do modelu w stanach logMar 1,0-1,3, logMar 1,3-1,7, liczenie palców, ruchy ręki oraz poczucie światła. W pierwszym cyklu wprowadzono koszty utraconych zarobków netto

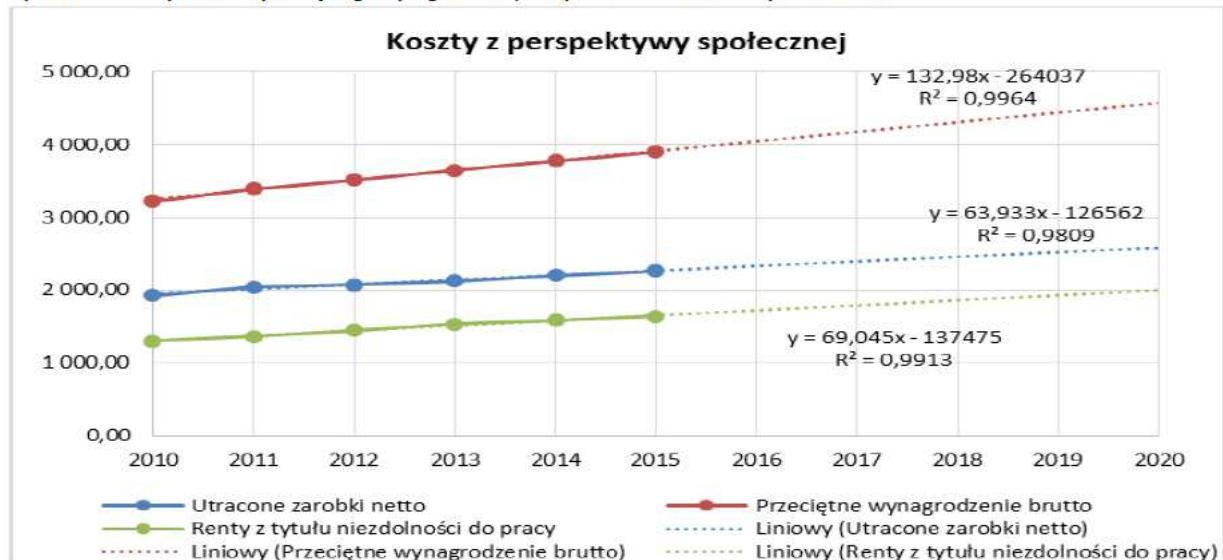
w 2015 r., natomiast w kolejnych cyklach zwiększano koszty z poprzedniego cyklu o kwartalne tempo wzrostu niniejszych kosztów.

W poniższej tabeli znajduje się zestawienie kosztów wykorzystanych w modelu do wyznaczenia kosztów pośrednich z perspektywy społecznej. Natomiast wykres poniżej przedstawia zmianę wartości przeciętnego wynagrodzenia brutto, przeciętnej renty z tytułu niezdolności do pracy oraz kosztów utraconych zarobków netto.

Tabela 26. Koszty wykorzystane w obliczeniach z perspektywy społecznej

Koszty	Miesięczne [PLN]	Za kwartał (cykl) [PLN]
Przeciętne wynagrodzenie brutto w gospodarce narodowej w 2015 r. [3]	3 899,78	11 699,34
Przeciętne wynagrodzenie brutto w gospodarce narodowej w 2016 r.	4 045,33	12 136,00
Przeciętna renta z tytułu niezdolności do pracy w 2015 r. [3]	1 636,32	4 908,96
Przeciętna renta z tytułu niezdolności do pracy w 2016 r.	1 718,80	6 875,18
Utracone zarobki minus renty w 2015 r.	2 263,46	6 790,38
Utracone zarobki minus renty w 2016 r.	2 326,54	6 979,61
Tempo wzrostu kosztów utraconych zarobków pomniejszonych o renty	63,93	191,80

Rysunek 3. Zmiany wartości przeciętnego wynagrodzenia, renty oraz kosztów utraconych zarobków



1.3.4. Użyteczności

W badaniu RHODOS [22] wykorzystując wizualną skalę analogową (ang. *Visual Analogue Scale - VAS*) zbierano dane obrazujące jakość życia pacjentów wyrażoną w postaci zmian wartości instrumentów *Visual Function Index (VF-14)* oraz *Clinical Global Impression of Change (CGIC)*. Jednakże nie zidentyfikowano publikacji przedstawiających algorytmy mapowania wyników wykorzystanych instrumentów do użyteczności wyrażonych za pomocą kwestionariuszy generycznych takich jak na przykład EQ-5D. W badaniu RHODOS [22] nie oceniano również różnic w jakości życia w zależności od stopnia ostrości wzroku (wyrażonej na przykład wartością logMAR). Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia badanie kliniczne RHODOS [22] nie mogło zostać wykorzystane w celu pozyskania danych dotyczących użyteczności, które zostałyby wprowadzone do modelu decyzyjnego.

W celu odnalezienia wartości użyteczności odpowiadających uwzględnionym w modelu stanom zdrowotnym przeprowadzono systematyczny przegląd badań klinicznych dokonując wyszukiwań w bazach medycznych *Medline* przez *PubMed*, *Cohrane* oraz *CRD*. Strategie wyszukiwania oraz jego wyniki (w postaci diagramu)

szczegółowo przedstawiono w rozdziale 2.1. W procesie selekcji odnalezionych publikacji analizowanych w postaci pełnych tekstów kierowano się następującymi kryteriami:

- Kryteria włączenia:
 - Publikacje będące pierwotnym źródłem danych,
 - Populacja pacjentów z LHON,
 - Raportowane użyteczności (odrzucono publikacje prezentujące jakość życia bez podania wartości użyteczności),
 - Jakość życia chorych przedstawiona w zależności od ostrości wzroku w oku lepiej widzącym, wyrażonej w wartości logMAR lub według tablicy Snellena,
- Kryteria wykluczenia:
 - Publikacje wtórne,
 - Publikacje opisujące walidację skal stosowanych w ocenie jakości życia,
 - Publikacje raportujące jakość życia pacjentów w sposób opisowy (bez wyników ilościowych),
 - *Case studies*.

Na podstawie publikacji zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono wartości użyteczności dla analizowanej populacji pacjentów z LHON.

W związku z powyższym zdecydowano się na przeprowadzenie dodatkowego wyszukiwania w celu odnalezienia publikacji raportujących użyteczności w powiązaniu z ostrością wzroku (bez zawężenia do populacji z dziedziczną neuropatią nerwu wzrokowego Lebera). W tym celu zmodyfikowano kryteria włączenia usuwając warunek zawężający populację do chorych z LHON zastępując go następującym wymogiem:

- Publikacje, w których raportowano jakość życia związaną z ostrością widzenia w oparciu o populację ogólną bądź populację zawierającą osoby z różnymi jednostkami chorobowymi (oznacza to, że wykluczono publikacje, w których badano jakość życia pacjentów z jedną jednostką chorobową).

Powyzsza modyfikacja kryteriów wyszukiwania pozwoliła uniknąć wypaczenia wyników, które mogłoby mieć miejsce w przypadku bezpośredniego przyporządkowania użyteczności z innej choroby do stanów zdrowotnych w LHON; przykładowo, uwzględnienie badania z kohortą pacjentów wyłącznie z cukrzycowym obrzękiem plamki mogłoby skutkować zaniżeniem raportowanej jakości życia, ze względu na występowanie chorób współistniejących w cukrzycy).

Strategia dodatkowego wyszukiwania oraz jego wyniki (w postaci diagramu) zostały szczegółowo przedstawione w rozdziale 2.1.

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano pięć publikacji, które spełniły zdefiniowane kryteria włączenia i wyłączenia: Brown 1999 [6], Brown 2001 [7], Sharma 2000 [34], Sharma 2002 [33] oraz Briesen 2014 [5]. Przy wyborze źródła danych do modelu zwrócono uwagę na trzy czynniki:

1. Adekwatna / nieadekwatna liczba danych,
2. Populacja badana,
3. Dopasowanie danych do stanów zdrowotnych modelu.

W publikacji Brown 2001 [7] raportowano wyłącznie użyteczności dla ostrości wzroku dla przedziału w skali logMAR 1,0-1,3 oraz *off-chart* (liczenie palców, ruch ręki i poczucie światła jako jedna wartość). W badaniu Sharma 2002 [33] zakresy przedziałów ostrości wzroku zostały przedstawione w sposób, który nie pozwala wiarygodnie przyporządkować użyteczności do stanów modelu logMAR 0.3-0.6 oraz logMAR 1.3-1.7, dodatkowo

przedstawiono równanie regresji liniowej, jednak tylko dla przedziału logMAR 0.0-1.0. Obie opisywane populacje zostały odrzucone ze względu na nieadekwatną liczbę danych.

W badaniu Briesen 2014 [5] wartości użyteczności raportowano tylko dla czterech przedziałów logMAR (0,0-0,5; 0,6-1,0; 1,1-1,3; 1,6-brak poczucia światła). Relatywnie niewielka liczba danych powoduje, że ich wykorzystanie byłoby problematyczne, gdyż zgodnie z wynikami omawianej publikacji jakość życia pacjentów ulega istotnej zmianie jedynie w przypadku polepszenia/pogorszenia ostrości wzroku z wartości początkowej logMAR 1,6 do wartości końcowej logMAR 1,3. Spłaszczenie krzywej uzyskanej na podstawie publikacji Briesen 2014 [5] oznacza także, że wartość użyteczności ciągle pozostaje na wysokim poziomie mimo całkowitej ślepoty pacjentów (0,73 – użyteczność przyporządkowana przedziałowi odpowiadającemu ostrości wzroku logMAR 1,6 - brak poczucia światła).

Populację z badania Briesen 2014 [5] stanowią osoby pochodzące z obszarów wiejskich z Kenii, a jego wyniki wskazują, że czynnikiem wpływającym na ocenę jakości życia był analfabetyzm badanych osób (bądź jego brak), przy czym odsetek analfabetów był równy 40%. Zatem charakterystyka powyższej populacji nie jest spójna z charakterystyką populacji z LHON w warunkach polskich.

W badaniu Sharma 2000 [34] przedstawiono równanie regresji liniowej wiążące ostrość widzenia z użytecznością stanu zdrowia o postaci:

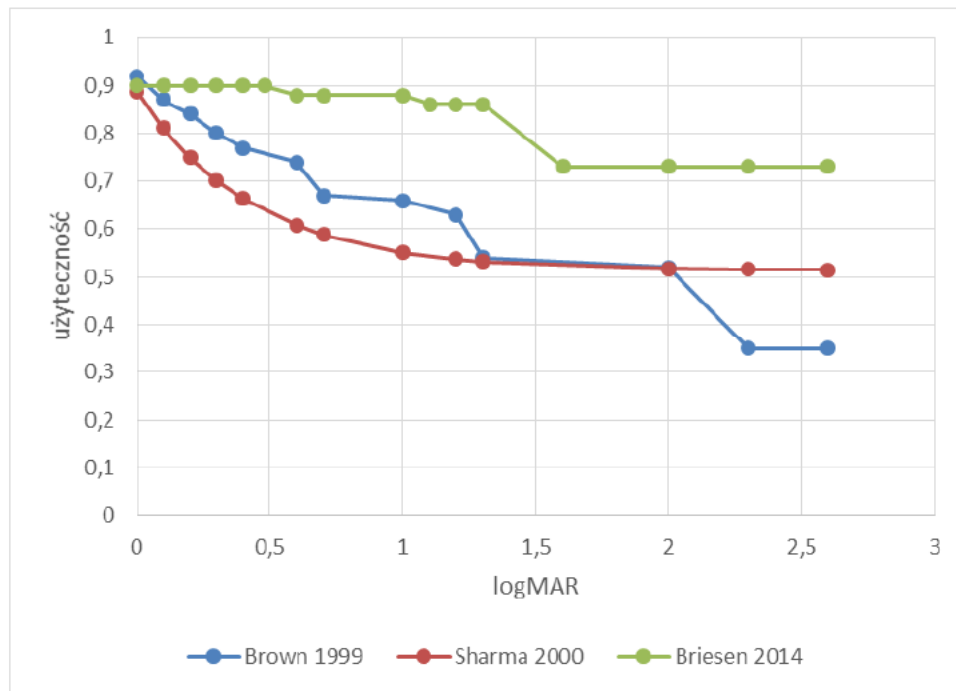
$$\text{Użyteczność} = (0,374) * (\text{najlepiej skorygowana ostrość wzroku w oku lepiej widzącym [ułamek Snellena]}) + 0,514$$

Zgodnie z wynikami przedstawionego powyżej równania praktycznie brak jest różnic (lub są one niewielkie) dla przedziału ostrości wzroku logMAR > 1, to jest dla zakresu istotnego w populacji pacjentów z LHON. Wartości użyteczności stabilizują się na poziomie 0,51-0,52, niezależnie od spadku jakości widzenia (patrz Rysunek 4). Opisywany efekt związany jest prawdopodobnie z charakterystyką populacji włączonej do badania Sharma 2000 [34], w której średnia ostrość wzroku mieściła się w przedziale logMAR 0,3-0,4. Zbyt mała liczba pacjentów ze znacznym stopniem upośledzenia widzenia może wyjaśniać brak czułości równania regresji liniowej dla wysokich wartości logMAR. Zatem wykorzystanie danych z publikacji Sharma 2000 [34] w analizie opisującej dziedziczną neuropatię nerwu wzrokowego Lebera nie jest wskazane, gdyż zgodnie z przedstawionym równaniem polepszenie ostrości wzroku polegające na przejściu ze stanu poczucie światła do stanu logMAR 1,0-1,3 skutkowałoby wzrostem użyteczności wynoszącym jedynie około 0,03.

W publikacji Brown 1999 [6] użyteczności w zależności od stopnia ostrości wzroku przedstawiono dla relatywnie dużej liczby stanów zdrowotnych (12), co pozwoliło na wykorzystanie tych danych w modelu. Największe zmiany w wartościach użyteczności (spadek lub wzrost związany z pogorszeniem lub polepszeniem ostrości widzenia) występują w przedziale logMAR 0,6-0,9, tj. w stanie w którym czytanie oraz prowadzenie samochodu (umiejętności wysoko cenione przez większość badanych osób) staje się znacząco trudniejsze, a także w przypadku przejścia ze stanu liczenie palców do stanu ruchy dłoni/brak poczucia światła, kiedy to orientacja w przestrzeni oraz mobilność pacjentów ulegają dramatycznemu pogorszeniu.

Porównanie oszacowanych na podstawie badań Briesen 2014 [5], Sharma 2000 [34] oraz Brown 1999 [6] wartości użyteczności w zależności od ostrości wzroku przedstawiono na wykresie poniżej.

Rysunek 4. Użyteczności występujące w publikacjach zidentyfikowanych w ramach wyszukiwania systematycznego*



* stanom zdrowotnym liczenie palców, ruch ręki, poczucie światła przyporządkowano wartości logMAR odpowiednio 2,0, 2,3 oraz 2,6, podobnie jak w badaniu RHODOS [22]

Biorąc pod uwagę ograniczenia związane z badaniami Briesen 2014 [5] oraz Sharma 2000 [34] w analizie przyjęto użyteczności raportowane w publikacji Brown 1999 [6].

Badanie Brown 1999 [6] przeprowadzono na grupie 325 pacjentów, w której najczęściej występującymi jednostkami chorobowymi były zwyrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem i retinopatia cukrzycowa (obie choroby po 33% osób włączonych), u pozostałych pacjentów zdiagnozowane zostały: odwarstwienie siatkówki, niedrożność żyły siatkówki, zaćma, otwór w plamce żółtej, ambylopia, obrzęk plamki żółtej, jaskra, zwłóknienie przedplamkowe, zapalenie wnętrza gałki ocznej, teleangiektazja, przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego, młodzieńcze rozwarstwienie siatkówki albo uraz. W celu wyznaczenia użyteczności wykorzystano metody handlowania czasem (ang. *time trade-off*, TTO) oraz loterii standardowej (ang. *standard gamble*, SG). W bieżącej analizie przyjęto wartości wyznaczone w oparciu o TTO, podobnie jak to ma miejsce w innych analizach ekonomicznych oceniających opłacalność interwencji stosowanych w chorobach okulistycznych [12, 1].

W analizie wykorzystano wartości użyteczności raportowane dla oka lepiej widzącego, co jest spójne z danymi pochodzącymi z głównego drugorzędowego punktu końcowego w badaniu RHODOS [22], wykorzystanymi w celu oszacowania prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami modelu (ryzyka polepszenia, pogorszenia lub stabilizacji ostrości wzroku w oku lepiej widzącym, wyrażone za pomocą wartości logMAR). Przyjęto, że ostrość wzroku w oku słabiej widzącym w niewielkim stopniu wpływa na jakość życia pacjentów.

W tabeli poniżej przedstawiono źródłowe użyteczności z publikacji Brown 1999 [6] oraz przyporządkowanie ich do stanów zdrowotnych modelu decyzyjnego. Ponieważ dane źródłowe raportowano dla określonych wartości logMAR, podczas gdy w modelu stany zdrowotne definiowane są jako zakresy logMAR (z wyjątkiem stanów *off-chart*), wyznaczono środki poszczególnych przedziałów, a następnie przyporządkowano im użyteczności odpowiadające najbliższym wartościom logMAR występującym w publikacji Brown 1999 [6]. Przykładowo, dla stanu logMAR 0,3-0,6 środek zakresu to logMAR 0,45, a więc najbliższa raportowana wartość w badaniu Brown 1999 [6] odnosi się do ostrości wzroku logMAR 0,4, dla której użyteczność jest równa 0,77.

Tabela 27. Użyteczności przyjęte w modelu

Brown 1999 [6]		Model decyzyjny	
Ostrość wzroku	Użyteczność	Stan zdrowotny	Użyteczność
LogMAR = 0	0.92 (0.87-0.97)		
LogMAR = 0.1	0.87 (0.82-0.92)	LogMAR <0.3	0.84
LogMAR = 0.2	0.84 (0.79-0.89)		
LogMAR = 0.3	0.80 (0.74-0.86)		
LogMAR = 0.4	0.77 (0.70-0.84)	LogMAR 0.3-0.6	0.77
LogMAR = 0.6	0.74 (0.67-0.81)		
LogMAR = 0.7	0.67 (0.57-0.77)	LogMAR 0.6-1.0	0.67
LogMAR = 1.0	0.66 (0.55-0.77)		
LogMAR = 1.2	0.63 (0.54-0.72)	LogMAR 1.0-1.3	0.63
LogMAR = 1.3	0.54 (0.43-0.65)	LogMAR 1.3-1.7	0.54
CF	0.52 (0.36-0.68)	Liczenie palców	0.52
HM-NLP	0.35 (0.10-0.60)	Ruchy dłoni/poczucie światła	0.35

W analizie wrażliwości testowano wartości wyznaczone w oparciu o przedziały ufności podane w publikacji Brown 1999 [6].

Ze względu na korzystny profil bezpieczeństwa produktu Raxone® w leczeniu LHON [9, 26] w modelu nie zakładano spadku użyteczności związanego z leczeniem aktywnym.

1.4. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość

Próg opłacalności jest maksymalnym akceptowanym kosztem uzyskania jednostki wyniku zdrowotnego.

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [38] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczony wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W Obwieszczeniu Prezesa GUS z dnia 31 października 2016 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012-2014 ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 43 334 PLN [40].

W związku z powyższym wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia (oraz roku życia skorygowanego o jakość) obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 130 002 PLN/QALY (3 x 43 334 PLN).

1.5.Zestawienie parametrów wejściowych modelu

W tabeli poniżej zestawiono kluczowe parametry modelu Markowa wraz z wykorzystanymi źródłami danych.

Tabela 28. Zestawienie parametrów modelu

Parametr	Opis	Wartość	Zakres zmienności	Źródło
Wiek początkowy pacjentów	Zgodnie z podstawowym badaniem RCT	33,8	PSA – przyjęto rozkład normalny (z ograniczeniem wymagającym, aby wiek nie był niższy niż 12 lat) SD = 14,8;	RHODOS [22]
Odstetek mężczyzn	Zgodnie z podstawowym badaniem RCT	86,6%	PSA – przyjęto rozkład beta (parametry wyznaczone w oparciu o liczbę kobiet i mężczyzn)	RHODOS [22]
Rozkład początkowy pacjentów pomiędzy stanami	Zgodnie z podstawowymi badaniami włączonymi do analizy efektywności klinicznej	Patrz Tabela 3	PSA – przyjęto rozkład Dirichleta	RHODOS [22]+ EAP [25]
Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami nieabsorbującymi	Wyznaczone przez odsetki pacjentów z polepszeniem, pogorszeniem lub stabilizacją (brakiem zmian) ostrości wzroku z uwzględnieniem przedziałów logMAR opisujących stany zdrowotne modelu	Patrz rozdziały 2.2 oraz 2.3	Istnieje możliwość testowania wariantów uwzględniających wyłącznie dane z poszczególnych badań, a także zakładających brak LOCF;	Dane z protokołów badań RHODOS oraz EAP [13], a także CRS [13] (dla ramienia obserwacji)
Prawdopodobieństwa przejść do stanu zgon	Uwzględniono dodatkową śmiertelność związaną z upośledzeniem widzenia	Patrz rozdział 2.4 oraz Tabela 6	PSA – przyjęto rozkład Dirichleta Wariant bez uwzględnienia dodatkowej śmiertelności z upośledzeniem widzenia (ryzyko zgonu jak w populacji ogólnej)	GUS, Tablice życia 2014 [15], Crewe 2013 [10]
Odstetek pacjentów z odpowiednią na leczenie po 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii	Wyznacza poziom finansowania przez płatnika publicznego terapii pacjentów leczonych w programie lekowym w miesiącach 7-24 od włączenia		Istnieje możliwość testowania wariantów uwzględniających alternatywną parametryczną krzywą przeżycia Weibulla (w analizie podstawowej oszacowana w oparciu o rozkład log-logistyczny), a także wykorzystanie danych z publikacji Metz 2014 (poster EAP) [25]; PSA – przyjęto rozkład normalny dla parametrów rozkładu Weibulla, oszacowanych w oparciu o wartość błędów standardowych skalkulowanych w programie R	Alternatywny rozkład (krzywa Weibulla) Wartość na podstawie publikacji Metz 2014 (poster EAP) [25] (krzywa Weibulla)
Użyte czności stanu zdrowia	Każdemu ze stanów modelu została przyporządkowana użyteczność	Tabela 27	Patrz rozdział 1.7.2 W deterministycznej analizie wrażliwości testowano wartości wyznaczone przez dolne i górne granice przedziałów ufności PSA – przyjęto rozkład beta, parametry rozkładu oszacowano na podstawie dolnych i górnych wartości 95% przedziału ufności raportowanych w publikacji Brown 1999 [6]	Brown 1999 [6]
Koszt produktu Raxone®	Cena zbytu netto za opakowanie		Brak; cena ustalona we Wniosku refundacyjnym	Informacje dostarczone przez Wnioskodawcę

Raxone® (idebenon) w leczeniu dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON) - analiza ekonomiczna

Parametr	Opis	Wartość	Zakres zmienności	Źródło
Koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym	Zawiera jednorazowy koszt badań wykonywanych w ramach kwalifikacji w programie lekowym oraz cykliczny koszt monitorowania	1 163,83 PLN (koszt początkowy) 130,35 PLN (na cykl)	Koszt 1 punktu ustalony zgodnie z taryfikatorami NFZ (brak) PSA – wycena punktowa świadczeń – przyjęto rozkład gamma	Opis projektowanego programu lekowego [29], taryfikatory NFZ [42,44,18]
Koszt podania produktu Raxone®	Co kwartał, w ramach wizyty ambulatoryjnej związanej z wykonaniem programu lekowego	104 PLN / cykl	Brak; wycena punktowa i koszt 1 punktu ustalony zgodnie z taryfikatorami NFZ	Opis projektowanego programu lekowego [29], taryfikatory NFZ [42,44,18]
Koszt leczenia działań niepożądanych	Brak kosztów ze względu na korzystny profil bezpieczeństwa produktu Raxone®	0 PLN	Nie dotyczy	ChPL [9], RHODOS [22], EAP [25]
Koszty postępowania terapeutycznego w obecnej praktyce klinicznej	Koszty diagnostyki przy rozpoznaniu choroby i rozpoczęciu leczenia Koszty monitorowania oraz wizyt kontrolnych (co 6 miesięcy)	1 163,83 PLN 56,49 PLN / cykl	Koszt 1 punktu ustalony zgodnie z taryfikatorami NFZ (brak) PSA – wycena punktowa świadczeń – przyjęto rozkład gamma PSA – liczba wizyt kontrolnych / cykl – przyjęto rozkład normalny	Opinia ekspertów klinicznych, taryfikatory NFZ [42,44,18]
Koszty leczenia depresji	Bepośrednie koszty medyczne związane z leczeniem depresji z uwzględnieniem częstości występowania depresji z powodu ślepoty	346,83 PLN/cykl	brak	Kiejna 2001 [20], Green 2016 [16]
Koszty leczenia złamań	Koszt alloplastyki stawu biodrowego w następstwie złamania spowodowanego upośledzeniem ostrości widzenia pacjenta	Wartość uzależniona od ryzyka złamania w zależności od wieku pacjenta	brak	Taryfikatory NFZ [28,46], Jaworski 2007 [19], Felson 1989 [14]
Koszty pomocy optycznych	Koszty związane z użytkowaniem monokularu, lupy, okularów lupowych, lornetekowych oraz laski dla niewidomych	Tabela 18	Istnieje możliwość testowania wariantów uwzględniających minimalny (1 wyrób na pacjenta) i maksymalny (5 wyrobów na pacjenta) koszt pomocy optycznych	Opinia eksperta klinicznego, Rozporządzenie Ministra Zdrowia [32]
Koszty rehabilitacji	Rehabilitacja osób z dysfunkcją wzroku. Wartość uzależniona od odsetków pacjentów w poszczególnych stanach zdrowotnych dla każdego z ramion modelu	Jednorazowy koszt ponoszony w pierwszym cyklu	PSA – liczba świadczeń / pacjenta – przyjęto rozkład gamma	Opinia eksperta klinicznego, taryfikatory NFZ [41].
Koszty utraconej produktywności	Koszty utraconej produktywności ze powodu ślepoty, (uwzględniany tylko w pierwszym cyklu modelu)	10 676,05 PLN 6 790,38 PLN	brak	Dane GUS [3], Władysiuk 2014 [39]
Koszty utraconych zarobków netto	Koszty utraconych zarobków pomniejszonych o otrzymane renty z tytułu niezdolności do pracy, uwzględniają kwartalne tempo wzrostu przeciętnych zarobków i rent	(koszt w pierwszym cyklu), 191,80 PLN (tempo wzrostu w kolejnych cyklach)	brak	Dane GUS [3]

Raxone® (idebenon) w leczeniu dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON) - analiza ekonomiczna

Parametr	Opis	Wartość	Zakres zmienności	Źródło
Maksymalna długość leczenia w programie lekowym				Opis projektowanego programu lekowego [2]
<i>Compliance</i>	W ramach programu lekowego odpowiednia kontrola pacjentów, dlatego przyjęto 100%	100%	brak	-
Stopy dyskontowe	Zgodnie z Wytycznymi AOTMIT [2]	5% koszty 3,5% efekty zdrowotne	0% koszty i efekty zdrowotne; 5% koszty, 0% efekty zdrowotne 5% koszty i efekty zdrowotne	Wytyczne AOTMIT [2]

1.6. Zestawienie kosztów i konsekwencji

Poniżej zestawiono składowe kosztów oraz konsekwencje zdrowotne stosowania porównywanych technologii zdrowotnych bez podania ich końcowej kalkulacji w postaci kosztu inkrementalnego oraz współczynnika ICUR. Koszty oraz konsekwencje zdrowotne przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta dla dożywotniego horyzontu czasowego. Dane są rezultatem obliczeń przeprowadzonych w modelu.

Tabela 29. Zestawienie kosztów dla porównania idebenon vs brak leczenia

Parametr	Idebenon	Brak leczenia
Konsekwencje zdrowotne		
Zyskane lata życia [LYG]	17,2868	16,0573
Zyskane lata życia skorygowane o jakość [QALY]	10,6296	8,7930
Koszty [PLN]		
Diagnostyka, monitorowanie, wizyty ambulatoryjne	5 144,47	4 201,14
Rehabilitacja		
Wyroby medyczne		
Koszty nie związane bezpośrednio z leczeniem LHON	12 445,99	15 541,58
Koszty z perspektywy społecznej	501 114,81	631 517,35

Wyniki modelowania przebiegu choroby wskazały, że dla porównania idebenon vs brak aktywnego leczenia, stosowanie idebenonu pozwala na uzyskanie 10,6 lat życia skorygowanych o jakość (QALY), natomiast brak leczenia wiąże się z uzyskaniem 8,8 lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

W horyzoncie dożywotnim stosowanie idebenonu wiąże się z wydatkiem [redacted]. Dla ramienia z brakiem aktywnego leczenia kategorią kosztów związaną z największymi wydatkami płatnika publicznego są koszty medyczne nie związane bezpośrednio z leczeniem LHON (koszt leczenia depresji oraz alloplastyki stawu biodrowego).

1.7. Wyniki analizy koszty-użyteczność

1.7.1. Analiza podstawowa

Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR), będący podstawowym wynikiem analizy koszty-użyteczność, obliczono według następującej formuły:

$$ICUR = \frac{\text{koszt}_{\text{Interwencja}} - \text{koszt}_{\text{Komparator}}}{\text{efekt}_{\text{Interwencja}} - \text{efekt}_{\text{Komparator}}}$$

Tabela 30 przedstawia wyniki analizy koszty-użyteczność, gdzie jednostką efektywności są zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY). [redacted]

Raxone® (idebenon) w leczeniu dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON) - analiza ekonomiczna

Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
Efekt [QALY]		8,79
Efekt inkrementalny [QALY]		
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR [PLN/QALY]		
Progowa cena zbytu netto produktu Raxone® [PLN]		

W dożywotnim horyzoncie czasowym terapia idebenonem wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w latach życia skorygowanych o jakość (różnica w porównaniu z brakiem leczenia LHON wynosi 1,84 QALY).

Parametr	Idebenon	Brak aktywnego leczenia
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
Efekt [QALY]		8,79
Efekt inkrementalny [QALY]		
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR [PLN/QALY]		
Progowa cena zbytu netto produktu Raxone® [PLN]		

W dożywotnim horyzoncie czasowym terapia idebenonem wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w latach życia skorygowanych o jakość (różnica w porównaniu z brakiem leczenia LHON wynosi 1,84 QALY).

1.7.2. Deterministyczna analiza wrażliwości

W tabeli poniżej zestawiono parametry testowane w ramach deterministycznej analizy wrażliwości wraz z krótkim opisem rozpatrywanych scenariuszy.

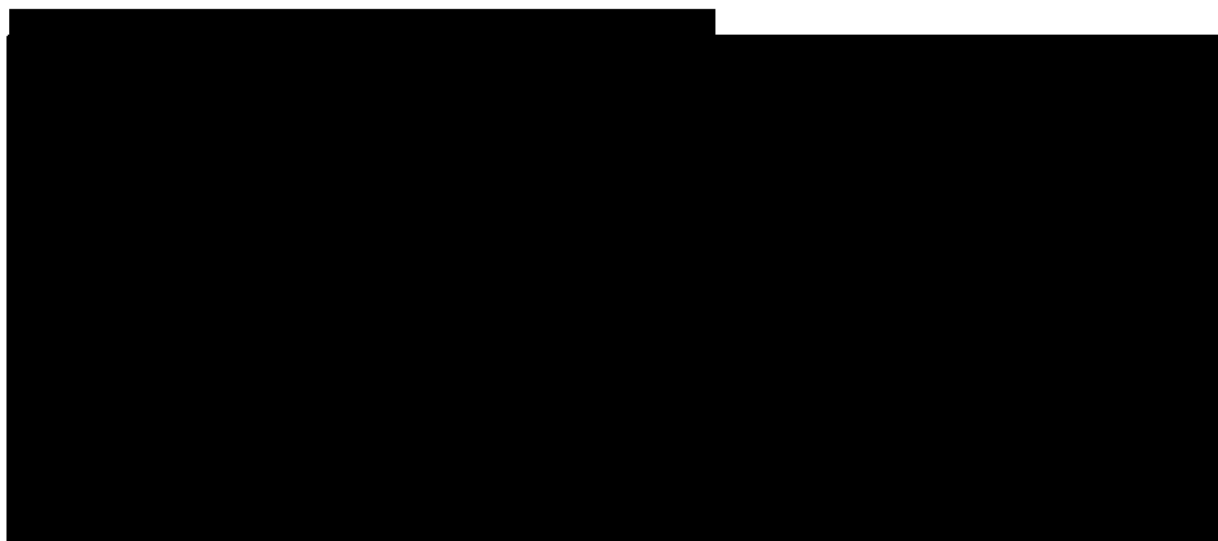
Tabela 32. Parametry testowane w deterministycznej analizie wrażliwości

Parametr	Opis
Wybór danych klinicznych dla określenia prawdopodobieństw przejść na ramieniu idebenonu	<p>W analizie podstawowej dane kliniczne określające prawdopodobieństwo przejść na ramieniu idebenonu oszacowano na podstawie badań RHODOS i EAP, zaś na ramieniu obserwacji na podstawie badań RHODOS/OFU i CRS (dla obu ramion uwzględniono podejście LOCF – brakujące dane są zastąpione ostatnią obserwowaną wartością).</p> <p>W analizie wrażliwości testowano alternatywne warianty, w którym dane pochodzą z:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Interwencja –RHODOS (LOCF) komparator - RHODOS (LOCF) ▪ Interwencja –EAP (LOCF) komparator - CRS (LOCF) ▪ Interwencja –RHODOS+EAP (brak LOCF) komparator - RHODOS/OFU+CRS (brak LOCF) ▪ Interwencja –RHODOS (brak LOCF) komparator - RHODOS (brak LOCF) ▪ Interwencja –EAP (brak LOCF) komparator - CRS (brak LOCF)
Brak różnic we wzroście śmiertelności związanej z upośledzeniem widzenia w stosunku do populacji ogólnej	W analizie podstawowej założono wzrost śmiertelności w oparciu o publikację Crewe 2013 [10]. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant braku różnic w śmiertelności pomiędzy populacją ogólną a populacją z upośledzeniem widzenia.
Użyteczności	W wariancie podstawowym analizy zdecydowano się przyjąć wartości obliczone na podstawie średnich wartości użyteczności z publikacji Brown 1999 [6], które dostosowano do zakresów logMAR dla stanów uwzględnionych w modelu. W ramach analizy wrażliwości testowano minimalne i maksymalne wartości użyteczności dostosowane do zakresów logMAR dla stanów z tej publikacji (Brown 1999 [6]).
Stopy dyskontowe	W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. W ramach analizy wrażliwości testowano dyskontowanie na poziomie: <ul style="list-style-type: none"> • 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych, • 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych, • 5% dla kosztów i 5% dla wyników zdrowotnych.
Rozkład początkowy pacjentów pomiędzy stanami modelu	W analizie podstawowej przyjęto odsetki oszacowane na podstawie połączonych danych z badań klinicznych wykorzystanych na ramieniu idebenonu (RHODOS i EAP), w analizie wrażliwości rozpatrywano warianty opierające się na powyższych badaniach osobno.
Monitorowanie pacjentów nieleczonych	W analizie podstawowej, zgodnie z obecną praktyką kliniczną, przyjęto że pacjenci nieleczeni są monitorowani 2 razy w roku. W ramach analizy wrażliwości przetestowano warianty z monitorowaniem pacjentów nieleczonych co 3 miesiące oraz raz w roku.
Alternatywne rozkłady określające prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie	W analizie podstawowej przyjęto parametry rozkładu log-logistycznego W ramach analizy wrażliwości testowano: <ul style="list-style-type: none"> • krzywą wyznaczoną w oparciu o rozkład Weibulla, • krzywą wyznaczoną w oparciu o rozkład Weibulla na podstawie alternatywnego źródła danych: posteru Metz 2014 [25].

Tabela 33.

Parametr testowany	Koszt idebenon [PLN]	Efekt idebenon [QALY]e	Koszt brak leczenia [PLN]	Efekt brak leczenia [QALY]	Inkrementalny współczynnik koszty /użyteczność ICUR	Progowa cena zbytu netto produktu Raxone® [PLN]
Analiza podstawowa				8,79		
Dane kliniczne: Interwencja –RHODOS (LOCF) komparator - RHODOS (LOCF)				8,86		
Dane kliniczne: EAP (LOCF) komparator - CRS (LOCF)				8,65		
Dane kliniczne: RHODOS+EAP (brak LOCF) komparator - RHODOS/OFU+CRS (brak LOCF)				6,88		
Dane kliniczne: RHODOS (brak LOCF) komparator - RHODOS (brak LOCF)				8,82		
Dane kliniczne: EAP (brak LOCF) komparator - CRS (brak LOCF)				6,81		
Brak różnic we wzroście śmiertelności związanej z upośledzeniem widzenia				11,70		

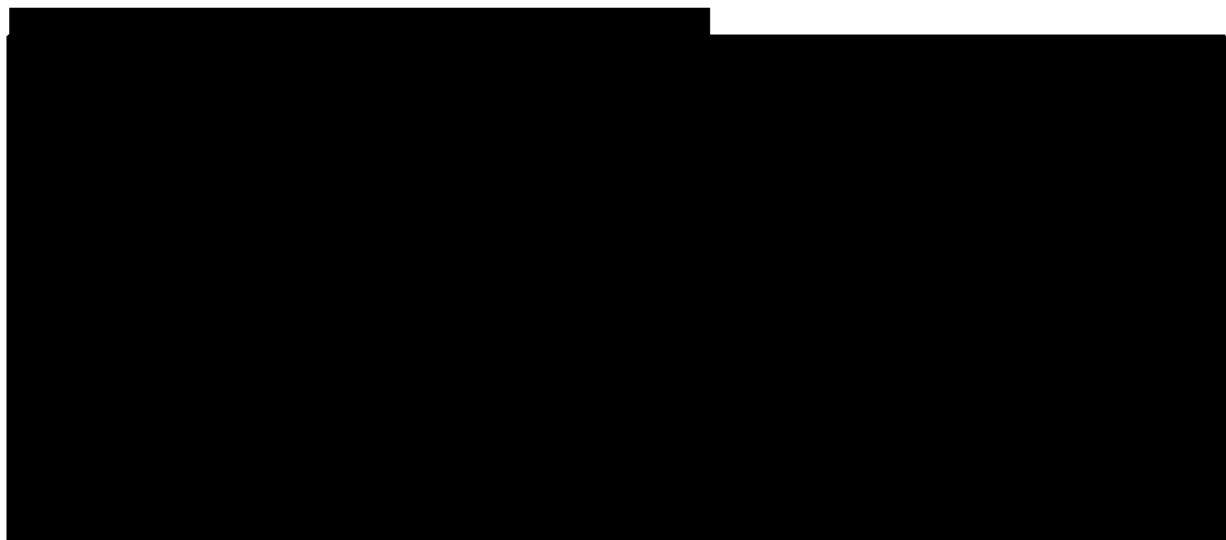
Parametr testowany	Koszt idebenon [PLN]	Efekt idebenon [QALY]e	Koszt brak leczenia [PLN]	Efekt brak leczenia [QALY]	Inkrementalny współczynnik koszty /użyteczność ICUR	Progowa cena zbytu netto produktu Raxone® [PLN]
Minimalne wartości użyteczności z pracy Brown 1999 [6]	██████	██	██████	11,12	██████	██████
Maksymalne wartości użyteczności z pracy Brown 1999 [6]	██████	██	██████	6,46	██████	██████
Stopy dyskontowe: 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	██████	██	██████	14,03	██████	██████
Stopy dyskontowe: 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	██████	██	██████	14,03	██████	██████
Stopy dyskontowe: 5% dla kosztów i 5% dla wyników zdrowotnych	██████	██	██████	7,52	██████	██████
Rozkład początkowy pacjentów: RHODOS	██████	██	██████	8,49	██████	██████
Rozkład początkowy pacjentów: EAP	██████	██	██████	9,12	██████	██████
Monitorowanie pacjentów nieleczonych co 3 miesiące	██████	██	██████	8,79	██████	██████
Monitorowanie pacjentów nieleczonych raz w roku	██████	██	██████	8,79	██████	██████
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie: rozkład Weibulla	██████	██	██████	8,79	██████	██████
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie: rozkład Weibulla, Metz 2014	██████	██	██████	8,79	██████	██████


Tabela 34. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS

Parametr testowany	Koszt idebenon [PLN]	Efekt idebenon [QALY]e	Koszt brak leczenia [PLN]	Efekt brak leczenia [QALY]	Inkrementalny współczynnik koszty /użyteczność ICUR	Progowa cena zbytu netto produktu Raxone® [PLN]
Analiza podstawowa	██████	██	██████	8,79	██████	██████
Dane kliniczne: Interwencja –RHODOS (LOCF) komparator - RHODOS (LOCF)	██████	██	██████	8,86	██████	██████
Dane kliniczne: EAP (LOCF) komparator - CRS (LOCF)	██████	██	██████	8,65	██████	██████

Raxone® (idebenon) w leczeniu dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON) - analiza ekonomiczna

Parametr testowany	Koszt idebenon [PLN]	Efekt idebenon [QALY]e	Koszt brak leczenia [PLN]	Efekt brak leczenia [QALY]	Inkrementalny współczynnik koszty /użyteczność ICUR	Progowa cena zbytu netto produktu Raxone® [PLN]
Dane kliniczne: RHODOS+EAP (brak LOCF) komparator - RHODOS/OFU+CRS (brak LOCF)	████████	████	████████	6,88	████████	████████
Dane kliniczne: RHODOS (brak LOCF) komparator - RHODOS (brak LOCF)	████████	████	████████	8,82	████████	████████
Dane kliniczne: EAP (brak LOCF) komparator - CRS (brak LOCF)	████████	████	████████	6,81	████████	████████
Brak różnic we wzroście śmiertelności związanej z upośledzeniem widzenia	████████	████	████████	11,70	████████	████████
Minimalne wartości użyteczności z pracy Brown 1999 [6]	████████	████	████████	11,12	████████	████████
Maksymalne wartości użyteczności z pracy Brown 1999 [6]	████████	████	████████	6,46	████████	████████
Stopy dyskontowe: 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	████████	████	████████	14,03	████████	████████
Stopy dyskontowe: 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	████████	████	████████	14,03	████████	████████
Stopy dyskontowe: 5% dla kosztów i 5% dla wyników zdrowotnych	████████	████	████████	7,52	████████	████████
Rozkład początkowy pacjentów: RHODOS	████████	████	████████	8,49	████████	████████
Rozkład początkowy pacjentów: EAP	████████	████	████████	9,12	████████	████████
Monitorowanie pacjentów nieleczonych co 3 miesiące	████████	████	████████	8,79	████████	████████
Monitorowanie pacjentów nieleczonych raz w roku	████████	████	████████	8,79	████████	████████
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie: rozkład Weibulla	████████	████	████████	8,79	████████	████████
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie: rozkład Weibulla, Metz 2014	████████	████	████████	8,79	████████	████████



1.7.3. Wariant dodatkowy: uwzględnienie perspektywy społecznej

W bieżącym rozdziale przedstawia wyniki analizy koszty-użyteczność z perspektywy społecznej, kolejno dla wariantów „bez” i „z” Instrumentem dzielenia Ryzyka.

Parametr	Idebenon	Brak aktywnego leczenia
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
Efekt [QALY]		8,79
Efekt inkrementalny [QALY]		
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR [PLN/QALY]		
Progowa cena zbytu netto produktu Raxone® [PLN]		

Przy uwzględnieniu dodatkowych kosztów z perspektywy społecznej, koszt uzyskania dodatkowego roku życia (QALY) przy zastąpieniu braku aktywnego leczenia przez idebenon wynosi

Parametr	Idebenon	Brak aktywnego leczenia
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
Efekt [QALY]		8,79
Efekt inkrementalny [QALY]		
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR [PLN/QALY]		
Progowa cena zbytu netto produktu Raxone® [PLN]		

Przy uwzględnieniu dodatkowych kosztów z perspektywy społecznej, koszt uzyskania dodatkowego roku życia (QALY) przy zastąpieniu braku aktywnego leczenia przez idebenon wynosi

W prezentowanym scenariuszu terapia produktem Raxone® jest leczeniem efektywnym kosztowo w porównaniu do braku aktywnego leczenia.

1.7.4. Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

Celem probabilistycznej analizy wrażliwości (ang. PSA – *Probabilistic Sensitivity Analysis*) jest ocena wpływu niepewności związanej z oszacowaniem parametrów modelu dla poszczególnych strategii leczenia. W analizie probabilistycznej niepewne parametry (np. składowe kosztów, prawdopodobieństwa, użyteczności) są definiowane nie poprzez pojedynczą, średnią wartość, lecz założony *a priori* (na podstawie aktualnej wiedzy, charakterystycznych własności rozkładów itp.) rozkład prawdopodobieństwa. Tym sposobem w ramach analizy PSA możliwe jest – w przeciwieństwie do prostej analizy wrażliwości – jednoczesne uwzględnienie niepewności związanej z oszacowaniem nawet wszystkich parametrów modelu. W analizie PSA, w każdym powtórzeniu symulacji *Monte Carlo* wybierane są (dla każdego z rozważanych parametrów) losowo wartości z zadanych rozkładów. Poprzez wielokrotne powtórzenie procesu generowane są wartości, które zbiorczo reprezentują

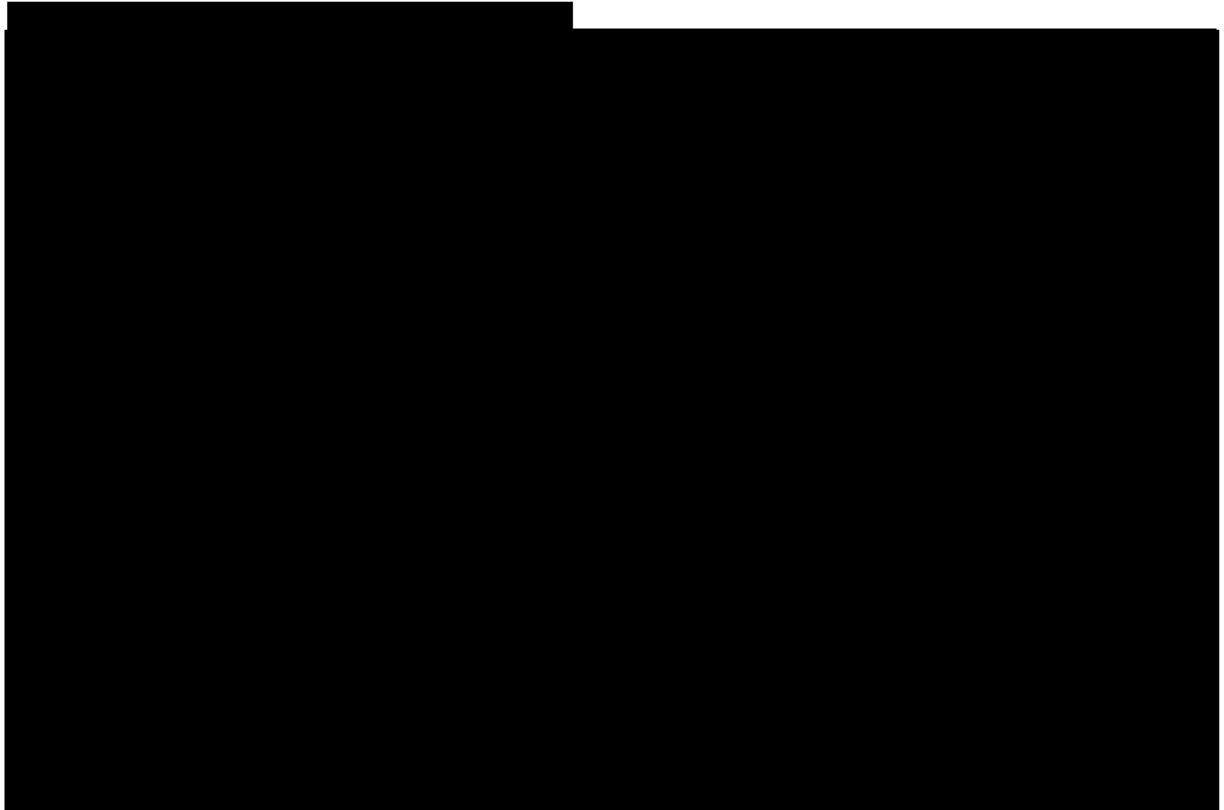
rozkład wyników analizy koszty-efektywność. Należy zaznaczyć, że probabilistyczna analiza wrażliwości odzwierciedla rozrzut wyników analizy wynikający z niepewności na poziomie oszacowań parametrów modelu (tzw. niepewność drugiego rodzaju – *2nd order uncertainty*), a nie ze zmienności między poszczególnymi pacjentami (niepewność pierwszego rodzaju – *1st order uncertainty*).

Poniżej zaprezentowano wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla 5 000 iteracji, dla wariantów z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS w formie:

- Tabeli zbiorczej zawierającej średnie wartości kosztów, efektów zdrowotnych dla ramion interwencji i komparatora wraz z miarą rozrzutu oraz wartością inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność,
- Wykresu (*incremental scatter plot*) przedstawiającego rozrzut wyników w poszczególnych krokach symulacji; punkty reprezentują inkrementalne koszty (oś rzędnych) oraz inkrementalne efekty – QALY (oś odciętych) uzyskane w jednym kroku symulacji.
- Krzywych akceptowalności porównywanych schematów leczenia, które dostarczają informacji dotyczących opłacalności omawianych strategii przy zadanej z góry *willingness to pay* (WTP na osi odciętych), tj. gotowości do zapłaty za jednostkę efektu (w tym przypadku za 1 rok życia skorygowany o jakość - QALY).

Tabela 37. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

Wynik analizy	Koszt idebenon [PLN]	Efekt idebenon [QALY]	Koszt brak leczenia [PLN]	Efekt brak leczenia [QALY]	Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność [PLN/QALY]
				8,52	
				2,48	
				8,52	
				2,44	



[Redacted content]

[Redacted content]

1.8. Przegląd analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania interwencji w ocenianej populacji pacjentów. Przeszukano następujące bazy medyczne:

- Medline przez PubMed,
- The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register),
- CRD (Center for Reviews and Dissemination),
- CEA Registry.

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową stosowania idebenonu w leczeniu dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera, w pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych MeSH (ang. Medical Subject Headings). W tej bazie znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy MeSH pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię.

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń. Wyłączone zostały duplikaty oraz publikacje nie będące analizami ekonomicznymi oraz analizy ekonomiczne oceniające inne interwencje.

Kryterium włączenia zdefiniowano jako publikacje opisujące wyniki analiz ekonomicznych oceniające opłacalność stosowania produktu leczniczego Raxone® (interwencja) w leczeniu pacjentów z LHON (populacja).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano publikacji spełniających kryterium włączenia. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych w poszczególnych bazach oraz diagram prezentujący wyniki wyszukiwania przedstawiono w załączniku 2.1

1.9. Ograniczenia analizy

Za podstawowe ograniczenie analizy ekonomicznej należy uznać dane, które zostały wykorzystane w modelu do oszacowania skuteczności rozpatrywanych interwencji. Niewielka liczebność populacji chorych w chorobach rzadkich (do których należy LHON) uniemożliwia przeprowadzenie badań klinicznych na dużej grupie pacjentów, a co za tym idzie wykazanie znamiennych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami. Brak wystarczającej ilości danych powoduje konieczność włączenia do analizy wyników retrospektywnych prób klinicznych, a nawet publikacji raportujących serie przypadków.

Ze względu na sposób raportowania wyników w badaniach klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej (punkty końcowe przedstawione w postaci średniej zmiany ostrości wzroku wyrażonej przez wielkość logMAR w kilku analizowanych punktów czasowych), w modelu ekonomicznym konieczne było oparcie się bezpośrednio na nieopublikowanych danych z badań, pochodzących z poziomu pacjenta. Pozwoliło to oszacować wpływ pogorszenia bądź polepszenia ostrości wzroku w każdym z trzymiesięcznych cykli modelu na jakość życia pacjentów z LHON, na podstawie danych o zmianach raportowanych pomiędzy poszczególnymi stanami modelu, a nie opierając się wyłącznie na uśrednionych wartościach prezentowanych w publikacjach opisujących badania kliniczne.

Ponieważ zaimplementowane w modelu dane pochodzą bezpośrednio z badań klinicznych, w których liczba pacjentów leczonych (a zatem liczebność grupy, w której możliwa była obserwacja wartości logMAR) maleje wraz

z upływem czasu, aby zapewnić wystarczającą liczbę danych dla każdego z wyróżnionych w modelu stanów zdrowotnych w kolejnych cyklach, przyjęto metodę ekstrapolacji ostatniej obserwacji (ang. last observation carried forward, LOCF), do końca horyzontu czasowego danego badania. Zastosowanie metody LOCF jest związane z przyjęciem założenia o charakterze konserwatywnym, zgodnie z którym w okresie po ostatniej obserwacji brak jest dodatkowego efektu leczenia. Dodatkowo, w sytuacji, gdy nie istniały dane pozwalające określić ryzyko przejścia pacjenta z wyjściowego stanu zdrowia do ośmiu pozostałych w danym cyklu, w modelu założono, że pacjent pozostaje w tym samym stanie.

1.10. Dyskusja i wnioski

W ramach niniejszej analizy przeprowadzono analizę koszty-użyteczność dla porównania idebenon vs brak leczenia, opierając się na wynikach badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej: RHODOS [22], EAP [25], RHODOS-OFU [21] oraz CRS [8].

Populację docelową stanowią młodzież (≥ 12 r. ż.) i dorośli z dziedziczną neuropatią wzrokową Lebera (LHON) zgodnie z populacją określoną w Charakterystyce Produktu Leczniczego Raxone® [9].

W celu oceny opłacalności leczenia dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON) idebenonem skonstruowano model decyzyjny Markowa z wykorzystaniem programu MS Excel 2013, w którym uwzględniono najistotniejsze, z punktu widzenia klinicznego i ekonomicznego, stany zdrowotne, w których mogą znaleźć się pacjenci. W modelu rozważono dożywni horyzont czasowy i długość cyklu modelu wynoszącą 3 miesiące wyznaczoną w oparciu o częstotliwość wizyt kontrolnych pacjentów w projektowanym programie lekowym Leczenie dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON) (ICD-10 H 47.22) [29], a także zgodnie z częstotliwością zbierania danych w badaniach RHODOS [22] i EAP [25].

Stany zdrowotne zostały wyodrębnione w zależności od poziomu ostrości wzroku mierzonego z użyciem tablic ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) w oku lepiej widzącym (ang. *best seeing eye*, BSE). Ostrość wzroku określono w oparciu o skalę logarytmiczną, zgodnie z którą wyraża się ona w jednostkach logMAR równych logarytmowi przy podstawie 10 z 1/5 wielkości kątowej najmniejszego rozpoznawalnego optotypu.

Analiza kosztów wykazała, [REDACTED]

[REDACTED]

w horyzoncie czasowym analizy wybór terapii produktem Raxone® zamiast braku leczenia aktywnego pozwala uzyskać 1,84 roku skorygowanego o jakość.

Analiza wyników deterministycznej analizy wrażliwości wskazuje [REDACTED]

[REDACTED]

Ponieważ nie odnaleziono analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania idebenonu w LHON, przeprowadzenie walidacji konwergencji nie było możliwe, podobnie jak wykonanie walidacji zewnętrznej (model bezpośrednio korzysta z danych z poziomu pacjentów z prób klinicznych RHODOS [22], RHODOS-OFU[21], EAP [25] oraz CRS [8], zaś pozostałe badania włączone do analizy klinicznej ze względu na sposób raportowania wyników nie mogły zostać wykorzystane do porównania wyników).

Obecnie nie ma żadnej refundowanej terapii, która mogłaby być alternatywnie zastosowana u pacjentów z dziedziczną neuropatią wzrokową Lebera, co skutkuje brakiem możliwości leczenia dla pacjentów dotkniętych

tą chorobą i nie daje nadziei pacjentom na wyzdrowienie. Idebenon jest jedyną opcją terapeutyczną dla pacjentów z LHON.

LHON jest chorobą, która charakteryzuje się nagłym i bezbolesnym pogorszeniem ostrości wzroku najpierw w jednym oku, a następnie, po kilku tygodniach, również w drugim. Istotne jest, że objawy najczęściej pojawiają się u młodych mężczyzn w drugiej lub trzeciej dekadzie życia, powodując często ciężką i zwykle trwałą utratę wzroku u osób w wieku produkcyjnym, które mają zamiar rozpocząć lub niedawno rozpoczęły pracę [23].

W związku z powyższym wydaje się, że uzasadnione byłoby wskazanie perspektywy społecznej jako podstawowej perspektywy analizy ekonomicznej, jednakże zgodnie z obecnymi (stan na 11.2016) regulacjami odnoszącymi się do przeprowadzania analiz HTA w warunkach polskich nie jest to możliwe [31].

Wnioski końcowe

Terapia produktem Raxone® w leczeniu pacjentów z dziedziczną neuropatią wzrokową Lebera przedłuża życie chorych z uwzględnieniem jakości życia o dodatkowe 1,84 roku, w dożywotnim horyzoncie czasowym w stosunku do braku leczenia (obecna praktyka). Produkt Raxone® (idebenon) jest jedynym preparatem zarejestrowanym w leczeniu zaburzeń widzenia u młodzieży i dorosłych z LHON.

Uwzględniając mechanizm dzielenia ryzyka dla porównania idebenon vs brak leczenia inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR) [REDACTED]

Do upośledzenia widzenia i/lub ślepoty dochodzi w krótkim czasie od wystąpienia pierwszych objawów choroby, które następnie utrzymują się przez całe życie. LHON istotnie wpływa nie tylko na jakość życia pacjentów, lecz także na ich sytuację społeczno-ekonomiczną. [REDACTED]

2. ZAŁĄCZNIKI

2.1.Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania idebenonu u pacjentów z zaburzeniami widzenia spowodowanymi dziedziczną neuropatią wzrokową Lebera.

Tabela 38. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 15.03.2016 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	idebenone	455
2.	noben	534
3.	"hydroxydecyl ubiquinone"	5
4.	"CV 2619"	28
5.	"CV-2619"	28
6.	Raxone	0
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	534
8.	"cost effectiveness"[tiab] OR "cost utility"[tiab] OR "cost minimization"[tiab] OR "cost consequences"[tiab] OR "cost benefit"[tiab] OR "cost analysis"[tiab] OR "costs analysis[tiab]"	55 302
9.	#7 AND #8	6

Tabela 39. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 15.03.2016 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	idebenone	89
2.	noben	4
3.	"hydroxydecyl ubiquinone"	0
4.	"CV 2619"	4
5.	"CV-2619"	4
6.	Raxone	1
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	94
8.	"cost effectiveness" or "cost utility" or "cost minimization" or "cost consequences" or "cost benefit" or "cost analysis" or "costs analysis"	33 892
9.	#7 AND #8	4

Tabela 40. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 15.03.2015 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	idebenone	16
2.	noben	1
3.	"hydroxydecyl ubiquinone"	0

Raxone® (idebenon) w leczeniu dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON) - analiza ekonomiczna

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
4.	"CV 2619"	0
5.	"CV-2619"	0
6.	Raxone	1
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	17
8.	"cost effectiveness" or "cost utility" or "cost minimization" or "cost consequences" or "cost benefit" or "cost analysis" or "costs analysis"	20 023
9.	#7 AND #8	2

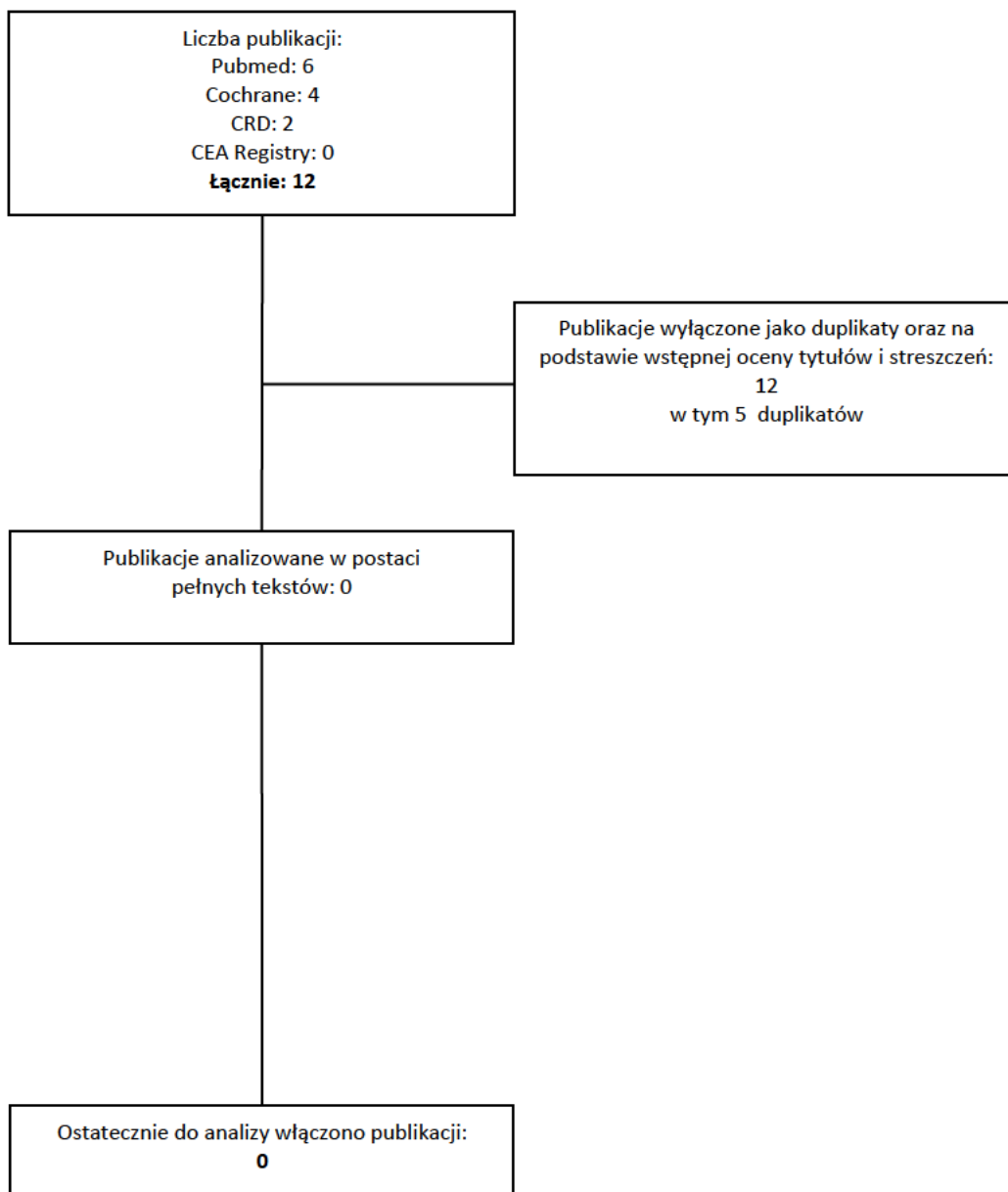
Tabela 41. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CEA Registry (wyszukiwanie zakończone 15.03.2016 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	idebenone	0
2.	noben	0
3.	"hydroxydecyl ubiquinone"	0
4.	"CV 2619"	0
5.	"CV-2619"	0
6.	Raxone	0

2.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne



2.1.Strategie wyszukiwania użyteczności

W poniższych tabelach przedstawiono strategię wyszukiwania użyteczności dla ostrości wzroku wśród pacjentów z dziedziczną neuropatią wzrokową Lebera (LHON) wraz z datą zakończenia wyszukiwania w poszczególnych bazach.

Tabela 42. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 15.03.2016 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Leber's Hereditary Optic Neuropathy" or "Leber Hereditary Optic Atrophy" or "Leber Hereditary Optic Neuropathy" or "Leber Optic Atrophy" or "Optic Atrophy, Leber" or "Leber Optic Atrophy and Dystonia" or "Leber's Disease" or "Disease, Leber's" or "Diseases, Leber's" or "Leber Disease" or "Leber's Diseases" or "Lebers Disease" or "Leber's Hereditary Optic Neuropathy" or "Leber's Optic Atrophy" or "Leber's Optic Neuropathy" or "Leber Optic Neuropathy" or "Lebers Optic Neuropathy" or "Neuropathy, Leber's Optic" or "Optic Neuropathy, Leber's" or "Optic Atrophy, Leber Type" or "Optic Atrophy, Leber, Hereditary" or "Hereditary Optic Neuroretinopathy" or "Hereditary Optic Neuroretinopathies" or "Neuroretinopathies, Hereditary Optic" or "Neuroretinopathy, Hereditary Optic" or "Optic Neuroretinopathies, Hereditary" or "Optic Neuroretinopathy, Hereditary" or "Leber's Hereditary Optic Atrophy"	1 847
2.	utility OR utilities OR quality of life OR "life quality" OR "life qualities" OR QoL OR hrql OR Euroqol OR QALY OR cost-utility OR "quality adjusted" OR standard gamble OR SG OR time trade-off OR TTO OR HUI OR QWB OR EQ5D OR EQ-5D OR "feeling thermometer" OR SF-36 OR SF-12 OR "36-item short-form"	446 498
3.	#1 and #2	9

Tabela 43. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 15.03.2016 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	MeSH descriptor: [Optic Atrophy, Hereditary, Leber] explode all trees	10
2.	"Leber's Hereditary Optic Neuropathy" or "Leber Hereditary Optic Atrophy" or "Leber Hereditary Optic Neuropathy" or "Leber Optic Atrophy" or "Optic Atrophy, Leber" or "Leber Optic Atrophy and Dystonia" or "Leber's Disease" or "Disease, Leber's" or "Diseases, Leber's" or "Leber Disease" or "Leber's Diseases" or "Lebers Disease" or "Leber's Hereditary Optic Neuropathy" or "Leber's Optic Atrophy" or "Leber's Optic Neuropathy" or "Leber Optic Neuropathy" or "Lebers Optic Neuropathy" or "Neuropathy, Leber's Optic" or "Optic Neuropathy, Leber's" or "Optic Atrophy, Leber Type" or "Optic Atrophy, Leber, Hereditary" or "Hereditary Optic Neuroretinopathy" or "Hereditary Optic Neuroretinopathies" or "Neuroretinopathies, Hereditary Optic" or "Neuroretinopathy, Hereditary Optic" or "Optic Neuroretinopathies, Hereditary" or "Optic Neuroretinopathy, Hereditary" or "Leber's Hereditary Optic Atrophy"	20
3.	utility or utilities or quality of life or "life quality" or "life qualities" or QoL or hrql or Euroqol or QALY or cost-utility or "quality adjusted" or standard gamble or SG or time trade-off or TTO or HUI or QWB or EQ5D or EQ-5D or "feeling thermometer" or SF-36 or SF-12 or "36-item short-form"	73 566
4.	#1 or #2	20
5.	#3 and #4	3

Tabela 44. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 15.03.2016 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	MeSH DESCRIPTOR Optic Atrophy, Hereditary, Leber EXPLODE ALL TREES	4
2.	((Leber s Hereditary Optic Neuropathy) or (Leber Hereditary Optic Atrophy) or (Leber Hereditary Optic Neuropathy) or (Leber Optic Atrophy)or (Optic Atrophy Leber) or (Leber Optic Atrophy and Dystonia) or (Leber s Disease) or (Disease Leber s) or (Diseases Leber s) or (Leber Disease) or (Leber s Diseases) or (Lebers Disease) or (Leber s Hereditary Optic Neuropathy) or (Leber s Optic Atrophy) or (Leber s Optic Neuropathy) or (Leber Optic Neuropathy) or (Lebers Optic Neuropathy) or (Neuropathy Leber s Optic) or (Optic Neuropathy Leber s) or (Optic Atrophy Leber Type) or (Optic Atrophy Leber Hereditary) or (Hereditary Optic Neuroretinopathy)	4

	or (Hereditary Optic Neuroretinopathies) or (Neuroretinopathies Hereditary Optic) or (Neuroretinopathy Hereditary Optic) or (Optic Neuroretinopathies Hereditary) or (Optic Neuroretinopathy Hereditary) or (Leber s Hereditary Optic Atrophy)))	
3	#1 or #2	5
4.	(utility OR utilities OR quality of life OR (life quality) OR (life qualities) OR QoL OR hrqL OR Euroqol OR QALY OR cost-utility OR (quality adjusted) OR standard gamble OR SG OR time trade-off OR TTO OR HUI OR QWB OR EQ5D OR EQ-5D OR (feeling thermometer) OR SF-36 OR SF-12 OR (36-item short-form))	13 535
5.	#3 and #4	0

Ze względu na brak publikacji, zawierających dane o użytecznościach, przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie użyteczności bez zawężenia populacji włączonej do badań klinicznych do pacjentów z LHON w bazie PubMed, którego strategia znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 45. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie PubMed (wyszukiwanie zakończone 31.03.2016 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Blindness or Blindness, Complete or Complete Blindness or Legal Blindness or Blindness, Legal or Monocular Blindness or Blindness, Monocular	37 528
2.	Vision, Low or Low Vision or Vision, Reduced or Reduced Vision or Vision, Subnormal or Subnormal Vision or Vision, Diminished or Diminished Vision or Vision loss	71 189
3.	Vision Disorders or Vision Disorder or Visual Disorders or Disorder, Visual or Disorders, Visual or Visual Disorder	102 854
4.	Visual Impairment or Impairment, Visual or Impairments, Visual or Visual Impairments	86 146
5.	Vision Disability or Disabilities, Vision or Disability, Vision or Vision Disabilities	69 786
6.	Visual Acuity or Acuities, Visual or Acuity, Visual or Visual Acuities or VA	197 282
7.	count fingers or detect hand motion or detect light perception	1 431
8.	log-MAR or logMAR or Snellen chart or Snellen test or Eye chart or Eye charts or Best corrected visual acuity or BCVA	18 289
9.	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	321 919
10.	„EQ 5D” OR EuroQol OR Euro-QoL OR HUI OR “health utility index” OR “standard gamble” OR SG OR “time trade off” OR TTO	44 117
11.	QoL OR “Quality of Life” OR QALY OR “Quality Adjusted Life Years” OR Utility OR utilities OR Utilit* OR disutility OR disutilities OR “cost utility”	372 492
12.	#10 and #11	7 090
13.	#9 and #12	474

2.1.1. Diagramy wyszukiwania użyteczności

Poniżej znajduje się diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji dotyczących użyteczności dla ostrości wzroku wśród pacjentów z LHON.

Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji zawierających dane o użytecznościach (QUOROM)

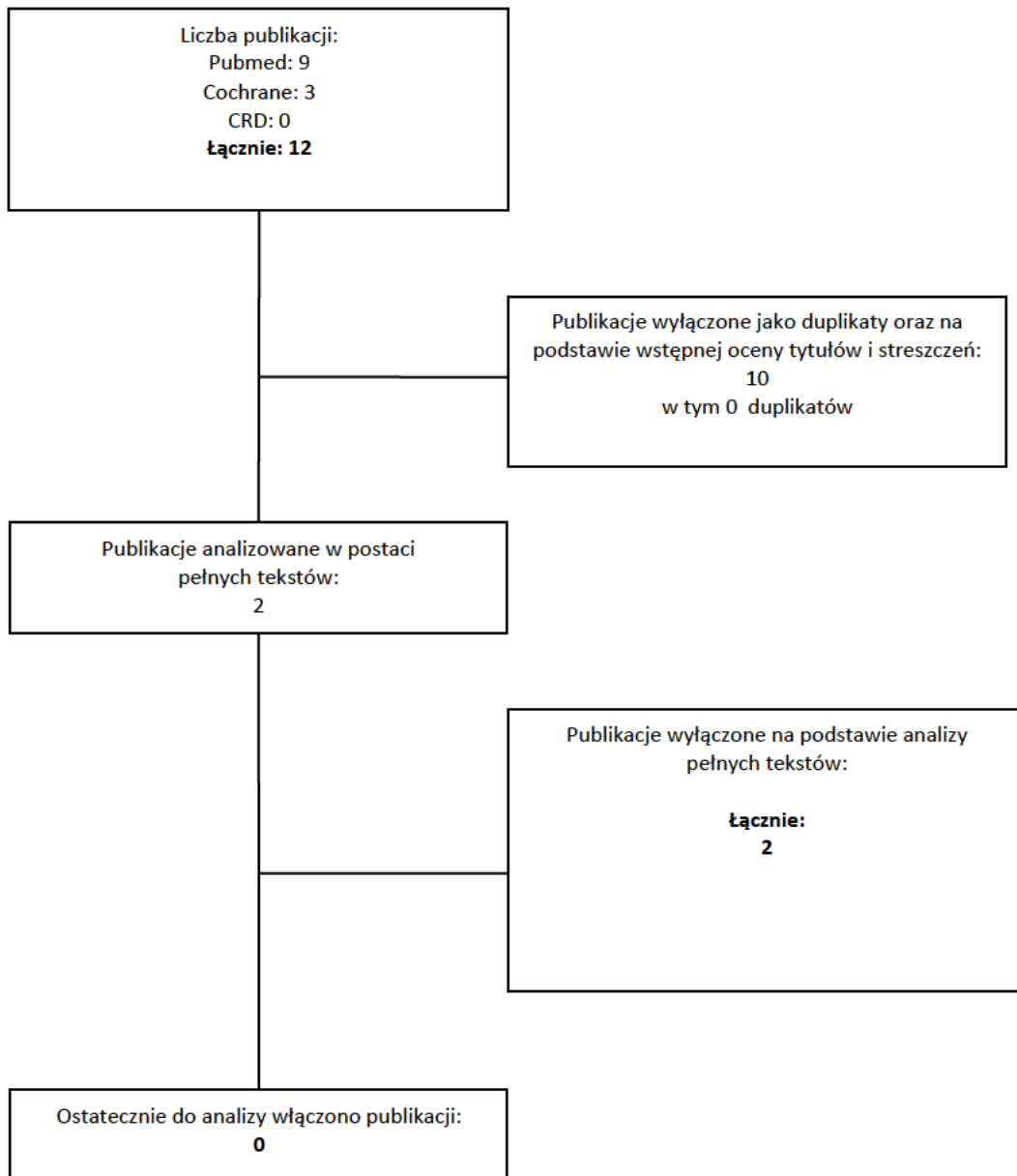
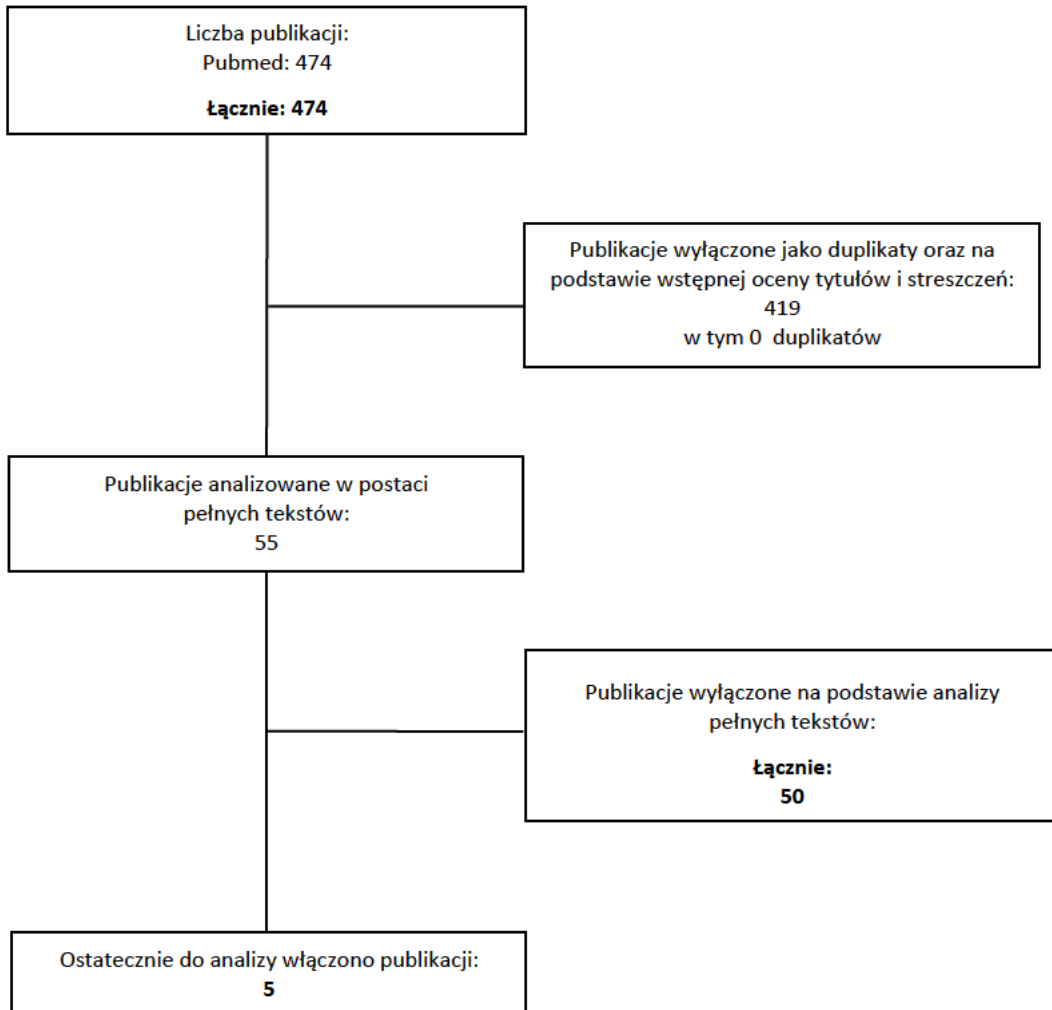


Diagram opisujący wyniki dodatkowego wyszukiwania analiz dotyczących użyteczności znajduje się poniżej.

Diagram 3. Diagram opisujący wyniki dodatkowego wyszukiwania publikacji zawierających dane o użytecznościach (QUOROM)



2.1.2. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu

Tabela 46. Publikacje zawierające dane o użytecznościach stanów zdrowia włączone do przeglądu w wyniku przeprowadzenia dodatkowego rozszerzonego wyszukiwania

Publikacja	Cel	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Wyniki (użyteczności)																																							
Brown 1999 [6]	Celem pracy było zbadanie zależności pomiędzy ostrością wzroku a jakością życia.	Badanie przeprowadzono na populacji, u której wystąpiło pogorszenie wzroku do poziomu 20/40 lub gorszego w przynajmniej jednym oku. Spośród 325 pacjentów, u 107 (33%) chorych występowało związane z wiekiem zwyrodnienie plamki żółtej, u 107 (33%) retinopatia cukrzycowa, u 27 (7%) odwarstwienie siatkówki, u 26 (7%) niedrożność żył siatkówki, u 23 (7%) zaćma, natomiast u pozostałych 35 pacjentów (13%) występowały inne schorzenia wzroku.	Pomiar użyteczności przeprowadzono za pomocą metody handlowania czasem (ang. time trade-off, TTO), loterii (ang. standard gamble, SG) i kwestionariusza VF-14.	Wartości użyteczności związane z ostrością wzroku mierzonej za pomocą tablicy Snellena w lepszym wzrokiem i gorzej widzącym oku. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Ostrość wzroku w lepszym wzrokiem oku (tablica Snellena)</th> <th>Wartości użyteczności mierzone za pomocą metody TTO</th> <th>Wartości użyteczności mierzone za pomocą metody SG</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>20/20</td><td>0,92</td><td>0,96</td></tr> <tr><td>20/25</td><td>0,87</td><td>0,92</td></tr> <tr><td>20/30</td><td>0,84</td><td>0,91</td></tr> <tr><td>20/40</td><td>0,80</td><td>0,89</td></tr> <tr><td>20/50</td><td>0,77</td><td>0,83</td></tr> <tr><td>20/70</td><td>0,74</td><td>0,80</td></tr> <tr><td>20/100</td><td>0,67</td><td>0,82</td></tr> <tr><td>20/200</td><td>0,66</td><td>0,80</td></tr> <tr><td>20/300</td><td>0,63</td><td>0,78</td></tr> <tr><td>20/400</td><td>0,54</td><td>0,59</td></tr> <tr><td>CF (liczenie palców)</td><td>0,52</td><td>0,65</td></tr> <tr><td>HM-NLP (ruch ręką – brak reakcji na światło)</td><td>0,35</td><td>0,49</td></tr> </tbody> </table>	Ostrość wzroku w lepszym wzrokiem oku (tablica Snellena)	Wartości użyteczności mierzone za pomocą metody TTO	Wartości użyteczności mierzone za pomocą metody SG	20/20	0,92	0,96	20/25	0,87	0,92	20/30	0,84	0,91	20/40	0,80	0,89	20/50	0,77	0,83	20/70	0,74	0,80	20/100	0,67	0,82	20/200	0,66	0,80	20/300	0,63	0,78	20/400	0,54	0,59	CF (liczenie palców)	0,52	0,65	HM-NLP (ruch ręką – brak reakcji na światło)	0,35	0,49
Ostrość wzroku w lepszym wzrokiem oku (tablica Snellena)	Wartości użyteczności mierzone za pomocą metody TTO	Wartości użyteczności mierzone za pomocą metody SG																																									
20/20	0,92	0,96																																									
20/25	0,87	0,92																																									
20/30	0,84	0,91																																									
20/40	0,80	0,89																																									
20/50	0,77	0,83																																									
20/70	0,74	0,80																																									
20/100	0,67	0,82																																									
20/200	0,66	0,80																																									
20/300	0,63	0,78																																									
20/400	0,54	0,59																																									
CF (liczenie palców)	0,52	0,65																																									
HM-NLP (ruch ręką – brak reakcji na światło)	0,35	0,49																																									
				<table border="1"> <thead> <tr> <th>Ostrość wzroku w gorzej widzącym oku (tablica Snellena)</th> <th>Wartości użyteczności mierzone za pomocą metody TTO</th> <th>Wartości użyteczności mierzone za pomocą metody SG</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>20/40 – 20/50</td><td>0,86</td><td>0,93</td></tr> <tr><td>20/70 – 20/100</td><td>0,90</td><td>0,96</td></tr> <tr><td>20/200 – 20/400</td><td>0,95</td><td>0,94</td></tr> <tr><td>CF – LP (liczenie palców-reakcja na światło)</td><td>0,88</td><td>0,92</td></tr> <tr><td>NLP (brak reakcji na światło)</td><td>0,81</td><td>0,95</td></tr> </tbody> </table>	Ostrość wzroku w gorzej widzącym oku (tablica Snellena)	Wartości użyteczności mierzone za pomocą metody TTO	Wartości użyteczności mierzone za pomocą metody SG	20/40 – 20/50	0,86	0,93	20/70 – 20/100	0,90	0,96	20/200 – 20/400	0,95	0,94	CF – LP (liczenie palców-reakcja na światło)	0,88	0,92	NLP (brak reakcji na światło)	0,81	0,95																					
Ostrość wzroku w gorzej widzącym oku (tablica Snellena)	Wartości użyteczności mierzone za pomocą metody TTO	Wartości użyteczności mierzone za pomocą metody SG																																									
20/40 – 20/50	0,86	0,93																																									
20/70 – 20/100	0,90	0,96																																									
20/200 – 20/400	0,95	0,94																																									
CF – LP (liczenie palców-reakcja na światło)	0,88	0,92																																									
NLP (brak reakcji na światło)	0,81	0,95																																									

Publikacja	Cel	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Wyniki (użyteczności)																										
Brown 2001 [7]	Celem badania było określenie wartości użyteczności w zależności od stopnia utraty wzroku.	Do badanej populacji należeli pacjenci, u których wystąpiła utrata wzroku z powodu odwarstwienia siatkówki, zwyrodnienia plami żółtej związanej z wiekiem, retinopatii cukrzycowej, zaćmy, jaskry, zapalenia gałki ocznej i niedrożności żyły środkowej siatkówki	Użyteczność mierzono za pomocą metody handlowania czasem (ang. time trade-off, TTO) i loterii (ang. standard gamble, SG).	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Ostrość wzroku</th> <th>Wartości użyteczności mierzone za pomocą metody TTO</th> <th>Wartości użyteczności mierzone za pomocą metody SG</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>20/200 – 20/400</td> <td>0,65</td> <td>0,80</td> </tr> <tr> <td>LP – CF*</td> <td>0,47</td> <td>0,60</td> </tr> <tr> <td>NLP**</td> <td>0,26</td> <td>0,32</td> </tr> </tbody> </table>	Ostrość wzroku	Wartości użyteczności mierzone za pomocą metody TTO	Wartości użyteczności mierzone za pomocą metody SG	20/200 – 20/400	0,65	0,80	LP – CF*	0,47	0,60	NLP**	0,26	0,32														
Ostrość wzroku	Wartości użyteczności mierzone za pomocą metody TTO	Wartości użyteczności mierzone za pomocą metody SG																												
20/200 – 20/400	0,65	0,80																												
LP – CF*	0,47	0,60																												
NLP**	0,26	0,32																												
Briesen 2014 [5]	Celem publikacji była ocena wpływu zaburzenia widzenia na wartości użyteczności w Afryce Subsaharyjskiej i porównanie wartości otrzymanych z wynikami badań z innych krajów.	Badanie przeprowadzono na populacji pacjentów pochodzenia afrykańskiego powyżej 18 roku życia zgłaszających problemy oczne. Główne przyczyny to: jaskra występująca u 73 pacjentów (24,7%), zaćma u 59 pacjentów (20%), ametropia u 42 (14,2%), choroby rogówki u 39 (13,2%) i choroby siatkówki u 24 pacjentów (8,2%).	Pomiar użyteczności dokonano metodą handlowania czasem (ang. time trade-off, TTO).	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Ostrość wzroku według WHO</th> <th>Wartości użyteczności mierzone za pomocą metody TTO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Normalne widzenie w obu oczach (20/60 lub lepiej)</td> <td>0,95</td> </tr> <tr> <td>Normalne widzenie w jednym oku (20/60 lub lepiej)</td> <td>0,90</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenie widzenia (20/80 – 20/200)</td> <td>0,88</td> </tr> <tr> <td>Ciężkie zaburzenie widzenia (20/240 – 20/400)</td> <td>0,86</td> </tr> <tr> <td>Ślepota (gorzej niż 20/400)</td> <td>0,73</td> </tr> </tbody> </table>	Ostrość wzroku według WHO	Wartości użyteczności mierzone za pomocą metody TTO	Normalne widzenie w obu oczach (20/60 lub lepiej)	0,95	Normalne widzenie w jednym oku (20/60 lub lepiej)	0,90	Zaburzenie widzenia (20/80 – 20/200)	0,88	Ciężkie zaburzenie widzenia (20/240 – 20/400)	0,86	Ślepota (gorzej niż 20/400)	0,73														
Ostrość wzroku według WHO	Wartości użyteczności mierzone za pomocą metody TTO																													
Normalne widzenie w obu oczach (20/60 lub lepiej)	0,95																													
Normalne widzenie w jednym oku (20/60 lub lepiej)	0,90																													
Zaburzenie widzenia (20/80 – 20/200)	0,88																													
Ciężkie zaburzenie widzenia (20/240 – 20/400)	0,86																													
Ślepota (gorzej niż 20/400)	0,73																													
Sharma 2000 [34]	Celem badania było określenie związku ostrości widzenia w BSE, a użytecznością wśród pacjentów z chorobami oczu	Badanie na populacji z różnymi schorzeniami wzroku: za 237 pacjentów 93 (39,2%) pacjentów z retinopatią cukrzycową, 80 (33,8%) pacjentów z zwyrodnieniem plamki związanej z wiekiem, 23 (9,7%) pacjentów z dystrofią siatkówki (retinal dystrophy), 22 (9,3%) pacjentów z RVO, 12 (5,1%) pacjentów z zaćmą, 5 (2,1%) pacjentów z CME (torbielowaty obrzęk plamki), i 2 (0,8%) pacjentów z jaskrą. Średnia wieku 68,4 lata.	Wykorzystano równania pozwalające przekształcać zdolność widzenia w BSE do wartości użyteczności (U): 1. Równanie z jedną zmienną: $U = (0,374)(\text{ostrość widzenia w BSE}) + 0,514$ 2. Dwuzmienne równanie: $U = (0,362)(\text{ostrość widzenia w BSE}) + (0,0346)(\text{czas trwania utraty wzroku}) + 0,4$	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Ostrość wzroku (tablica Snellena)</th> <th rowspan="2">Ostrość wzroku (w systemie dziesiętnym)</th> <th colspan="2">Wartości użyteczności</th> </tr> <tr> <th>Równanie z jedną zmienną</th> <th>Równanie z dwoma zmiennymi*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>20/40</td> <td>0,500</td> <td>0,701</td> <td>0,650</td> </tr> <tr> <td>20/60</td> <td>0,333</td> <td>0,638</td> <td>0,590</td> </tr> <tr> <td>20/80</td> <td>0,250</td> <td>0,607</td> <td>0,560</td> </tr> <tr> <td>20/100</td> <td>0,200</td> <td>0,588</td> <td>0,542</td> </tr> <tr> <td>20/200</td> <td>0,100</td> <td>0,551</td> <td>0,505</td> </tr> </tbody> </table>	Ostrość wzroku (tablica Snellena)	Ostrość wzroku (w systemie dziesiętnym)	Wartości użyteczności		Równanie z jedną zmienną	Równanie z dwoma zmiennymi*	20/40	0,500	0,701	0,650	20/60	0,333	0,638	0,590	20/80	0,250	0,607	0,560	20/100	0,200	0,588	0,542	20/200	0,100	0,551	0,505
Ostrość wzroku (tablica Snellena)	Ostrość wzroku (w systemie dziesiętnym)	Wartości użyteczności																												
		Równanie z jedną zmienną	Równanie z dwoma zmiennymi*																											
20/40	0,500	0,701	0,650																											
20/60	0,333	0,638	0,590																											
20/80	0,250	0,607	0,560																											
20/100	0,200	0,588	0,542																											
20/200	0,100	0,551	0,505																											
Sharma 2002 [33]	Celem pracy było zbadanie zasadności stosowania metod TTO i SG do oceny użyteczności u pacjentów z chorobami siatkówki.	Badaną populację stanowili pacjenci z ostrością widzenia 20/40 lub gorszą w co najmniej jednym oku spowodowaną retinopatią cukrzycową u 105 pacjentów (32,5%), zwyrodnieniem plamki żółtej związanej z wiekiem u 107 pacjentów (33,1%) i innymi chorobami siatkówki u 111 pacjentów (34,4%).	Pomiar użyteczności przeprowadzono za pomocą metody handlowania czasem (ang. time trade-off, TTO), loterii (ang. standard gamble, SG) i kwestionariusza VF-14.	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Ostrość wzroku (tablica Snellena)</th> <th>Wartości użyteczności mierzone za pomocą metody TTO</th> <th>Wartości użyteczności mierzone za pomocą metody SG</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6/7,5 lub lepiej</td> <td>0,908</td> <td>0,948</td> </tr> <tr> <td>6/9 – 6/15</td> <td>0,797</td> <td>0,897</td> </tr> <tr> <td>6/18 – 6/30</td> <td>0,708</td> <td>0,769</td> </tr> <tr> <td>6/60 – 6/120</td> <td>0,621</td> <td>0,742</td> </tr> </tbody> </table>	Ostrość wzroku (tablica Snellena)	Wartości użyteczności mierzone za pomocą metody TTO	Wartości użyteczności mierzone za pomocą metody SG	6/7,5 lub lepiej	0,908	0,948	6/9 – 6/15	0,797	0,897	6/18 – 6/30	0,708	0,769	6/60 – 6/120	0,621	0,742											
Ostrość wzroku (tablica Snellena)	Wartości użyteczności mierzone za pomocą metody TTO	Wartości użyteczności mierzone za pomocą metody SG																												
6/7,5 lub lepiej	0,908	0,948																												
6/9 – 6/15	0,797	0,897																												
6/18 – 6/30	0,708	0,769																												
6/60 – 6/120	0,621	0,742																												

* reakcja na światło – liczenie palców
** brak reakcji na światło

Wartości użyteczności przeliczone z hipotetycznymi ostrościami wzroku w BSE:

Raxone® (idebenon) w leczeniu dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON) - analiza ekonomiczna

Publikacja	Cel	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Wyniki (użyteczności)
			CF - NLP*	0,473
				0,603

* liczenie palców – brak reakcji na światło

2.2.Prawdopodobieństwa przejść w modelu, grupa leczona idebenonem

W poniższej tabeli przedstawiono liczby pacjentów, w oparciu o które wyznaczono prawdopodobieństwa przejść w modelu (w analizie podstawowej) pomiędzy stanami nieterminalnymi w grupie lezonej idebenonem (połączone dane z badań RHODOS i EAP [data on file]).

2.3.Prawdopodobieństwa przejść w modelu, grupa brak leczenia

W poniższej tabeli przedstawiono liczby pacjentów, w oparciu o które wyznaczono prawdopodobieństwa przejść w modelu (w analizie podstawowej) pomiędzy stanami nieterminalnymi na ramieniu komparatora (połączone dane z badań RHODOS / w tym RHODOS-OFU/ i CRS [data on file]).

Section 1	Section 2	Section 3	Section 4	Section 5
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■

Raxone® (idebenon) w leczeniu dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON) - analiza ekonomiczna

The diagram consists of a grid of cells. The top row is shaded light purple. Below it, there are several rows of cells. Some cells are black, some are white, and some are light purple. Thick black horizontal lines separate the rows. The overall structure is a vertical sequence of rows, each containing multiple columns of cells.

2.4. Prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej

Tabela 49. Ryzyka zgonu (populacja ogólna)

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu Tablice trwania życia 2014 – GUS [15]		Prawdopodobieństwo zgonu / cykl		Prawdopodobieństwo zgonu ważone odsetkami mężczyzn i kobiet w modelu / cykl
	Kobieta	Mężczyzna	Kobieta	Mężczyzna	
0	0,00396	0,00456	0,000991	0,001142	0,001122
1	0,00028	0,00028	0,000070	0,000070	0,000070
2	0,00020	0,00019	0,000050	0,000048	0,000048
3	0,00014	0,00013	0,000035	0,000033	0,000033
4	0,00011	0,00011	0,000028	0,000028	0,000028
5	0,00009	0,00010	0,000023	0,000025	0,000025
6	0,00009	0,00010	0,000023	0,000025	0,000025
7	0,00008	0,00010	0,000020	0,000025	0,000024
8	0,00008	0,00010	0,000020	0,000025	0,000024
9	0,00008	0,00009	0,000020	0,000023	0,000022
10	0,00009	0,00009	0,000023	0,000023	0,000023
11	0,00010	0,00009	0,000025	0,000023	0,000023
12	0,00012	0,00010	0,000030	0,000025	0,000026
13	0,00013	0,00012	0,000033	0,000030	0,000030
14	0,00015	0,00017	0,000038	0,000043	0,000042
15	0,00018	0,00026	0,000045	0,000065	0,000062
16	0,00021	0,00039	0,000053	0,000098	0,000091
17	0,00023	0,00055	0,000058	0,000138	0,000127
18	0,00025	0,00073	0,000063	0,000183	0,000166
19	0,00026	0,00086	0,000065	0,000215	0,000195
20	0,00026	0,00095	0,000065	0,000238	0,000214
21	0,00025	0,00098	0,000063	0,000245	0,000221
22	0,00025	0,00099	0,000063	0,000248	0,000223
23	0,00024	0,00098	0,000060	0,000245	0,000220
24	0,00025	0,00098	0,000063	0,000245	0,000221
25	0,00025	0,00098	0,000063	0,000245	0,000221
26	0,00026	0,00100	0,000065	0,000250	0,000225
27	0,00026	0,00103	0,000065	0,000258	0,000232
28	0,00027	0,00108	0,000068	0,000270	0,000243
29	0,00028	0,00114	0,000070	0,000285	0,000256
30	0,00030	0,00118	0,000075	0,000295	0,000266
31	0,00033	0,00125	0,000083	0,000313	0,000282
32	0,00036	0,00132	0,000090	0,000330	0,000298
33	0,00040	0,00140	0,000100	0,000350	0,000317
34	0,00044	0,00150	0,000110	0,000375	0,000340
35	0,00050	0,00162	0,000125	0,000405	0,000368
36	0,00055	0,00177	0,000138	0,000443	0,000402
37	0,00062	0,00193	0,000155	0,000483	0,000439
38	0,00068	0,00212	0,000170	0,000530	0,000482
39	0,00076	0,00234	0,000190	0,000586	0,000533
40	0,00085	0,00258	0,000213	0,000646	0,000588
41	0,00095	0,00284	0,000238	0,000711	0,000647
42	0,00106	0,00312	0,000265	0,000781	0,000712
43	0,00118	0,00343	0,000295	0,000859	0,000783
44	0,00133	0,00377	0,000333	0,000944	0,000862
45	0,00149	0,00414	0,000373	0,001037	0,000948
46	0,00168	0,00456	0,000420	0,001142	0,001045
47	0,00189	0,00502	0,000473	0,001257	0,001152
48	0,00213	0,00554	0,000533	0,001388	0,001273
49	0,00238	0,00612	0,000596	0,001534	0,001408

Raxone® (idebenon) w leczeniu dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON) - analiza ekonomiczna

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu Tablice trwania życia 2014 – GUS [15]		Prawdopodobieństwo zgonu / cykl		Prawdopodobieństwo zgonu ważone odsetkami mężczyzn i kobiet w modelu / cykl
	Kobieta	Mężczyzna	Kobieta	Mężczyzna	
50	0,00266	0,00677	0,000666	0,00677	0,001559
51	0,00296	0,00747	0,000741	0,00747	0,001721
52	0,00328	0,00825	0,000821	0,00825	0,001902
53	0,00363	0,00908	0,000909	0,00908	0,002094
54	0,00400	0,00997	0,001002	0,00997	0,002301
55	0,00439	0,01093	0,001099	0,01093	0,002523
56	0,00482	0,01195	0,001207	0,01195	0,002761
57	0,00528	0,01302	0,001323	0,01302	0,003010
58	0,00578	0,01416	0,001448	0,01416	0,003276
59	0,00632	0,01536	0,001584	0,01536	0,003557
60	0,00690	0,01663	0,001729	0,01663	0,003855
61	0,00752	0,01796	0,001885	0,01796	0,004167
62	0,00820	0,01935	0,002056	0,01935	0,004496
63	0,00891	0,02081	0,002235	0,02081	0,004840
64	0,00966	0,02232	0,002424	0,02232	0,005198
65	0,01046	0,02390	0,002625	0,02390	0,005573
66	0,01129	0,02555	0,002835	0,02555	0,005965
67	0,01217	0,02729	0,003056	0,02729	0,006379
68	0,01310	0,02915	0,003291	0,02915	0,006822
69	0,01412	0,03116	0,003549	0,03116	0,007302
70	0,01526	0,03334	0,003837	0,03334	0,007824
71	0,01656	0,03575	0,004166	0,001697	0,008404
72	0,01808	0,03843	0,004551	0,001873	0,009053
73	0,01988	0,04141	0,005007	0,002069	0,009779
74	0,02203	0,04475	0,005554	0,002278	0,010600
75	0,02459	0,04847	0,006205	0,002502	0,011522
76	0,02762	0,05262	0,006978	0,002744	0,012559
77	0,03117	0,05723	0,007885	0,003001	0,013722
78	0,03528	0,06230	0,008939	0,003271	0,015013
79	0,04000	0,06787	0,010154	0,003559	0,016444
80	0,04533	0,07393	0,011530	0,003862	0,018015
81	0,05129	0,08050	0,013077	0,004184	0,019733
82	0,05790	0,08758	0,014800	0,004521	0,021601
83	0,06518	0,09518	0,016709	0,004873	0,023625
84	0,07313	0,10331	0,018806	0,005244	0,025809
85	0,08177	0,11199	0,021101	0,005627	0,028164
86	0,09114	0,12126	0,023608	0,006029	0,030702
87	0,10126	0,13112	0,026337	0,006450	0,033430
88	0,11218	0,14163	0,029308	0,006893	0,036368
89	0,12394	0,15286	0,032539	0,007369	0,039541
90	0,13653	0,16475	0,036034	0,007883	0,042940
91	0,15011	0,17754	0,039846	0,008441	0,046638
92	0,16461	0,19108	0,043968	0,009163	0,050606
93	0,18003	0,20536	0,048411	0,009947	0,054850
94	0,19639	0,22039	0,053193	0,010843	0,059385
95	0,21367	0,23617	0,058325	0,011813	0,064222
96	0,23187	0,25269	0,063821	0,012831	0,069372
97	0,25096	0,26994	0,069693	0,013904	0,074846
98	0,27093	0,28790	0,075957	0,015031	0,080654
99	0,29174	0,30655	0,082622	0,016216	0,086808
100	0,31334	0,32586	0,089698	0,017456	0,093316

2.5. Analiza wrażliwości: horyzont czasowy 24 oraz 36 miesięcy

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości otrzymane dla horyzontu czasowego analizy wynoszącego:

- 24 miesiące,
- 36 miesięcy.

Tabela 50. [REDACTED]

Parametr testowany	Koszt idebenon [PLN]	Efekt idebenon [QALY]e	Koszt brak leczenia [PLN]	Efekt brak leczenia [QALY]	Inkrementalny współczynnik koszty /użyteczność ICUR	Progowa cena zbytu netto produktu Raxone® [PLN]
[REDACTED]						
Analiza podstawowa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	8,79	[REDACTED]	[REDACTED]
Horyzont czasowy: 24 miesiące	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,04	[REDACTED]	[REDACTED]
Horyzont czasowy: 36 miesięcy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,53	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
Analiza podstawowa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	8,79	[REDACTED]	[REDACTED]
Horyzont czasowy: 24 miesiące	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,04	[REDACTED]	[REDACTED]
Horyzont czasowy: 36 miesięcy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,53	[REDACTED]	[REDACTED]

3. PIŚMIENNICTWO

1. Aflibercept for treating visual impairment caused by macular oedema secondary to central retinal vein occlusion, NICE technology appraisal guidance [TA305].
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (dawniej Agencja Oceny Technologii Medycznych). Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
3. Bank Danych Lokalnych – Główny Urząd Statystyczny <https://bdl.stat.gov.pl/BDL/start> [data dostępu: 09.06.2016]
4. Bramley T. et al., Impact of Vision Loss on Costs and Outcomes in Medicare Beneficiaries With Glaucoma, *Arch Ophthalmol.* 2008;126 (6): 849-856
5. Briesen S., Roberts H., Finger R. P., The Impact of Visual Impairment on Health - related Quality of Life in Rural Africa, *Ophthalmic Epidemiology* 2014, 21 (5): 297-306
6. Brown GC, Vision and Quality of life, *Tr. Am. Ophth. Soc.* 1999, Vol. XCVII,
7. Brown M. M., Brown G. C., Sharma S., Kistler J., Brown H., Utility values associated with blindness in an adult population, *Br J Ophthalmol* 2001, 85: 327-331
8. Case Record Survey (CRS).
9. Charakterystyka produktu leczniczego – produkt leczniczy Raxone®
10. Crewe J. M., Morlet N., Morgan W. H., et al., Mortality and hospital morbidity of working - age blind, *Br J Ophthalmol* 2013; 97: 1579 – 1585.
11. Cruess A.F. et al. Economic Burden of Bilateral Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Multi-Country Observational Study. *Pharmacoeconomics* 2008: 26 (1) 57-73.
12. Cummins E, Shyangdan D, Royle P, Johnston R, Ho V, Briscoe S, Lois N, Waugh N. Fluocinolone acetonide intravitreal implant for the treatment of chronic diabetic macular oedema: A Single Technology Appraisal. *Warwick Evidence*, 2012.
13. Data on file, Santhera.
14. Felson D.T, Impaired Vision and Hip Fracture. *The Framingham Study.*, 1989, *JAGS* 37: 495 – 500
15. Główny Urząd Statystyczny, Trwanie życia w 2014 r. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2014-r-2,9.html> [data dostępu: 09.05.2016]
16. Green D et al., The Cost of Blindness in the Republic of Ireland 2010 – 2020, *Journal of Ophthalmology* 2016, Volume 2016
17. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach na rok 2015. <http://www.nfz.gov.pl/>
18. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach na rok 2016. <http://www.nfz.gov.pl/>
19. Jaworski M, Lorenc R.S. Risk of hip fracture in Poland; *Med Sci Monit* 2007, 13 (4): 206-210
20. Kiejna A, Rybakowski J, Czech M, Faluta T, Pachocki R. Ocena prospektywna przebiegu depresji i jej nawrotów. Skutki kliniczne, społeczne i ekonomiczne – doniesienie tymczasowe. *Psychiatria Polska* 2001, tom XXXV, numer 2 strony 181-186.
21. Klopstock T. et al., Persistence of the treatment effect of idebenone in Leber’s hereditary optic neuropathy, *Brain* 2013: 1-5
22. 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; 2677–2686.
23. Krawczyński M., Wady wrodzone i genetycznie uwarunkowane choroby narządu wzroku – diagnostyka i poradnictwo genetyczne, *Przewodnik Lekarza* 2012/1, 178-182.
24. McCarty C, Nanjan M, Taylor H, Vision impairment predicts 5 year mortality, *Br J Ophthalmol* 2001;85:322–326.
25. Metz G., et al., Clinical Experience with Idebenone (Raxone®) in the Treatment of Patients with Leber’s Hereditary Optic Neuropathy (LHON), Poster 2014
26. ██████████ Raxone® (idebenon) w leczeniu dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON) - analiza efektywności klinicznej, Instytut Arcana, Kraków 2016.








27. Ministerstwo Zdrowia, Leki w Polsce, Informator o lekach, <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search>.
28. NFZ- Statystyka JGP <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/KatalogJGP.aspx>
29. Projekt programu lekowego: *Leczenie dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON) (ICD-10 H 47.22)*"
30. R Fleurence, Ch Hollenbeak, Rates and Probabilities in Economic Modelling, PharmacoEconomics, January 2007, Volume 25, Issue 1, pp 3-6.
31. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
32. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie.
33. Sharma S., Brown G. C., Brown M. M., Hollands H., Robins R., Shah G. K., Validity of the time trade-off and standard gamble methods of utility assessment in retinal patients., Br J Ophthalmol 2002; 86: 493-496
34. Sharma S., et al., Converting visual acuity to utilities, Can J Ophthalmol, 2000; 35: 267-72
35. Siantar R, Cheng Ch-Y, Cheung Ch et. al. Impact of Visual Impairment and Eye diseases on Mortality: the Singapore Malay Eye Study (SiMES), Sci Rep. 2015 Nov 9;5:16304.
36. Spotkanie *Advisory Board, Raxone w leczeniu dziedzicznej neuropatii nerwu wzrokowego Lebera (LHON)*, Warszawa, 27.04.2016.
37. Trautner Ch, Icks A, Haastert B et. al. Diabetes as a Predictor of Mortality in a Cohort of Blind Subjects, International Journal of Epidemiology, Vol. 25, No. 5, 1038-1043.
38. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
39. Władysław M. i in. Koszty pośrednie w ocenie technologii medycznych. Metodyka, badanie pilotażowe i rekomendacje – Raport na zlecenie Związku Pracodawców Innowacyjnych Firm Farmaceutycznych INFARMA, 2014
40. Załącznik nr 1 do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2016 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012–2014, <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2012-2014-na-poziomie-województw-nts2-i-podregionow-nts3,281,3.html>.
41. Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 90/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju rehabilitacja lecznicza.
42. Zarządzenie Nr 73/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie. Załącznik nr 1 Katalog zakresów świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie.
43. Zarządzenie Nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Załącznik nr 7 Charakterystyka grup świadczeń specjalistycznych.
44. Zarządzenie Nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Załącznik nr 5a Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych.
45. Zarządzenie Nr 93/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe), z późniejszymi zmianami. Załącznik nr 1
46. Zarządzenie Nr 71/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne.
47. Hasham S, Metz G, Catarino C, Klopstock T, Treatment of visual impairment in patients with Leber’s Hereditary Optic Neuropathy (LHON) using idebenone (Raxone®), poster konferencyjny, ARVO 2016 Annual Meeting.

4. SPIS TABEL

Tabela 1. Zestawienie przejść pomiędzy stanami modelu	13
Tabela 2. Charakterystyka pacjentów z badania RHODOS [22]	14
Tabela 3. Liczebność pacjentów w poszczególnych stanach modelu w badaniach RHODOS oraz EAP [13] w momencie rozpoczęcia leczenia	15
Tabela 4. Liczebność populacji, z której zaczerpnięto dane kliniczne wykorzystane w modelu	16
Tabela 5. Macierz obrazująca przepływ pacjentów pomiędzy stanami modelu	17
Tabela 6. Oszacowanie ryzyka względnego zgonu: grupa z logMAR>1 vs populacja ogólna	18
Tabela 7. Dodatkowa strategia wyszukiwania publikacji opisujących śmiertelność w LHON w bazie <i>Medline</i> przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 04.04.2016 r.)	19
Tabela 8. Kalkulacja kosztu jednostkowego za opakowanie produktu leczniczego Raxone®	21
Tabela 9. Koszt podania produktu Raxone®	22
Tabela 10. Zestawienie badań diagnostycznych	23
Tabela 11. Wycena punktowa i koszt jednostkowy wizyt ambulatoryjnych	23
Tabela 12. Wycena punktowa i koszt jednostkowy badania genetycznego	23
Tabela 13. Diagnostyka i monitorowanie w programie lekowym: zużycie zasobów i koszt całkowity	24
Tabela 14. Diagnostyka i monitorowanie na ramieniu obserwacji: zużycie zasobów i koszt całkowity	25
Tabela 15. Wycena punktowa i koszt jednostkowy rehabilitacji osób z dysfunkcją wzroku	25
Tabela 16. Odsetki pacjentów objętych rehabilitacją	25
Tabela 17. Koszty wyrobów medycznych poprawiających widzenie	26
Tabela 18. Średni koszt wyrobów medycznych poprawiających widzenie	26
Tabela 19. Odsetki pacjentów objętych rehabilitacją	27
Tabela 20. Analiza kosztów stanowiących następstwo epizodów depresji - dane źródłowe – Kiejna [20]	27
Tabela 21. Analiza kosztów stanowiących następstwo epizodów depresji na podstawie publikacji Kiejna [20]	28
Tabela 22. Bezpośrednie koszty medyczne na pacjenta z depresją	28
Tabela 23. Oszacowanie średniej wyceny punktowej hospitalizacji związanej z wykonaniem zabiegu alloplastyki stawu biodrowego.	29
Tabela 24. Ryzyko złamań biodra w populacji ogólnej (dane na podstawie grupy pacjentów z woj. Mazowieckiego; Jaworski 2007 [19])	29
Tabela 25. Koszty wykorzystane w obliczeniach utraconej produktywności	30
Tabela 26. Koszty wykorzystane w obliczeniach z perspektywy społecznej	31
Tabela 27. Użyteczności przyjęte w modelu	35
Tabela 28. Zestawienie parametrów modelu	36
Tabela 29. Zestawienie kosztów dla porównania idebenon vs brak leczenia	39
.....	40
.....	40
Tabela 32. Parametry testowane w deterministycznej analizie wrażliwości	41
Tabela 33.	41
Tabela 34. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS	42
.....	44
.....	44

Tabela 37. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości.....	45
Tabela 38. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Medline</i> przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 15.03.2016 r.).....	51
Tabela 39. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Cochrane</i> (wyszukiwanie zakończone 15.03.2016 r.).....	51
Tabela 40. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>CRD</i> (wyszukiwanie zakończone 15.03.2015 r.).....	51
Tabela 41. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>CEA Registry</i> (wyszukiwanie zakończone 15.03.2016 r.)..	52
Tabela 42. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>Medline</i> przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 15.03.2016 r.)	54
Tabela 43. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>Cochrane</i> (wyszukiwanie zakończone 15.03.2016 r.)	54
Tabela 44. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>CRD</i> (wyszukiwanie zakończone 15.03.2016 r.).....	54
Tabela 45. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>PubMed</i> (wyszukiwanie zakończone 31.03.2016 r.)	55
Tabela 46. Publikacje zawierające dane o użytecznościach stanów zdrowia włączone do przeglądu w wyniku przeprowadzenia dodatkowego rozszerzonego wyszukiwania	58
[REDACTED]	61
[REDACTED]	64
Tabela 49. Ryzyka zgonu (populacja ogólna).....	68
Tabela 50. [REDACTED]	70

5. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW

Rysunek 1. Struktura modelu Markowa	12
	20
Rysunek 3. Zmiany wartości przeciętnego wynagrodzenia, renty oraz kosztów utraconych zarobków	31
Rysunek 4. Użyteczności występujące w publikacjach zidentyfikowanych w ramach wyszukiwania systematycznego*	34
	42
	43
	46
	46
	47
	47
Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne	53
Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji zawierających dane o użytecznościach (QUOROM)	56
Diagram 3. Diagram opisujący wyniki dodatkowego wyszukiwania publikacji zawierających dane o użytecznościach (QUOROM)	57