

Raxone[®] (idebenon) w leczeniu dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON)

Instytut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

– analiza problemu decyzyjnego –

Kraków, 2016



SPIS TREŚCI

Spis Treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy	4
Indeks skrótów	5
Cel i metodyka	6
1. Populacja	8
1.1. Wnioskowane wskazanie	8
1.2. Definicje	8
1.3. Etiologia i patogenezę	8
1.4. Rozpoznanie	11
1.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny	11
1.6. Rokowanie	12
1.7. Jakość życia	12
1.8. Przegląd wskaźników epidemiologicznych	13
1.8.1. Zapadalność i chorobowość	13
1.8.2. Śmiertelność	14
1.8.3. Oszacowanie liczebności populacji	15
1.9. Aktualne postępowanie medyczne	15
2. Interwencja oceniana	17
2.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji	17
2.1.1. Substancja czynna i mechanizm działania	18
2.1.2. Wskazanie do stosowania	18
2.1.3. Dawkowanie i sposób podania	18
2.1.4. Szczególne grupy pacjentów	19
2.1.5. Przeciwwskazania	19
2.2. Opis proponowanego programu lekowego	19
2.3. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji	20
2.4. Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji	20
3. Interwencje opcjonalne	22
3.1. Wybór interwencji opcjonalnej	22
3.2. Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce	22
3.3. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna	22
4. Wyniki zdrowotne	24
5. Typ badania	26
6. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – schemat PICO(S)	27
7. Załączniki	28
7.1. Kwestionariusz VF-14	28

8. Piśmiennictwo	29
9. Spis tabel	31

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

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

Eksperti kliniczni

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

Data zakończenia analizy: sierpień 2016 r.

© 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.

INDEKS SKRÓTÓW

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIL	Biuletyn Informacji o Lekach
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CEDAC	<i>Canadian Expert Drug Advisor Committee</i>
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
DNA	kwas deoksyrybonukleinowy
EAP	program rozszerzonego dostępu (ang. <i>Early Access Program</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ETDRS	<i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IDB	idebenon
LHON	dziedziczna neuropatia wzrokowa Lebera (ang. <i>Leber's hereditary optic neuropathy</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
OCT	optyczna koherentna tomografia
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBS	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
PHARMAC	<i>Pharmaceutical Management Agency</i>
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
PL	placebo
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VA	ostrość wzroku (ang. <i>visual acuity</i>)
VEP	wzrokowe potencjały wywołane (ang. <i>visul evoked potentials</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

CEL I METODYKA

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [45], w schemacie PICO(S), tj. określając populację docelową (P, ang. *population*), interwencję wnioskowaną (I, ang. *intervention*), interwencje opcjonalne – komparatory (C, ang. *comparator*) i wyniki zdrowotne, które będą przedmiotem oceny w ramach analizy efektywności klinicznej (O, ang. *outcomes*) oraz rodzaj uwzględnionych badań klinicznych (S, ang. *study*), które będą stanowić kryteria selekcji w analizie efektywności klinicznej – przeglądzie systematycznym.

Określając poszczególne elementy PICO(S) przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalnoprawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację [46], [47] – tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych oraz wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

Wnioskowane wskazanie

Leczenie zaburzeń widzenia u młodzieży (> 12 r.ż) i dorosłych z dziedziczną neuropatią wzrokową Lebera (ang. *Leber's Hereditary Optic Neuropathy*, LHON).

Interwencja oceniana

Interwencję ocenianą stanowi produkt leczniczy Raxone w postaci tabletek powlekanych zawierających 150 mg idebenonu. Zalecana dawka idebenonu to 900 mg/dobę (300 mg, 3 razy na dobę, w sumie 6 tabletek) [2].

Ze względu na fakt, iż LHON jest chorobą sierocą dopuszcza się włączenie badań analizujących idebenon w dawce innej niż rekomendowana zgodnie z ChPL Raxone® w celu przedstawienia pełnego profilu skuteczności i bezpieczeństwa ocenianego preparatu.

Interwencje opcjonalne (komparatory)

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem 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 [45]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) 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 [46], [47].

Mając na uwadze istniejącą w Polsce i na świecie praktykę kliniczną można stwierdzić, że we wnioskowanym wskazaniu nie ma skutecznej i zarejestrowanej terapii, która mogłaby stanowić adekwatny komparator do ocenianej interwencji. A zatem wybranym komparatorem będzie **brak aktywnej interwencji** (lub placebo w badaniach klinicznych).

Powyższy wybór spełnia kryteria formalno-prawne zgodnie z którymi *“jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego”* [47].

Badania i punkty końcowe:

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [45], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia. Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych.

Biorąc pod uwagę specyfikę choroby, w pierwszej kolejności oceniana będzie jakość życia pacjentów oraz poprawa w ostrości wzroku. Ponadto, oceniana będzie odpowiedź na leczenie – wystąpienie klinicznie istotnej zmiany w ostrości wzroku (poprawa o co najmniej 10 liter na tablicy ETDRS czyli 0,2 logMAR).

Typ badania

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego) zaplanowano włączenie wszystkich dostępnych badań pierwotnych, w tym o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badań z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT, ang. *randomized clinical trial*). Ponadto, w raporcie przedstawione zostaną wyniki badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną.

1. POPULACJA

1.1. Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją, produkt leczniczy Raxone® (substancja czynna: idebenon), dla którego zostaną opracowane analizy HTA miałyby być finansowany w ramach programu lekowego „Leczenie dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (ICD-10 H47.22)”, u młodzieży i dorosłych z zaburzeniami widzenia z dziedziczną neuropatią nerwu wzrokowego Lebera [1].

Kryteria kwalifikacji pacjentów do leczenia idebenonem w ramach programu lekowego są następujące:

- 1) Rozpoznanie kliniczne dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON, ang. *Leber's hereditary optic neuropathy*) potwierdzone badaniem genetycznym;
- 2) Wiek \geq 12. roku życia;
- 3) Zaburzenia widzenia w przynajmniej jednym oku spowodowane LHON;
- 4) Negatywny wynik testu ciążyowego przed włączeniem do programu lekowego (dotyczy kobiet w wieku rozrodczym).

Wnioskowana populacja zawiera się w populacji określonej we wskazaniu do stosowania produktu leczniczego Raxone® (idebenon) czyli „młodzież i dorośli z dziedziczną neuropatią nerwu wzrokowego Lebera” [2].

Należy podkreślić, iż choroby rzadkie, jako poważny problem zdrowotny dla społeczeństwa, uznane zostały za priorytetowy obszar działań w zakresie zdrowia publicznego Unii Europejskiej i uzyskały podstawowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących ochrony zdrowia i badań naukowych. Dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków sierocych jest zagadnieniem trudnym z uwagi na częsty brak leków porównawczych oraz niewielką ilość dostępnych doniesień naukowych, wynikającą z trudności prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach.

1.2. Definicje

Dziedziczna neuropatia nerwu wzrokowego Lebera należy do chorób mitochondrialnych, czyli chorób genetycznych wynikających z zaburzeń w funkcjonowaniu i strukturze mitochondriów. Jednostka chorobowa charakteryzująca się nagłą, bezbolesną i trwałą utratą wzroku została opisana po raz pierwszy przez Albrechta von Graefe w 1858 roku [3, 20]. Nazwa choroby pochodzi od nazwiska okulisty Teodora Lebera, który w 1871 roku formalnie zdefiniował i zdiagnozował jako jednostkę chorobową [20].

LHON jest zaklasyfikowana zgodnie z ICD-10 jako „H47.22 Zanik nerwu wzrokowego”.

1.3. Etiologia i patogeneza

Dokładny mechanizm patogenezy dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera nadal nie jest do końca zbadany. Przyczyną LHON są mutacje punktowe w genomie mitochondrialnym, dziedziczone po matce. U blisko 90-97% chorych występuje jedna z trzech mutacji w genomie mitochondrialnym - w pozycji: 3460(G>A), 11778(G>A) lub 14484(T>C) - związanych z kompleksem I w mitochondrialnym łańcuchu transportu elektronów. Mutacje prowadzą do zmniejszenia ilości wytwarzanej energii komórkowej (w postaci ATP) i zwiększenia stresu oksydacyjnego, a w konsekwencji dysfunkcji i degeneracji komórek zwojowych siatkówki [4, 6, 20, 52].

Pacjenci z LHON zazwyczaj nie doświadczają innych objawów neurologicznych lub ogólnoustrojowych, pomimo faktu, że mitochondria występują we wszystkich tkankach. Ta wysoka specyficzność wynika ze szczególnie dużego zapotrzebowania na energię przez niezmielinowane segmenty aksonów komórek zwojowych siatkówki (ang.

retinal ganglion cells, RGC). Brak mieliny związany z funkcją komórek siatkówki implikuje wysokie zapotrzebowanie energetyczne, ponieważ niezmielinowana część komórki nerwowej wolniej przewodzi sygnał elektryczny. Wysokie zapotrzebowanie na energię dla tej części RGC zapewnia wyjątkowo duża liczba mitochondriów, które osiągnęły swoją szczytową koncentrację w przedniej części blaszki sitowej twardówki, w miejscu, w którym wiązki nerwowe opuszczają oko jako nerw wzrokowy. Ich stężenie w zmielinowanych częściach nerwu wzrokowego jest znacznie niższe. Czyni to RGC wrażliwe na zaburzenia czynności mitochondriów, w szczególności kompleksu I. Gdy poziom ATP spada poniżej krytycznego progu, nerwy nie są zdolne do przesyłania sygnałów między siatkówką a ośrodkami wzrokowymi w mózgu i stają się nieaktywne, co prowadzi do ostrego lub podostrego początku ślepoty charakterystycznej dla LHON.

Częstość występowania mutacji w genomie mitochondrialnym u chorych z LHON jest zróżnicowana – najczęściej występuje m.11778G>A (50-70%) charakteryzująca się również nacięższym przebiegiem LHON. Z mniejszą częstością raportowane są mutacje: m.14484T>C (15-30%) i m.3460G>A (5-10%). Częstość występowania poszczególnych mutacji w różnych populacjach jest różna (np. w populacji Kanadyjczyków pochodzenia francuskiego, m.14484T>C jest szczególnie częsta i dotyczy 86% osób z LHON; w Japonii m.11778G>A stanowi 92% wszystkich mutacji odpowiedzialnych za LHON) [4]. Zgodnie z opinią polskich ekspertów medycznych mutacja w pozycji 14484 praktycznie nie występuje w Polsce (lub występuje sporadycznie) [13]. Niską częstość, ok. 3%, m.14484T>C odnotowano również w populacjach fińskiej i duńskiej [53].

Poza trzema podstawowymi mutacjami, zidentyfikowano około 30 punktowych mutacji mitochondrialnych związanych z LHON (Tabela 1) [7].

Tabela 1. Mutacje w mitochondrialnym DNA zidentyfikowane u pacjentów z LHON [8]

Mutacja	Gen mitochondrialny	Zmieniony nukleotyd
Częste warianty (ok. 90-95%)	MTND1	3460G>A*
	MTND4	11778G>A*
	MTND6	14484T>C*
Rzadkie warianty (ok. 5-10%)	MTND1	3376G>A, 3635G>A*, 3697G>A, 3700G>A*, 3733G>A, 4025C>T*, 4160T>C, 4171C>A
	MTND2	4640C>A, 5244G>A*
	MTND3	10237T>C
	MTND4	11696G>A, 11253T>C
	MTND4L	10663T>C*
	MTND5	12811T>C, 12848C>T, 13637A>G, 13730G>A
	MTND6	14325T>C, 14568C>T, 14459G>A*, 14729G>A, 14482C>A*, 14482C>G*, 14495A>G*, 14498C>T, 14568C>T*, 14596A>T
	MTATP6	9101T>C
	MTCO3	9804G>A
	MTCYB	14831G>A

*Mutacje o potwierdzonej patogenności – zidentyfikowane w ≥2 niezależnych rodzinach z LHON. Pozostałe mutacje zostały opisane w pojedynczych przypadkach lub w pojedynczej rodzinie i wymagają potwierdzenia.

Choroba dziedziczy się w sposób mitochondrialny, co oznacza, że chorobę mogą przekazać potomstwu wyłącznie matki (chore lub nosicielki mutacji) [19]. Mutacje *de novo* zdarzają się bardzo rzadko, choć były opisywane przypadki LHON spowodowane mutacjami *de novo* w pozycji 3460 i 14484 [6].

Dziedziczna neuropatia wzrokowa Lebera typowo ujawnia się u mężczyzn w drugiej i trzeciej dekadzie życia, jednakże może wystąpić praktycznie w każdym wieku pomiędzy wczesnym dzieciństwem a 87 rokiem życia u obu płci [7, 9].

W poniższej tabeli przedstawiono wiek zachorowania pacjentów w oparciu o dostępne badania prowadzone w różnych krajach (Stany Zjednoczone, UK, Finlandia, Japonia, Niemcy, Kanada).

Tabela 2. Cechy demograficzne pacjentów z LHON

Parametr	Wszystkie mutacje	G3460A	G11778A	T14484C	Źródło danych/Kraj
	{6-62}	[20-21] {15-62}	[23-24] {8-62}	[20] {6-59}	Riordan-Eva et al. 1995 [54]/UK
Wiek zachorowania, średnia (SD), [mediana] {zakres}	22,8 (8,7) {6-47}* 29,6 (15,1) {7-58}**	-	-	-	Nikoskelainen et al. 1996 [16]/Finlandia
	23,6 (8,2)*** 23,1 (8,9)**** [30]	-	-	-	Mashima et al. 2000 [15]/Japonia
	33,7 (14,6) {14-66}	-	-	-	Klopstock et al. 2011 [14]/ Niemcy, UK, Kanada

*Mężczyźni, **Kobiety; ***Pacjenci nie otrzymujący leczenia (N=14), ****Pacjenci otrzymujący leczenie (N=14)

Cechą szczególną LHON jest niepełna penetracja oraz większa częstość występowania u mężczyzn niż u kobiet. Szacuje się, że u ~50% mężczyzn i ~10% kobiet będących nosicielami przynajmniej jednej z mutacji dojdzie do rozwoju neuropatii [8, 9, 10]. Oznacza to, że mutacja mitochondrialna jest konieczna, ale niewystarczająca do wystąpienia LHON i wskazuje na istnienie innych genetycznych i/lub środowiskowych czynników wpływających na fenotypowe ujawnienie się choroby [8,10].

Tabela 3. Proporcja płci wśród osób z LHON oraz penetracja choroby z uwzględnieniem podstawowych mutacji odpowiedzialnych za LHON [10, 11]

Mutacja	G3460A	G11778A	T14484C
Proporcja płci	1,73:1*	5,13:1*	
	2,0:1**	4,4:1**	8,0:1**
	3,2:1**	4,5:1**	5,7:1**
	2,1:1**	2,5:1**	7,7:1**
	4,3:1**	3,7:1**	
		4,5:1**	
Penetracja wśród mężczyzn, %(95% CI)	48,7 (32,4-65,2)*	50,6 (39,3-61,9)*	37,5 (8,5-75,5)*
Penetracja wśród kobiet, %(95% CI)	28,2 (15,0-44,9)*	8,5 (3,71-6,1)*	(0-45,9)*

Dane pochodzą z publikacji: *Man et al., 2003 [10]; **Puomila et al., 2007 [11].

Dotychczas zidentyfikowane czynniki mające wpływ na niecałkowitą penetrację LHON to [6, 7, 8, 9, 18]:

- heteroplazmia (obecność więcej niż jednego rodzaju) mitochondrialnego DNA;
- mitochondrialne tło genetyczne;
- interakcje z genomem jądrowym;
- palenie papierosów - silna korelacja pomiędzy paleniem papierosów a zwiększoną penetracją LHON została wykazana w badaniu epidemiologicznym na próbie 196 objawowych i 206 bezobjawowych nosicieli najczęstszych mutacji odpowiedzialnych za LHON [6].
- spożywanie alkoholu;
- protekcyjny wpływ żeńskich hormonów płciowych;
- czynniki środowiskowe.

Podsumowując, znaczenie podstawowych mutacji w ekspresji choroby jest niekwestionowanym odkryciem. Jednakże rola innych czynników – które mogą służyć jako bodźce lub modulatory ekspresji choroby, takie jak palenie papierosów i czynniki środowiskowe są nadal znacznie mniej poznane.

1.4. Rozpoznanie

Diagnostyka neuropatii Lebera jest trudna. Część przypadków pozostaje niezdiagnozowana i opisana jako zanik nerwu wzrokowego o nieznanym przyczynie.

Pacjent, który zauważy, iż dochodzi u niego do pogarszania widzenia, w pierwszej kolejności poddany jest badaniom okulistycznym (ocena ostrości wzroku, badanie tarczy nerwu wzrokowego, elektroretinogram, badanie pola widzenia, ocena grubości włókien nerwowych siatkówki z użyciem OCT). Specjalista chorób oczu, po wykluczeniu innych przyczyn, może wskazać na podłoże genetyczne choroby [21].

Potwierdzenie rozpoznania wymaga wykonania badań genetycznych, które są dostępne tylko w wybranych ośrodkach zajmujących się genetyką okulistyczną [12, 21]. Należy mieć także na uwadze, że negatywny wynik dla trzech podstawowych mutacji nie wyklucza diagnozy LHON, gdyż niektóre patogenne warianty mitochondrialnego DNA były raportowane na podstawie pojedynczych przypadków [8].

Zgodnie z opinią polskich ekspertów medycznych średni czas od wystąpienia objawów do diagnozy LHON w Polsce wynosi około 1 roku [13].

1.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny

Choroba rozpoczyna się jednostronną, bezbolesną, ostrą lub podostrą utratą widzenia centralnego. Drugie oko zostaje zajęte w ciągu tygodni lub miesięcy (mediana wynosi 6-8 tygodni [20]) po wystąpieniu objawów w pierwszym oku, w 97% przypadków w ciągu jednego roku. U około 25% chorych utrata wzroku następuje jednocześnie w obu oczach. Zwykle w ciągu 2-4 miesięcy od wystąpienia pierwszych objawów choroby osiągnięty zostaje *nadir* w odniesieniu do ostrości wzroku. Ostateczna ostrość wzroku wynosi zazwyczaj mniej niż 20/200 (>logMAR 1,0, co oznacza ciężkie upośledzenie ostrości wzroku).

Obniżonej ostrości wzroku towarzyszy znaczne upośledzenie widzenia barwnego, w szczególności barwy czerwonej i zielonej. Badanie pola widzenia wykazuje centralne ubytki – typowy dla LHON tzw. mroczek centralny [4, 6]. Zazwyczaj reakcja źrenic na światło pozostaje prawidłowa.

W **ostrej fazie choroby** na dnie oka obserwuje się poszerzenie naczyń włosowatych na powierzchni tarczy nerwu wzrokowego i przylegającej siatkówce (mikroangiopatia teleangiektatyczna), obrzęk okołotarczowej warstwy włókien nerwowych (**pseudoobrząk tarczy nerwu wzrokowego**) oraz poszerzenie i krętość naczyń w tylnym biegunie. Jednak u niektórych pacjentów (20-40% przypadków) dno oka nie wykazuje nieprawidłowości, nawet podczas ostrej fazy choroby, co może opóźnić diagnozę [20]. Z czasem zanikają teleangiektatyczne naczynia a pseudoobrząk tarczy ustępuje. Prawdopodobnie z powodu pojawiającego się w ostrej fazie choroby przekrwienia, tarcza nerwu wzrokowego początkowo nie wydaje się biała. Cecha ta w połączeniu z zachowanymi odruchami źrenicznymi oraz bezbolesnym przebiegiem może prowadzić do błędnego rozpoznania nieorganicznej przyczyny obniżenia ostrości wzroku. Po około 6 tygodniach od wystąpienia pierwszych objawów rozwija się **zanik nerwu wzrokowego z towarzyszącym zanikiem warstwy włókien nerwowych siatkówki**, wyraźnym zwłaszcza w pęczku tarczowoplamkowym co na dnie oka manifestuje się wyraźnym zblednięciem skroniowej części pierścienia nerwowo-siatkówkowego.

Nie dochodzi jednak do całkowitego zaniku nerwu wzrokowego. U niektórych pacjentów zaobserwować można powiększenie zagłębienia tarczy nerwu wzrokowego. Uważa się, że przyczyną jego powstawania jest utrata niezmielinizowanych aksonów (które posiadają więcej mitochondriów niż aksony zmielinizowane). U większości pacjentów obniżenie ostrości wzroku jest znaczne i trwałe [6].

Poza objawami w obrębie narządu wzroku chorobie mogą towarzyszyć ataksja, neuropatia obwodowa, zaburzenia w układzie bodźco-przewodzącym serca i encefalopatia – taki zespół objawów określany jest w literaturze jako LHON plus [20].

1.6. Rokowanie

Rokowanie w neuropatii Lebera są złe - **wzrok większości chorych pozostaje trwale uszkodzony** z powodu pogorszenia w ostrości wzroku i gęstego mroczka w polu widzenia.

Doniesienia literaturowe wskazują na możliwe **spontaniczne poprawy jakości widzenia/przywrócenie ostrości wzroku** w pewnej grupie pacjentów. Poprawa widzenia może nastąpić w ciągu 6 miesięcy do roku od wystąpienia objawów, choć zdarzają się przypadki poprawy widzenia po 10 latach [8]. Spontaniczna poprawa wzroku następuje szybko i może prowadzić do całkowitego odzyskania zdolności widzenia reprezentując odwrócenie szybkiej utraty wzroku na początku choroby [23]. Ustąpienie objawów choroby może dotyczyć zarówno obu oczu jak i tylko jednego, i występuje częściej u pacjentów, którzy zachorowali w młodszym wieku (<20 r.ż.) [8]. Nie odnotowano nawrotów choroby u chorych, u których doszło do poprawy widzenia w LHON.

Poprawa jakości widzenia po wystąpieniu objawów LHON ściśle zależy od rodzaju mutacji w mtDNA. Mutacje m.11778G>A oraz m.3460G>A charakteryzują się cięższym przebiegiem klinicznym LHON oraz zdecydowanie niższą szansą na spontaniczną poprawę w ostrości wzroku (odpowiednio 4-25% oraz 15-25%) w porównaniu z mutacją m.14484T>C (37-71%) [4, 18, 23]. Mechanizm molekularny, odpowiedzialny za ustąpienie objawów LHON, nie został dotychczas zbadany [6].

Tabela 4. Częstość występowania spontanicznego przywrócenia funkcji widzenia wśród osób z LHON z uwzględnieniem podstawowych mutacji odpowiedzialnych za LHON [23]

G3460A		G11778A		T14484C	
%	Źródło	%	Źródło	%	Źródło
15	<i>Spruijt et al. 2006 za EMA 2013 [23]</i>	4	<i>Newman et al. 1991 za EMA 2013 [23]</i>	37	<i>Johns et al. 1993 za EMA 2013 [23]</i>
20	<i>Johns et al. 1992 za EMA 2013 [23]</i>	4	<i>Riordan-Eva et al. 1995 [54]</i>	50	<i>Riordan-Eva et al. 1995 [54]</i>
25	<i>Riordan-Eva et al. 1995 [54]</i>	4	<i>Stone et al. 1992 za EMA 2013 [23]</i>	58	<i>Macmillan et al. 1998 za EMA 2013 [23]</i>
-	-	22	<i>Spruijt et al. 2006 za EMA 2013 [23]</i>	64	<i>Spruijt et al. 2006 za EMA 2013 [23]</i>
-	-	23	<i>Carelli et al. 2011 za EMA 2013 [23]</i>	71	<i>Harding et al. 1995 za EMA 2013 [23]</i>

1.7. Jakość życia

Jakość życia pacjentów z LHON drastycznie spada po pojawieniu się pierwszych objawów choroby. Utrata wzroku następuje szybko i w większości przypadków prowadzi do trwałego uszkodzenia zdolności widzenia, zazwyczaj do ślepoty w definicji prawnej [8].

W badaniu *Kirkman et al. 2009* [9] oceniano jakość życia 196 objawowych i 206 bezobjawowych nosicieli najczęstszych mutacji odpowiedzialnych za LHON z użyciem kwestionariusza VF-14. Kwestionariusz został

zaprojektowany do oceny zdolności wykonywania czynności życia codziennego wymagających zdolności widzenia przez chorych po operacji zaćmy. Liczba punktów w skali VF-14 mieści się pomiędzy 0 (najniższa jakość życia) a 100 (najwyższa jakość życia).

Średnia liczba punktów uzyskana przez pacjentów z objawami LHON mierzona kwestionariuszem wynosi 25 i jest najniższa w porównaniu do średnich uzyskanych przez pacjentów z innymi chorobami okulistycznymi (osoby słabowidzące, oczopląs, postępująca oftalmoplegia zewnętrzna, przeszczep rogówki, operacja zaćmy, choroby siatkówki, związane z wiekiem zwyrodnienie plamki żółtej, krótkowzroczność, niedowidzenie). Uzyskany wynik pozwala jednoznacznie stwierdzić, że utrata wzroku związana z LHON ma bardzo silny negatywny wpływ na jakość życia chorych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Kwestionariusz VF-14 – średnia liczba punktów uzyskana przez osoby z chorobami oczu [9].

Jednostka chorobowa	Średnia liczba punktów uzyskana w kwestionariuszu VF-14
niedowidzenie	79
krótkowzroczność	91
związane z wiekiem zwyrodnienie plamki żółtej	89
choroby siatkówki	84
operacja zaćmy – przed operacją	3
operacja zaćmy – po operacji	91
przeszczep rogówki	72-76
postępująca oftalmoplegia zewnętrzna	72
oczopląs - dorośli	55
oczopląs - dzieci	69
oczopląs – dzieci (ocena dokonywana przez rodziców)	73
osoby słabowidzące	54-62
LHON	25

1.8. Przegląd wskaźników epidemiologicznych

W niniejszym rozdziale przedstawiono najbardziej aktualne i możliwe do zdobycia dane dotyczące wskaźników epidemiologicznych dla przedmiotowego wskazania.

1.8.1. Zapadalność i chorobowość

Choroby mitochondrialne, wśród nich dziedziczna neuropatia wzrokowa Lebera (LHON), należą do chorób rzadkich, częściowo z powodu trudności w zdiagnozowaniu spowodowanych dużą zmiennością fenotypową. LHON jest najczęstszą chorobą związaną z mutacjami w mitochondrialnym DNA [8].

W ramach przeprowadzonego przeglądu współczynników epidemiologicznych odnaleziono meta-analizę *Mascialino et al. 2012* [4] zawierającą dane dotyczące współczynnika chorobowości dla LHON w Europie. Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Rozpowszechnienie LHON na świecie [4].

Kraj/Region	Liczba pacjentów z LHON	Populacja	Współczynnik chorobowości dla LHON	Źródło
północno-wschodnia Anglia	48	1 535 800	$3,13 \times 10^{-5}$ (95% CI: $2,40-4,10 \times 10^{-5}$)	<i>Schaeffet et al. 2008</i> za <i>Mascialino et al. 2012</i>
Finlandia	108	5 219 732*	$2,06 \times 10^{-5}$ (95% CI: $1,80-2,40 \times 10^{-5}$)	<i>Puomila et al. 2007</i> za <i>Mascialino et al. 2012</i>
Holandia	325	12 041 970*	$1,89 \times 10^{-5}$ (95% CI: $1,64-2,13 \times 10^{-5}$) $2,56 \times 10^{-5}$ (95% CI: $2,28-2,85 \times 10^{-5}$)	<i>Spruijt et al. 2006**</i> za <i>Mascialino et al. 2012</i>
północno-wschodnia Anglia	70	2 173 800	$3,22 \times 10^{-5}$ (95% CI: $2,47-3,97 \times 10^{-5}$)	<i>Man et al. 2003</i> za <i>Mascialino et al. 2012</i>
Kumbria (północna Anglia)	9 z 2800	497 000	290×10^{-5} (95% CI: $90-500 \times 10^{-5}$)	<i>Elliott et al. 2008</i> za <i>Mascialino et al. 2012</i>
Współczynnik chorobowości dla LHON – wynik metaanalizy			$2,23 \times 10^{-5}$ (95% CI: $2,01-2,44 \times 10^{-5}$)	<i>Mascialino et al. 2012</i>
Współczynnik chorobowości dla LHON (m.11778G>A lub m.3460G>A)			$1,54 \times 10^{-5}$ (95% CI: $1,33-1,74 \times 10^{-5}$)	<i>Mascialino et al. 2012</i>

*Dane pochodzą z EUROSTATu; **W publikacji przedstawiono dwie wartości rozpowszechnienia LHON: 1/53 000 i 1/39 000; ***Dane pochodzące z próbek krwi pępowinowej noworodków.

Obliczony współczynnik chorobowości dla LHON, wywołanej przez trzy najczęstsze mutacje, w Europie, na podstawie 5 badań wynosi 2,23 przypadki na 100 000 osób (od 2,01 do 2,44/100 000 osób). Wskazana częstość pozwala na zaklasyfikowanie dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera do chorób rzadkich (zgodnie z definicją Komisji Europejskiej choroby rzadkie charakteryzują się rozpowszechnieniem mniejszym niż 5 na 10 000 osób).

1.8.2. Śmiertelność

Dziedziczna neuropatia nerwu wzrokowego Lebera nie stanowi bezpośredniego zagrożenia życia.

Średnia długość życia 30-letniego pacjenta w Unii Europejskiej wynosi 50,6 lat (wg Eurostat, średnia długość życia według wieku i płci, stan na 08.06.2016). Jednakże, zgodnie z opracowaniem *Centre for Eye Research Australia* oraz *Eye Research Australia Foundation* długość życia osób z uszkodzeniem wzroku jest krótsza niż prognozowana dla osób zdrowych [5]. Chorzy z upośledzonym widzeniem narażeni są m.in. na większe ryzyko upadków, złamania biodra i depresji.

Nie odnaleziono wskaźników epidemiologicznych dotyczących umieralności oraz śmiertelności pacjentów z LHON.

1.8.3. Oszacowanie liczebności populacji

Oszacowanie populacji, w której idebenon miałby być stosowany w Polsce, w oparciu o zarejestrowane wskazanie do stosowania produktu oraz dostępne dane literaturowe i opinię ekspertów klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Oszacowana liczebność populacji pacjentów z LHON [49]

Parametr	Rok				
	2016	2017	2018	2019	2020
Dane epidemiologiczne: populacja pacjentów z LHON z trzema podstawowymi mutacjami					
Średnia liczebność populacji	894	893	891	890	889
Minimalna liczebność populacji	771	770	769	768	767
Maksymalna liczebność populacji	936	935	934	932	931
Dane epidemiologiczne: całkowita liczebność populacji pacjentów z LHON					
Średnia liczebność populacji	993	992	990	989	987
Minimalna liczebność populacji	857	856	854	853	852
Maksymalna liczebność populacji	1040	1039	1037	1036	1034
Całkowita liczebność populacji spełniającej kryteria kwalifikacji do leczenia produktem Raxone® w ramach programu lekowego					
Średnia liczebność populacji	■				
Minimalna liczebność populacji	■				
Maksymalna liczebność populacji	■				

Szczegółowe dane dotyczące powyższego oszacowania przedstawiono w dokumencie: *Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Raxone® (idebenon) w leczeniu dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON)* [49].

1.9. Aktualne postępowanie medyczne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno wytyczne postępowania klinicznego w leczeniu LHON przygotowane przez ekspertów zajmujących się leczeniem chorób mitochondrialnych (*Newcastle (UK) Mitochondrial Centre and the Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust in their Newcastle Mitochondrial Disease Guidelines*). Ośrodek medyczny, który przygotował wytyczne był jednym z biorących udział w badaniu *RHODOS*, a zatem doświadczonym w korzystaniu z idebenonu jako potencjalnej opcji terapeutycznej dla pacjentów z LHON.

Ze względu na brak dowodów klinicznych przygotowano wytyczne opierają się na opinii ekspertów. Wytyczne zalecają następujące środki:

- Diagnoza LHON powinna być zweryfikowana przez neuro-okulistę;
- Należy wprowadzić leczenie dużymi dawkami idebenonu podawanego doustnie;
- Należy ułatwić pacjentom dostęp do usług rehabilitacyjnych, takich jak pomoce optyczne;
- Należy ułatwić pacjentom dostęp do usług społecznych, zapewniających praktyczną pomoc dla chorych i ich rodzin, takich jak terapie zajęciowe i audiobooki;
- Należy umożliwić pacjentom dostęp do porad dotyczących zdolności do kierowania pojazdami przez chorych;

- w Wielkiej Brytanii: ułatwienie dostępu do usług zabezpieczenia społecznego poprzez przyznanie *Certificate of Visual Impairment*, co pozwoli na zarejestrowanie chorego jako osoby z niewielkim lub ciężkim upośledzeniem wzroku.

Oprócz przedstawionych wytycznych Newcastle nie są dostępne żadne wytyczne kliniczne w leczeniu LHON. Jest to spowodowane niską częstością występowania choroby oraz brakiem zarejestrowanych interwencji w leczeniu LHON. Ze względu na trudności chorych w wykonywaniu czynności życia codziennego i uczestniczenia w życiu społecznym zaleca się aby korzystali oni z poradnictwa i wsparcia dla osób niedowidzących.

Ponieważ nie istnieje technologia medyczna, która byłaby stosowana w leczeniu LHON, opieka nad pacjentami w dużej mierze ogranicza się do łagodzenia objawów i rehabilitacji.

Ponadto, w praktyce klinicznej brak jest możliwości zapobiegania wystąpienia objawów choroby u nosicieli mutacji związanych z LHON, zmniejszenia zagrożenia utraty wzroku w drugim oku u pacjentów z objawami klinicznymi oraz wspierania szybszego i istotnego przywrócenia wzroku.

Ze względu na istnienie korelacji pomiędzy paleniem papierosów i wystąpieniem objawów choroby u nosicieli mutacji LHON jest to czynnik, którego zdiagnozowani nosiciele powinni unikać, aby zmniejszyć ryzyko utraty wzroku. Zaleca się również prowadzenie zdrowego stylu życia, stosowanie wysokobiałkowej diety bogatej w witaminy z grupy B, rezygnację z alkoholu i regularne ćwiczenia [21].

Jedynym preparatem zarejestrowanym w leczeniu LHON jest Raxone® (idebenon).

Wśród potencjalnych metod terapeutycznych poza analogami ubichinonu (do których należy idebenon) wymieniane są terapie genowe [8]. 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 [13].

2. INTERWENCJA OCENIANA

2.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji

Idebenon (Raxone®) dostępny w tabletek powlekanych zarejestrowany jest w leczeniu zaburzeń widzenia u młodzieży i dorosłych z dziedziczną neuropatią nerwu wzrokowego Lebera [2].

Europejska Agencja Leków (EMA) wydała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu preparatu Raxone® w wyjątkowych okolicznościach, co nakłada na podmiot odpowiedzialny obowiązek przedstawiania okresowych raportów z prowadzonych badań: (1) zewnętrznego, interwencyjnego badania historii naturalnej choroby prowadzonego metodą próby otwartej w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Raxone w leczeniu, w tym w leczeniu długotrwałym, pacjentów z LHON; (2) historycznego badania CRS obejmującego dane dotyczące ostrości wzroku u pacjentów z LHON, które mogą posłużyć jako zewnętrzny element kontroli badania prowadzonego metodą próby otwartej; (3) nieinterwencyjnego badania bezpieczeństwa po wprowadzeniu leku do obrotu (PASS) oraz (4) obserwacji pacjentów aktualnie objętych programem rozszerzonego dostępu (EAP) [2].

Preparat Raxone® w dn. 15 lutego 2007 roku został przez Europejską Agencję Leków uznany za lek sierocy we wskazaniu: leczenie dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera [22].

Wszystkie informacje dotyczące ocenianej technologii przedstawiono w tym rozdziale na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Raxone® (idebenon) [2], data pierwszego dopuszczenia do obrotu pochodzi ze opracowania Europejskiej Agencji Leków [23]. Dane dotyczące preparatów zawierających idebenon zarejestrowanych na świecie pochodzą od Firmy Zlecającej [data on file].

Tabela 8. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Raxone® (idebenon) [2].

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Raxone®
Postać farmaceutyczna	tabletki powlekane
Skład jakościowy i ilościowy	<u>substancja czynna</u> : 150 mg idebenonu <u>substancje pomocnicze</u> : każda tabletki powlekana zawiera 46 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej) i 0,23 mg żółcieni pomarańczowej (E 110).
Wygląd produktu leczniczego	Pomarańczowa, okrągła, obustronnie wypukła tabletki powlekana o średnicy 10 mm, z wytłoczonym logo Santhera na jednej stronie i „150” na drugiej stronie.
Rodzaj i zawartość opakowania	Lek Raxone jest dostarczany w białych plastikowych butelkach. Każda butelka zawiera 180 tabletek powlekanych
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/15/1020/001
Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	8 września 2015 [23]
Podmiot odpowiedzialny	Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH

Różne preparaty zawierające idebenon są zarejestrowane we Włoszech, Portugalii, Argentynie i Meksyku (dane w oparciu o raport PSUR przygotowany przez Takeda Pharmaceuticals Company Ltd dla okresu kwiecień 2011 – marzec 2012) [data on file].

Tabela 9. Przegląd informacji o zarejestrowanych i/lub sprzedawanych produktach zawierających idebenon [data on file]

Kraj	Nazwa handlowa	Dawka oraz formuacja	Status rejestracyjny	Wskazanie
Argentyna	Geniceral	30 mg, SCT	zarejestrowany	Cognitive Behavioural Deficit

Kraj	Nazwa handlowa	Dawka oraz formuacja	Status rejestracyjny	Wskazanie
Argentyna	Geniceral	45 mg, SCT	zarejestrowany	Cognitive Behavioural Deficit
Włochy	Mnesis	45 mg, SCT	zarejestrowany	Cognitive Behavioural Deficit
Meksyk	Lucebanol	30 mg, SCT	zarejestrowany	Cognitive Behavioural /Psychomotor Deficit
Portugalia	Cerstabon	30 mg, SCT	zarejestrowany	Cognitive Behavioural /Psychomotor Deficit
Szwajcaria	Mnesis	45 mg, SCT	wycofany	Cardiac condition related to Friedreich's Ataxia

Preparat Mnesis jest stosowany *off-label* we Francji, Hiszpanii i Wielkiej Brytanii w ramach *Named Patient Program*.

Idebenon jest ponadto sprzedawany przez niekontrolowane źródła m.in. jako suplement diety. Oferowane są różne dawki i postacie leku (tabletki, kapsułki, proszek).

2.1.1. Substancja czynna i mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki psychostymulujące i nootropy

Kod ATC: N06BX13.

Mechanizm działania

Idebenon, krótkołańcuchowy benzochinon, to przeciwutleniacz przypuszczalnie zdolny do przenoszenia elektronów bezpośrednio na kompleks III mitochondrialnego łańcucha transportu elektronów, a tym samym do pominięcia kompleksu I i przywrócenia wytwarzania energii w komórkach (ATP) w sytuacji braku kompleksu I w warunkach doświadczalnych. Podobnie u pacjentów z LHON idebenon może przenosić elektrony bezpośrednio na kompleks III łańcucha transportu elektronów, pomijając tym sposobem kompleks I, który na skutek trzech mutacji w mtDNA ulega uszkodzeniu, co prowadzi do dziedzicznej neuropatii nerwu wzrokowego Lebera, i przywracając wytwarzanie ATP w komórce.

Zgodnie z tym biochemicznym sposobem działania, idebenon może przywrócić czynność żywych, choć nieaktywnych komórek zwojowych siatkówki (ang. *retinal ganglion cell*, RGC) u pacjentów z LHON. W zależności od czasu, jaki upłynął od wystąpienia pierwszych objawów, oraz odsetka nieaktywnych komórek zwojowych siatkówki idebenon może pomóc w przywróceniu zdolności widzenia u pacjentów z utratą wzroku.

2.1.2. Wskazanie do stosowania

Produkt Raxone® jest wskazany do stosowania w leczeniu zaburzeń widzenia u młodzieży i dorosłych z dziedziczną neuropatią nerwu wzrokowego Lebera (ang. *Leber's Hereditary Optic Neuropathy*, LHON).

2.1.3. Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Zalecana dawka idebenonu to 900 mg/dobę (300 mg, 3 razy na dobę).

Sposób podawania

Produkt Raxone® tabletki powlekane należy połykać w całości, popijając wodą. Tabletek nie należy łamać ani żuć. Produkt Raxone® należy przyjmować z posiłkami, gdyż pokarm zwiększa biodostępność idebenonu.

2.1.4. Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki leku u pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Produktu nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby ani nerek. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Raxone® u pacjentów z LHON w wieku poniżej 12 lat.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Brak jest dostępnych danych dotyczących stosowania w tych grupach pacjentów. W związku z tym należy zachować ostrożność podczas przepisywania produktu Raxone® pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

2.1.5. Przeciwwskazania

Jedynym przeciwwskazaniem do stosowania produktu leczniczego Raxone® (idebenon) jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wchodzącą w skład leku.

2.2. Opis proponowanego programu lekowego

Opis proponowanego programu lekowego dla idebenonu (Raxone®) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Opis proponowanego programu lekowego dla idebenonu (Raxone®) [1]

Charakterystyka proponowanego programu lekowego	
Nazwa programu	Leczenie dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON) (ICD-10 H 47.22)
Kryteria kwalifikacji do leczenia idebenonem	1) Rozpoznanie kliniczne dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON, ang. <i>Leber's hereditary optic neuropathy</i>) potwierdzone badaniem genetycznym; 2) wiek \geq 12. roku życia; 3) zaburzenia widzenia w przynajmniej jednym oku spowodowane LHON; 4) Negatywny wynik testu ciążowego przed włączeniem do programu lekowego (dotyczy kobiet w wieku rozrodczym)
Kryteria wyłączenia z leczenia w ramach programu	1) Cięża i/lub karmienie piersią; 2) Przeciwwskazania do stosowania idebenonu zgłaszane przez innych lekarzy specjalistów prowadzących pacjenta Należy zakończyć podawanie idebenonu w przypadku: 1) Stwierdzenia braku odpowiedzi po 12 miesiącach leczenia. 2) Upłynięcia 2 lat od rozpoczęcia terapii u pacjentów, u których w ciągu pierwszych 12 miesięcy leczenia wystąpiła odpowiedź na leczenie
Dawkowanie i sposób podania	Dawkowanie jest zgodne z Charakterystyką Produktu leczniczego dla idebenonu (Raxone®) [2].
Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego lub Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Dziedzicznej Neuropatii Wzrokowej Lebera (LHON) decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia.

Charakterystyka proponowanego programu lekowego	
Badania diagnostyczne przy kwalifikacji do programu	1) Posiadany wynik badania genetycznego potwierdzający rozpoznanie LHON lub analiza mutacji w DNA mitochondrialnym w celu potwierdzenia rozpoznania LHON; 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, ang. <i>visual evoked potentials</i>)
Monitorowanie leczenia	1) Badanie ostrości wzroku przy pomocy tablic ETDRS; 2) Ocena grubości warstwy włókien nerwowych siatkówki z użyciem OCT; 3) Biomikroskopia (ocena odcinka przedniego w lampie szczelinowej); 4) Fotografia dna oka.

2.3. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji

Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla rozważanej technologii medycznej – idebenon, biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej, jak i nazwę handlową preparatu (Raxone®).

Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak: Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [24], *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* [25], *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)* [26], *The Scottish Medicines Consortium (SMC)* [27], *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)* [28], *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, *Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC)* [29] i *Haute Autorité de Santé (HAS)* [30]. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 18.08.2016 r.

Na przeszukanych stronach internetowych odnaleziono następujące informacje:

- > Francja/HAS 2016 – **rekomendacja negatywna** uzasadniona **niewystarczającą rzeczywistą korzyścią medyczną** – pomimo wskazania istotnego znaczenia terapeutycznego, dowody naukowe uznano za niestarczające ze względu na **zbyt niską jakość metodologiczną** [31];
- > Walia/AWMSG 2015 – brak rekomendacji ze względu na niewprowadzenie preparatu Raxone® do obrotu na terenie Wielkiej Brytanii [32];
- > Niemcy/IQWiG 2016 - Agencja wskazuje na istnienie dodatkowej korzyści klinicznych dla pacjenta, jednak dostępne dowody naukowe nie pozwalają na ilościową ocenę istotnych dla pacjenta korzyści ani jej zakres [33].

Na stronach pozostałych organizacji nie odnaleziono informacji dotyczącej ocenianej interwencji.

2.4. Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji

Przegląd europejskich oraz światowych decyzji refundacyjnych przeprowadzono dla ocenianej interwencji biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej (idebenon) jak i nazwę handlową preparatu ją zawierającą (Raxone®).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 18.05.2016 r., w serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych.

Decyzje refundacyjne analizowano w oparciu o informacje z Biuletynu Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami (Polska) [34], *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* [25], nowozelandzkiego

PHARMAC (Pharmaceutical Management Agency) [35], australijskiego PBS (Pharmaceutical Benefits Scheme) [36], Szwedzkiego TLV (Dental and Pharmaceutical Benefits Board) [37], Danish Medicines Agency (Dania) [38], College voor zorgverzekeringen - CVZ (Holandia) [39], Medical Product Database (Kela; Finlandia) [42], Open Drug Database (niemiecka część Szwajcarii) [43], Centre Belge d'Information Pharma-cothérapeutique (Belgia) [44], włoskiej Agenzia Italiana del Farmacia [40], Ministerio de Sanidad y Política Social (Hiszpania) [41]. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych decyzji refundacyjnych dotyczących Raxone® (idebenon) w analizowanym wskazaniu.

W oparciu o informacje otrzymane od Firmy Zlecającej, idebenon jest refundowany [redacted]

Tabela 11. Informacje odnośnie poziomu finansowania produktu leczniczego Raxone® w innych krajach [data on file]

Kraj	Poziom finansowania	Warunki/Restrykcje refundacyjne
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

3. INTERWENCJE OPCJONALNE

3.1. Wybór interwencji opcjonalnej

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [46], [47] oraz ustalone przez AOTMiT Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [45].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podjmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [45]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) 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 [46], [47].

W przypadku gdy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, należy przedstawić porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego [47].

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 [13]).

Biorąc pod uwagę fakt, iż poza Raxone® w leczeniu LHON brak jest zarejestrowanych produktów leczniczych jako właściwy komparator dla idebenonu jest **brak aktywnego leczenia**.

3.2. Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [47] należy przedstawić aktualny stan finansowania rozpatrywanych interwencji alternatywnych ze środków publicznych w Polsce.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2016 r [48] brak jest refundowanych technologii stosowanych w leczeniu młodzieży i dorosłych z dziedziczną neuropatią wzrokową Lebera (LHON).

3.3. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

Dla chorych na dziedziczną neuropatię wzrokową Lebera idebenon stanowi jedyną zarejestrowaną opcję terapeutyczną. Brak jest obecnie jakichkolwiek innych form terapii zarejestrowanych w leczeniu LHON.

Należy w tym miejscu podkreślić, iż dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków sierocych związane jest z istotnymi ograniczeniami, do których należy niewątpliwie trudność wykazania aktywnego komparatora, ponieważ często oceniany lek stanowi jedyną terapię rekomendowaną w rozpatrywanym wskazaniu. Jest to zagadnienie trudne także z uwagi na częsty brak badań porównawczych oraz niewielką ilość

dostępnych doniesień naukowych, wynikającą z trudności prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach. Jednocześnie ważne jest, iż przy podejmowaniu decyzji refundacyjnej w odniesieniu do leków sierocych należy kierować się nie tylko tradycyjnie stosowanymi kryteriami (efektywność, bezpieczeństwo, kosztowa efektywność, dane oparte na dowodach – *evidence based data*, dostarczenie efektywnej terapii możliwie największej grupie pacjentów) [50]. Konieczne jest zorientowanie na dobro pacjenta, jego dostęp do wszystkich możliwych metod leczenia [50], stan zdrowia oraz ponoszone przez niego koszty w przypadku leków nierefundowanych [51]. Biorąc pod uwagę częsty brak alternatywnego sposobu leczenia, decyzja dotycząca refundacji leku sierociego powinna przede wszystkim zależeć od ciężkości przebiegu choroby, obecności zagrożenia życia oraz korzyści zdrowotnych wynikających ze stosowania takiej terapii [51].

4. WYNIKI ZDROWOTNE

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [45], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Poniżej przedstawiono zagadnienia istotne dla ustalenia klinicznie istotnych punktów końcowych w analizowanym wskazaniu.

Zakres utraty ostrości wzroku

Obecnie stosowany jest podział na 5 grup: "umiarkowane upośledzenie ostrości wzroku" ($\log\text{MAR}=0,6$), "ciężkie upośledzenie ostrości wzroku" ($\log\text{MAR}=1,0$), "bardzo ciężkie upośledzenie ostrości wzroku" ($\log\text{MAR}=1,4$), "blisko ślepoty" ($\log\text{MAR}=1,8$) i "ślepotą" ($\log\text{MAR}=2,0$).

Zgodnie z klasyfikacją ICD-9 i -10 "ślepotą" zdefiniowana jest jako ostrość wzroku wynosząca $>1,4 \log\text{MAR}$, podczas gdy w Stanach Zjednoczonych ślepotą definiowana prawnie to ostrość wzroku wynosząca $\geq 1,0 \log\text{MAR}$.

Ostrość wzroku oceniona na $\log\text{MAR} 1,0$ lub $1,4$ pozwala pacjentowi na mniej lub bardziej znaczące resztkowe widzenie.

Brak poczucia światła jest równoznaczny z całkowitą ślepotą. Stan głębokiego upośledzenia funkcji wzroku, określanych jako ślepotą w rozumieniu prawnym jest definiowana zgodnie z WHO jako:

Obniżenie ostrości wzroku, która przy najlepszej możliwej korekcji optycznej dochodzi do poziomu $V=1,0$ (20/200) lub koncentryczne zwężenie pola widzenia nieprzekraczające 20° . Odpowiada to inwalidztwu wzrokowemu uprawniającemu do poruszania się z białą laską oraz do opieki sprawowanej przez inną osobę.

Sposoby pomiaru ostrości wzroku

Ostrość wzroku odnosi się do zdolności do rozróżniania szczegółów w widzeniu centralnym, które jest funkcją zdolności rozdzielczej czopków zgrupowanych w środkowej części dna oka, w obszarze dołeczka środkowego.

W celu zunifikowania wyników badania ostrości wzroku służących do pełnej porównywalności dla celów naukowo-badawczych stosuje się tablice do badania ostrości wzroku z zapisem logarytmicznej wartości kąta – tabelice ETDRS. Każda linia zawiera 5 liter, a logarytm minimalnej rozdzielności kątowej ($\log\text{MAR}$) między każdą linią wynosi 0,1. Badanie należy prowadzić w odległości 4 m od tablicy.

Osoby, których zdolność widzenia nie pozwala na odczytanie górnej linii na tablicy ETDRS różnicuje się na: zdolnych do "liczenia palców (CF)", "widzenia ruchu ręki (HM)" lub "poczucia światła (LP)". Możliwe jest również badanie ostrości wzroku na tablicach z odległości testowej mniejszej niż 4 m - np. 2 m i 1 m.

Pole widzenia

Po utracie ostrości wzroku, utrata pola wizualnej jest kolejną główną przyczyną deficytów wzrokowych.

Pole widzenia jest to zbiór wszystkich punktów w przestrzeni postrzeganych równocześnie z punktem, na który skierowana jest oś widzenia (punkt fiksacji wzroku). Mroczki blisko punktu fiksacji wzroku mają znaczący wpływ

na zdolność czytania i innych czynności życia codziennego, natomiast wady obwodowe pola widzenia będą kolidować przede wszystkim z orientacją w przestrzeni i mobilnością pacjentów.

Klinicznie istotna zmiana w zakresie przywrócenia ostrości wzroku

Brak spójnej definicji klinicznie istotnej zmiany dotyczącej przywrócenia ostrości wzroku. W retrospektywnym badaniu *Mashima et al. 2000* [15] oceniano poprawę w ostrości wzroku o 0,3 logMAR (3 linie na tablicach ETDRS) oraz liczbę pacjentów, którzy osiągnęli ostrość wzroku na poziomie 0,3 logMAR (oznaczającą jedynie łagodne upośledzenie widzenia). Z kolei w retrospektywnym badaniu *Carelli et al. 2011* [17] przywrócenie ostrości wzroku o co najmniej 2 linie na tablicach Snellena lub zmianę z „off-chart” na „on-chart” uznano za istotną klinicznie. Z tego przeglądu wielkości efektu może stwierdzić, że ogólnie akceptowane znaczenia klinicznego wielkości efektu wizualnego odzysku u pacjentów LHON nie został ustalony.

W badaniu *RHODOS* zmiana w ostrości wzroku o 10 liter (lub 2 linie na tablicach ETDRS, 0,2 logMAR) została zaakceptowana jako klinicznie istotna poprawa/pogorszenie [14].

W wyborze punktów końcowych spełniających powyższe kryteria w odniesieniu do oceny efektywności klinicznej idebenonu kierowano się m.in. wnioskami z badania obserwacyjnego, którego celem było określenie adekwatnych punktów końcowych oceniających skuteczność terapii genowej w LHON [18] oraz opinią polskich ekspertów medycznych [13].

W analizie uwzględnione zostaną następujące punkty końcowe:

a) Skuteczność:

- poprawa w ostrości wzroku (średnia zmiana w ostrości wzroku względem wartości wyjściowych na tablicy ETDRS);
- odpowiedź na leczenie – odsetek pacjentów, u których wystąpiła **klinicznie istotna poprawa w ostrości wzroku** – zmiana o przynajmniej 10 liter/2 linie na tablicy ETDRS (0,2 logMAR) w odniesieniu do *baseline* lub *nadir*;
- jakość życia.

b) Bezpieczeństwo:

- przerwanie badania (ogółem, z powodu AEs, z powodu braku skuteczności);
- AEs ogółem;
- ciężkie AEs;
- zgony.

Oceniane punkty końcowe były analizowane w okresie obserwacji wynoszącym co najmniej 6 miesięcy.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego.

5. TYP BADANIA

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [45], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT, ang. *randomized clinical trial*).

Należy w tym miejscu podkreślić, iż z uwagi na trudność prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach w chorobach rzadkich, często brak jest badań porównawczych, a dostępność innych doniesień naukowych jest również ograniczona.

Ze względu na rzadkość leczonego stanu klinicznego (lek sierocy) do analizy zostaną włączone również badania o niższym poziomie wiarygodności tj. badania z grupą kontrolną bez randomizacji, badania obserwacyjne, badanie jednoramienne i inne.

Do analizy zostaną włączone także badania bez randomizacji prospektywne i retrospektywne oraz badania obserwacyjne, oceniające efektywność praktyczną idebenonu.

Ponadto do analizy zostaną włączone inne (opublikowane) przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji (jeśli zostaną odnalezione).

Włączeniu do dodatkowej (poszerzonej) analizy bezpieczeństwa będą podlegały również:

- dane z charakterystyki produktu leczniczego Raxone®;
- informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA i URPL;
- badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, zawierające informacje istotne dla oceny bezpieczeństwa (jeśli zostaną odnalezione);
- inne źródła danych, zawierające dodatkowe, wiarygodne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego, np. raporty z oceny przedrejestracyjnej (jeśli zostaną odnalezione).

6. PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO – SCHEMAT PICO(S)

Kryteria selekcji badań, zdefiniowane według schematu PICO(S) na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, dla analizy efektywności klinicznej (przegląd systematyczny) załączonej do wniosku o refundację produktu leczniczego Raxone®, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S)

Kryteria włączenia	
Populacja (wskazanie)	1) Rozpoznanie kliniczne dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON, ang. <i>Leber's hereditary optic neuropathy</i>) potwierdzone badaniem genetycznym; 2) wiek \geq 12. roku życia; 3) zaburzenia widzenia w przynajmniej jednym oku spowodowane LHON; 4) Negatywny wynik testu ciążyowego przed włączeniem do programu lekowego (dotyczy kobiet w wieku rozrodczym) Wnioskowana populacja zawiera się w populacji określonej we wskazaniu do stosowania produktu leczniczego Raxone® (idebenon) czyli „młodzież i dorośli z dziedziczną neuropatią nerwu wzrokowego Lebera” [2].
Interwencja	Zalecana dawka idebenonu (Raxone®) to 900 mg/dobę (300 mg, 3 razy na dobę). Ze względu na fakt, iż LHON jest chorobą sierocą dopuszcza się włączenie badań analizujących idebenon w dawce innej niż rekomendowana zgodnie z ChPL Raxone® w celu przedstawienia pełnego profilu skuteczności i bezpieczeństwa ocenianego preparatu.
Komparatory	Brak aktywnego leczenia/placebo
Wyniki	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ostrość wzroku (średnia zmiana w ostrości wzroku względem wartości wyjściowych); ▪ poprawa w VA/odpowiedź na leczenie; ▪ jakość życia. Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> ▪ przerwanie badania (ogółem, z powodu AEs, z powodu braku skuteczności); ▪ AEs ogółem; ▪ ciężkie AEs; ▪ zgony.
Typ badań	Brak zawężenia na typ badań. Do analizy zostaną włączone badania analizujące zarówno skuteczność eksperymentalną jak i efektywność praktyczną idebenonu w LHON: <ul style="list-style-type: none"> • Badania randomizowane RCT; • Badania bez randomizacji – prospektywne i retrospektywne; • Badania obserwacyjne; • Opisy przypadków; • Badania opublikowane lub badania niepublikowane, dla których sponsor udostępnił pełny raport (CSR); • Publikacje dostępne w pełnej wersji tekstowej i w postaci posterów konferencyjnych; • Publikacje w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim.

7. ZAŁĄCZNIKI

7.1. Kwestionariusz VF-14

W poniższej tabeli przedstawiono kwestionariusz VF-14 służący do oceny jakości życia pacjentów z chorobami okulistycznymi.

Tabela 13. Kwestionariusz VF-14 (na podstawie Kirkman et al. 2009 [9]).

Pytanie	Ocena trudności
Czytanie małego druku	
Czytanie gazety lub książki	
Wypełnianie formularzy	
Odczytywanie znaków	
Wykonywanie prac domowych manualnych	Brak trudności w wykonywaniu czynności - 4
Rozpoznawanie ludzi	Niewielkie trudności w wykonywaniu czynności - 3
Możliwość grania w gry planszowe	Umiarkowane trudności w wykonywaniu czynności - 2
Czytanie dużego druku	Bardzo duże trudności w wykonywaniu czynności - 1
Uprawianie sportu	Niezdolność do wykonywania czynności - 0
Oglądanie telewizji	
Zdolność widzenia stopni, schodów, krawężników	
Gotowanie	

8. PIŚMIENNICTWO

1. Projekt programu lekowego „Leczenie dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON) (ICD-10 H 47.22)” (nieopublikowane).
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Raxone®.
3. <http://wylecz.to/pl/choroby/neurologia-i-psihiatria/dziedziczna-neuropatia-nerwu-wzrokowego-lebera.html>] dostęp w dn. 24.05.2016 r.
4. Mascialino B, Leinonen M, Meier T. Meta-analysis of the prevalence of Leber hereditary optic neuropathy mtDNA mutations in Europe. *Eur J Ophthalmol* 2012;22(3):461-465.
5. Centre for Eye Research Australia oraz Eye Research Australia Foundation [<http://www.cera.org.au/>], dostęp w dniu: 18.08.2016 r.]
6. Tońska K, Kodroń A, Bartnik E. Genotype-phenotype correlations in Leber hereditary optic neuropathy. *Biochimica et Biophysica Acta* 2010;1797: 1119-1123.
7. Korkiamaki P, Kervinen M, Karjalainen K et al. Prevalence of the primary LHON mutations in Northern Finland associated with bilateral optic atrophy and tobacco-alcohol amblyopia. *Acta Ophthalmol* 2013;91: 630-634.
8. Yu-Wai-Man P, Votruba M, Moore AT, Chinnery PF. Treatment strategies for inherited optic neuropathies: past, present and future. *Eye* 2014; 28: 521-537.
9. Kirkman MA, Korstein A, Leonhardt M et al. Quality of life in patients with Leber hereditary optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50:3112–3115.
10. Man PYW, Griffiths PG, Brown DT et al. The epidemiology of Leber hereditary optic neuropathy in the North East of England. *Am J Hum Genet* 2003;72:333-339.
11. Puomila A, Hamalainen P, Kivioja S et al. Epidemiology and penetrance of Leber hereditary optic neuropathy in Finland. *European Journal of Human Genetics* 2007;15:1079–1089.
12. <http://okulistyka.mp.pl/chorobyoczu/neurookulistykaizez/82740,dziedziczna-neuropatia-nerwow-wzrokowych-lebera> dostęp w dn. 24.05.2016
13. Spotkanie Advisory Board, Raxone w leczeniu dziedzicznej neuropatii nerwu wzrokowego Lebera (LHON), Warszawa, 27.04.2016
14. Klopstock, T., P. Yu-Wai-Man, K. Dimitriadis, J. Rouleau, S. Heck, M. Bailie, A. Atawan, S. Chattopadhyay, M. Schubert, A. Garip, M. Kernt, D. Petraki, C. Rummey, M. Leinonen, G. Metz, P. G. Griffiths, T. Meier, and P. F. Chinnery. 2011. A randomized placebo-controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain*. 2011 Sep;134:2677-2686
15. Mashima Y, Kigasawa K, Wakakura M, Oguchi Y. Do idebenone and vitamin therapy shorten the time to achieve visual recovery in Leber hereditary optic neuropathy? *J Neuroophthalmol.* 2000;20:166-170.
16. Nikoskelainen EK, Huoponen K, Juvonen V et al. Ophthalmologic findings in Leber hereditary optic neuropathy, with special reference to mtDNA mutations. *Ophthalmology.* 1996;103(3):504-14.
17. Carelli, V., M. C. La, M. L. Valentino, G. Rizzo, M. Carbonelli, A. M. De Negri, F. Sadun, A. Carta, S. Guerriero, F. Simonelli, A. A. Sadun, D. Aggarwal, R. Liguori, P. Avoni, A. Baruzzi, M. Zeviani, P. Montagna, and P. Barboni. 2011. Idebenone treatment in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain.* 2011 Sep;134:e188.
18. Lam BL, Feuer WJ, Schiffman JC et al. Trial end points and natural history in patients with G11778A Leber hereditary optic neuropathy. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(4):428-436.
19. Krawczyński MR. Wady wrodzone i genetycznie uwarunkowane choroby narządu wzroku – diagnostyka i poradnictwo genetyczne. 2012
20. Meyerson C, Van Stavern G, McClelland C. Leber hereditary optic neuropathy: current perspectives. *Clinical Ophthalmology* 2015;9:1165-1176.
21. <http://www.lhonsociety.org/about-lhon> dostęp w dn. 24.05.2016 r.
22. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation Idebenone for the treatment of Leber's hereditary optic neuropathy. EMA/COMP/96073/2008 Rev. 1
23. European Medicines Agency .Assessment report. Raxone. EMA/191284/2013
24. <http://www.aotm.gov.pl/>

25. <http://www.nice.org.uk>
26. <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC>
27. <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home>
28. <http://www.health.gov.au/>
29. <http://www.cadth.ca>
30. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/j_5/accueil
31. HAS. Commission de la transparence avis 16.03.2016 r. Idebenone.
32. All Wales Medicines Strategy Group. Statement of Advice for Idebenone (raxone®) film-coated tablet. December 2015.
33. IQWiG-Berichte – Nr. 350. Idebenon – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Dossierbewertung. 17.12.2015.
34. <http://www.bil.aptek.pl>
35. <http://pharmac.govt.nz/>
36. <http://www.pbs.gov.au/>
37. <http://www.tlv.se>
38. <http://www.medicinpriser.dk/>
39. <http://www.medicijnkosten.nl/>
40. <http://www.agenziafarmaco.it/en/>
41. <http://www.msssi.gob.es/>
42. http://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication?kieli=en
43. <http://ch.oddb.org/en/gcc/home/>
44. <http://www.cbip.be/ggr/index.cfm?ggrWelk=MAIN>
45. 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.
46. 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.).
47. 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.
48. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz.79)
49. ██████████ Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Raxone® (idebenon) w leczeniu dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera (LHON). Instytut Arcana 2016.
50. Stolk P, Willemsen MJC, Leufkens HGM. "Rare essentials": drugs for rare diseases as essential medicines. Bulletin of the World Health Organization 2006, 84(9); pp:745-751.
51. Drummond MF, Wilson DA, Kanavos P, Ubel P, Rovira J. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. International Journal of Technology Assessment in Health Care 2007, 23(1); pp: 36-42.
52. MacKey DA, Oostra RJ, Rosenberg t et al. Primary Pathogenic mtDNA Mutations in Multigeneration Pedigrees with Leber Hereditary Optic Neuropathy. Am. J. Hum. Genet. 1996;59:481-485.
53. Puomila A, Hämäläinen P, Kivioja S et al. Epidemiology and penetrance of Leber hereditary optic neuropathy in Finland. European Journal of Human Genetics 2007;15:1079–1089.
54. Riordan-Eva P, Sanders MD, Govan GG. Et al. The clinical features of Leber's hereditary optic neuropathy defined by the presence of a pathogenic mitochondrial DNA mutation. Brain 1995;118:319-337.

9. SPIS TABEL

Tabela 1. Mutacje w mitochondrialnym DNA zidentyfikowane u pacjentów z LHON [8].....	9
Tabela 2. Cechy demograficzne pacjentów z LHON	10
Tabela 3. Proporcja płci wśród osób z LHON oraz penetracja choroby z uwzględnieniem podstawowych mutacji odpowiedzialnych za LHON [10, 11].....	10
Tabela 4. Częstość występowania spontanicznego przywrócenia funkcji widzenia wśród osób z LHON z uwzględnieniem podstawowych mutacji odpowiedzialnych za LHON [23].....	12
Tabela 5. Kwestionariusz VF-14 – średnia liczba punktów uzyskana przez osoby z chorobami oczu [9].	13
Tabela 6. Rozpowszechnienie LHON na świecie [4].	14
Tabela 7. Oszacowana liczebność populacji pacjentów z LHON [49].....	15
Tabela 8. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Raxone® (idebenon) [2].	17
Tabela 9. Przegląd informacji o zarejestrowanych i/lub sprzedawanych produktach zawierających idebenon [data on file]	17
Tabela 10. Opis proponowanego programu lekowego dla idebenonu (Raxone®) [1]	19
Tabela 11. Informacje odnośnie poziomu finansowania produktu leczniczego Raxone® w innych krajach [data on file]...	21
Tabela 12. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S).....	27
Tabela 13. Kwestionariusz VF-14 (na podstawie Kirkman et al. 2009 [9]).	28