

**Wpływ produktu leczniczego Nevanac<sup>®</sup>  
(nepafenak) na zmniejszenie ryzyka  
wystąpienia obrzęku plamki, po zabiegu  
chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych  
na cukrzycę**

**ANALIZA EKONOMICZNA**

**Wersja 1.0**

**Wykonawca:**

MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Rejtana 17/5  
02 – 516 Warszawa  
Tel. 022 542 41 54  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

**Autorzy:**

████████████████████  
████████████████████  
████████████████████  
████████████████████

Warszawa, 6 maja 2013

Analiza ekonomiczna została ukończona 4 marca 2013 roku. W dniu 6 maja 2013 roku analiza ekonomiczna została zaktualizowana w części dotyczącej analizy systemu refundacji w związku z wydaniem aktualnego od 1 maja 2013 roku *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 kwietnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2013 r.*

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu</li><li>• Analiza wrażliwości i ocena niepewności wyników</li><li>• Modelowanie</li><li>• Analiza kosztów</li><li>• Analiza progowa</li><li>• Opracowanie wyników</li><li>• Wnioski i dyskusja</li><li>• Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy</li><li>• Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia oraz innych analiz ekonomicznych</li></ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kontrola jakości</li></ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia oraz innych analiz ekonomicznych</li></ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia oraz innych analiz ekonomicznych</li></ul>

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszkę i Michała Jachimowicza.

#### Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Alcon Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesu.

---

**Spis treści**

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>7</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>8</b>
<b>1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....</b>	<b>12</b>
<b>2. Strategia analityczna .....</b>	<b>12</b>
<b>3. Perspektywa .....</b>	<b>13</b>
<b>4. Wnioskowany sposób refundacji .....</b>	<b>13</b>
<b>5. Horyzont czasowy .....</b>	<b>14</b>
<b>6. Dyskontowanie.....</b>	<b>15</b>
<b>7. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia.....</b>	<b>16</b>
7.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych.....	16
7.2. Metoda wyszukiwania .....	17
7.3. Selekcja badań .....	17
7.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy .....	17
<b>8. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą.....</b>	<b>18</b>
8.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych .....	18
8.2. Strategia wyszukiwania.....	18
8.3. Selekcja badań .....	19

---

8.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy .....	19
<b>9. Ocena wyników zdrowotnych .....</b>	<b>20</b>
9.1. Ocena skuteczności.....	21
9.2. Ocena bezpieczeństwa.....	22
9.3. Jakość życia.....	23
<b>10. Technika analityczna .....</b>	<b>23</b>
<b>11. Schemat podziału ryzyka.....</b>	<b>24</b>
<b>12. Analiza kosztów .....</b>	<b>24</b>
12.1. Koszt nepafenaku .....	26
12.2. Koszt leczenia w przypadku wystąpienia obrzęku płamki po chirurgicznym usunięciu zaćmy u chorych z cukrzycą.....	31
<b>13. Modelowanie.....</b>	<b>34</b>
13.1. Dane wejściowe .....	41
<b>14. Wyniki analizy.....</b>	<b>42</b>
14.1. Wariant bez RSS .....	43
14.1.1. Perspektywa wspólna .....	43
14.1.2. Perspektywa płatnika publicznego.....	44
14.2. Wariant z RSS .....	46
14.2.1. Perspektywa wspólna .....	46
14.2.2. Perspektywa płatnika publicznego.....	48

---

<b>15. Walidacja modelu.....</b>	<b>50</b>
<b>16. Analiza wrażliwości.....</b>	<b>50</b>
16.1. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	50
16.1.1. Wariant bez RSS .....	52
16.1.2. Wariant z RSS .....	55
16.2. Analiza progowa .....	57
16.2.1. Wariant bez RSS .....	58
16.2.2. Wariant z RSS .....	61
16.3. Wielokierunkowa analiza wrażliwości .....	65
16.3.1. Wariant bez RSS .....	66
16.3.2. Wariant z RSS .....	70
<b>17. Obszary rozbieżności między częścią kliniczną a kosztową .....</b>	<b>74</b>
17.1. Sposób prezentacji efektu zdrowotnego .....	74
17.2. Prezentacja zdarzeń w czasie .....	75
17.3. Zakres danych wykorzystywanych do przedstawienia wyników .....	75
<b>18. Ograniczenia i założenia.....</b>	<b>75</b>
<b>19. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>78</b>
<b>20. Dyskusja .....</b>	<b>79</b>
<b>21. Załączniki.....</b>	<b>84</b>

---

21.1. Strategie wyszukiwania zastosowane w bazie Medline do odnalezienia badań oceniających jakość życia chorych oraz innych analiz ekonomicznych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań.....	84
21.2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego .....	86
<b>22. Spis tabel .....</b>	<b>88</b>
<b>23. Spis rysunków.....</b>	<b>91</b>
<b>24. Bibliografia .....</b>	<b>94</b>

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ARMD	ang. <i>age-related macular degeneration</i> – zwyrodnienie plamki związane z wiekiem
BCVA	ang. <i>best corrected visual acuity</i> - najlepsza skorygowana ostrość wzroku
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – dobowy dawka leku
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
logMAR	ang. <i>logarithm as the minimal angle of resolution</i> - logarytmu z minimalnego kąta rozdzielczości
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
OCT	ang. <i>Optical Coherence Tomography</i> – optyczna koherentna tomografia
PKB	Produkt Krajowy Brutto
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
QALY	ang. <i>quality-adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
TTO	ang. <i>time-trade-off</i> – handlowanie czasem
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

## Streszczenie

### CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania w Polsce nepafenaku (Nevanac<sup>®</sup>) w zmniejszeniu ryzyka wystąpienia obrzęku płamki po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych z cukrzycą. Dobór komparatorów został oparty na przeprowadzonej *Analizie klinicznej*.

W *Analizie klinicznej* z częścią APD jako komparator dla nepafenaku wskazano 0,1% roztwór diklofenaku sodu. W przeglądzie systematycznym wykonanym w *Analizie klinicznej* nie odnaleziono żadnego badania porównującego bezpośrednio skuteczność i/lub bezpieczeństwo wskazanych technologii medycznych. Nie znaleziono również badań umożliwiających porównanie pośrednie. Odnaleziono natomiast badanie, na podstawie którego możliwe było porównanie skuteczności i profilu bezpieczeństwa nepafenaku względem braku stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).

W związku z powyższym uznano, że nepafenak jest lekiem o udowodnionej skuteczności i w analizie ekonomicznej dokonano oceny opłacalności jego stosowania względem opcji braku NLPZ.

### METODYKA

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne obliczenia przeprowadzono w dwóch opcjach: z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy). Przyjęto półroczny horyzont czasowy, a co za tym idzie – nie dyskontowano otrzymanych wyników.

W celu oceny opłacalności stosowania nepafenaku we wskazanej populacji chorych, zastosowano technikę analityczną kosztów-użyteczności, w której za jednostkę efektu zdrowotnego przyjęto lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wartość tego



parametru z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej wyznaczono w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego, do którego wprowadzono polskie dane kosztowe.

W analizie uwzględniono te koszty, które w przypadku porównywanych technologii medycznych (nepafenak vs brak NLPZ) były różniące. W przypadku obydwu perspektyw opisywanych w niniejszym raporcie do kosztów różniących zakwalifikowano cenę leku (czyli koszt nepafenaku) oraz koszt leczenia w przypadku wystąpienia obrzęku płamki po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę.

[REDACTED]

## WYNIKI

W wyniku zastosowania nepafenaku względem braku NLPZ koszt inkrementalny związany ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia obrzęku płamki po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych z cukrzycą [REDACTED]

[REDACTED]

Efekt zdrowotny w postaci lat życia skorygowanych o jakość oraz koszt dla każdej z analizowanych technologii medycznych wyznaczono na podstawie modelu dostarczonego przez Zamawiającego. Ustalono, że stosowanie nepafenaku pozwala na osiągnięcie dodatkowej korzyści w stosunku do braku NLPZ równej 0,0025 QALY w przypadku obu perspektyw i obu wariantów uwzględnianych w analizie.

Wyniki analizy pokazują, że zastosowanie nepafenaku względem braku NLPZ generowało korzystne efekty zdrowotne oraz wyższe koszty w perspektywie płatnika i perspektywie wspólnej. Wyznaczony inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności dla porównania nepafenaku względem braku NLPZ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Otrzymane wyniki poddano jedno i wielokierunkowej analizie wrażliwości, których wyniki wskazują, że największy wpływ na wartość współczynników ICUR w obu perspektywach i obu wariantach uwzględnianych w analizie ma długość terapii nepafenakiem oraz współczynnik kierunkowy w równaniu regresji wykorzystanym do wyznaczenia jakości życia chorych w podanym wskazaniu.

## WNIOSKI

Wyznaczone współczynniki kosztów-użyteczności wskazują, że stosowanie nepafenaku w zmniejszeniu ryzyka wystąpienia obrzęku płamki po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych z cukrzycą pomimo że jest droższe od braku NLPZ, ale jest jednocześnie bardziej korzystne dla chorych w analizowanym wskazaniu.

Zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych wyznaczone inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności odniesiono do wartości progu opłacalności ustalonego na podstawie *Ustawy o refundacji*. Próg ten zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto*). Obecnie wysokość progu opłacalności w Polsce wynosi **105 801 PLN**.

Na podstawie wyników analizy stwierdzono, że w przypadku porównania nepafenaku względem braku NLPZ [REDACTED]

[REDACTED]

Należy również zaznaczyć, iż dla osób z cukrzycą, które zakwalifikowały się do zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy nepafenak stanowi opcję terapeutyczną o udowodnionej skuteczności, wpływającą na zmniejszenie ryzyka wystąpienia obrzęku płamki. Źródłem informacji o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania nepafenaku w podanym wskazaniu jest dobrej wiarygodności badanie kliniczne *Singh 2012*, ocenione w *Analizie klinicznej* na 3 punkty w pięciostopniowej skali Jadad. Stosowanie nepafenaku, w związku z redukcją ryzyka wystąpienia obrzęku płamki, wpływa na poprawę jakości życia chorych i zwiększenie wartości QALY. Lek jest ponadto opłacalny kosztowo z perspektywy płatnika publicznego.

## 1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Analiza została przygotowana w celu dokonania oceny opłacalności stosowania w Polsce produktu Nevanac® (substancja czynna: nepafenak) we wskazaniu: zmniejszenie ryzyka pooperacyjnego obrzęku płamki związanego z zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy u pacjentów z cukrzycą.

W *Analizie klinicznej z częścią Analizy problemu decyzyjnego (APD)* jako komparator dla nepafenaku wskazano 0,1% roztwór diklofenaku sodu [13]. W przeglądzie systematycznym nie odnaleziono żadnego badania umożliwiającego bezpośrednio porównanie skuteczności i/lub bezpieczeństwa produktu Nevanac® względem diklofenaku. Ponadto, nie zidentyfikowano badań, które można byłoby wykorzystać do porównań pośrednich. Odnaleziono wyłącznie badania, na podstawie których możliwe było porównanie skuteczności i profilu bezpieczeństwa nepafenaku (leku z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych – NLPZ) w skojarzeniu z prednizolonem (lekiem stosowanym wyłącznie jako przeciwzapalne leczenie wspomagające) względem samego prednizolonu (co należy rozumieć jako brak NLPZ). Taka konstrukcja badania pozwala zatem na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa nepafenaku względem naturalnego przebiegu choroby.

Na podstawie powyższych informacji stwierdzono, że nepafenak jest technologią medyczną, o udowodnionej skuteczności w zmniejszeniu ryzyka pooperacyjnego obrzęku płamki związanego z zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy u pacjentów z cukrzycą.

## 2. Strategia analityczna

Analiza wykonana została w oparciu o *Analizę kliniczną* dla preparatu Nevanac® [13]. Na podstawie tej analizy określono skuteczność i bezpieczeństwo nepafenaku względem braku NLPZ w zmniejszeniu ryzyka pooperacyjnego obrzęku płamki związanego z zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy u pacjentów z cukrzycą.

Dodatkowo w analizie wykorzystano model dostarczony przez Zamawiającego. Model ten został wykonany dla warunków szwedzkich, w związku z czym zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1] dostosowano go do warunków polskich.

### 3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012r.* [24], dotyczącego minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) lub właściwi ministrowie [28]),
- z perspektywy wspólnej, czyli podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (perspektywa wspólna).

### 4. Wnioskowany sposób refundacji

Wnioskowanym sposobem finansowania nepafenaku jest umieszczenie leku na *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* [Error! Reference source not found.].

Zgodnie z art. 15 *Ustawy refundacyjnej* lek Nevanac<sup>®</sup> po uzyskaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Na podstawie art. 15 Ustawy refundacyjnej należy stwierdzić, że lek Nevanac® nie może być zakwalifikowany do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych [27]. Preparat Nevanac® nie spełnia bowiem kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych ze względu na brak tej samej nazwy międzynarodowej oraz brak tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu (Rozdział 9.). W związku z powyższym wnioskuje się o utworzenie odrębnej grupy limitowej.

## 5. Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi AOTM horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów [1]. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta.

Przede wszystkim zauważyć należy, że w badaniu spełniającym kryteria włączenia w przeglądzie systematycznym wykonanym w *Analizie klinicznej (Singh 2012 [26])*, skuteczność i bezpieczeństwo nepafenaku były oceniane w oparciu o 90-dniowy okres obserwacji. Taki okres trwania terapii był wystarczający do wykazania istotnych statystycznie różnic w skuteczności pomiędzy nepafenakiem a brakiem NLPZ.

Przy wyznaczaniu kosztów leczenia obrzęku płamki ustalono, że koszt ten wystąpi dopiero po miesiącu od wykonania zabiegu i zgodnie z badaniem *Henderson 2003 [14]* będzie obecny przez kolejne 72 dni (pełny opis w Rozdziale 12.2.).

Uznaje się, że objawy związane z występowaniem obrzęku płamki ustępują (głównie na skutek prowadzonego leczenia) w czasie 6 miesięcy [17]. Na podstawie

powyższych informacji stwierdzono, że przyjęcie w analizie podstawowej 6-miesięcznego horyzontu czasowego jest wystarczające, by zaprezentować opłacalność stosowania terapii nepafenakiem względem braku NLPZ w zmniejszeniu ryzyka pooperacyjnego obrzęku płamki związanego z zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy u pacjentów z cukrzycą.

Założono, że w obrębie półrocznego horyzontu analizy terapia nepafenakiem będzie trwała 90 dni. Po tym czasie zanikają koszty przyjmowania nepafenaku oraz efekty zdrowotne związane ze zmniejszaniem ryzyka występowania obrzęku płamki po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę. W odniesieniu do efektów zdrowotnych jest to podejście konserwatywne (przyjęto zanik efektów zdrowotnych ze względu na brak doniesień o utrzymywaniu się tych efektów).

Dodatkowo, określono, że koszt leczenia obrzęku płamki wystąpi po miesiącu od wykonania zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy i będzie obecny przez kolejne 72 dni. Po upływie tego czasu (102. dzień analizy) koszty i efekty zdrowotne nepafenaku względem braku NLPZ będą nieróżniące.

## 6. Dyskontowanie

W decyzji odnośnie finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne, jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (i efektów zdrowotnych) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów, wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych.

Przyjęty dla omawianego problemu zdrowotnego horyzont czasowy, wynoszący 90 dni, pozwala na określenie wartości bieżących uzyskiwanych rezultatów. W związku z tym w analizie nie przeprowadzono dyskontowania otrzymanych wyników oraz efektów zdrowotnych.

## 7. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia

Oprócz wyników zdrowotnych z badań klinicznych, w analizie ekonomicznej konieczne było określenie jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu. Z tego względu wykonano przegląd systematyczny, mający na celu odnalezienie badań do oceny jakości życia chorych.

### 7.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Poniżej przedstawiono kryteria ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego, na podstawie których decydowano o włączaniu badań do analizy.

#### Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** chorzy na cukrzycę z obrzękiem płamki;
- **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

#### Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski, publikacje, w których były niewystarczające dane do wykonania obliczeń w modelu.



## 7.2. Metoda wyszukiwania

Do odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych wykorzystano bazę informacji medycznej Medline (poprzez wyszukiwarkę Pubmed) oraz CEA Registry (zgodnie z *Wytycznymi AOTM*). Zastosowano strategię wyszukiwania, które zaprezentowano w załączniku (Rozdział 21.1). Znalazły się tam terminy związane ze zdefiniowanymi w Rozdziale 7.1. kryteriami włączenia badań.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie takich badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych z cukrzycą i z obrzękiem płamki po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy, na podstawie których możliwe byłoby wykonanie obliczeń QALY dla każdej z porównywanych technologii.

## 7.3. Selekcja badań

Publikacje odnalezione w bazie medycznej Medline oraz CEAR zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków ██████████. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka ██████ na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w Rozdziale 7.1.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie, przedstawionym w załączniku (Rozdział 21.2).

## 7.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

Przeszukano główną bazę informacji medycznej (Medline) i w efekcie odnaleziono 170 publikacji w formie tytułów i abstraktów. W wyniku przeprowadzonej selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 9 pozycji, jednak żadnej z nich nie zakwalifikowano do niniejszej analizy.

## **8. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą**

### **8.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych**

Poniżej przedstawiono kryteria ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego, na podstawie których decydowano o włączaniu badań do analizy.

#### **Kryteria włączenia badań:**

- **interwencja:** nepafenak;
- **metodyka:** analizy ekonomiczne np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

#### **Kryteria wykluczenia badań:**

- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

### **8.2. Strategia wyszukiwania**

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania w bazie informacji medycznej Medline (poprzez wyszukiwarkę Pubmed). Strategię zaprezentowano w załączniku (Rozdział 21.1). Zawiera ona terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań (Rozdział 8.1.).

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem braku leczenia.

### **8.3. Selekcja badań**

Publikacje odnalezione w głównej bazie medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■■■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w Rozdziale 8.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie, przedstawionym w załączniku (Rozdział 21.2).

### **8.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy**

Przeszukano główną bazę informacji medycznej (Medline) i w efekcie odnaleziono jedną publikację w formie tytułów i abstraktów, jednak nie zakwalifikowano jej do analizy pełnych tekstów.

W związku z tym podjęto decyzję o wpisaniu słów kluczowych w wyszukiwarce Google, w celu przeszukania zasobów Internetu. W rezultacie odnaleziono jeden abstrakt konferencyjny *Jackson 2012* [15], na podstawie którego możliwa była walidacja modelu wykorzystanego w niniejszej analizie. Opis badania zamieszczono w dyskusji (Rozdział 20.).

## 9. Ocena wyników zdrowotnych

W przeglądzie systematycznym baz informacji medycznej przedstawionym w *Analizie klinicznej* [13], do analizy zakwalifikowano jedno badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo nepafenaku względem braku NLPZ (naturalny przebieg choroby) – *Singh 2012* [26].

Badanie to jest badaniem randomizowanym, podwójnie zaślepionym, wieloośrodkowym, a jego jakość została oceniona na 3 punktów w skali Jadad (co świadczy o dobrej wiarygodności). Chorzy włączeni do tego badania poddani byli 90-dniowej terapii nepafenakiem (125 osób) lub stanowili grupę kontrolną nieleczoną za pomocą NLPZ (126 osób), co w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej należy traktować jako porównanie nepafenaku z naturalnym przebiegiem choroby. Wspomniana 90-dniowa terapia dotyczyła zmniejszenia ryzyka wystąpienia obrzęku płamki po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych z cukrzycą (populacja tożsama z populacją analizowaną w niniejszej pracy). Produkt Nevanac® był dawkowany według następującego schematu: jedna kropla 3 razy dziennie począwszy od jednego dnia przed zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy, w dniu operacji oraz 90 dni po operacji. Ponadto na 30 do 120 minut przed zabiegiem podawano dodatkową kroplę produktu. Badanie uwzględniało sześć wizyt pooperacyjnych (w 1, 7, 14, 30, 60 i 90 dniu badania), w czasie których dokonywano oceny rozwoju obrzęku płamki (lub jego braku).

Dodatkowo, dane z badania *Singh 2012* uzupełniono o dane ze strony [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), na której zamieszczono dodatkowe informacje dotyczące tej publikacji (publikacja *NCT0078271* [2]).

W przeglądzie systematycznym wykonanym w *Analizie klinicznej* odnaleziono również badanie eksperymentalne *Cervantes-Coste 2009* [5]. Dotyczyło ono chorych na cukrzycę i bez cukrzycy. W przypadku oceny skuteczności wyniki dla obu grup przedstawiono oddzielnie, jednak dla oceny bezpieczeństwa miały one charakter zbiorczy. Z tego względu badanie to uwzględniono jedynie w ocenie skuteczności

leku, a w przypadku oceny bezpieczeństwa potraktowano je jako badanie uzupełniające.

Ponadto przegląd systematyczny wykonany w *Analizie klinicznej* dostarczył czterech badań: *Mathys 2010* [18], *Wolf 2007* [32], *Miyake 2011* [19], które ze względu na niewystarczającą ilość informacji zostały wykorzystane jedynie w uzupełniającej analizie bezpieczeństwa.

Otrzymane wyniki dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono w poniższych rozdziałach (Rozdział 9.1 i Rozdział 9.2.).

## 9.1. Ocena skuteczności

W ramach *Analizy klinicznej* [13] dokonano oceny skuteczności nepafenaku względem naturalnego przebiegu choroby. Analizowano następujące punkty końcowe:

- istotny klinicznie obrzęk plamki związany z utratą wzroku,
- obrzęk plamki,
- grubość centralnej części plamki,
- objętość plamki,
- ostrość wzroku wyrażona jako najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA), bezwzględna zmiana BCVA oraz zmiana liczby liter na tablicy ETDRS.

Waga pierwszych czterech wymienionych punktów końcowych została oceniona jako krytyczna, ponieważ punkty te mają kluczowe znaczenie dla wnioskowania o skuteczności ocenianej interwencji we wskazaniu, którego dotyczy analiza. Waga punktu końcowego, związanego z ostrością wzroku, również została oceniona jako krytyczna ze względu na fakt, że obrzęk plamki istotnie wpływa na ostrość wzroku, a z perspektywy chorego jest to szczególnie istotne.

Wyniki oceny skuteczności oparte na dwóch badaniach: *Singh 2012* [26] oraz *Cervantes-Coste 2009* [5] wykazały, że produkt Nevanac® w porównaniu z brakiem

NLPZ wykazuje istotną statystycznie różnicę na korzyść nepafenaku w porównaniu z interwencją kontrolną w odniesieniu do większości punktów końcowych. Przede wszystkim wykazuje ją dla punktu końcowego przyjętego w niniejszej analizie jako efekt zdrowotny, a mianowicie dla BCVA (*ang. best corrected visual acuity* - najlepsza skorygowana ostrość wzroku). W *Analizie klinicznej* wykazano, że pogorszenie punktu końcowego BCVA o więcej niż 5 liter występowało istotnie statystycznie częściej w grupie kontrolnej w 30 i 60 dniu oceny. Dla wyniku uzyskanego po 90 dniach dane nieskorygowane wskazywały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Wykluczenie chorych, u których obrzęk płamki nie był przyczyną pogorszenia ostrości wzroku pozwoliło natomiast na wykazanie znamiennej statystycznie różnicy na korzyść nepafenaku.

Dodatkowo, wyniki badania *Singh 2012* pozwalają na wyznaczenie odsetka pacjentów, u których po 90 dniach badania wystąpił obrzęk płamki. Dla grupy stosującej nepafenak odsetek ten wyniósł 0,032, z kolei dla grupy kontrolnej ukształtował się na poziomie 0,167.

## 9.2. Ocena bezpieczeństwa

W ramach oceny bezpieczeństwa przeprowadzonej w *Analizie klinicznej* [13] analizowano **częstość występowania zgonów i działań niepożądanych**. Wykazano, że w grupie badanej i kontrolnej nie wystąpiły zgony. Dowiedziono, że istotna statystycznie różnica pomiędzy grupami wystąpiła jedynie dla działań niepożądanych innych niż ciężkie. Częstość występowania tych zdarzeń była znamienne statystycznie niższa w grupie chorych stosujących nepafenak.

Warto również dodać, że na podstawie analizowanych badań (wymienionych we wstępie do Rozdziału 9.) stwierdzono, że działania niepożądane ciężkie oraz inne niż ciężkie pojawiały się bardzo rzadko i występowały u niewielkiej liczby pacjentów (2,4% chorych stosujących nepafenak).

W oparciu o powyższe informacje stwierdzono, że obie terapie mają porównywalny stopień bezpieczeństwa w przypadku działań niepożądanych ciężkich, a w

odniesieniu do działań niepożądanych łagodnych, można stwierdzić wyraźną przewagę na korzyść nepafenaku. Biorąc jednak pod uwagę fakt, iż w analizie ekonomicznej brane są pod uwagę jedynie ciężkie działania niepożądane, bo tylko one generują koszty, przyjęto, że koszt leczenia działań niepożądanych w niniejszym wskazaniu jest kosztem nieróżniącym.

### 9.3. Jakość życia

W *Analizie klinicznej* [13] nie odnaleziono badań na podstawie, których możliwa byłaby ocena jakości życia chorych na cukrzycę, u których wystąpił obrzęk plamki. W związku z powyższym w niniejszej analizie wykonano systematyczny przegląd badań do oceny jakości życia (Rozdział 7). W wyniku tego przeglądu nie odnaleziono jednak żadnych publikacji spełniających kryteria włączenia do analizy. W związku z tym jakość życia wyznaczono w oparciu o metodę zastosowaną w modelu dostarczonym przez Zamawiającego. Dokładny opis tej metody zaprezentowano w Rozdziale 13.

## 10. Technika analityczna

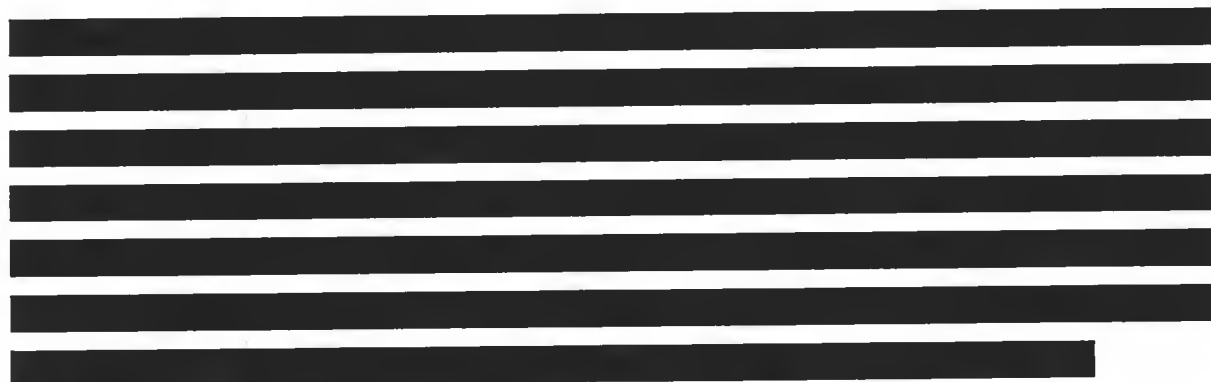
Zgodnie z wytycznymi AOTM analizę kosztów-użyteczności powinno się stosować, gdy zależna od zdrowia jakość życia jest jednym z istotnych wyników analizowanych technologii lub gdy porównywane technologie dają bardzo różnorodne wyniki zdrowotne i konieczne jest znalezienie dla nich wspólnego mianownika, umożliwiającego porównanie [1].

W związku z powyższym, w niniejszej analizie do oceny opłacalności stosowania nepafenaku względem braku NLPZ zastosowano technikę analityczną **kosztów-użyteczności** (CUA, ang. *cost-utility analysis*), w której jako jednostkę efektu zdrowotnego przyjęto rok życia skorygowany o jakość. Wynikiem tej analizy jest wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), interpretowanego jako koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu.

Zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), w analizie przedstawiono również **zestawienie kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis*) [1].

## 11. Schemat podziału ryzyka

W celu obniżenia rzeczywistych kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego związanych z terapią dotyczącą zmniejszenia ryzyka wystąpienia obrzęku płamki po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych z cukrzycą, Zamawiający przedstawił propozycję zawarcia umowy podziału ryzyka (*ang. risk sharing scheme, RSS*).



W efekcie wprowadzenia powyższego rozwiązania zredukowane zostaną łączne koszty przyjmowania nepafenaku.

## 12. Analiza kosztów

W analizie uwzględniono koszty odpowiadające zużyciu zasobów w praktyce klinicznej w Polsce. Wszystkie różnice w kosztach ujawniają się w przyjętym dla analizy horyzoncie czasowym i są ponoszone częściowo przez płatnika publicznego, a częściowo przez świadczeniobiorcę.

W niniejszej analizie brano pod uwagę następujące bezpośrednie koszty medyczne różniące oceniane technologie medyczne:



- koszt nepafenaku;
- koszt leczenia w przypadku wystąpienia obrzęku plamki po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych z cukrzycą.

Wymienione koszty stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

W oparciu o publikację *Wylęgała 2010* [33] określono obecny sposób diagnostyki i monitorowania obrzęku plamki.

Diagnostykę i monitorowanie schorzenia wykonuje się w oparciu o następujące świadczenia:

- badania laboratoryjne (glikemia na czczo oraz poposiłkowa, stężenie hemoglobiny glikowanej);
- angiografia fluoresceinowa,
- optyczna koherentna tomografia (OCT – *ang. Optical Coherence Tomography*),
- badanie dna oka.

W niniejszej analizie badany wskazaniem jest zmniejszenie ryzyka wystąpienia obrzęku plamki po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u pacjentów z cukrzycą. Oznacza to, że stosowanie nepafenaku ma za zadanie zmniejszać ryzyko wystąpienia obrzęku plamki, nie gwarantuje jednak, że taki obrzęk w ogóle się nie rozwinie. Równocześnie, brak stosowania NLPZ po zabiegu powoduje, że ryzyko wystąpienia obrzęku plamki jest odpowiednio większe.

W związku z powyższym pacjenci z cukrzycą po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy muszą być poddani odpowiedniemu monitorowaniu. Monitorowanie to odbywa się niezależnie od tego, czy pacjenci przyjmowali leki wpływające na zmniejszenie ryzyka wystąpienia obrzęku plamki, czy też nie. Wszyscy są bowiem narażeni na wystąpienie obrzęku plamki (mimo że w różnym stopniu).

Na podstawie powyższych informacji przyjęto, że koszty diagnostyki i monitorowania wystąpienia obrzęku płamki są kosztem nieróżniącym.

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w ramach *Analizy klinicznej* [13] wykazała, iż żadne z działań niepożądanych, dla których zidentyfikowano istotne statystycznie różnice pomiędzy nepafenakiem i naturalnym przebiegiem choroby, nie występowało w stopniu ciężkim (wymagającym leczenia). Ponadto, działania niepożądane wykazujące istotną statystycznie różnicę między badanymi interwencjami występowały bardzo rzadko. W związku z tym w analizie ekonomicznej nie brano pod uwagę kosztu leczenia działań niepożądanych (przyjęto, że jest to koszt nieróżniący).

Uznano, że wszelkie inne koszty bezpośrednie, koszty pośrednie oraz wszelkie ograniczenia w życiu codziennym i zawodowym związane są wyłącznie ze zdiagnozowaną chorobą i należą do kategorii kosztów wspólnych, w związku z czym nie uwzględniono ich w analizie.

W analizie kosztów uwzględniono 6-miesięczny horyzont czasowy. Wyniki przedstawiono w dwóch perspektywach: płatnika publicznego oraz wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta).

## 12.1. Koszt nepafenaku

Do wyznaczenia kosztu stosowania preparatu Nevanac® w horyzoncie analizy konieczne było określenie jednostkowego kosztu nepafenaku oraz schematu dawkowania we wskazaniu: zmniejszenie ryzyka wystąpienia obrzęku płamki, po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę.

Na podstawie informacji otrzymanych od Zamawiającego dotyczących ceny zbytu netto za opakowanie produktu Nevanac® oraz w oparciu o zapis *Ustawy refundacyjnej* [27] wyznaczono poszczególne ceny leku: hurtową oraz detaliczną<sup>1</sup>. Obliczono również limit finansowania oraz poziom odpłatności (z uwzględnieniem, że

<sup>1</sup> Ceny określono na rok 2013 zgodnie z przepisami *Ustawy refundacyjnej* [27]

produkt Nevanac<sup>®</sup> będzie tworzył odrębną grupę limitową, w której będzie podstawą do wyznaczenia limitu finansowania). Wartości przedstawia Tabela 1.

**Tabela 1.**  
**Cena produktu leczniczego Nevanac®**

Nazwa leku	Liczba mg na 1 ml	Ilość ml w opakowaniu	Cena zbytu netto (PLN)	Cena hurtowa (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty płatnika publicznego (PLN)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Nevanac®	1	5							

Źródło: opracowanie własne na podstawie informacji od Zamawiającego

Mając wyznaczoną cenę detaliczną i wysokość dopłaty płatnika publicznego, a także znając zawartość opakowania produktu Nevanac<sup>®</sup>, wyznaczono jednostkową cenę leku (w przeliczeniu na 1 mg). Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego oraz wspólną (Tabela 2.).

**Tabela 2.**  
**Jednostkowa cena leku Nevanac<sup>®</sup>**

Nazwa leku	Cena za 1 mg (PLN)	
	perspektywa płatnika publicznego	perspektywa wspólna
Nevanac <sup>®</sup>		

Źródło: opracowanie własne

Do wyznaczenia kosztu stosowania nepafenaku w horyzoncie analizy konieczne było określenie sposobu dawkowania tej technologii medycznej. W *Charakterystyce produktu leczniczego Nevanac<sup>®</sup>* [6] podano, że dawką zalecaną w zmniejszeniu ryzyka wystąpienia obrzęku płamki po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u pacjentów z cukrzycą jest jedna kropla produktu Nevanac<sup>®</sup> do worka spojówkowego chorego oka 3 razy na dobę. Podanie leku powinno rozpocząć się na jeden dzień przed zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy i być kontynuowane w dniu zabiegu i do 60 dni okresu pooperacyjnego. Ponadto na 30 do 120 minut przed zabiegiem należy podać dodatkową kroplę produktu.

W badaniu *Singh 2012* [26], na którym opierała się ocena skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzona w *Analizie klinicznej*, dawka nepafenaku stosowana w grupie badanej różniła się od przedstawionych powyżej zaleceń. Schemat przyjmowania leku 3 razy na dobę po jednej kropli był taki sam, jednak długość okresu pooperacyjnego, w którym przyjmowano lek wynosiła 90 dni. W związku z tym w niniejszej analizie również przyjęto schemat terapii 90-dniowej (wyniki z badania klinicznego są dostępne dla okresu 90-dniowej terapii). Z kolei wartość z *Charakterystyki Produktu Leczniczego* poddano analizie wrażliwości.

Opis schematu dawkowania nepafenaku przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 3.).

Warto zauważyć, że jednorazową dawkę leku odpowiadającą objętości jednej kropli leku wyznaczono w oparciu o informacje pochodzące ze strony *World Health Organization* [31]. Określono, że dawka ta wynosi 0,05 ml leku i jest równoznaczna z przyjęciem 0,05 mg substancji (gdyż 1 ml leku zawiera 1 mg substancji).

**Tabela 3.**  
**Schemat przyjmowania leku Nevanac® uwzględniony w analizie**

Nazwa leku	Jednorazowa dawka leku (mg)	Dobowa dawka leku przed operacją (mg)	Dobowa dawka leku w dniu operacji (mg)	Dobowa dawka leku po operacji (mg)	Liczba dni przed operacją	Liczba dni po operacji
Nevanac®	0,05	0,15	0,2	0,15	1	90

Źródło: opracowanie własne

W oparciu o wszystkie powyższe informacje wyznaczono koszt terapii, co jest jednoznaczne z wyznaczeniem kosztu stosowania nepafenaku w horyzoncie analizy (pacjenci kończą stosować lek po 90 dniach terapii i koszt nepafenaku nie jest już generowany). [REDACTED]

**Tabela 4.**  
**Koszt nepafenaku w horyzoncie czasowym (wariant bez RSS)**

Substancja czynna	Koszt leku w horyzoncie analizy (PLN)	
	perspektywa płatnika publicznego	perspektywa wspólna
nepafenak	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne

Dodatkowo, obliczono koszt nepafenaku z uwzględnieniem zaproponowanego przez Zamawiającego schematu podziału ryzyka (RSS). [REDACTED]

**Tabela 5.**  
**Koszt nepafenaku w horyzoncie czasowym (wariant z RSS)**

Substancja czynna	Koszt leku w horyzoncie analizy (PLN)	
	perspektywa płatnika publicznego	perspektywa wspólna
nepafenak		

Źródło: opracowanie własne

## 12.2. Koszt leczenia w przypadku wystąpienia obrzęku płamki po chirurgicznym usunięciu zaćmy u chorych z cukrzycą

Wskazaniem analizowanym w niniejszej analizie jest zmniejszenie ryzyka wystąpienia obrzęku płamki po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych z cukrzycą. Oznacza to, że technologie porównywane mają za zadanie jedynie zapobiegać wystąpieniu obrzęku płamki, nie gwarantują jednak, że obrzęk ten nie wystąpi.

W związku z powyższym konieczne było wyznaczenie kosztu leczenia obrzęku płamki po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u pacjentów z cukrzycą. Na podstawie *Analizy klinicznej* [13] stwierdzono, że nie ma jasnych wytycznych dotyczących stosowanej metody leczenia. Wskazuje się jednak, że chorzy przyjmują niesteroidowe leki przeciwzapalne w postaci kropli (stosowanie miejscowe) [3]. W Polsce dostępnych jest 5 niesteroidowych leków przeciwzapalnych w postaci kropli do oczu: diklofenak, bromfenak, ketorolak, pranoprofen oraz indometacyna [21]. Według danych sprzedażowych *IMS Health Polska* otrzymanych od Zamawiającego, stosowane są tylko 4 spośród nich: diklofenak, bromfenak, ketorolak oraz indometacyna, jednak sprzedaż ketorolaku jest znikoma, przez co wykluczono go z dalszych obliczeń.

Na podstawie charakterystyk produktów leczniczych dla trzech pozostałych leków wymienionych wyżej stwierdzono, że żaden z nich nie ma wskazania do leczenia obrzęku płamki [7,8,9,10]. W związku z tym konieczne było przyjęcie założenia, że

leki te będą stosowane poza wskazaniem, a zatem całkowity koszt będzie ponoszony przez świadczeniobiorcę.

Cenę poszczególnych leków wyznaczono w oparciu o dane z aptek internetowych [4]. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 6).

**Tabela 6.**

**Cena leków stosowanych w leczeniu obrzęku płamki wyznaczona w oparciu o dane aptek internetowych**

Nazwa leku	Cena za opakowanie leków stosowanych w leczeniu obrzęku płamki (PLN)				
	doz.pl	aptekawaw.pl	zdrowastrona.pl	bazalekow.mp.pl	Lekinfo24.pl
Yellox <sup>®</sup>	40,95	39,10	38,90	b/d	43,00
Dicloabak <sup>®</sup>	22,94	22,94	22,94	22,94	22,94
Naclof <sup>®</sup>	15,77	15,77	15,77	15,77	15,77
Difadol <sup>®</sup>	12,34	12,34	12,34	12,34	12,34
Indocollyre <sup>®</sup>	19,59	20,80	24,00	23,40	23,00

Źródło: opracowanie własne

Średnią dobową dawką leku (DDD - ang. *defined daily dose*) ustalono w oparciu o *Charakterystykę Produktu Leczniczego* dla poszczególnych preparatów [7, 8, 9, 10]. Następnie oszacowano DDD w opakowaniu oraz sprzedaż w DDD (w oparciu o dane IMS pochodzące od Zamawiającego). To pozwoliło określić, jaki udział w rynku mają poszczególne leki. Wyniki obliczeń przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 7). W obliczeniach uwzględniono, że jedna kropla leku zawiera 0,05 mg substancji [31].

**Tabela 7.**

**Udział w rynku dla poszczególnych leków stosowanych w leczeniu obrzęku płamki**

Nazwa leku	Nazwa substancji czynnej	Wielkość opakowania (mg)	DDD (krople)	DDD w opakowaniu (mg)	Sprzedaż w DDD	Udział w rynku
Yellox <sup>®</sup>	bromfenek	5	2	50	2 595 400	0,18
Dicloabak <sup>®</sup>	diklofenak	10	4	50	7 312 900	0,50
Naclof <sup>®</sup>	diklofenak	5	4	25	1 560 275	0,11
Difadol <sup>®</sup>	diklofenak	5	4	25	2 347 975	0,16
Indocollyre <sup>®</sup>	indometacyna	5	4	25	920 625	0,06



Źródło: opracowanie własne

Średni miesięczny koszt przyjmowania leków związanych z obrzękiem płamki obliczono jako średnią ważoną cenę z cen poszczególnych leków. Jako wagi przyjęto sprzedaż wyrażoną w DDD. Uwzględniono, że miesiąc ma 30 dni. Dodatkowo wyznaczono średnią cenę maksymalną i minimalną.

W celu wyznaczenia kosztu przyjmowania leków związanych z obrzękiem płamki w horyzoncie analizy, należało określić długość terapii. W oparciu o badanie *Henderson 2007* [14], uwzględniane w modelu dostarczonym przez Zamawiającego, stwierdzono, że skuteczna terapia za pomocą NLPZ trwa 72 dni. W związku z tym, że monitorowanie wystąpienia obrzęku płamki odbywa się po miesiącu od przeprowadzonej operacji zaćmy, założono, że w przypadku pacjentów, u których obrzęk zostanie wówczas wykryty, koszt stosowania leku będzie występował przez kolejne 72 dni.

Oszacowania dotyczące kosztu przyjmowania leków w przypadku obrzęku płamki w perspektywie miesięcznej i w horyzoncie analizy przedstawiono w poniżej tabeli (Tabela 8.).

**Tabela 8.**  
**Koszt przyjmowania leków w przypadku obrzęku płamki (PLN)**

Koszt przyjmowania leków w przypadku obrzęku płamki (PLN)		
Wariant	miesięczny	w horyzoncie analizy
Koszt średni minimalny	14,58	34,99
Koszt średni	14,85	35,64
Koszt średni maksymalny	15,11	36,27

Źródło: opracowanie własne

Aby w kosztach leczenia obrzęku płamki uwzględnić pozytywny wpływ stosowania nepafenaku na zmniejszenie ryzyka wystąpienia obrzęku, określono odsetek chorych z cukrzycą, u których po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy wystąpił obrzęk płamki. Dla grupy stosującej nepafenak odsetek ten wyniósł 0,032, z kolei dla grupy kontrolnej ukształtował się na poziomie 0,167 [13].

Założono, że całkowity koszt leczenia obrzęku płamki w horyzoncie analizy u chorych stosujących i niestosujących nepafenak będzie równy iloczynowi średniego kosztu przyjmowania leków oraz odsetka chorych z cukrzycą, u których po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy wystąpił obrzęk płamki. Obliczenia przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 9.). Wyniki są tożsame dla wariantu z i bez RSS.

**Tabela 9.**  
**Całkowity koszt leczenia obrzęku płamki w horyzoncie analizy (PLN)**

Nazwa parametru	Stosowanie nepafenaku		Brak leczenia
	p. wspólna	p. płatnika publicznego	
Całkowity koszt leczenia obrzęku płamki w horyzoncie analizy (PLN)			

Źródło: opracowanie własne

Warto zauważyć, że płatnik publiczny nie ponosi żadnych kosztów związanych z leczeniem obrzęku płamki. Jest to efekt wspomnianego wcześniej braku wskazania do stosowania diklofenaku, indometacyny i bromfeneku w leczeniu obrzęków płamki. W związku z tym, że leki te będą zażywane poza wskazaniem, ich koszt jest w całości pokryty przez świadczeniobiorcę.

### 13. Modelowanie

Modelowanie w niniejszej analizie oparto na modelu dostarczonym przez Zamawiającego. Ze względu na fakt, iż model ten był wykonany dla warunków szwedzkich, dostosowano go do warunków polskich.

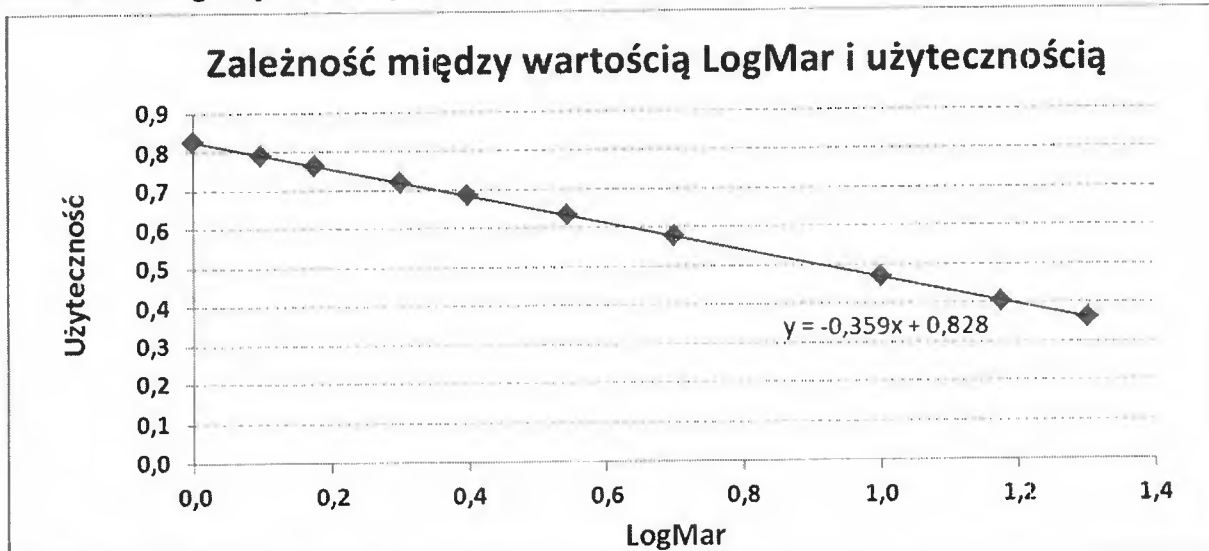
W analizie ekonomicznej wzięto pod uwagę 6-miesięczny horyzont czasowy. W *Analizie klinicznej* [13] i w przeglądzie wykonanym w niniejszej analizie (Rozdział 7.) nie odnaleziono badań na podstawie, których możliwa byłaby ocena jakości życia chorych w omawianym wskazaniu. W związku z tym parametr ten wyznaczono w oparciu o metodę przedstawioną w modelu dostarczonym przez Zamawiającego. Polegała ona na wykorzystaniu równania regresji liniowej z badania *Czoski-Murray 2009* [11].

W badaniu *Czoski-Murray 2009* przeprowadzono eksperyment, w którym użyto szkieł kontaktowych, aby zasymulować efekt pogorszenia wzroku związanego ze zwyrodnieniem plamki (zwyrodnienie pojawiające się z wiekiem). Szkła kontaktowe były tak przygotowane, by odtworzyć trzy stany towarzyszące chorobie: ograniczenie w czytaniu, ślepotą oraz nieuleczalne ARMD (*ang. age-related macular degeneration* – zwyrodnienie plamki związane z wiekiem). Każdy ze stanów odnosił się do konkretnej wartości logarytmu z minimalnego kąta rozdzielczości (logMAR – *ang. logarithm as the minimal angle of resolution*) dla najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA). Wartość tego logarytmu była równa odpowiednio 0,6 (20/80), 1,0 (20/200) oraz 1,4 (20/500). Następnie wykorzystano metodę TTO (*ang. time-trade-off*), aby oszacować jakość życia osób biorących udział w badaniu w poszczególnych stanach. Ostatecznie wykonano model regresji liniowej wyznaczający zależność pomiędzy otrzymanymi wartościami TTO a ostrością wzroku wyrażoną za pomocą logMAR<sup>2</sup>:

Zależność tą zaprezentowano na poniższym wykresie (Rysunek 1.).

<sup>2</sup> Wykorzystanie szkieł kontaktowych do symulowania stanów odpowiadających ARMD i wyznaczenie w ten sposób jakości życia osób, u których ARMD faktycznie występuje, zostało zaaprobowane przez *The UK National Institute of Clinical Excellence (NICE)* [30]

Rysunek 1.  
Równanie regresji liniowej Czoski-Murray 2009



Źródło: opracowanie własne

W związku z tym, że symptomy ARMD odpowiadają symptomom w populacji chorych na cukrzycę, u których wystąpił obrzęk plamki po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy (uzasadnienie w dyskusji – Rozdział 20.), podane powyżej równanie regresji liniowej wykorzystano do modelowania jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

Skuteczność nepafenaku względem braku NLPZ określono na podstawie badania Singh 2012 [26]. Pod uwagę wzięto odsetek pacjentów, u których po 90 dniach badania wystąpił obrzęk plamki. Dla grupy stosującej nepafenak odsetek ten wyniósł 0,032, z kolei dla grupy kontrolnej ukształtował się na poziomie 0,167. Na podstawie tych dwóch wartości wyznaczono ryzyko wystąpienia obrzęku plamki u osób stosujących nepafenak względem braku NLPZ. Taki sam sposób wyznaczania ryzyka zaprezentowano w abstrakcie konferencyjnym Jackson 2012 [15] znalezionym w przeglądzie innych analiz ekonomicznych.

Na podstawie badania *Singh 2012* [26] przyjęto średnią wartość BCVA w momencie przystąpienia do zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy. Wartość ta była wyrażona w liczbie liter, jaką pacjenci byli w stanie odczytać z tablicy ETDRS i wyniosła 67,4 (zarówno dla osób stosujących potem nepafenak jak i tych, którzy nie stosowali NLPZ). Wartość tę przeliczono na logMAR za pomocą wzoru:

\_\_\_\_\_

W publikacji *Singh 2012* przedstawiono również zmianę wartości BCVA, jaka nastąpiła w ciągu 90 dni badania. Podano, ile liter więcej lub mniej mogli odczytać pacjenci z tablicy ETDRS w 90 dniu badania w stosunku do wartości początkowej. W ten sposób stworzono siedem kategorii dotyczących zmiany w liczbie czytanych liter:

- wzrost o co najmniej 15 liter,
- wzrost od 10 do 14 liter,
- wzrost od 5 do 9 liter,
- brak zmian (zakres od 4 do -4 liter),
- spadek o 5 do 9 liter,
- spadek o 10 do 14 liter,
- spadek o co najmniej 15 liter.

Podano również liczebność poszczególnych kategorii w rozróżnieniu na osoby stosujące i niestosujące nepafenak. Wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 10.).

**Tabela 10.**

**Zmiana wartości BCVA, jaka nastąpiła w ciągu 90 dni badania u pacjentów stosujących nepafenak względem braku NLPZ**

Zmiana w liczbie czytanych liter	Średnia zmiana w liczbie czytanych liter	Liczba pacjentów stosujących nepafenak	Odsetek pacjentów stosujących nepafenak	Liczba pacjentów niestosujących NLPZ	Odsetek pacjentów niestosujących NLPZ
Wzrost o co najmniej 15 liter	17,5	71	56,8%	52	41,9%
Wzrost od 10 do 14 liter	12,5	19	15,2%	27	21,8%
Wzrost od 5 do 9 liter	7,5	16	12,8%	20	16,1%

Zmiana w liczbie czytanych liter	Średnia zmiana w liczbie czytanych liter	Liczba pacjentów stosujących nepafenak	Odsetek pacjentów stosujących nepafenak	Liczba pacjentów niestosujących NLPZ	Odsetek pacjentów niestosujących NLPZ
Od 4 do -4 liter	0	17	13,6%	18	14,5%
Spadek o -5 do -9 liter	-2,5	1	0,8%	5	4,0%
Spadek o -10 do -14 liter	-12,5	0	0,0%	0	0,0%
Spadek o co najmniej 15 liter	-17,5	1	0,8%	2	1,6%

Źródło: opracowanie własne

Na potrzeby niniejszej analizy średnią zmianę w liczbie czytanych liter wyrażono w liczbie linii na tablicy ETDRS (każda linia na tablicy zawiera 5 liter, w związku z tym średnią zmianę w liczbie liter podzielono przez 5). Wówczas możliwe było wyznaczenie przyrostu wartości logMAR w ciągu 90 dni. Wyznaczono go w oparciu o następujący wzór:

---

Znając przyrost wartości logMAR oraz jej wartość na początku badania, wyznaczono wartość logMAR w 90 dniu badania. Wówczas, wykorzystując omówione wcześniej równanie regresji liniowej, obliczono użyteczność pacjentów dla każdej kategorii zmiany w liczbie czytanych liter. Dysponując liczebnością poszczególnych grup, możliwe było wyznaczenie średniej użyteczności w 90 dniu badania dla chorych stosujących nepafenak oraz chorych niestosujących NLPZ

Wszystkie omówione wartości przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 11., Tabela 12. i Tabela 13.).

**Tabela 11.**

**Przyrost wartości logMAR wraz ze średnią użytecznością pacjentów w 90 dniu badania**

Zmiana w liczbie czytanych liter	Średnia zmiana w liczbie czytanych linii	logMAR (przed operacją)	$\Delta$ logMAR	logMAR (90 dzień)	Średnia użyteczność (90 dzień)
Wzrost o co najmniej 15 liter	3,5	0,652	-0,35	0,302	0,720
Wzrost od 10 do 14 liter	2,5	0,652	-0,25	0,402	0,684
Wzrost od 5 do 9 liter	1,5	0,652	-0,15	0,502	0,648

Zmiana w liczbie czytanych liter	Średnia zmiana w liczbie czytanych linii	logMAR (przed operacją)	$\Delta$ logMAR	logMAR (90 dzień)	Średnia użyteczność (90 dzień)
Od 4 do -4 liter	0	0,652	0	0,652	0,594
Spadek od -5 do -9 liter	-0,5	0,652	0,05	0,702	0,576
Spadek od -10 do -14 liter	-2,5	0,652	0,25	0,902	0,504
Spadek o co najmniej 15 liter	-3,5	0,652	0,35	1,002	0,468

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 12.**  
**Użyteczność chorych stosujących i niestosujących nepafenak**

Zmiana w liczbie czytanych liter	Użyteczność pacjentów stosujących nepafenak	Użyteczność pacjentów niestosujący NLPZ
Wzrost o co najmniej 15 liter	0,409	0,302
Wzrost od 10 do 14 liter	0,104	0,149
Wzrost od 5 do 9 liter	0,083	0,104
Od 4 do -4 liter	0,081	0,086
Spadek od -5 do -9 liter	0,005	0,023
Spadek od -10 do -14 liter	0,000	0,000
Spadek o co najmniej 15 liter	0,004	0,008
<b>Ogółem</b>	<b>0,685</b>	<b>0,672</b>

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 13.**  
**Jakość życia pacjentów w analizowanym wskazaniu**

Parametr	Nepafenak	Brak NLPZ
Jakość życia	0,685	0,672

Źródło: opracowanie własne

Aby ostatecznie wyznaczyć wartość QALY dla nepafenaku i braku NLPZ, niezbędne było określenie średniego wpływu, jaki każda z podanych technologii miała na obrzęk płamki w ciągu całego okresu terapii. Na podstawie badania *Singh 2012* obliczono, że wpływ ten stanowił 81% efektu z dnia 90. W oparciu o tę informację wyznaczono wartość QALY. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 14.).

**Tabela 14.**  
**Wartość QALY dla analizowanych technologii medycznych**

Parametr	Nepafenak	Brak NLPZ
QALY	0,137	0,134

Źródło: opracowanie własne

Ponadto, mając wyznaczoną wartość logMAR w 90 dniu badania, odpowiadającą konkretnej zmianie w liczbie czytanych liter, a także dysponując odsetkiem pacjentów w każdej kategorii zmiany liczby czytanych liter, wyznaczono średnią wartość logMAR w 90 dniu badania u pacjentów stosujących i niestosujących nepafenak. Wartości przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 15).

**Tabela 15.**  
**Wartość logMAR w 90 dniu badania u pacjentów stosujących i niestosujących nepafenak**

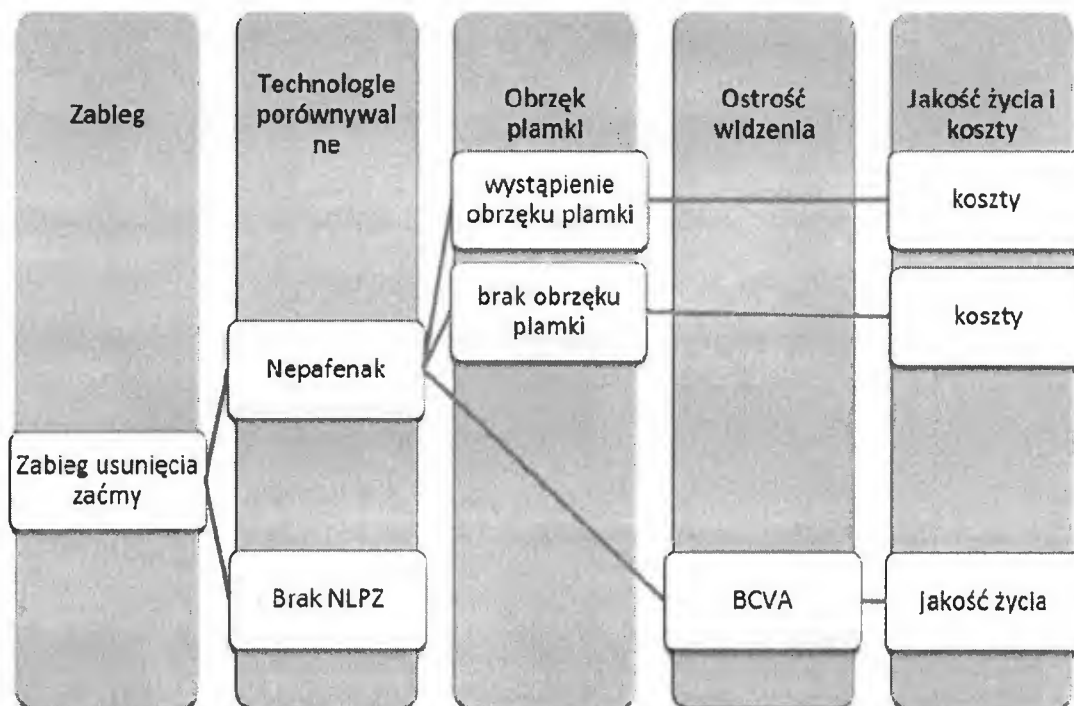
Zmiana w liczbie czytanych liter	Wartość logMAR dla pacjentów stosujących nepafenak	Wartość logMAR dla pacjentów niestosujący NLPZ
Wzrost o co najmniej 15 liter	0,17	0,13
Wzrost od 10 do 14 liter	0,06	0,09
Wzrost od 5 do 9 liter	0,06	0,08
Od 4 do -4 liter	0,09	0,09
Spadek od -5 do -9 liter	0,01	0,03
Spadek od -10 do -14 liter	0,00	0,00
Spadek o co najmniej 15 liter	0,01	0,02
Ogółem	0,40	0,43

Źródło: opracowanie własne

Na poniższym rysunku zaprezentowano dokładny schemat modelowania. Sposób wyznaczania kosztów i jakości życia chorych w przypadku braku NLPZ był analogiczny do sposobu odnoszącego się do stosowania nepafenaku.



**Rysunek 2.**  
**Schemat modelowania**



Źródło: opracowanie własne

### 13.1. Dane wejściowe

Wykonanie analizy kosztów-użyteczności wymagało zebrania odpowiednich danych, między innymi tych dotyczących cen i schematu dawkowania nepafenaku. Dane wejściowe brane pod uwagę w niniejszej analizie prezentuje poniższa tabela (Tabela 16.).

**Tabela 16.**  
**Dane wejściowe do analizy**

Parametr	Wartość	Źródło
Ryzyko wystąpienia obrzęku płamki u chorych na cukrzycę, którzy po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy stosowali nepafenak względem tych, którzy go nie stosowali	0,19	Singh 2012 [26]]
Odsetek chorych na cukrzycę, u których w przypadku braku leczenia zapobiegającego NLPZ po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy wystąpi obrzęk płamki	0,167	Singh 2012 [26]

Dobowa dawka nepafenaku	przed operacją	0,15 mg	Charakterystyka produktu leczniczego Nevanac® [94]
	w dniu operacji	0,2 mg	
	po operacji	0,15 mg	
Średni miesięczny koszt leczenia obrzęku plamki u chorych na cukrzycę po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy		14,85 PLN	Dane z aptek internetowych [4] oraz dane IMS dostarczone przez Zamawiającego
Horyzont czasowy analizy		180 dni	Założenie na podstawie [17] (Rozdział 5.)
BCVA (wyrażona za pomocą logMAR) przed operacją		0,65	Singh 2012 [26]
BCVA (wyrażona za pomocą logMAR) w 90 dniu badania	nepafenak	0,40	Singh 2012 [26]
	brak NLPZ	0,43	

Źródło: opracowanie własne

## 14. Wyniki analizy

W niniejszej analizie porównywano opłacalność stosowania nepafenaku względem braku NLPZ w zmniejszeniu ryzyka wystąpienia obrzęku plamki, po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę. Do oceny opłacalności stosowania tych technologii medycznych, zastosowano analizę kosztów-użyteczności. Punktem końcowym brany pod uwagę w tej analizie była BCVA wyrażona za pomocą logMAR i przeliczona na lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wartości prezentuje tabela poniżej (Tabela 17.).

Tabela 17.

**Efekty zdrowotne generowane przez analizowane technologie medyczne oraz inkrementalny efekt zdrowotny w analizowanym horyzoncie czasowym**

Technologia medyczna	QALY	Inkrementalne QALY
nepafenak	0,1520	0,0025
brak NLPZ	0,1495	

Źródło: opracowanie własne

## 14.1. Wariant bez RSS

### 14.1.1. Perspektywa wspólna

Koszty związane ze stosowaniem poszczególnych technologii medycznych w perspektywie wspólnej prezentuje tabela poniżej (Tabela 18.). Na jej podstawie wnioskować można, że zastosowanie nepafenaku zamiast braku NLPZ generuje koszty związane ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia obrzęku płamki, po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę wynoszące [REDACTED]

**Tabela 18.**  
Koszt analizowanych technologii medycznych oraz koszt inkrementalny w perspektywie wspólnej

Substancja czynna	Koszt analizowanych technologii medycznych (PLN)	Koszt inkrementalny (nepafenak vs brak NLPZ) (PLN)
nepafenak	[REDACTED]	[REDACTED]
brak NLPZ	5,95	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne

Wynikiem analizy kosztów-użyteczności jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), stanowiący iloraz kosztów inkrementalnych i inkrementalnych efektów zdrowotnych. Wartość tego współczynnika dla chorych w podanym wskazaniu przyjmujących nepafenak zamiast braku NLPZ przedstawiono tabeli poniżej (Tabela 19.).

**Tabela 19.**  
Inkrementalny efekt zdrowotny, inkrementalny koszt oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów użyteczności dla porównania nepafenaku względem braku NLPZ, w perspektywie wspólnej

	Zmiana QALY	Koszt inkrementalny (PLN)	ICUR (PLN/QALY)
nepafenak vs brak NLPZ	0,0025	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne

W analizie ekonomicznej przeprowadzono również analizę kosztów i konsekwencji zdrowotnych. Poniżej przedstawiono wartości różniące kosztów oraz korzyści zdrowotnych w horyzoncie czasowym analizy (Tabela 20.).

**Tabela 20.**  
Zestawienie różniących kosztów i konsekwencji zdrowotnych u chorych leczonych nepafenakiem lub nieleczonych w perspektywie wspólnej

Efekty zdrowotne		Koszty	
Parametr	Wartość	Kategoria kosztu	Wartość
<b>Nepafenak</b>			
Ostrość wzroku (wyrażona za pomocą logMAR)	0,399	Koszt technologii medycznej	
QALY	0,1520		
<b>Nieleczenie</b>			
Ostrość wzroku (wyrażona za pomocą logMAR)	0,434	Koszt technologii medycznej	5,95 PLN
QALY	0,1495		

Zródło: opracowanie własne

#### 14.1.2. Perspektywa płatnika publicznego

Koszty związane ze stosowaniem poszczególnych technologii medycznych w perspektywie płatnika publicznego prezentuje tabela poniżej (Tabela 21.). Na jej podstawie wnioskować można, że zastosowanie nepafenaku zamiast braku NLPZ generuje w koszty związane ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia obrzęku płamki, po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę

**Tabela 21.**  
**Koszt analizowanych technologii medycznych oraz koszt inkrementalny w perspektywie płatnika publicznego**

Substancja czynna	Koszt analizowanych technologii medycznych (PLN)	Koszt inkrementalny (nepafenak vs brak NLPZ) (PLN)
nepafenak		
brak NLPZ	5,95	

Źródło: opracowanie własne

Wynikiem analizy kosztów-użyteczności jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), stanowiący iloraz kosztów inkrementalnych i inkrementalnych efektów zdrowotnych. Wartość tego współczynnika dla chorych w analizowanym wskazaniu przyjmujących nepafenak zamiast braku NLPZ przedstawiono w tabeli poniżej (. Tabela 22.).

**Tabela 22.**  
**Inkrementalny efekt zdrowotny, inkrementalny koszt oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów użyteczności dla porównania nepafenaku względem braku NLPZ, w perspektywie płatnika publicznego**

	Zmiana QALY	Koszt inkrementalny (PLN)	ICUR (PLN/QALY)
nepafenak vs brak NLPZ	0,0025		100 994

Źródło: opracowanie własne

W analizie ekonomicznej przeprowadzono również analizę kosztów i konsekwencji zdrowotnych. Poniżej przedstawiono wartości różniące kosztów oraz korzyści zdrowotnych (Tabela 23.).

Tabela 23.

Zestawienie różniących kosztów i konsekwencji zdrowotnych u chorych leczonych nepafenakiem lub nieleczonych w perspektywie płatnika publicznego

Efekty zdrowotne		Koszty	
Parametr	Wartość	Kategoria kosztu	Wartość
<b>Nepafenak</b>			
Ostrość wzroku (wyrażona za pomocą logMAR)	0,399	Koszt technologii medycznej	
QALY	0,1520		
<b>Nieleczenie</b>			
Ostrość wzroku (wyrażona za pomocą logMAR)	0,434	Koszt technologii medycznej	
QALY	0,1495		

Źródło: opracowanie własne

## 14.2. Wariant z RSS

### 14.2.1. Perspektywa wspólna


Tabela 24.

Koszt analizowanych technologii medycznych oraz koszt inkrementalny w perspektywie wspólnej

Substancja czynna	Koszt analizowanych technologii medycznych (PLN)	Koszt inkrementalny (nepafenak vs brak NLPZ) (PLN)
nepafenak		
brak NLPZ	5,95	

Źródło: opracowanie własne

Wynikiem analizy kosztów-użyteczności jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), stanowiący iloraz kosztów inkrementalnych i inkrementalnych efektów zdrowotnych. Wartość tego współczynnika dla chorych w podanym wskazaniu przyjmujących nepafenak zamiast braku NLPZ przedstawiono tabeli poniżej (Tabela 25.).

**Tabela 25.**  
Inkrementalny efekt zdrowotny, inkrementalny koszt oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów użyteczności dla porównania nepafenaku względem braku NLPZ, w perspektywie wspólnej

	Zmiana QALY	Koszt inkrementalny (PLN)	ICUR (PLN/QALY)
nepafenak vs brak NLPZ	0,0025		

Źródło: opracowanie własne

W analizie ekonomicznej przeprowadzono również analizę kosztów i konsekwencji zdrowotnych. Poniżej przedstawiono wartości różniące kosztów oraz korzyści zdrowotnych w horyzoncie czasowym analizy (Tabela 26.).

**Tabela 26.**  
Zestawienie różniących kosztów i konsekwencji zdrowotnych u chorych leczonych nepafenakiem lub nieleczonych w perspektywie wspólnej

Efekty zdrowotne		Koszty	
Parametr	Wartość	Kategoria kosztu	Wartość
<b>Nepafenak</b>			
Ostrość wzroku (wyrażona za pomocą logMAR)	0,399	Koszt technologii medycznej	
QALY	0,137		
<b>Nieleczenie</b>			

Ostrość wzroku (wyrażona za pomocą logMAR)	0,434	Koszt technologii medycznej	5,95 PLN
QALY	0,134		

Źródło: opracowanie własne

#### 14.2.2. Perspektywa płatnika publicznego

Koszty związane ze stosowaniem poszczególnych technologii medycznych w perspektywie płatnika publicznego prezentuje tabela poniżej (Tabela 27/Tabela 21.).

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tabela 27.

Koszt analizowanych technologii medycznych oraz koszt inkrementalny w perspektywie płatnika publicznego

Substancja czynna	Koszt analizowanych technologii medycznych (PLN)	Koszt inkrementalny (nepafenak vs brak NLPZ) (PLN)
nepafenak		
brak NLPZ	5,95	

Źródło: opracowanie własne

Wynikiem analizy kosztów-użyteczności jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), stanowiący iloraz kosztów inkrementalnych i inkrementalnych efektów zdrowotnych. Wartość tego współczynnika dla chorych w analizowanym wskazaniu przyjmujących nepafenak zamiast braku NLPZ przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 28.).



**Tabela 28.**

**Inkrementalny efekt zdrowotny, inkrementalny koszt oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów użyteczności dla porównania nepafenaku względem braku NLPZ, w perspektywie płatnika publicznego**

	Zmiana QALY	Koszt inkrementalny (PLN)	ICUR (PLN/QALY)
nepafenak vs brak NLPZ	0,0025		

Źródło: opracowanie własne

W analizie ekonomicznej przeprowadzono również analizę kosztów i konsekwencji zdrowotnych. Poniżej przedstawiono wartości różniące kosztów oraz korzyści zdrowotnych (Tabela 29.).

**Tabela 29.**

**Zestawienie różniących kosztów i konsekwencji zdrowotnych u chorych leczonych nepafenakiem lub nieleczonych w perspektywie płatnika publicznego**

Efekty zdrowotne		Koszty	
Parametr	Wartość	Kategoria kosztu	Wartość
<b>Nepafenak</b>			
Ostrość wzroku (wyrażona za pomocą logMAR)	0,399	Koszt technologii medycznej	
QALY	0,137		
<b>Nieleczenie</b>			
Ostrość wzroku (wyrażona za pomocą logMAR)	0,434	Koszt technologii medycznej	5,95 PLN
QALY	0,134		

Źródło: opracowanie własne

## 15. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu. Każdą zmienną wprowadzaną do modelu analizowano pod kątem poprawności generowanych wyników. Sprawdzano również, czy wprowadzenie skrajnych wartości dla uwzględnianych w modelu zmiennych nie powodowało błędów. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była analiza wrażliwości. Przyjęcie przez kluczowe parametry modelu wartości minimalnych i maksymalnych w obrębie zdefiniowanego zakresu zmienności za każdym razem powodowało oczekiwany kierunek zmiany wartości współczynnika ICUR.

W celu dokonania walidacji zewnętrznej podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, dotyczących omawianego problemu zdrowotnego. Odnaleziono abstrakt konferencyjny Jackson 2012 [15], w którym oceniano opłacalność stosowania nepafenaku w skojarzeniu z prednizolonem względem prednizolonu. Podobnie jak w przypadku niniejszej analizy, oznacza to porównanie nepafenaku z naturalnym przebiegiem choroby. Metodyka tych analiz (horyzont czasowy, uwzględniany efekt zdrowotny itp.) zostały wzięte pod uwagę w procesie modelowania w niniejszej analizie, co przedstawiono w Rozdziale 13.

## 16. Analiza wrażliwości

### 16.1. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które mają potencjalnie największy wpływ na wynik. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ osiągnięcia przez parametry wartości ekstremalnych, a więc scenariusze pesymistyczny oraz optymistyczny.

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla następujących parametrów:

- długość terapii nepafenakiem,
- odsetek chorych z cukrzycą, którzy nie przyjmowali nepafenaku po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy, a u których wystąpił obrzęk płamki,
- miesięczny koszt leczenia obrzęku płamki,
- marża hurtowa,
- współczynnik kierunkowy w równaniu regresji z badania *Czoski-Murray 2009*,
- wyraz wolny w równaniu regresji z badania *Czoski-Murray 2009*.

Zakres zmienności parametru: długość terapii nepafenakiem określono na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Nevanac®* [6]. Przyjęto, że schemat przyjmowania leku będzie obejmował 60 dni pooperacyjnych. Nie ustalono górnej granicy zakresu zmienności, ponieważ nie odnaleziono dowodów na to, że nepafenak można stosować w dłuższym horyzoncie.

Zakres zmienności parametru: odsetek chorych z cukrzycą, którzy nie przyjmowali nepafenaku po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy, a u których wystąpił obrzęk płamki określono na podstawie badania *Kim 2007* [16]. Badanie to zostało uwzględnione w modelu dostarczonym przez Zamawiającego. Wykorzystano je też w analizie wrażliwości w publikacji *Jackson 2012* [15]. Pełny opis badania zamieszczono w dyskusji (Rozdział 20.). Jako wartość maksymalną przyjęto średni odsetek chorych z cukrzycą, którzy nie przyjmowali nepafenaku w związku z zakwalifikowaniem do zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy, a u których wystąpił obrzęk płamki (wartość wyznaczona po miesiącu od wykonania operacji). Wyniósł on 0,22. Wartość minimalną przyjęto w oparciu dolny o zakres 95% przedziału ufności parametru z badania *Kim 2007*.

Zakres zmienności parametru: miesięczny koszt leczenia obrzęku płamki wyznaczono w oparciu o informacje z aptek internetowych [4] oraz dane IMS dostarczone przez Zamawiającego. Wyznaczono średnią minimalną oraz maksymalną cenę leczenia w miesiącu.

Zakres zmienności parametru: marża hurtowa wyznaczono w oparciu o wysokość marży hurtowej na 2014 rok.

Zakres zmienności parametru: współczynnik kierunkowy w równaniu regresji z badania *Czoski-Murray 2009* obliczono na podstawie błędu standardowego dla tego parametru, podanego we wspomnianej publikacji. W taki sam sposób wyznaczono zakres zmienności wyrazu wolnego.

### 16.1.1. Wariant bez RSS

Nowe wartości parametrów oraz wpływ ich zmiany na wyniki analizy podstawowej przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 30.).

**Tabela 30.**  
**Zmiana ICUR w zależności od zmiany parametrów wejściowych analizy**

Nazwa parametru	Wartość parametru z analizy podst.	Nowa wartość parametru (min., max.)	ICUR p. wspólna		ICUR p. płatnika publicznego	
			Wartość	Zmiana względem analizy podst. [%]	Wartość	Zmiana względem analizy podst. [%]
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d		n/d		n/d
Długość terapii nepafenakiem	90	60		-33%		-33%
Odsetek chorych z cukrzycą, którzy nie przyjmowali nepafenaku po zabiegu i wystąpił u nich obrzęk	0,17	0,22		-0,42%		-0,74%
Miesięczny koszt leczenia obrzęku płamki	14,85	14,58		0,02%		0,04%
	14,85	15,11		-0,02%		-0,04%
Marża hurtowa	1,06	1,05		-0,96%		-0,97%
Współczynnik kierunkowy z równanie regresji	-0,359	-0,4472		-19,72%		-19,72%
	-0,359	-0,2708		32,57%		32,57%
Wyraz wolny z równania regresji	0,828	0,7516		0,00%		0,00%
	0,828	0,9044		0,00%		0,00%

Źródło: opracowanie własne

Największy wpływ na wynik współczynnika kosztów-użyteczności ma wartość parametru: długość terapii nepafenakiem. Skrócenie terapii nepafenakiem z 90 dni do 60 dni skutkuje znaczącym, 33-procentowym obniżeniem wartości ICUR. Duże

znaczenie ma także wartość współczynnika równania regresji liniowej. Przyjęcie przez ten parametr wartości minimalnej powoduje spadek wartości ICUR o 19,7% w przypadku obu perspektyw. Z kolei osiągnięcie wartości maksymalnej objawia się wzrostem wartości ICUR o ok. 33% w obu perspektywach.

Warto jeszcze zauważyć, że wyraz wolny z równania regresji liniowej w ogóle nie ma wpływu na wyniki analizy.

Dodatkowo, oszacowano zarówno koszty jak i efekty zdrowotne w każdym z wariantów analizy wrażliwości. Wyniki tych obliczeń przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 31., Tabela 32.), osobno dla każdej perspektywy.

**Tabela 31.**  
**Zmiana kosztów konsekwencji dla perspektywy wspólnej**

Nazwa parametru	Wartość parametru z analizy podst.	Nowa wartość parametru (min., max.)	Nepafenak		Brak NLPZ	
			Koszt	Efekt zdrowotny	Koszt	Efekt zdrowotny
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d		0,68	5,95	0,67
Długość terapii nepafenakiem	90	60		0,68	5,95	0,67
Odsetek chorych z cukrzycą, którzy nie przyjmowali nepafenaku po zabiegu i wystąpił u nich obrzęk	0,17	0,22		0,68	7,84	0,67
Miesięczny koszt leczenia obrzęku płamki	14,85	14,58		0,68	5,84	0,67
	14,85	15,11		0,68	6,06	0,67
Marża hurtowa	1,06	1,05		0,68	5,95	0,67
Współczynnik kierunkowy z równanie regresji	-0,359	-0,4472		0,65	5,95	0,63
	-0,359	-0,2708		0,72	5,95	0,71
Wyraz wolny z równania regresji	0,828	0,7516		0,61	5,95	0,60
	0,828	0,9044		0,76	5,95	0,75

Źródło: opracowanie własne

W przypadku efektów zdrowotnych największy wpływ miał współczynnik regresji liniowej. W momencie, gdy parametr przyjmował wartość maksymalną efekt zdrowotny w przypadku nepafenaku wzrastał z 0,68 do 0,72. W odwrotnej sytuacji, gdy parametr przyjmował wartość minimalną, efekt malał do 0,65.

**Tabela 32.**  
**Zmiana kosztów konsekwencji dla perspektywy płatnika publicznego**

Nazwa parametru	Wartość parametru z analizy podst.	Nowa wartość parametru (min., max.)	Nepafenak		Brak NLPZ	
			Koszt	Efekt zdrowotny	Koszt	Efekt zdrowotny
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d		0,68	5,95	0,67
Długość terapii nepafenakiem	90	60		0,68	5,95	0,67
Odsetek chorych z cukrzycą, którzy nie przyjmowali nepafenaku po zabiegu i wystąpił u nich obrzęk	0,17	0,22		0,68	7,84	0,67
Miesięczny koszt leczenia obrzęku płamki	14,85	14,58		0,68	5,84	0,67
	14,85	15,11		0,68	6,06	0,67
Marża hurtowa	1,06	1,05		0,68	5,95	0,67
Współczynnik kierunkowy z równania regresji	-0,359	-0,4472		0,65	5,95	0,63
	-0,359	-0,2708		0,72	5,95	0,71
Wyraz wolny z równania regresji	0,828	0,7516		0,61	5,95	0,60
	0,828	0,9044		0,76	5,95	0,75

Źródło: opracowanie własne

Interpretacja w przypadku perspektywy płatnika publicznego przebiega analogicznie do interpretacji przedstawionej powyżej dla perspektywy wspólnej.

### 16.1.2. Wariant z RSS

Nowe wartości parametrów oraz wpływ ich zmiany na wyniki analizy podstawowej przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 33.).

**Tabela 33.**

**Zmiana ICUR w zależności od zmiany parametrów wejściowych analizy**

Nazwa parametru	Wartość parametru z analizy podst.	Nowa wartość parametru (min., max.)	ICUR p. wspólna		ICUR p. płatnika publicznego	
			Wartość	Zmiana względem analizy podst. [%]	Wartość	Zmiana względem analizy podst. [%]
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d				
Długość terapii nepafenakiem	90	60				
Odsetek chorych z cukrzycą, którzy nie przyjmowali nepafenaku po zabiegu i wystąpił u nich obrzęk	0,17	0,22				
Miesięczny koszt leczenia obrzęku płamki	14,85	14,58				
	14,85	15,11				
Marża hurtowa	1,06	1,05				
Współczynnik kierunkowy z równania regresji	-0,359	-0,4472				
	-0,359	-0,2708				
Wyraz wolny z równania regresji	0,828	0,7516				
	0,828	0,9044				

Źródło: opracowanie własne

Największy wpływ na wynik współczynnika kosztów-użyteczności ma wartość parametru: długość terapii nepafenakiem. Skrócenie terapii nepafenakiem z 90 dni do 60 dni skutkuje znaczącym, 33-procentowym obniżeniem wartości ICUR. Duże znaczenie ma także wartość współczynnika równania regresji liniowej. Przyjęcie przez ten parametr wartości minimalnej powoduje spadek wartości ICUR o 19,7% w przypadku obu perspektyw. Z kolei osiągnięcie wartości maksymalnej objawia się wzrostem wartości ICUR o ok. 33% w obu perspektywach.

Warto jeszcze zauważyć, że wyraz wolny z równania regresji liniowej w ogóle nie ma wpływu na wyniki analizy.

Dodatkowo, oszacowano zarówno koszty jak i efekty zdrowotne w każdym z wariantów analizy wrażliwości. Wyniki tych obliczeń przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 34., Tabela 35.), osobno dla każdej perspektywy.

**Tabela 34.**  
Zmiana kosztów konsekwencji dla perspektywy wspólnej

Nazwa parametru	Wartość parametru z analizy podst.	Nowa wartość parametru (min., max.)	Nepafenak		Brak NLPZ	
			Koszt	Efekt zdrowotny	Koszt	Efekt zdrowotny
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d		0,68	5,95	0,67
Długość terapii nepafenakiem	90	60		0,68	5,95	0,67
Odsetek chorych z cukrzycą, którzy nie przyjmowali nepafenaku po zabiegu i wystąpił u nich obrzęk	0,17	0,22		0,68	7,84	0,67
Miesięczny koszt leczenia obrzęku płamki	14,85	14,58		0,68	5,84	0,67
	14,85	15,11		0,68	6,06	0,67
Marża hurtowa	1,06	1,05		0,68	5,95	0,67
Współczynnik kierunkowy z równania regresji	-0,359	-0,4472		0,65	5,95	0,63
	-0,359	-0,2708		0,72	5,95	0,71
Wyraz wolny z równania regresji	0,828	0,7516		0,61	5,95	0,60
	0,828	0,9044		0,76	5,95	0,75

Źródło: opracowanie własne

Największy wpływ na oszacowanie kosztów miał parametr odpowiedzialny za długość terapii nepafenakiem. Przyjęcie terapii 60-dniowej, oznaczałoby

W przypadku efektów zdrowotnych największy wpływ miał współczynnik regresji liniowej. W momencie, gdy parametr przyjmował wartość maksymalną efekt zdrowotny w przypadku nepafenaku wzrastał z 0,68 do 0,72. W odwrotnej sytuacji, gdy parametr przyjmował wartość minimalną, efekt malał do 0,65.



**Tabela 35.**

**Zmiana kosztów konsekwencji dla perspektywy płatnika publicznego**

Nazwa parametru	Wartość parametru z analizy podst.	Nowa wartość parametru (min., max.)	Nepafenak		Brak NLPZ	
			Koszt	Efekt zdrowotny	Koszt	Efekt zdrowotny
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d		0,68	5,95	0,67
Długość terapii nepafenakiem	90	60		0,68	5,95	0,67
Odsetek chorych z cukrzycą, którzy nie przyjmowali nepafenaku po zabiegu i wystąpił u nich obrzęk	0,17	0,22		0,68	7,84	0,67
Miesięczny koszt leczenia obrzęku płamki	14,85	14,58		0,68	5,84	0,67
	14,85	15,11		0,68	6,06	0,67
Marża hurtowa	1,06	1,05		0,68	5,95	0,67
Współczynnik kierunkowy z równania regresji	-0,359	-0,4472		0,65	5,95	0,63
	-0,359	-0,2708		0,72	5,95	0,71
Wyraz wolny z równania regresji	0,828	0,7516		0,61	5,95	0,60
	0,828	0,9044		0,76	5,95	0,75

Źródło: opracowanie własne

Interpretacja w przypadku perspektywy płatnika publicznego przebiega analogicznie do interpretacji przedstawionej powyżej dla perspektywy wspólnej.


## 16.2. Analiza progowa






Zgodnie z *Rozporządzeniem 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* [24] analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy którym koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy*

refundacyjnej [27]. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto* [29]). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2012 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2008—2010* [22] PKB per capita wyniosło w Polsce 35 267 PLN (lata 2008-2010), a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **105 801 PLN**.



#### 16.2.1.1. Perspektywa wspólna

Analiza progowa przeprowadzona z perspektywy wspólnej dla ceny nepafenaku stosowanej w zmniejszeniu ryzyka wystąpienia obrzęku płamki po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę wykazała 





W poniższej tabeli (Tabela 36.) przedstawiono wyniki analizy progowej dla wszystkich wariantów analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla ceny zbytu netto nepafenaku z perspektywy wspólnej.

**Tabela 36.**

**Analiza progowa ceny nepafenaku w analizie wrażliwości z perspektywy wspólnej**

Nazwa parametru	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d
Długość terapii nepafenakiem	90	60
Odsetek chorych z cukrzycą, którzy nie przyjmowali nepafenaku po zabiegu i wystąpił u nich obrzęk	0,17	0,22
Miesięczny koszt leczenia obrzęku płamki	14,85	14,58
	14,85	15,11
Marża hurtowa	1,06	1,05
Współczynnik kierunkowy z równania regresji	-0,359	-0,4472
	-0,359	-0,2708

Nazwa parametru	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)	
Wyraz wolny z równania regresji	0,828	0,7516	
	0,828	0,9044	

Źródło: opracowanie własne

### 16.2.1.2. Perspektywa płatnika publicznego

Analiza progowa przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego dla ceny nepafenaku stosowanej w zmniejszeniu ryzyka wystąpienia obrzęku płamki, po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę wykazała

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

W poniższej tabeli (Tabela 37.) przedstawiono wyniki analizy progowej dla wszystkich wariantów analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla ceny zbytu netto nepafenaku z perspektywy płatnika publicznego.

**Tabela 37.**

**Analiza progowa ceny nepafenaku w analizie wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego**

Nazwa parametru	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d
Długość terapii nepafenakiem	90	60
Odsetek chorych z cukrzycą, którzy nie przyjmowali nepafenaku po zabiegu i wystąpił u nich obrzęk	0,17	0,22
Miesięczny koszt leczenia obrzęku plamki	14,85	14,58
	14,85	15,11
Marża hurtowa	1,06	1,05
Współczynnik kierunkowy z równania regresji	-0,359	-0,4472
	-0,359	-0,2708
Wyraz wolny w równaniu regresji	0,828	0,7516
	0,828	0,9044

Źródło: opracowanie własne

## 16.2.2. Wariant z RSS

### 16.2.2.1. Perspektywa wspólna




W poniższej tabeli (Tabela 38.) przedstawiono wyniki analizy progowej dla wszystkich wariantów analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla ceny zbytu netto nepafenaku z perspektywy wspólnej.

**Tabela 38.**  
**Analiza progowa ceny nepafenaku w analizie wrażliwości z perspektywy wspólnej**

Nazwa parametru	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d
Długość terapii nepafenakiem	90	60
Odsetek chorych z cukrzycą, którzy nie przyjmowali nepafenaku po zabiegu i wystąpił u nich obrzęk	0,17	0,22
Miesięczny koszt leczenia obrzęku płamki	14,85	14,58
	14,85	15,11
Marża hurtowa	1,06	1,05
Współczynnik kierunkowy z równania regresji	-0,359	-0,4472
	-0,359	-0,2708

Nazwa parametru	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)
Wyraz wolny z równania regresji	0,828	0,7516
	0,828	0,9044

Źródło: opracowanie własne

#### 16.2.2.2. Perspektywa płatnika publicznego

Analiza progowa przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego dla ceny nepafenaku stosowanej w zmniejszeniu ryzyka wystąpienia obrzęku płamki, po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę wykazała

[REDACTED]

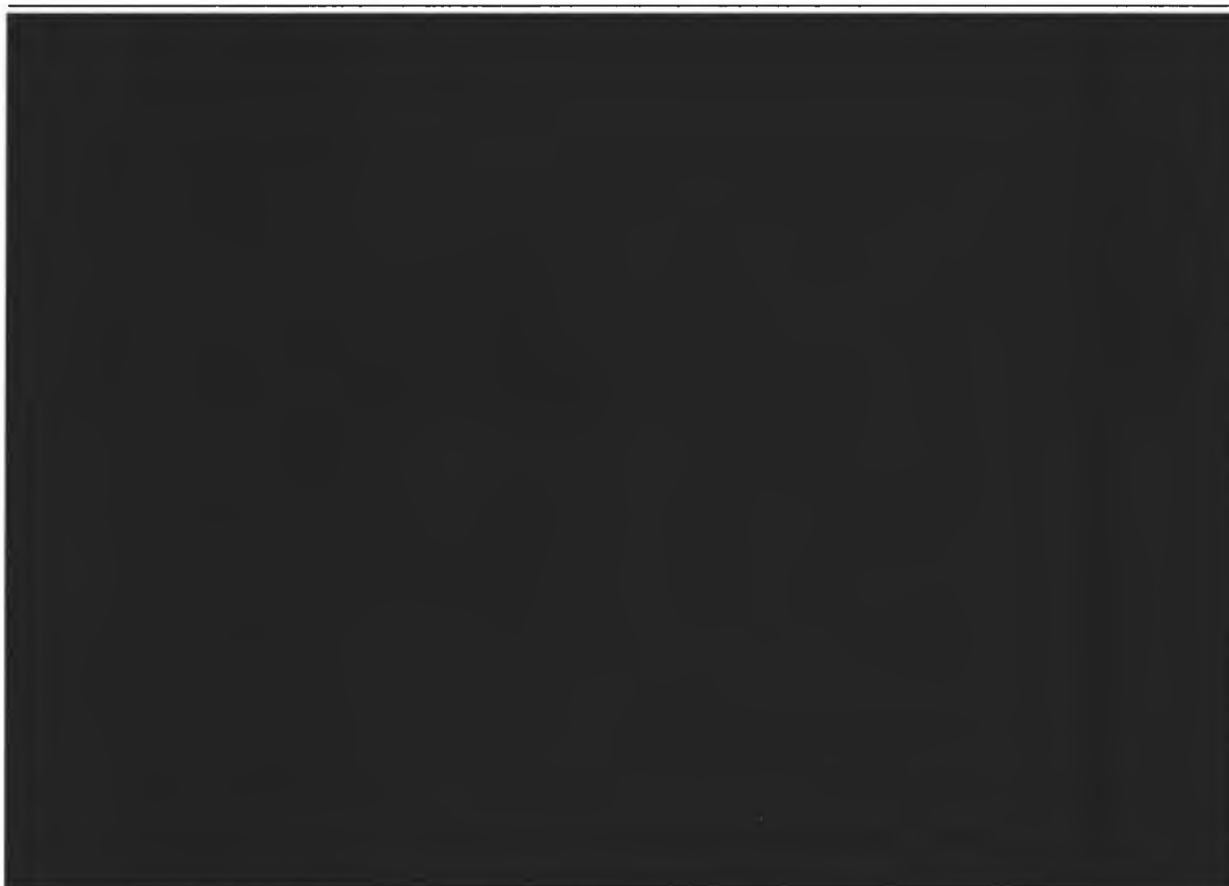
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



W poniższej tabeli (Tabela 39.) przedstawiono wyniki analizy progowej dla wszystkich wariantów analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla ceny zbytu netto nepafenaku z perspektywy płatnika publicznego.

**Tabela 39.**

**Analiza progowa ceny nepafenaku w analizie wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego**

Nazwa parametru	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d
Długość terapii nepafenakiem	90	60
Odsetek chorych z cukrzycą, którzy nie przyjmowali nepafenaku po zabiegu i wystąpił u nich obrzęk	0,17	0,22
Miesięczny koszt leczenia obrzęku płamki	14,85	14,58
	14,85	15,11



Nazwa parametru	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)
Marża hurtowa	1,06	1,05
Współczynnik kierunkowy z równania regresji	-0,359	-0,4472
	-0,359	-0,2708
Wyraz wolny w równaniu regresji	0,828	0,7516
	0,828	0,9044

Źródło: opracowanie własne

### 16.3. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W celu określenia niepewności wyników przeprowadzono również wielokierunkową analizę wrażliwości. Uwzględniono w niej następujące parametry:

- długość terapii nepafenakiem,
- miesięczny koszt leczenia obrzęku płamki,
- współczynnik kierunkowy w równaniu regresji liniowej z badania *Czoski-Murray 2009*.

W przypadku miesięcznego kosztu leczenia obrzęku płamki oraz współczynnika kierunkowego w równaniu regresji liniowej z badania *Czoski-Murray 2009*, wartości przyjmowane przez wymienione parametry modelowano przy użyciu rozkładu normalnego. Wykorzystano tutaj twierdzenie, że średnia wartość wielu zmiennych losowych ma rozkład normalny (dokładnie - zgodnie z *centralnym twierdzeniem granicznym* jeśli  $X_i$  są niezależnymi zmiennymi losowymi o jednakowym rozkładzie, takiej samej wartości oczekiwanej  $\mu_i$  skończonej wariancji  $\sigma^2$ , to zmienna losowa o postaci:

$$\frac{\sum_{i=1}^n X_i - n\mu}{\sigma\sqrt{n}}$$

zbiega według rozkładu do standardowego rozkładu normalnego, gdy  $n$  rośnie do nieskończoności). Parametrami tego rozkładu są: średnia (wartość użyta w analizie podstawowej) oraz odchylenie standardowe (SD, ang. *standard deviation*). Odchylenie standardowe dla wszystkich parametrów obliczono na podstawie wartości skrajnych badanych w analizie jednokierunkowej. Przyjęto, że wyznaczają one 95% przedziały ufności dla zmienności badanych parametrów i na tej podstawie obliczono odchylenie standardowe za pomocą odwróconego standardowego rozkładu normalnego.

W przypadku parametru: długość terapii nepafenakiem przyjęto, że nowa wartość będzie wyznaczana, jako zmienna losowa z przedziału 60 – 90. Jest to uzasadnione tym, że jedynymi wartościami znanymi dla tego parametru były wartości skrajne. Nie można na ich podstawie określić specyfiki zmian, jaka będzie zachodzić. Ponadto uwzględniono informację z badania *Singh 2012* dotyczącą tego, że nie wszyscy pacjenci stosowali terapię przez 90 dni.

Rozkłady dla analizowanych parametrów przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 40.**

**Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości**

Parametry	Rozkład	Parametry rozkładu
Miesięczny koszt leczenia obrzęku płamki	Losowa wartość z przedziału (60,90)	Dolna granica = 60, górną granica = 90
Współczynnik kierunkowy w równaniu regresji liniowej z badania <i>Czoski-Murray 2009</i>	Normalny	Średnia = 14,85 SD = 0,14
Współczynnik kierunkowy w równaniu regresji	Normalny	Średnia = -0,36 SD=0,05

SD – odchylenie standardowe

Źródło: opracowanie własne



Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono tysiąc symulacji metodą Monte Carlo (przy użyciu programu MS Excel). Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości dla współczynnika ICUR z perspektywy wspólnej przedstawiono na poniższym wykresie (Rysunek 7.).



Na powyższym wykresie przedstawiono rozkład możliwych wyników dla parametru ICUR w perspektywie wspólnej, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji. Na wykresie zaznaczono również krzywą określającą próg opłacalności<sup>3</sup>.



Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej nepafenaku względem braku NLPZ dla analizowanego efektu zdrowotnego w perspektywie wspólnej, określone na podstawie wykonanych symulacji, przedstawiono na poniższym wykresie

<sup>3</sup> Próg opłacalności opisano w Rozdziale 16.2

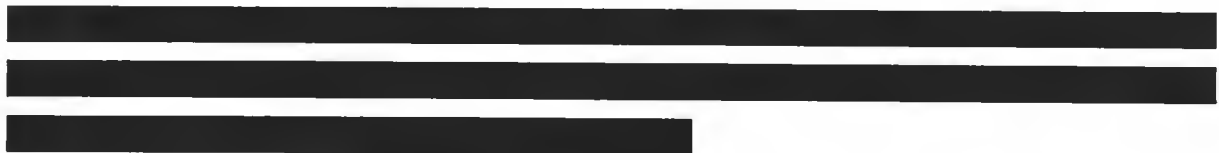
(Rysunek 8.)




Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości dla współczynnika ICUR z perspektywy płatnika publicznego przedstawiono na poniższym wykresie (Rysunek 9.).



Na powyższym wykresie przedstawiono rozkład możliwych wyników dla parametru ICUR w perspektywie płatnika publicznego, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji. Na wykresie zaznaczono również krzywą określającą próg opłacalności.



Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej nepafenaku względem braku NLPZ dla analizowanego efektu zdrowotnego w perspektywie płatnika publicznego, określone na podstawie wykonanych symulacji, przedstawiono na poniższym wykresie (Rysunek 10). 



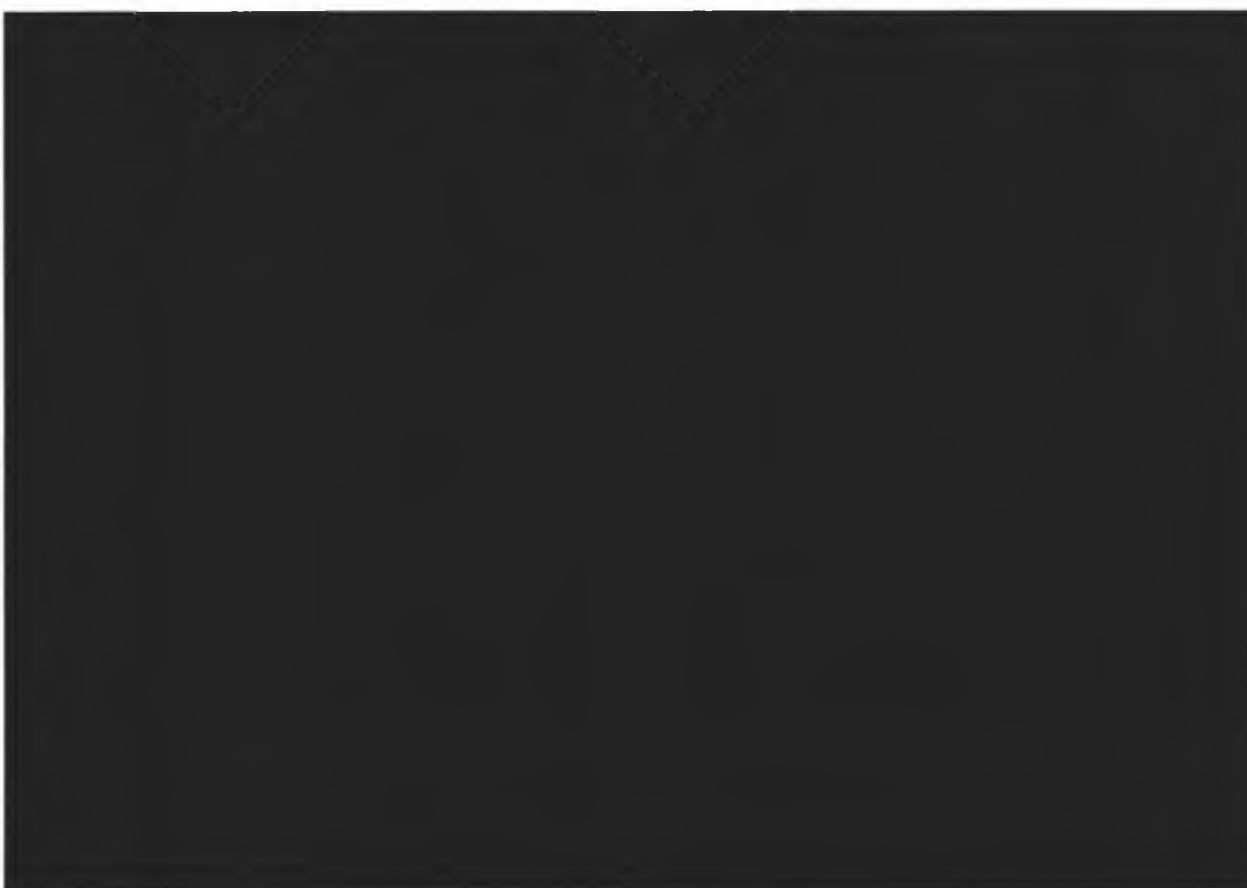
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]


[REDACTED]

Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono tysiąc symulacji metodą Monte Carlo (przy użyciu programu MS Excel). Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości dla współczynnika ICUR z perspektywy wspólnej przedstawiono na poniższym wykresie (Rysunek 11.).



Na powyższym wykresie przedstawiono rozkład możliwych wyników dla parametru ICUR w perspektywie wspólnej, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji. Na wykresie zaznaczono również krzywą określającą próg opłacalności<sup>4</sup>.



Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej nepafenaku względem braku NLPZ dla analizowanego efektu zdrowotnego w perspektywie wspólnej, określone na podstawie wykonanych symulacji, przedstawiono na poniższym wykresie (Rysunek 12.). 

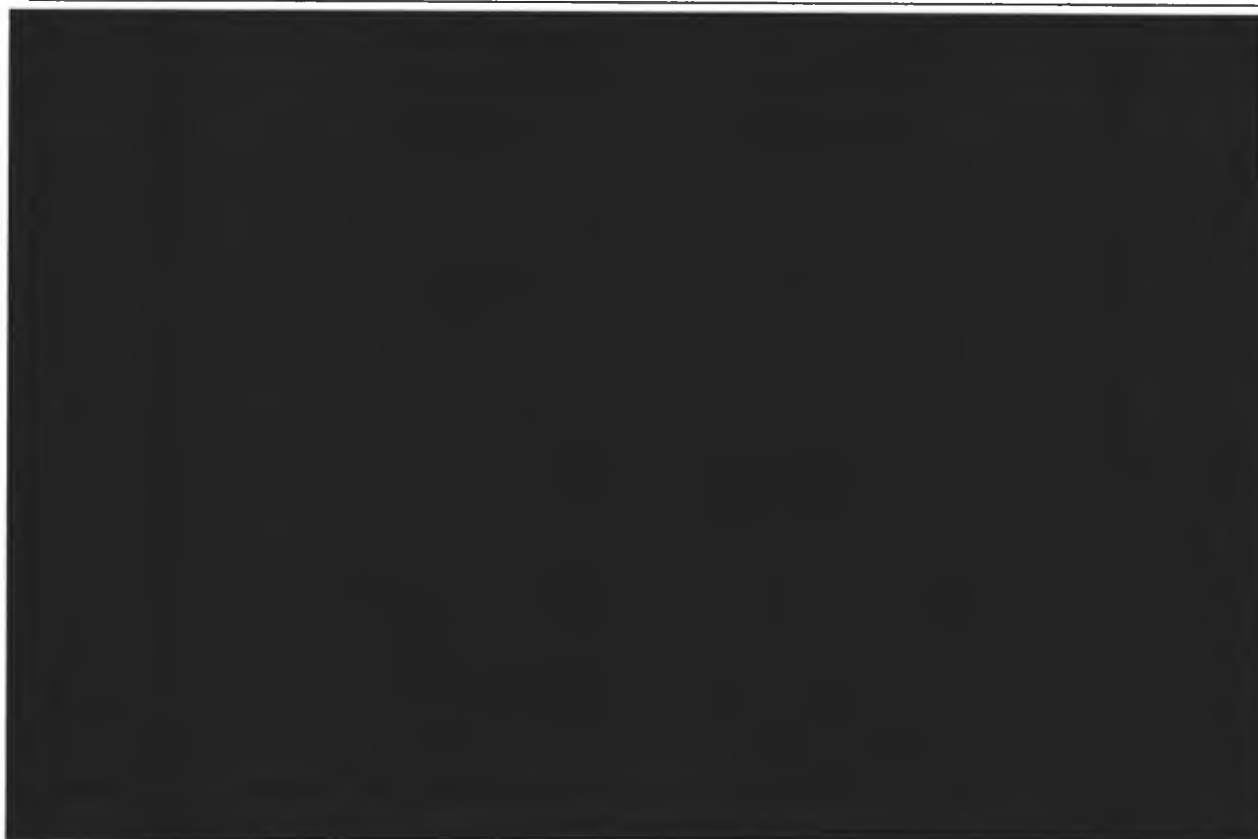


<sup>4</sup> Próg opłacalności opisano w Rozdziale 16.2



Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości dla współczynnika ICUR z perspektywy płatnika publicznego przedstawiono na poniższym wykresie (Rysunek 13.).





Na powyższym wykresie przedstawiono rozkład możliwych wyników dla parametru ICUR w perspektywie płatnika publicznego, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji. Na wykresie zaznaczono również krzywą określającą próg opłacalności.

[Redacted text block]

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej nepafenaku względem braku NLPZ dla analizowanego efektu zdrowotnego w perspektywie płatnika publicznego, określone na podstawie wykonanych symulacji, przedstawiono na poniższym wykresie (Rysunek 14.).

[Redacted text block]



## **17. Obszary rozbieżności między częścią kliniczną a kosztową**

### **17.1. Sposób prezentacji efektu zdrowotnego**

W analizie ekonomicznej bazowano na sporządzonej wcześniej *Analizie klinicznej* [13], w której dokonano przeglądu systematycznego i na jego podstawie wyciągnięto wnioski dotyczące skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa ocenianych technologii medycznych, czyli nepafenaku względem braku NLPZ. Ponadto, aby w analizie ekonomicznej możliwe było spełnienie minimalnych wymagań dotyczących merytorycznej zawartości raportu [24] konieczne było uwzględnienie efektu zdrowotnego w postaci lat życia skorygowanych o zależną od osiąganych efektów terapeutycznych jakość. Parametr ten nie został wyznaczony w *Analizie klinicznej*, dlatego jego wartość obliczono na podstawie metody zaprezentowanej w modelu

dostarczonym przez Zamawiającego. Z tego względu sposób prezentacji efektu zdrowotnego pomiędzy *Analizą kliniczną* i kosztową jest rozbieżny.

## 17.2. Prezentacja zdarzeń w czasie

Badanie *Singh 2012* [26] odnalezione w przeglądzie systematycznym wykonanym w *Analizie klinicznej* [13] porównywało skuteczność i profil bezpieczeństwa nepafenaku względem braku NLPZ w 90-dniowym horyzoncie czasowym. W niniejszej analizie przyjęto horyzont półroczny. W związku z tym był to element różniący poszczególne części raportu.

## 17.3. Zakres danych wykorzystywanych do przedstawienia wyników

W analizie kosztowej, do przedstawienia wyników skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianych technologii stosowanych w omawianym wskazaniu, posłużono się danymi z badania odnalezonego w przeglądzie systematycznym *Analizy klinicznej* [13]. W związku z tym zakres danych wejściowych użytych w modelu był podobny. Elementem różniącym poszczególne części raportu był jednak fakt, że w analizie kosztowej do wyznaczenia jakości życia w omawianym wskazaniu wykorzystano model regresji liniowej pochodzący z badania *Czoski-Murray 2009* [11].

## 18. Ograniczenia i założenia

W analizie ekonomicznej zidentyfikowano kilka ograniczeń wpływających na niepewność oszacowanych wyników. Zostały one przedstawione poniżej.

Niniejsza analiza została oparta wyłącznie na badaniach kontrolowanych porównujących nepafenak z brakiem NLPZ. Nie odnaleziono wiarygodnych badań z grupą kontrolną, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo nepafenaku względem komparatora zdefiniowanego w *Analizie klinicznej* (czyli dla diklofenaku) [13]. W

związku z powyższym, wnioskowanie na temat odniesienia wyników dotyczących efektywności klinicznej nepafenaku do aktualnej praktyki klinicznej jest utrudnione.

W wyniku przeprowadzenia przeglądu systematycznego do oceny jakości życia chorych na cukrzycę z obrzękiem płamki nie odnaleziono żadnych publikacji, które spełniałyby kryteria włączenia do badania. W związku z tym jakość życia chorych w analizowanym wskazaniu wyznaczono w oparciu o metodę wykorzystaną w modelu dostarczonym przez Zamawiającego. Metoda ta bazowała na badaniu *Czoski-Murray 2009* [11], w którym wyznaczono równanie regresji liniowej oceniającej zależność pomiędzy jakością życia chorych na ARDM a najlepszą skorygowaną ostrością wzroku wyrażoną za pomocą logMAR. Mimo uzasadnienia zastosowania tej metody w szacowaniu jakości życia chorych na cukrzycę, u których po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy wystąpił obrzęk płamki (Rozdział 20.), wciąż jest to metoda obarczona niepewnością.

W niniejszej analizie przyjęto, że chorzy na cukrzycę zakwalifikowani do zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy będą przyjmowali nepafenak przez kolejnych 90 dni (licząc od dnia wykonania zabiegu). Wartość tę przyjęto zgodnie z danymi z badania *Singh 2012*, na podstawie których szacowano efekt zdrowotny. Jednak *Charakterystyka Produktu Leczniczego Nevanac<sup>®</sup>* wskazuje, że zalecana długość terapii w przypadku nepafenaku wynosi 60 dni, nie ma jednak dowodów naukowych dotyczących efektów zdrowotnych stosowania nepafenaku w horyzoncie 60-dniowym. Dlatego pomimo, iż wnioskowanie na podstawie tego wyniku obarczone jest niepewnością, to należy podkreślić, że jest ono oparte na najlepszych, spośród dostępnych, dowodach naukowych (ang. *best available evidence*).

W przypadku oszacowania kosztów różniących oceniane technologie medyczne konieczne było wyznaczenie kosztu leczenia obrzęku płamki. Na podstawie *Analizy klinicznej* [13] stwierdzono, że nie ma jasnych wytycznych dotyczących stosowanej metody leczenia. Wskazuje się jednak, że chorzy przyjmują niesteroidowe leki przeciwzapalne. W Polsce dostępnych jest 5 niesteroidowych leków przeciwzapalnych w postaci kropli do oczu: diklofenak, bromfenak, ketorolak,

pranoprofen oraz indometacyna [21], ale według danych sprzedażowych IMS *Health Polska* otrzymanych od Zamawiającego, stosowane są tylko 4 spośród nich: diklofenak, bromfenak, ketorolak oraz indometacyna. Trzeba jednak dodać, że sprzedaż ketorolaku jest znikoma, w związku z tym lek ten został pominięty w dalszych obliczeniach.

W przypadku pozostałych trzech stosowanych niesteroidowych leków przeciwzapalnych żaden nie ma wskazania do leczenia obrzęku płamki [7, 8, 9, 10]. Z tego względu przyjęto, że leki te będą stosowane poza wskazaniem, a zatem całkowity koszt będzie ponoszony przez świadczeniobiorcę. Cenę poszczególnych leków wyznaczono w oparciu o dane aptek internetowych [4], z kolei dobową dawką leku (DDD - ang. defined daily dose) - w oparciu o *Charakterystykę Produktu Leczniczego* dla poszczególnych preparatów [7, 8, 9, 10]. Następnie oszacowano DDD w opakowaniu oraz sprzedaż w DDD. Miesięczny koszt leczenia obrzęku płamki obliczono jako średnią ważoną cenę z cen poszczególnych leków. Jako wagi przyjęto sprzedaż w DDD. Oszacowanie to jest obarczone niepewnością.

Dodatkowo, należy podkreślić, że sprzedaż w DDD została obliczona w oparciu o dane sprzedażowe ogółem, tzn. bez rozróżnienia na konkretne wskazania (z uwagi na brak możliwości określenia, jaka część sprzedaży dotyczyła analizowanego wskazania). Mimo wszystko stwierdzono, że wyznaczone wartości odzwierciedlały najbardziej prawdopodobny scenariusz, tzn. leki najdroższe miały najmniejszą sprzedaż, a leki najtańsze – największą.

Ponadto, założono, że leczenie obrzęku płamki rozpocznie się dopiero w drugim miesiącu analizy, w momencie, gdy obrzęk zostanie zdiagnozowany [16]. Na podstawie publikacji *Henderson 2007* [14], wykorzystanej w modelu dostarczonym przez Zamawiającego, przyjęto, że koszt leczenia zdiagnozowanego obrzęku będzie występował po miesiącu od wykonania zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy i będzie obecny przez kolejne 72 dni. Leczenie obrzęku płamki po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych z cukrzycą przy wykorzystaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych w oparciu o przytoczone badanie trwa bowiem średnio 72 dni.

Jeśli chodzi o horyzont czasowy, to przyjęto, że perspektywa półroczna jest wystarczająca, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami nepafenaku względem NLPZ. W obrębie tak określonego horyzontu terapia nepafenakiem trwa 90 dni. Po tym czasie zanikają koszty przyjmowania nepafenaku oraz efekty zdrowotne związane ze zmniejszaniem ryzyka występowania obrzęku płamki po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę. W odniesieniu do efektów zdrowotnych jest to podejście konserwatywne (przyjęto zanik efektów zdrowotnych ze względu na brak doniesień o utrzymywaniu się tych efektów). Dodatkowo, horyzont analizy obejmuje koszt leczenia obrzęku płamki, który ujawnia się po miesiącu od wykonania zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy i jest obecny przez kolejne 72 dni [14]. Po tym czasie (102. dzień analizy) koszty w omawianym wskazaniu są nieróżniące.

## 19. Podsumowanie i wnioski końcowe

Celem analizy było dokonanie oceny opłacalności stosowania nepafenaku w zmniejszeniu ryzyka wystąpienia obrzęku płamki po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę. Do oceny efektywności kosztowej produktu leczniczego Nevanac<sup>®</sup> względem braku NLPZ zastosowano technikę analityczną kosztów-użyteczności, w której jako miarę efektu zdrowotnego przyjęto zmianę najlepszej skorygowanej ostrości wzroku wyrażonej za pomocą logMAR.

[REDACTED]

Wyniki analizy kosztów-użyteczności w obu wariantach analizy (z i bez RSS) wskazują, że wartość współczynnika ICUR dla porównania terapii nepafenakiem (Nevanac<sup>®</sup>) względem braku NLPZ w omawianym wskazaniu w przypadku perspektywy płatnika publicznego nie przekracza progu opłacalności, wyznaczonego zgodnie z *Ustawą refundacyjną* [27], równego trzykrotnej wartości Produktu Krajowego Brutto na 1 mieszkańca w latach 2008-2010 w Polsce (105 801 PLN) [22].

W związku z powyższym wnioskować można, że nepafenak jest technologią medyczną o **korzystnym profilu bezpieczeństwa, opłacalną kosztowo i przynoszącą chorym korzystne efekty zdrowotne.**

Należy również zaznaczyć, iż nepafenak stanowi dla pacjentów w analizowanym wskazaniu opcję terapeutyczną o udowodnionej skuteczności w zmniejszeniu ryzyka wystąpienia obrzęku płamki, po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę.

## 20. Dyskusja

W niniejszym raporcie przeprowadzono jedno- i wielokierunkową analizę wrażliwości. Największy wpływ na wynik analizy w obu wariantach (z i bez RSS) miały: długość terapii nepafenakiem oraz odsetek pacjentów nieprzyjmujących nepafenaku, u których wystąpił obrzęk płamki.

Skrócenie terapii nepafenakiem z 90 dni (wartość uwzględniona w analizie podstawowej na podstawie badania *Singh 2012* [26]) do 60 dni (wartość przyjęta na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Nevanac<sup>®</sup>*[6]) skutkuje znaczącym, 33-procentowym obniżeniem wartości ICUR. Można zatem stwierdzić, że przyjmowanie nepafenaku zgodnie z zaleceniami powoduje zwiększenie opłacalności

tego leku względem braku NLPZ. Nie analizowano górnego zakresu zmienności tego parametru ze względu na brak dostępnych dowodów naukowych dotyczących

Duże znaczenie miała także wartość współczynnika równania regresji liniowej. Przyjęcie przez ten parametr wartości minimalnej spowodowało spadek wartości ICUR o 19,7% w przypadku obu perspektyw. Z kolei osiągnięcie wartości maksymalnej objawiło się wzrostem wartości ICUR o ok. 33% w obu perspektywach.

W analizie wrażliwości oceniano również wpływ zmiany wielkości odsetka pacjentów nieprzyjmujących nepafenaku, u których wystąpił obrzęk płamki, na wartość ICUR. Przyjęcie przez ten parametr wartości zaprezentowanej w badaniu *Kim 2007* [16], równej 0,22, skutkowało spadkiem wartości ICUR o 0,035% w przypadku obu perspektywy wspólnej oraz o 0,062% w przypadku perspektywy płatnika publicznego.

Mniej znaczący wpływ na wynik końcowy ICUR miało natomiast przyjęcie skrajnych wartości dla miesięcznego kosztu leczenia obrzęku płamki. Wartość ICUR uległa zwiększeniu o średnio 0,03% w przypadku wartości minimalnej w obu perspektywach oraz zmniejszeniu o średnio 0,03% w przypadku wartości maksymalnej w obu perspektywach.

Ponadto, na podstawie przeprowadzonej analizy wrażliwości stwierdzono, że wyraz wolny w równaniu regresji liniowej nie ma żadnego wpływu na wyniki analizy.

W niniejszej analizie wykonano przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych. Zastosowano strategię wyszukującą jakość życia chorych na cukrzycę z obrzękiem płamki. Zastosowano ujęcie szersze niż uwzględniane w niniejszej analizie wskazanie. Mimo tego nie udało się odnaleźć badań, na podstawie których ocena jakości życia chorych byłaby możliwa. Przeglądy wykonane w *Analizie klinicznej* [13] również nie dostarczyły odpowiednich badań. W związku z tym jakość życia została wyznaczona w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego. W modelu tym wykorzystano badanie *Czoski-Murray 2009* [11], w którym autorzy za pomocą regresji liniowej określili wpływ najlepszej skorygowanej ostrości wzroku



(wyrażonej za pomocą logMAR) na jakość życia chorych, u których wystąpił obrzęk płamki związany z wiekiem.

Podejście to narzuca ograniczenie, ponieważ jakość życia chorych w niniejszej analizie została wyznaczona w oparciu o model prawdziwy dla populacji ARMD. Warto jednak zauważyć, że symptomy ARMD odpowiadają symptomom u chorych na cukrzycę, u których wystąpił obrzęk płamki po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy. W obu przypadkach schorzenie objawia się w postaci zaburzenia ostrości widzenia i można je wykryć za pomocą tych samych metod badania (w odniesieniu do niniejszej analizy oraz badania *Czoski-Murray 2009* jest to ocena najlepszej skorygowanej ostrości wzroku dokonana w oparciu o tablicę ETDRS i przeliczona na logMAR) [13,11]. W związku z tym użycie równania regresji liniowej przedstawionego w publikacji *Czoski-Murray 2009* w niniejszej analizie uznano za zasadne.

W niniejszym dokumencie podjęto także próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, na podstawie których możliwe byłoby dokonanie weryfikacji uzyskanych wyników. W tym celu przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, jednak nie odnaleziono żadnej publikacji odpowiadającej kryteriom włączenia do badania. Zdecydowano się zatem na przeszukanie zasobów Internetu. W efekcie odnaleziono abstrakt konferencyjny *Jackson 2012* [15], w którym opłacalność stosowania nepafenaku w skojarzeniu z prednizolonem względem samego prednizolonu oceniano w oparciu o metodę kosztów użyteczności. Zgodnie z założeniami przyjętymi w niniejszej analizie (Rozdział 1.) badanie to potraktowano jako porównanie nepafenaku względem braku NLPZ.

Analiza wyników zaprezentowanych w abstrakcie konferencyjnym *Jackson 2012* potwierdziła wyniki niniejszej analizy. Przede wszystkim uwzględniano taki sam problem zdrowotny oraz tę samą interwencję i komparator. Obliczenia oparto na badaniu klinicznym *Singh 2012* [26], przyjęto zatem takie samo ryzyko wystąpienia obrzęku płamki u chorych leczonych za pomocą nepafenaku względem braku NLPZ. Wartość inkrementalnej jakości życia chorych w 90-dniowym horyzoncie również była

jednakowa. To samo dotyczyło odsetka chorych na cukrzycę, u których w przypadku braku leczenia zapobiegającego NLPZ po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy wystąpił obrzęk płamki. Horyzont czasowy analizy wynosił 90 dni, co jest zbieżne do horyzontu niniejszej analizy (efekt zdrowotny i koszt leczenia nepafenakiem w niniejszej analizie są wyznaczone dla terapii 90-dniowej, koszty leczenia obrzęku nieznacznie przekraczają tę wartość – oszacowano, że czas leczenia wynosi około 72 dni i jest ono rozpoczynane po miesiącu od operacji – łącznie 102 dni). W związku z tym można stwierdzić, że modelowanie przeprowadzone w niniejszej analizie jest zbieżne z metodyką wskazaną w odnalezionej analizie ekonomicznej, a otrzymane wyniki – zgodne z wynikami innej analizy ekonomicznej.

Publikacja *Kim 2007* [16], którą wykorzystano w analizie wrażliwości, nie została odzyskana w wyniku przeglądu systematycznego, ale została uwzględniona w modelu dostarczonym przez Zamawiającego. Badanie *Kim 2007*, przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej, dotyczyło wykorzystania optycznej koherentnej tomografii (OCT – *ang. optical coherence tomography*) do wykrywania i oceny progresji obrzęku płamki u chorych z cukrzycą po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy. Badanie obejmowało 50 pacjentów, którzy mieli wykonaną OCT na 4 tygodnie przed operacją oraz w 1 i 3 miesiącu po operacji. Na tej podstawie określono stopień, w jakim nastąpił rozwój obrzęku płamki. Wyznaczono, że średnia zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku wyrażona za pomocą logMAR w przypadku osób, u których obrzęk płamki po wykonaniu zabiegu wystąpił, wyniosła 0,04. Wartość ta w odniesieniu do pacjentów bez obrzęku płamki ukształtowała się na poziomie 0,3. Ponadto wyznaczono odsetek chorych na cukrzycę, u których w przypadku braku leczenia zapobiegającego po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy wystąpi obrzęk płamki. Wyniósł on 0,22. Wartość tą uwzględniono w analizie wrażliwości.

Nepafenak jest technologią medyczną o udowodnionej skuteczności w zmniejszeniu ryzyka wystąpienia obrzęku płamki, po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u

chorych na cukrzycę. W oparciu o wyniki niniejszej analizy można stwierdzić, że jest to również technologia opłacalna kosztowo.

## 21. Załączniki

### 21.1. Strategie wyszukiwania zastosowane w bazie Medline do odnalezienia badań oceniających jakość życia chorych oraz innych analiz ekonomicznych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

**Tabela 41.**  
Pierwsza strategia wyszukiwania użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych, zastosowana w bazie Medline (wyszukiwarka Pubmed), wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Słowa kluczowe	Wynik
#1	("quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR HRQoL OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR SG OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D OR VAS OR "visual analogue scale" OR HUI OR "health utilities index")	73198
#2	((Macula* OR retina* OR fovea OR central) AND (diabet*) AND (edema OR oedema)) OR diabetic maculopathy OR DME) OR (diabet* AND (retinopathy OR retinopathies))	26797
#3	#1 AND #2	167

Data ostatniego wyszukiwania: 28.01.2013 r.

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 42.**  
Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR (CEA Registry) wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań (jakość życia)

Nr	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Nevanac	0
#2	nepafenac	0
#3	DME	3
#4	Macular edema	3

Data ostatniego wyszukiwania: 28.01.2013 r.

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 43.****Strategia wyszukiwania użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowana w bazie Medline (wyszukiwarka Pubmed) wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań**

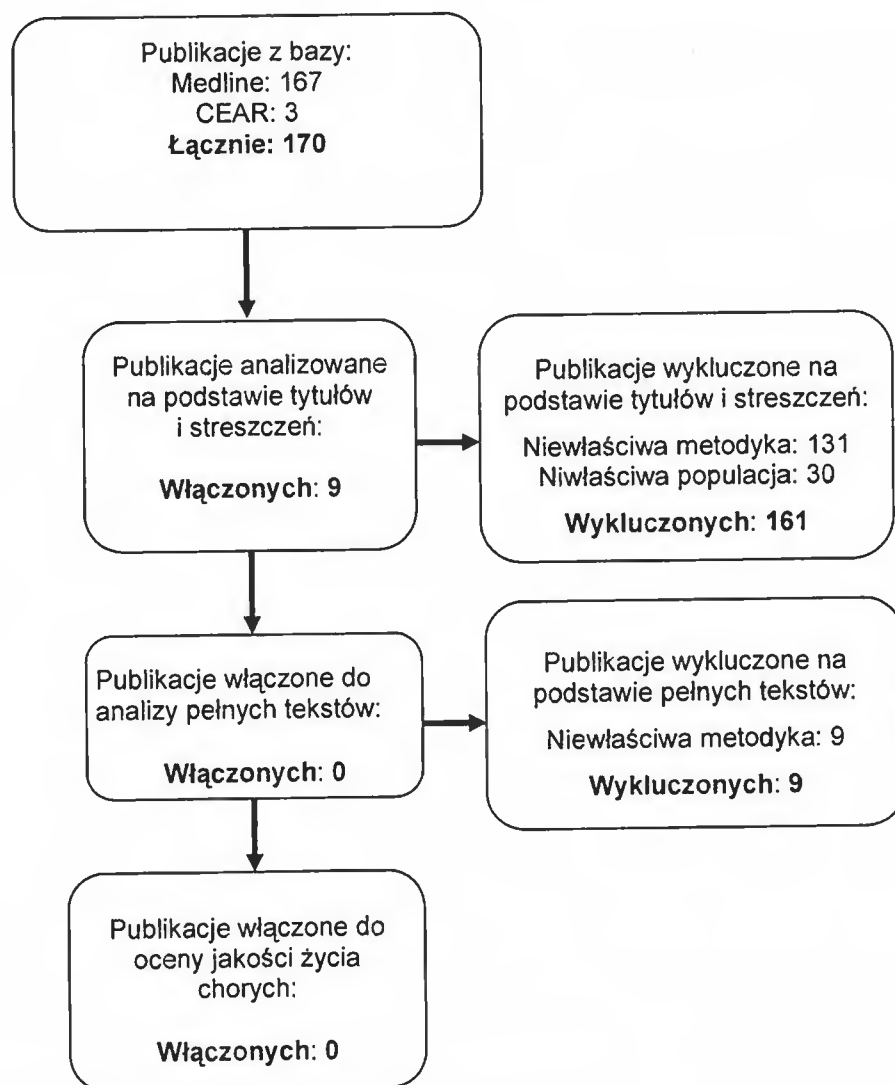
Nr	Słowa kluczowe	Wynik
#1	("cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*)	706 553
#2	(nevanac OR nepafenac OR 2-amino-3-benzoylbenzeneacetamide)	70
#3	#1 AND #2	1

Data ostatniego wyszukiwania: 28.01.2013 r.

Źródło: opracowanie własne

## 21.2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego

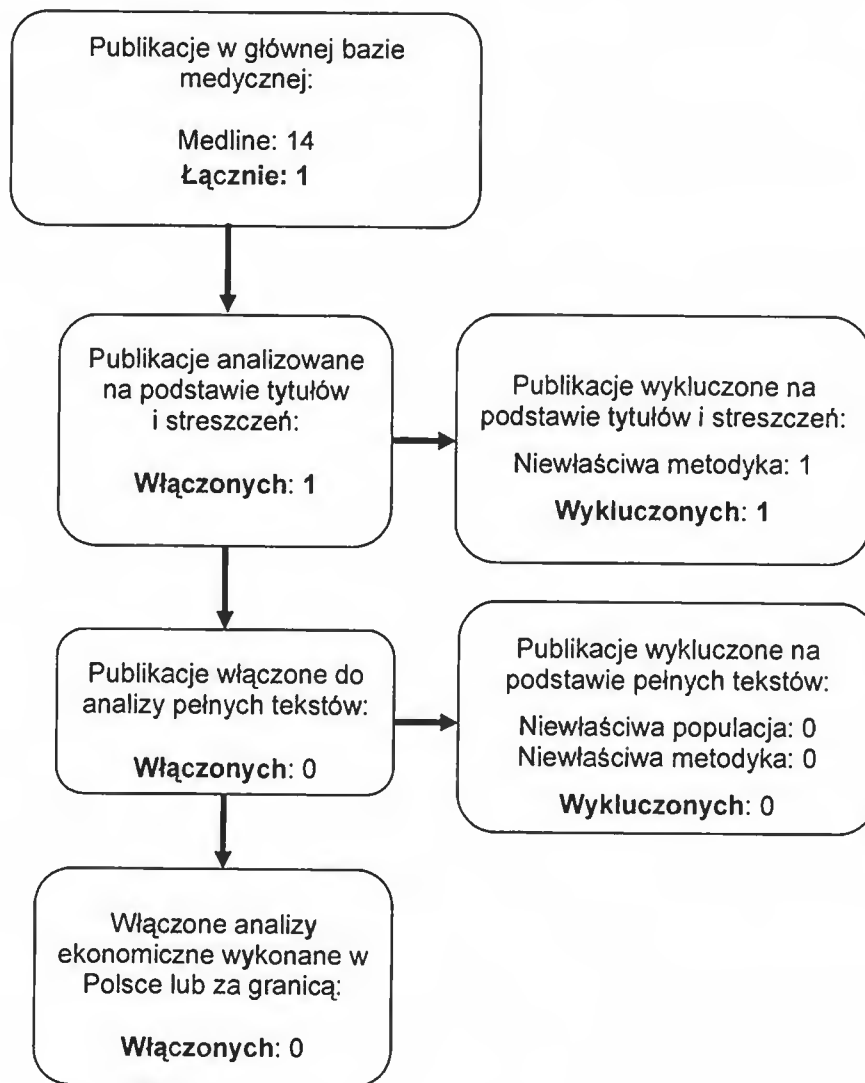
Rysunek 15.  
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [23]

Rysunek 16.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [23]

## 22. Spis tabel

Tabela 1. Cena produktu leczniczego Nevanac® .....	28
Tabela 2. Jednostkowa cena leku Nevanac® .....	29
Tabela 3. Schemat przyjmowania leku Nevanac® uwzględniony w analizie .....	30
Tabela 4. Koszt nepafenaku w horyzoncie czasowym (wariant bez RSS) .....	30
Tabela 5. Koszt nepafenaku w horyzoncie czasowym (wariant z RSS) .....	31
Tabela 6. Cena leków stosowanych w leczeniu obrzęku plamki wyznaczona w oparciu o dane aptek internetowych .....	32
Tabela 7. Udział w rynku dla poszczególnych leków stosowanych w leczeniu obrzęku plamki .....	32
Tabela 8. Koszt przyjmowania leków w przypadku obrzęku plamki (PLN) .....	33
Tabela 9. Całkowity koszt leczenia obrzęku plamki w horyzoncie analizy (PLN) .....	34
Tabela 10. Zmiana wartości BCVA, jaka nastąpiła w ciągu 90 dni badania u pacjentów stosujących nepafenak względem braku NLPZ .....	37
Tabela 11. Przyrost wartości logMAR wraz ze średnią użytecznością pacjentów w 90 dniu badania .....	38
Tabela 12. Użyteczność chorych stosujących i niestosujących nepafenak .....	39
Tabela 13. Jakość życia pacjentów w analizowanym wskazaniu .....	39
Tabela 14. Wartość QALY dla analizowanych technologii medycznych .....	40
Tabela 15. Wartość logMAR w 90 dniu badania u pacjentów stosujących i niestosujących nepafenak .....	40



---

<b>Tabela 16. Dane wejściowe do analizy .....</b>	<b>41</b>
Tabela 17. Efekty zdrowotne generowane przez analizowane technologie medyczne oraz inkrementalny efekt zdrowotny w analizowanym horyzoncie czasowym.....	42
Tabela 18. Koszt analizowanych technologii medycznych oraz koszt inkrementalny w perspektywie wspólnej .....	43
<b>Tabela 19. Inkrementalny efekt zdrowotny, inkrementalny koszt oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów użyteczności dla porównania nepafenaku względem braku NLPZ, w perspektywie wspólnej .....</b>	<b>43</b>
<b>Tabela 20. Zestawienie różniących kosztów i konsekwencji zdrowotnych u chorych leczonych nepafenakiem lub nieleczonych w perspektywie wspólnej 44</b>	
Tabela 21. Koszt analizowanych technologii medycznych oraz koszt inkrementalny w perspektywie płatnika publicznego.....	45
<b>Tabela 22. Inkrementalny efekt zdrowotny, inkrementalny koszt oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów użyteczności dla porównania nepafenaku względem braku NLPZ, w perspektywie płatnika publicznego .....</b>	<b>45</b>
<b>Tabela 23. Zestawienie różniących kosztów i konsekwencji zdrowotnych u chorych leczonych nepafenakiem lub nieleczonych w perspektywie płatnika publicznego .....</b>	<b>46</b>
Tabela 24. Koszt analizowanych technologii medycznych oraz koszt inkrementalny w perspektywie wspólnej .....	46
<b>Tabela 25. Inkrementalny efekt zdrowotny, inkrementalny koszt oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów użyteczności dla porównania nepafenaku względem braku NLPZ, w perspektywie wspólnej .....</b>	<b>47</b>
<b>Tabela 26. Zestawienie różniących kosztów i konsekwencji zdrowotnych u chorych leczonych nepafenakiem lub nieleczonych w perspektywie wspólnej 47</b>	

---

Tabela 27. Koszt analizowanych technologii medycznych oraz koszt inkrementalny w perspektywie płatnika publicznego .....	48
<b>Tabela 28. Inkrementalny efekt zdrowotny, inkrementalny koszt oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów użyteczności dla porównania nepafenaku względem braku NLPZ, w perspektywie płatnika publicznego .....</b>	<b>49</b>
Tabela 29. Zestawienie różniących kosztów i konsekwencji zdrowotnych u chorych leczonych nepafenakiem lub nieleczonych w perspektywie płatnika publicznego .....	49
Tabela 30. Zmiana ICUR w zależności od zmiany parametrów wejściowych analizy .....	52
Tabela 31. Zmiana kosztów konsekwencji dla perspektywy wspólnej .....	53
Tabela 32. Zmiana kosztów konsekwencji dla perspektywy płatnika publicznego .....	54
Tabela 33. Zmiana ICUR w zależności od zmiany parametrów wejściowych analizy .....	55
Tabela 34. Zmiana kosztów konsekwencji dla perspektywy wspólnej .....	56
Tabela 35. Zmiana kosztów konsekwencji dla perspektywy płatnika publicznego .....	57
Tabela 36. Analiza progowa ceny nepafenaku w analizie wrażliwości z perspektywy wspólnej .....	59
Tabela 37. Analiza progowa ceny nepafenaku w analizie wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego .....	61
Tabela 38. Analiza progowa ceny nepafenaku w analizie wrażliwości z perspektywy wspólnej .....	62

---

Tabela 39. Analiza progowa ceny nepafenaku w analizie wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego.....	64
Tabela 40. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości.....	66
Tabela 41. Pierwsza strategia wyszukiwania użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych, zastosowana w bazie Medline (wyszukiwarka Pubmed), wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań .....	84
Tabela 42. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR (CEA Registry) wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań (jakość życia) .....	84
Tabela 43. Strategia wyszukiwania użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowana w bazie Medline (wyszukiwarka Pubmed) wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań.....	85

## 23. Spis rysunków

Rysunek 1. Równanie regresji liniowej <i>Czoski-Murray 2009</i> .....	36
<b>Rysunek 2. Schemat modelowania</b> .....	41
Rysunek 3. Analiza progowa ceny nepafenaku w analizie podstawowej z perspektywy wspólnej .....	59
Rysunek 4. Analiza progowa ceny nepafenaku w analizie podstawowej z perspektywy płatnika publicznego.....	60
Rysunek 5. Analiza progowa ceny nepafenaku w analizie podstawowej z perspektywy wspólnej .....	62

---

Rysunek 6. Analiza progowa ceny nepafenaku w analizie podstawowej z perspektywy płatnika publicznego.....	64
Rysunek 7. Rozkład możliwych wyników dla współczynnika ICUR w perspektywie wspólnej będących rezultatem analizy probabilistycznej.....	67
Rysunek 8. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej nepafenaku względem braku NLPZ w perspektywie wspólnej, biorąc pod uwagę wyniki analizy kosztów-żyteczności określone na podstawie analizy probabilistycznej.....	68
Rysunek 9. Rozkład możliwych wyników dla współczynnika ICUR w perspektywie płatnika publicznego będących rezultatem analizy probabilistycznej.....	69
Rysunek 10. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej nepafenaku względem braku NLPZ w perspektywie płatnika publicznego, biorąc pod uwagę wyniki analizy kosztów-żyteczności określone na podstawie analizy probabilistycznej.....	70
Rysunek 11. Rozkład możliwych wyników dla współczynnika ICUR w perspektywie wspólnej będących rezultatem analizy probabilistycznej.....	71
Rysunek 12. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej nepafenaku względem braku NLPZ w perspektywie wspólnej, biorąc pod uwagę wyniki analizy kosztów-żyteczności określone na podstawie analizy probabilistycznej.....	72
Rysunek 13. Rozkład możliwych wyników dla współczynnika ICUR w perspektywie płatnika publicznego będących rezultatem analizy probabilistycznej.....	73
Rysunek 14. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej nepafenaku względem braku NLPZ w perspektywie płatnika publicznego, biorąc pod uwagę wyniki analizy kosztów-żyteczności określone na podstawie analizy probabilistycznej.....	74
<b>Rysunek 15. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....</b>	<b>86</b>

**Rysunek 16. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą ..... 87**

## 24. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych stanowiące załącznik do Zarządzenia Nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej
2. *A Clinical Safety and Efficacy Comparison of NEVANAC 0.1% to Vehicle After Cataract Surgery in Diabetic Retinopathy Patients (NCT00782717)*, <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00782717?term=nct00782717&rank=1> (data dostępu 10.01.2013 r.)
3. American Optometric Association, *Optometric clinical practice guideline: Care of the Adult Patient with Cataract*, 2010
4. Apteki internetowe: <http://www.doz.pl>, <http://www.aptekawaw.pl>,  
<http://www.zdrowastrona.pl>, <http://www.bazalekow.mp.pl>, <http://www.lekinfo24.pl>
5. Cervantes-Coste G., Sanchez-Castro Y.G., Orozco-Carroll M. i in. *Inhibition of surgically induced miosis and prevention of postoperative macular edema with nepafenac*, *Clinical Ophthalmology*. 3 (1) (pp 219-226), 2009
6. Charakterystyka produktu leczniczego Nevanac®
7. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Difadol®*
8. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Naclof®*
9. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Indocollyre®*
10. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Yellox®*
11. Czoski-Murray C., Carlton J., Brazier J., Young T., Pap N., Kang H., *Valuing condition-specific health states using simulation contact lenses*, Wielka Brytania 2009

- 
12. Eriksson U., Alm A., Bjarnhall G., Granstam E., Matsson A., *Macular edema and visual outcome following cataract surgery in patients with diabetic retinopathy and controls*, Szwecja 2010
  13. Głowacka A., Dąbrowska M., *Wpływ produktu leczniczego Nevanac® (nepafenak) na zmniejszenie ryzyka wystąpienia obrzęku plamki, po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę – Analiza kliniczna z częścią APD*, Warszawa 2013
  14. Henderson B., Kim J., Ament C., Ferrufino-Ponce Z., Grabowska A., Cremers S., *Clinical pseudophakic cystoid macular edema. Risk factors for development and duration after treatment*, Stany Zjednoczone Ameryki Północnej, 2007
  15. Jackson D., Fisher R., Latif F., *Nepafenac For The Reduction In Risk Of Post-Operative Macular Oedema Associated With Cataract Surgery In Diabetic Patients: A Cost-Effectiveness Estimation For Scotland*, Wielka Brytania 2012
  16. Kim S., Equi R., Bressler N., *Analysis of Macular Edema after Cataract Surgery in patients with diabetes using Optical Coherence Tomography*, Stany Zjednoczone 2007
  17. Lobo C. *Pseudophakic Cystoid Macular Edema*, *Ophthalmologica* 2012; 227: 61-67
  18. Mathys K.C., Cohen K.L., *Impact of nepafenac 0.1% on macular thickness and postoperative visual acuity after cataract surgery in patients at low risk for cystoid macular oedema*, *Eye*. 24 (1) (pp 90-96), 2010
  19. Miyake K., Ota I., Miyake G., i in., *Nepafenac 0.1% versus fluorometholone 0.1% for preventing cystoid macular edema after cataract surgery*, *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 37 (9) (pp 1581-1588), 2011

- 
20. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 kwietnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2013 r.
21. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Leczniczych z dnia 8 marca 2012 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, (data dostępu: 28.12.2012)
22. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2012 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2008—2010 (Monitor Polski z dnia 14 listopada 2012 r.)
23. PRISMA Statement, <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu: 17.02.2013)
24. 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
25. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 14 września 2012 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2013 r. obliczono, że 5% minimalnego wynagrodzenia w 2013 r.
26. Singh R., Alpern L., Jaffe G.J. i in., *Evaluation of nepafenac in prevention of macular edema following cataract surgery in patients with diabetic retinopathy*. Clinical Ophthalmology. 6 (1) (pp 1259-1269), 2012
27. 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 poz. zm.)



- 
28. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
29. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
30. Wailoo A., Davis S., Tosh J., *THE INCORPORATION OF HEALTH BENEFITS IN COST UTILITY ANALYSIS USING THE EQ-5D.*, University of Sheffield, 2010
31. World Health Organization  
[http://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=S01E&showdescription=yes/\(data](http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=S01E&showdescription=yes/(data)  
dostępu: 10.02.2013 r.)
32. Wolf E.J., Braunstein A., Shih C., *Incidence of visually significant pseudophakic macular edema after uneventful phacoemulsification in patients treated with nepafenac.* Journal of Cataract and Refractive Surgery. 33 (9) (pp 1546-1549), 2007
33. Wylęgała E., Mańkowski W., Piłat J., Teper S., Skupień-Mańkowska H., *Cukrzycowy obrzęk plamki – nowoczesna diagnostyka i leczenie*, Katowice 2010