



**EYLEA® (AFLIBERCEPT) W LECZENIU  
WYSIĘKOWEJ POSTACI ZWYRODNIENIA  
PLAMKI ZWIĄZANEGO Z WIEKIEM**

**ANALIZA EKONOMICZNA**



Wersja 1.1

**Wykonawca:**



**Autorzy:**



Warszawa, 24 października 2013



Eylea® (afibercept) w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem – analiza ekonomiczna

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Konflikt interesów:**

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.



## Spis treści

<b>Indeks skrótów</b> .....	<b>7</b>
<b>Streszczenie</b> .....	<b>8</b>
<b>1. Cel i zakres analizy ekonomicznej</b> .....	<b>11</b>
<b>2. Strategia analityczna</b> .....	<b>12</b>
<b>3. Perspektywa analizy</b> .....	<b>13</b>
<b>4. Horyzont czasowy</b> .....	<b>14</b>
<b>5. Dyskontowanie</b> .....	<b>14</b>
<b>6. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia</b> .....	<b>15</b>
6.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych .....	15
6.2. Strategia wyszukiwania .....	16
6.3. Selekcja badań .....	16
6.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeгляdu systematycznego i włączone do analizy .....	17
6.5. Metodyka badań włączonych do oceny jakości życia chorych .....	18
6.6. Dane z badań włączonych do analizy .....	20
<b>7. Ocena wyników zdrowotnych</b> .....	<b>30</b>
7.1. Jakość życia związana z ostrością wzroku .....	30
7.2. Jakość życia związana z występującymi komplikacjami .....	34
<b>8. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w     Polsce lub za granicą</b> .....	<b>35</b>
8.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych .....	35
8.2. Strategia wyszukiwania .....	36
8.3. Selekcja badań .....	36



8.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy .....	37
8.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	37
<b>9. Technika analityczna .....</b>	<b>38</b>
<b>10. Analiza kosztów .....</b>	<b>39</b>
10.1. Finansowanie afliberceptu i komparatorów .....	40
10.2. Koszt wykorzystywanych substancji czynnych .....	42
10.2.1. Aflibercept - Eylea® .....	42
10.2.2. Ranibizumab - Lucentis® .....	42
10.3. Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii.....	43
10.4. Koszty diagnostyki i monitorowania po uzyskaniu maksymalnej ostrości wzroku.....	47
10.5. Koszt podania - wykonania iniekcji.....	48
10.6. Podsumowanie kosztów .....	49
<b>11. Modelowanie .....</b>	<b>50</b>
11.1. Założenia ogólne .....	50
11.2. Modelowanie terapii ranibizumabem .....	53
11.3. Modelowanie terapii afliberceptem .....	55
<b>12. Walidacja modelu .....</b>	<b>56</b>
<b>13. Przedstawienie wyników .....</b>	<b>57</b>
13.1. Analiza minimalizacji kosztów .....	57
13.2. Dodatkowe wyniki analizy minimalizacji kosztów .....	58
13.3. Analiza kosztów-konsekwencji .....	59
13.4. Analiza kosztów-użyteczności .....	60



13.5. Podsumowanie wyników przeprowadzonych analiz .....	60
<b>14. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....</b>	<b>61</b>
14.1. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości .....	66
14.1.1. Dla terapii afliberceptem .....	66
14.1.2. Dla terapii ranibizumabem .....	71
14.2. Podsumowanie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości.....	76
<b>15. Wielokierunkowa analiza wrażliwości.....</b>	<b>77</b>
15.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej.....	79
15.1.1. Aflibercept.....	79
15.1.2. Ranibizumab.....	80
15.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej).....	81
15.2.1. Aflibercept.....	82
15.2.2. Ranibizumab.....	85
<b>16. Analiza progowa .....</b>	<b>89</b>
16.1. Analiza progowa ceny zbytu netto preparatu Eylea®– dla wyników analizy podstawowej .....	89
16.2. Analiza progowa ceny zbytu netto preparatu Eylea®– dla wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości .....	90
<b>17. Obszary rozbieżności między częścią kliniczną a kosztową .....</b>	<b>95</b>
17.1. Badania wykorzystane do oceny skuteczności i opłacalności .....	95
17.2. Sposób prezentacji efektu zdrowotnego.....	95
17.3. Prezentacja zdarzeń w czasie .....	96
17.4. Zakres danych wykorzystywanych do przedstawienia wyników .....	96
<b>18. Ograniczenia i założenia .....</b>	<b>97</b>



---

<b>19. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>99</b>
<b>20. Dyskusja .....</b>	<b>101</b>
<b>21. Załączniki.....</b>	<b>105</b>
21.1. Parametry modelu i ich wartości.....	105
21.2. Strategie wyszukiwania zastosowane do odnalezienia badań oceniających jakość życia chorych oraz innych analiz ekonomicznych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań.....	107
21.3. Słowa kluczowe zastosowane w bazie dodatkowej wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań .....	108
21.4. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego .....	110
<b>22. Spis tabel .....</b>	<b>112</b>
<b>23. Spis rysunków .....</b>	<b>116</b>
<b>24. Bibliografia .....</b>	<b>117</b>

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
<b>AWW</b>	wielokierunkowa analiza wrażliwości
<b>b/d</b>	brak danych
<b>BSC</b>	ang. <i>best supportive care</i> – optymalne leczenie wspomagające
<b>CNV</b>	ang. <i>choroidal neovascularization</i> – neowaskularyzacja naczyńkówkowa
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>logMAR</b>	logarytm dziesiętny z wartości ostrości wzroku
<b>n/d</b>	nie dotyczy
<b>NICE</b>	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
<b>PRISMA</b>	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
<b>QoL</b>	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
<b>SD</b>	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
<b>TTO</b>	ang. <i>Time-Trade-Off</i> – metoda handlowania czasem służąca do oceny jakości życia
<b>VA</b>	ang. <i>visual acuity</i> – ostrość wzroku
<b>wAMD</b>	ang. <i>wet Age-related Macular Degeneration</i> – mokra (inaczej wysiękowa) postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem







[REDACTED]

[REDACTED]

Do oceny kosztów oraz efektów zdrowotnych przyjęto dożywotni horyzont czasowy, z cyklem o długości jednego miesiąca.

Zgodnie z przepisami, analizę ekonomiczną należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zwanej dalej perspektywą płatnika publicznego) i z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (zwaną dalej perspektywą poszerzoną). W rozpatrywanym problemie nie zidentyfikowano kosztów, które ponosiłby chory w związku z czym wskazane perspektywy są w tej analizie tożsame.

W analizie przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

## WYNIKI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

**WNIOSKI**

Na podstawie uzyskanych w analizie wyników określić można, że w przypadku objęcia refundacją terapii afliberceptem [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Analiza została przygotowana w celu oceny opłacalności stosowania w Polsce afliberceptu (nazwa handlowa Eylea®) w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem.

Doboru komparatorów dokonano w oparciu o *Analizę kliniczną* [17], w której jako komparatory dla afliberceptu wskazano ranibizumab i terapię fotodynamiczną z użyciem werteporfiny.

W analizie ekonomicznej rozpatrzono jednak tylko porównanie z ranibizumabem co wynika z argumentów przedstawionych poniżej.

W *Analizie klinicznej* odnaleziono dwa badania porównujące aflibercept z ranibizumabem - *VIEW 1* (publikacja *Heier 2012* oraz raport *EMA 2012*) oraz *VIEW 2* (publikacja *Heier 2012* oraz raport *EMA 2012*).

Nie odnaleziono badań, które umożliwiłyby dokonanie porównania w sposób pośredni lub bezpośredni skuteczności afliberceptu względem terapii fotodynamicznej z użyciem werteporfiny.

Należy jednak podkreślić, że w polskiej praktyce klinicznej terapia ranibizumabem jest znacznie częściej stosowana niż terapia fotodynamiczna z użyciem werteporfiny. Na podstawie dostępnych Statystyk JGP z 2012 roku można określić, że terapia fotodynamiczna z użyciem werteporfiny stanowiła około 2,31% łącznej liczby zabiegów wykonywanych u chorych z rozpatrywanej populacji (w ramach grupy JGP B01 wykonano 305 zabiegów terapii fotodynamicznej, a w ramach grupy JGP B02 wykonano 12 879 zabiegów podania ranibizumabu). Terapia fotodynamiczna z użyciem werteporfiny będzie prawdopodobnie stosowana coraz rzadziej – w ramach *Analizy wpływu na system ochrony zdrowia* [42] stwierdzono, że oprócz danych ze Statystyki JGP, również dane sprzedażowe ranibizumabu i werteporfiny wskazują na to, że w przyszłości liczba wykonywanych zabiegów z użyciem ranibizumabu będzie wzrastać, zaś liczba zabiegów terapii fotodynamicznej z użyciem werteporfiny będzie maleć. Jeszcze w 2011 roku terapia z użyciem werteporfiny stanowiła 5,50% łącznej



liczby zabiegów z użyciem werteporfiny i ranibizumabu, a w 2012 jak wspomniano udział ten wyniósł już tylko 2,31%. Udział ten zmniejsza się nieprzerwanie od 2009 roku.

Podsumowując, mimo iż w niniejszej analizie nie dokonano porównania z oboma komparatorami wskazanymi w *Analizie klinicznej*, to należy stwierdzić, że dokonano porównania z komparatorem stanowiącym obecny standard leczenia w rozpatrywanej populacji.

Wnioskiem wyływającym z badań *VIEW 1*, *VIEW 2* i analizującej je *Analizy klinicznej* jest stwierdzenie braku różnic w skuteczności i bezpieczeństwie między afliberceptem a ranibizumabem, [REDACTED]

Z powodu niestwierdzenia różnic w skuteczności i bezpieczeństwie porównywanych terapii, wnioski dotyczące analizy opłacalności stosowania afliberceptu względem ranibizumabu wyciągnięto w oparciu o wykonaną analizę minimalizacji kosztów [1].

Wyniki oceniające opłacalność stosowania afliberceptu względem ranibizumabu w rozpatrywanej populacji uzyskano w oparciu o model Markowa, uwzględniający wyniki badań *VIEW 1* i *VIEW 2*.

## 2. Strategia analityczna

Wnioski dotyczące opłacalności stosowania afliberceptu względem ranibizumabu w rozpatrywanej populacji uzyskano w oparciu o model Markowa dostarczony przez Bayer Polska Sp. z o.o. – [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



W analizie wykorzystano dane z badań *VIEW 1* i *VIEW 2* odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* [17]. [REDACTED]

Z uwagi na wykazanie, że spodziewane efekty zdrowotne dla terapii afliberceptem i ranibizumabem są takie same, wykonano analizę minimalizacji kosztów, polegającą na porównaniu kosztów terapii afliberceptem i ranibizumabem. Wykonano także analizę kosztów konsekwencji, w której za istotną konsekwencję terapii uznano spodziewaną długość życia chorego (w horyzoncie dożywotnim od momentu rozpoczęcia terapii), skorygowaną o jakość życia chorego w tym okresie. Dla każdej z rozpatrywanych terapii przedstawiono także wartości współczynnika CUR, będącego ilorazem kosztów terapii i uzyskanych dzięki terapii efektów zdrowotnych wyrażonych w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość życia.

### 3. Perspektywa analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [39] analiza została wykonana zarówno z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zwanej dalej perspektywą płatnika publicznego), jak i z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (zwaną dalej perspektywą poszerzoną).

Z uwagi na fakt, że obecnie w przypadku terapii chorych na wAMD, wszelkie koszty ponosi płatnik publiczny (koszty zabiegu, diagnostyki i monitorowania, leczenia komplikacji) – wysokość kosztów w perspektywie płatnika publicznego jest równa wysokości kosztów w perspektywie poszerzonej.



[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] koszty ponoszone na terapię chorych będą takie same w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie poszerzonej.

W związku z powyższym, **przedstawione w niniejszej analizie wyniki są słuszne zarówno dla perspektywy płatnika publicznego jak i dla perspektywy poszerzonej.**

#### **4. Horyzont czasowy**

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

W związku z powyższym, w analizie ekonomicznej przyjęto **dożywotni horyzont czasowy.**

#### **5. 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 (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów, wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.



Zgodnie z *Wytycznymi AOTM* [1] w analizie opartej na modelu Markowa przyjęto roczną stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Ponadto w analizie wrażliwości uwzględniono stopy dyskontowe na poziomie: 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych; 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych; 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów.

## **6. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia**

Oprócz wyników zdrowotnych z badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, w analizie ekonomicznej konieczne było określenie jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

W związku z powyższym, w niniejszej analizie wykonano przegląd systematyczny, mający na celu odnalezienie badań do oceny jakości życia chorych w rozpatrywanym wskazaniu. Zwracano przy tym szczególną uwagę na jakość życia mierzoną za pomocą EQ-5D lub metody TTO (ang. *time-trade-off* – metoda handlowania czasem) oraz na związki jakości życia z ocenianymi w badaniach *VIEW 1* i *VIEW 2* punktami końcowymi.

### **6.1. 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 zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (ze szczególnym uwzględnieniem postaci wysiękowej);



- **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 pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski, publikacje, w których były niewystarczające dane do wykonania obliczeń w modelu.

## 6.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych zastosowano strategię wyszukiwania. Strategię wykorzystaną do przeszukania bazy Pubmed przedstawiono w rozdziale 21.1.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w rozpatrywanym wskazaniu, z uwzględnieniem punktów końcowych przedstawionych w *Analizie klinicznej*.

## 6.3. Selekcja badań

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

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie, przedstawionym w załączniku (Rozdział 21.4).





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

W wyniku przeszukiwania bazy Pubmed odnaleziono 193 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów włączono 49 publikacji do analizy pełnych tekstów. Po przeprowadzeniu selekcji na podstawie pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 17 publikacji do oceny jakości życia w rozpatrywanej populacji.

### **Publikacje włączone do analizy na podstawie oceny pełnych tekstów**

Na podstawie pełnych tekstów do dalszej analizy włączono następujące publikacje:

- *Czoski-Murray 2009* [12];
- *Levy 2009* [26];
- *Aspinall 2007* [2];
- *Brown 2000* [5];
- *Brown 2002* [6];
- *Brown 2007* [4];
- *Espallargues 2005* [14];
- *Fletcher 2008* [16];
- *Gower 2010* [18];
- *Hernandez-Pastor 2008* [21];
- *Hernandez-Pastor 2010* [20];
- *Hopley 2004* [22];
- *Javitt 2008* [25];
- *Meads 2003* [28];
- *Neubauer 2010* [30];
- *Sharma 2001* [43];
- *Smith 2004* [44];

Skrócona charakterystyka badań włączonych została przedstawiona w poniższym podrozdziale.

## 6.5. Metodyka badań włączonych do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 17 publikacji, wśród których:

- w 13 (*Czoski-Murray 2009, Levy 2009, Espallargues 2005, Aspinall 2007, Brown 2000, Brown 2002, Hernandez-Pastor 2008, Hernandez-Pastor 2010, Javitt 2008, Neubauer 2010, Smith 2004, Maeds 2003, Gower 2010*) przedstawiono dane dotyczące oceny jakości życia chorych;
- w 3 (*Sharma 2001, Brown 2007, Gower 2010*) zaprezentowano użyteczności dla wybranych działań niepożądanych;
- w 2 (*Hopley 2004 i Fletcher 2008*) zaprezentowano wzór, na podstawie którego obliczano użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia.

W większości włączonych publikacji źródłem danych, na podstawie którego przytoczono w nich dane dotyczące jakości życia jest badanie *Brown 2000*.

Metody i wyniki pomiaru jakości życia, stany zdrowia chorych oraz liczbę pacjentów włączonych do poszczególnych badań podsumowano w poniższej tabeli.

**Tabela 1.**

**Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych z AMD**

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Jakość życia	Liczba chorych
<b>Ocena jakości życia</b>				
<i>Czoski-Murray 2009</i>	TTO	zdrowi, u których przy zastosowaniu soczewek kontaktowych przeprowadzono symulację 3 stanów ostrości widzenia występujących w przebiegu AMD	Tabela 4	108

<b>Autor badania i rok publikacji</b>	<b>Metody pomiaru jakości życia</b>	<b>Stan choroby</b>	<b>Jakość życia</b>	<b>Liczba chorych</b>
<b><i>Espallargues 2005</i></b>	TTO, HUI3, EQ-5D, VAS, SF-6D	AMD, postać sucha i wysiękowa	Tabela 4, Tabela 5	209
<b><i>Levy 2009</i></b>	Brak danych (prawdopodobnie TTO gdyż użyteczności z badania <i>Brown 2000</i> i publikacji <i>Brown 2005</i> )	osoby dorosłe, w wieku 75 lat, u których stwierdzono pojawienie się AMD w postaci wysiękowej w drugim oku	Tabela 7	1000 (kohorta hipotetyczna) / 1265 (zgodnie z danymi zawartymi w charakterystyce chorych)
<b><i>Brown 2000</i></b>	TTO, metoda loterii	AMD (jednostronne lub obustronne, w 1 bądź obu oczach), z utratą widzenia w co najmniej 1 oku do poziomu min. 20/40	Tabela 9	72
<b><i>Aspinall 2007</i></b>	użyteczności z badania <i>Brown 2000</i> oraz przedstawiono użyteczności uzyskane przez jego autorów (TTO)		Tabela 9, Tabela 11	
<b><i>Hernandez Pastor 2008</i></b>	użyteczności z badania <i>Brown 2000</i> (TTO)		Tabela 9	
<b><i>Hernandez Pastor 2010</i></b>	użyteczności z badania <i>Brown 2000</i> (TTO)		Tabela 9	
<b><i>Javitt 2008</i></b>	użyteczności z badania <i>Brown 2000</i> (TTO)		Tabela 9	
<b><i>Neubauer 2010</i></b>	użyteczności z badania <i>Brown 2000</i> (TTO) a ponadto również te, które wykorzystano w analizie wrażliwości		Tabela 9, Tabela 10	
<b><i>Smith 2004</i></b>	użyteczności z badania <i>Brown 2000</i> (TTO)		Tabela 9	



Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Jakość życia	Liczba chorych
<i>Maeds 2003</i>	użyteczności z badania <i>Brown 2000</i> (TTO)		Tabela 9	
<i>Brown 2002</i>	TTO	AMD	Tabela 13	246
<i>Gower 2010</i>	użyteczności dla stanów BCVA z badania <i>Brown 2002</i> (TTO); metodyka – odwołanie do publikacji <i>Sharma 2001</i>	CNV w przebiegu AMD	Tabela 13, Tabela 14	b/d
<b>Działania niepożądane</b>				
<i>Brown 2007</i>	TTO	CNV w przebiegu AMD	Tabela 14	b/d
<i>Gower 2010</i>	dane dotyczące użyteczności dla działań niepożądanych na podstawie badania <i>Busbee 2004</i> i na podstawie opinii ekspertów	CNV w przebiegu AMD		b/d
<i>Sharma 2001</i>	TTO	CNV w przebiegu AMD		b/d

CNV - ang. *choroidal neovascularization* – neowaskularyzacja naczyńkówkowa

b/d – brak danych

Źródło: opracowanie własne

## 6.6. Dane z badań włączonych do analizy

Badanie *Czoski-Murray 2009* [12] zostało przeprowadzone z udziałem 108 zdrowych uczestników, u których przy zastosowaniu soczewek kontaktowych przeprowadzono symulację 3 stanów ostrości widzenia występujących w przebiegu AMD: 20/80 (logMAR=0,6), 20/200 (logMAR=1,0) oraz 20/500 (log MAR=1,4).

Wykorzystane w badaniu soczewki zostały oznaczone numerami od 1 do 3, gdzie 1 oznaczało soczewkę właściwą dla najłagodniejszego pogorszenia ostrości widzenia, a 3 dla największego jego pogorszenia. W celu uniknięcia efektu wynikającego z zastosowania do stymulacji soczewek w określonej kolejności, trzy komplety



soczewek wykorzystano w kolejności losowej. Randomizacja została przeprowadzona za pomocą generatora liczb losowych.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę uczestników badania.

**Tabela 2.**  
**Charakterystyka uczestników badania Czoski-Murray 2009**

Cecha		Charakterystyka
Liczba uczestników		108
Wiek [lata], średnia (SD)		32 (12,5)
TTO na początku udziału w badaniu (średnia, SD, zakres)		0,960 (0,109), (0,30-1,00)
HUI3 na początku udziału w badaniu (średnia, SD, zakres)		0,934 (0,105), (0,33-1,00)
Ostrość widzenia oka lepiej widzącego	≤30 logMAR (≥20/40), n (%) <sup>*</sup>	107 (99,1)
	0,31-0,60 (20/40 – 20/80)	1 (0,9)

<sup>\*</sup>w tym osoby noszące okulary, które na czas testu zostały poproszone o ich założenie

Źródło: opracowanie własne

W badaniu *Czoski-Murray 2009* wykazano, że kolejność stosowania przez uczestników soczewek miała istotny statystycznie wpływ na uzyskiwane wartości użyteczności ( $p=0,003$ ). Możliwych kombinacji kolejności stosowania soczewek było 6. Uzyskane wyniki potwierdziły hipotezę, że uczestnicy, którzy ocenili swój stan początkowo jako łagodniejszy, mieli ogólną tendencję do przyznawania niższych wartości, w związku z czym, na podstawie wyników analizy regresji przed oszacowaniem wartości TTO dla poszczególnych ostrości widzenia dokonano odpowiednich korekt.

Do analizy włączono również badanie *Espallargues 2005* [14] będące badaniem przekrojowym, w którym wzięli udział chorzy będący pacjentami *Sheffield Teaching Hospital* (Wielka Brytania) w okresie od października 2003 do marca 2004 roku. Do badania kwalifikowano chorych, u których zdiagnozowano AMD i którzy byli zdolni do udzielenia odpowiedzi na pytania zawarte w kwestionariuszu. Włączano osoby zarówno z suchą, jak i wysiękową postacią choroby. Chorych, u których wiadome było współistnienie w obrębie narządu wzroku innych chorób (np. jaskra, zapalenie błony naczyniowej oka, zaćma, niedowidzenie, bliznowacenie rogówki, krwotok z ciała szklistego, neuropatia nerwu wzrokowego lub inne choroby oczu, które mogą spowodować uszkodzenie wzroku) wykluczano z udziału w badaniu.



W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę uczestników badania.

**Tabela 3.**  
**Charakterystyka chorych w badaniu *Espallargues 2005***

Cecha	Charakterystyka
Liczba uczestników	209
Wiek [lata], średnia (zakres)	79,6 (43-96)
TTO na początku udziału w badaniu (średnia, SD)	0,64 (0,31)
HUI3 na początku udziału w badaniu (średnia, SD)	0,34 (0,28)
EQ-5D na początku udziału w badaniu (średnia, SD)	0,72 (0,22)
SF-6D na początku udziału w badaniu (średnia, SD)	0,66 (0,14)
VAS na początku udziału w badaniu (średnia, SD)	65,0 (18,1)
VF-14 na początku udziału w badaniu (średnia, SD)	41,5 (28,4)
Ostrość widzenia oka lepiej widzącego, logMAR (decimal)	1,0 (0,24)
Ostrość widzenia oka gorzej widzącego, logMAR (decimal)	1,68 (0,08)

Źródło: opracowanie własne

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące jakości życia pochodzące z badania *Czoski-Murray 2009* oraz przedstawione w nim dane z badania *Espallargues 2005*.

**Tabela 4.**  
**Jakość życia chorych w badaniu *Czoski-Murray 2009* oraz zawarte w nim dane pochodzące z badania *Espallargues 2005*, na podstawie TTO, HUI3 i EQ-5D**

Ostrość widzenia (skala logMAR)	<i>Czoski-Murray 2009</i>	<i>Espallargues 2005</i>		
	TTO średnia (95% CI)	TTO średnia (95% CI)	HUI3 średnia (95% CI)	EQ-5D średnia (95% CI)
≤0,30 (≥20/40)	0,706 (0,606; 0,805)	0,757 (0,655; 0,858)	0,498 (0,376; 0,620)	0,746 (0,6528; 0,839)
0,31 – 0,60 (20/40 – 20/80)	0,681 (0,632; 0,740)	0,688 (0,573; 0,763)	0,251 (0,298; 0,457)	0,697 (0,635; 0,759)



Eylea® (aflibercept) w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem – analiza ekonomiczna

Ostrość widzenia (skala logMAR)	<i>Czoski-Murray 2009</i>	<i>Espallargues 2005</i>		
	TTO średnia (95% CI)	TTO średnia (95% CI)	HUI3 średnia (95% CI)	EQ-5D średnia (95% CI)
0,61-1,30 (20/80 – 200/400)	0,511 (0,449; 0,573)	0,665 (0,588; 0,741)	0,355 (0,289; 0,420)	0,746 (0,693; 0,799)
≥1,31 (≤20/400)	0,314 (0,217; 0,410)	0,613 (0,542; 0,680)	0,233 (0,180; 0,287)	0,695 (0,647; 0,743)
Ogółem	0,550 (0,511; 0,589)	0,665 (0,623; 0,707)	0,337 (0,298; 0,375)	0,718 (0,688; 0,748)

Źródło: opracowanie własne

Z kolei wyniki oryginalnie przedstawione w publikacji *Espallargues 2005*, dotyczące oceny jakości życia chorych na podstawie kwestionariuszy EQ-5D, SF-6D, HUI3, VAS oraz TTO zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 5.

Jakość życia chorych w *Espallargues 2005*, na podstawie EQ-5D, SF-6D, HUI3, VAS i TTO

Ostrość widzenia w oku lepiej widzącym, distant logMAR (skala dziesiętna)	<i>Espallargues 2005</i>				
	EQ-5D średnia (SD)	SF-6D średnia (SD)	HUI3 średnia (SD)	VAS średnia (SD)	TTO średnia (SD)
≤0,30 (≤0,5)	0,75 (0,27)	0,70 (0,18)	0,50 (0,35)	71,1 (18,2)	0,73 (0,30)
0,31 – 0,60 (0,25 – 0,4)	0,70 (0,20)	0,67 (0,14)	0,38 (0,25)	62,9 (16,2)	0,67 (0,31)
0,61 – 1,30 (0,05 – 0,24)	0,75 (0,20)	0,66 (0,14)	0,36 (0,25)	66,4 (18,6)	0,64 (0,30)
1,31 – 2,00 (0,01-0,04)	0,71 (0,21)	0,65 (0,11)	0,27 (0,24)	62,8 (18,6)	0,60 (0,33)
>2,00 (<0,01 decimal)	0,63 (0,22)	0,63 (0,10)	0,10 (0,18)	59,7 (15,5)	0,47 (0,31)

Źródło: opracowanie własne

W badaniu *Levy 2009* [26] populację docelową stanowiły osoby dorosłe, w wieku 75 lat, u których stwierdzono pojawienie się AMD w postaci wysiękowej w drugim oku. Autorzy badania opracowali model decyzyjny Markowa, w którym uwzględnili hipotetyczną populację, w której rozkład ostrości widzenia przyjęto zgodnie z danymi z badania *VISION*. W modelu ujęto zatem 17 stanów, w zależności od ostrości



widzenia chorych. Dane wejściowe do modelu pochodziły z opublikowanych badań randomizowanych (*ANCHOR*, *MARINA*, *VISION*) dotyczących porównania aktywnego komparatora względem zwyczajowo stosowanej terapii (ang. *usual care*).

Poniżej zaprezentowano skrótową charakterystykę populacji w badaniu *Levy 2009*.

**Tabela 6.**  
**Charakterystyka chorych w badaniu *Levy 2009***

Cecha	Pegaptanib 0,3 mg*	Pegaptanib (usual care)*	Ranibizumab**	Ranibizumab (usual care)**
Liczba uczestników	209	296	379	381
Odsetek mężczyzn, n(%)	133 (45)	120 (40)	163 (43)	143 (38)
Rasa biała, n(%)	283 (96)	284 (95)	268 (97)	371 (97)
Wiek [lata], średnia (zakres)	b/d	b/d	76,6 (52-93)	77,3 (53-95)
Zakres wiekowy, n (%)	50-64	19 (6)	21 (7)	30 (8)
	65-74	86 (29)	94 (32)	104 (27)
	75-84	155 (53)	160 (54)	188 (50)
	≥85	35 (12)	23 (8)	57 (15)
Ocena ostrości wzroku: średnia liczba prze czytanych liter na tablicy ETDRS (SD)	56,2	52,7	51,3	50,6
Liczba chorych z ostrością wzroku wynoszącą ≤20/200, n (%)	45 (15)	45 (15)	63 (17)	78 (20)
Liczba chorych z ostrością wzroku wynoszącą 20/40 do 20/200, n (%)	222 (76)	221 (75)	274 (72)	267 (71)
Liczba chorych z ostrością wzroku wynoszącą ≥20/200, n (%)	27 (9)	30 (10)	42 (11)	39 (9)
HRQoL, średnia	0,72			

\*dane z badania *VISION*;

\*\*dane skumulowane z badań *MARINA* i *ANCHOR*;

Źródło: opracowanie własne

W badaniu *Levy 2009* dane dotyczące średnich użyteczności poszczególnych stanów klinicznych pochodziły z badania *Brown 2000* oraz publikacji *Brown 2005*. Założono, że chorzy mogli w czasie każdego cyklu leczenia pozostać w tym samym stanie klinicznym oraz mogła u nich nastąpić poprawa lub pogorszenie tego stanu.





Mogły u nich również wystąpić stany niezamierzone, tj. działania niepożądane (ciężki krwotok poza narządem wzroku, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, niezakończone zgonem zdarzenie naczyniowo-mózgowe lub zgon).

Zestawienie tych danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 7.**

**Jakość życia chorych w badaniu Levy 2009 (na podstawie badania Brown 2000 oraz publikacji Brown 2005)**

BCVA w oku o lepszej ostrości widzenia, VA*	Użyteczność, średnia (95% CI)
20/20	0,92 (0,87; 0,97)
20/25	0,87 (0,82; 0,92)
20/32	0,84 (0,79; 0,89)
20/40	0,80 (0,74; 0,86)
20/50	0,77 (0,70; 0,84)
20/63	0,74 (0,67; 0,81)
20/80	0,74 (0,67; 0,81)
20/100	0,67 (0,57; 0,77)
20/125	0,67 (0,57; 0,77)
20/160	0,66 (0,55; 0,77)
20/200	0,66 (0,55; 0,77)
20/250	0,63 (0,54; 0,72)
20/320	0,63 (0,54; 0,72)
20/400	0,54 (0,43; 0,65)
20/500	0,54 (0,43; 0,65)
20/640	0,54 (0,43; 0,65)
20/800	0,52 (0,36; 0,68)

\*opisane jako efekt zamierzony

Źródło: opracowanie własne

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano też badanie *Brown 2000* [5] oraz badania *Aspinall 2007* [2], *Hernandez Pastor 2008* [21], *Hernandez-Pastor 2010* [20], *Javitt 2008* [25], *Neubauer 2010* [30], *Smith 2004* [44] i *Maeds 2003* [28].

Badanie *Brown 2000* jest badaniem przekrojowym, którego celem było ustalenie wartości użyteczności dla poszczególnych stanów występujących w przebiegu AMD oraz utraty wzroku.



Uczestnikami badania było 72 chorych jednostronnym lub obustronnym AMD w 1 bądź obu oczach, u których utrata wzroku w co najmniej 1 oku wynosiła do poziomu minimum 20/40.

Charakterystykę chorych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 8.**  
**Charakterystyka chorych w badaniu *Brown 2000***

Cecha	Charakterystyka
Liczba uczestników	72
Odsetek mężczyzn, n(%)	24 (33)
Rasa biała, n(%)	72 (100)
Wiek [lata], średnia (zakres)	74,4 (56-85)

Źródło: opracowanie własne

W pozostałych wymienionych powyżej badaniach jako źródło danych dotyczących użyteczności wskazywano badanie *Brown 2000*.

Wartości użyteczności przedstawiono w badaniu *Brown 2000* dla 5 stanów określonych na podstawie ostrości widzenia w oku o lepszej ostrości widzenia. Do ich określenia wykorzystano metodę TTO oraz metodę loterii. Dodatkowo, w badaniu *Neubauer 2010* przedstawiono wartości użyteczności określone na podstawie metody TTO dla stanu 20/125 – 20/160 oraz dla zgonu.

Szczegółowe zestawienie danych z wymienionych badań przedstawiono w poniższej tabeli.



Tabela 9.

Jakość życia chorych w badaniu *Brown 2000* oraz w badaniach *Aspinall 2007*, *Hernandez Pastor 2008*, *Hernandez-Pastor 2010*, *Javitt 2008*, *Neubauer 2010*, *Smith 2004* i *Maeds 2003*

BCVA w oku o lepszej ostrości widzenia*	Użyteczność, średnia (95% CI)	
	TTO**	Metoda loterii
Ogółem (20/20 do percepcji światła)	0,72 (0,66; 0,78)	0,81 (0,76; 0,86)
20/20-20/25 (>20/40)	0,89 (0,82; 0,96)	0,96 (0,92; 1,00)
20/30-20/50 (≤20/40 - >20/80)	0,81 (0,73; 0,89)	0,88 (0,83; 0,93)
20/60-20/100 (≤20/80 - >20/200)	0,57 (0,47; 0,67)	0,69 (0,52; 0,86)
20/125 – 20/160***	0,49 (0,43; 0,67)	b/d
20/200-20/400 (≤20/200 – >20/400)	0,52 (0,38; 0,66)	0,71 (0,57; 0,85)
liczenie palców – percepcja światła (≤20/400)	0,40 (0,29; 0,50)	0,55 (0,36; 0,74)
zgon***	0	b/d

\*w nawiasach przedstawiono zakresy BCVA z publikacji *Hernandez-Pastor 2010* oraz *Javitt 2008*;

\*\*takie same wyniki w *Aspinall 2007*, *Hernandez-Pastor 2008*, *Hernandez-Pastor 2010*, *Javitt 2008*, *Neubauer 2010*, *Smith 2004*, *Maeds 2003*;

\*\*\*informacja przedstawiona tylko w badaniu *Neubauer 2010*

Źródło: opracowanie własne

W badaniu *Neubauer 2010* przedstawiono użyteczności z badania *Brown 2000* a ponadto również te, które wykorzystano w analizie wrażliwości, pochodzące z kolei z badania *Bansback 2007*<sup>1</sup>.

Tabela 10.

Jakość życia chorych w badaniu *Neubauer 2010* – dane wykorzystane w analizie wrażliwości

BCVA w oku o lepszej ostrości widzenia	Użyteczność, średnia (95% CI) - analiza wrażliwości
≥20/50	0,86 (0,81; 0,91)
20/60-20/100	0,78 (0,74; 0,83)
20/125 – 20/160	0,69 (0,60; 0,78)
20/200-20/400	0,64 (0,54; 0,73)
<20/400	0,50 (0,42; 0,58)
zgon	0

Źródło: opracowanie własne

<sup>1</sup> Nie odnaleziono tej publikacji



W badaniu *Aspinall 2007* natomiast odwołano się do danych z badania *Brown 2000* oraz przedstawiono użyteczności uzyskane przez jego autorów.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 11.**  
**Jakość życia chorych w badaniu *Aspinall 2007***

BCVA w oku o lepszej ostrości widzenia (logMAR)	Użyteczność, średnia (95% CI)
	TTO
20/20-20/25 ( $\leq 0,1$ )	0,93 (0,86; 0,99)
20/30-20/50 (0,12-0,40)	0,86 (0,78; 0,93)
20/60-20/100 (0,42-0,70)	0,74 (0,64; 0,83)
20/200-20/400 (0,72-1,30)	0,68 (0,57; 0,79)
liczenie palców – percepcja światła ( $>1,30$ )	0,76 (0,37; 1,15)

Źródło: opracowanie własne

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano również badanie *Brown 2002* [6], którego celem było porównanie jakości życia chorych, u których nastąpiło pogorszenie ostrości widzenia wskutek retinopatii cukrzycowej względem tych, u których pogorszenie ostrości widzenia wystąpiło wtórnie do AMD. Na potrzeby niniejszej analizy dane dotyczące użyteczności przedstawiono tylko dla grupy chorych z AMD (N=246). Autorzy badania przedstawili informację, że w wyniku przeprowadzonej analizy nie wykazali różnic pod względem użyteczności pomiędzy ocenianymi grupami chorych.

Poniżej przedstawiono charakterystykę chorych na AMD.

**Tabela 12.**  
**Charakterystyka chorych w badaniu *Brown 2002***

Cecha	Charakterystyka
Liczba uczestników	246
Odsetek mężczyzn, n(%)	83 (33,7)
Rasa biała, n(%)	245 (99,6)
Wiek [lata], średnia (SD)	73,2 (9,8)

Źródło: opracowanie własne



Dane dotyczące użyteczności pochodzące z badania *Brown 2002* oraz przedstawione również w badaniu *Gower 2010* przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 13.**  
**Jakość życia chorych w badaniu *Brown 2002* oraz w badaniu *Gower 2010***

BCVA w oku o lepszej ostrości widzenia*	Użyteczność, średnia (95% CI), (SD)
Ogółem	0,74 (0,71; 0,77), (0,23)
20/20-20/25 (>20/40)	0,84 (0,82; 0,86), (0,21)
20/30-20/40	0,80 (0,75; 0,85), (0,19)
20/50-20/100	0,71 (0,65; 0,77), (0,22)
≤20/200	0,59 (0,53; 0,65), (0,22)

\*dane z *Brown 2002*

Źródło: opracowanie własne

W publikacjach *Hopley 2004* oraz *Fletcher 2008* przedstawiono wzór, na podstawie którego obliczano użyteczności poszczególnych stanów zdrowia.

$$\text{Użyteczność} = (0,374) * (\text{ostrość wzroku}) + 0,514$$

Użyteczności takich działań niepożądanych jak zapalenie wnętrza gałki ocznej, odwarstwienie siatkówki oraz krwotok do ciała szklanego zidentyfikowano w publikacjach *Brown 2007* [4], *Gower 2010* [18] oraz *Sharma 2001* [43].

W publikacji *Brown 2007* wykorzystano dane dotyczące uczestników badań oceniających fotokoagulację, pegaptanib w iniekcji doszkliskowej oraz terapię fotodynamiczną (badania *Macular Photocoagulation Study*, *Pegaptanib for Neovascular Age-Related Macular Degeneration Study* i *Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy Study*). Przedstawiono dane dotyczące użyteczności działań niepożądanych związanych z doszkliskowym podaniem pegaptanibu w leczeniu poddołkowej neowaskularyzacji podsiatkówkowej. Analiza użyteczności w tym badaniu została przeprowadzona metodą TTO.

W badaniu *Gower 2010* odwołano się do metodyki, jaką zastosowano w badaniu *Sharma 2001*. W badaniu tym ocenę kosztów efektywności terapii fotodynamicznej przeprowadzono na podstawie modelu Markowa, w którym uwzględniono dane dotyczące efektywności klinicznej pochodzące z badania *Treatment of Age-Related*



*Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study* oraz dane odnoszące się do użyteczności poszczególnych stanów zdrowia chorych z AMD. Celem badania *Sharma 2001* było określenie opłacalności terapii fotodynamicznej, z kolei w badaniu *Gower 2010* dążono do porównania pegaptanibu i ranibizumabu w postaci iniekcji względem terapii fotodynamicznej z werteporfiną w leczeniu neowaskularyzacji naczyniówki poddołkowej (CNV). Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 14.**

**Użyteczności<sup>2</sup> wybranych działań niepożądanych z badań *Brown 2007*, *Gower 2010* oraz *Sharma 2001***

Badanie	Działanie niepożądane	Użyteczność, średnia (95% CI)
<i>Brown 2007</i>	Zapalenie wnętrza gałki ocznej	0,70 (b/d)
<i>Gower 2010</i>	Zapalenie wnętrza gałki ocznej (związane z iniekcją)	0,520 (b/d)*
<i>Brown 2007</i>	Odwarstwienie siatkówki	0,73 (b/d)
<i>Sharma 2001</i>	Krwotok do ciała szklanego	0,80 (b/d)
<i>Gower 2010</i>	Krwotok do ciała szklanego (związany z iniekcją)	0,695 (b/d)**

\*dana przedstawiona w publikacji *Gower 2010* na podstawie badania *Busbee 2004*;

\*\*dana na podstawie opinii ekspertów;

Źródło: opracowanie własne

## 7. Ocena wyników zdrowotnych

### 7.1. Jakość życia związana z ostrością wzroku

W ramach przeprowadzonego przeglądu badań do oceny jakości życia chorych w rozpatrywanej populacji odnaleziono kilka publikacji zawierających dane użyteczne dla celów niniejszej analizy.

<sup>2</sup> W *Gower 2010* i *Sharma 2001* stosowano określenie „disutilities”



Odnaleziono publikacje wiążące jakość życia z ostrością wzroku (VA - *ang. visual acuity*) oraz z występowaniem komplikacji, mogących pojawić się u chorych z wAMD.

W analizie podstawowej wykorzystano dane z publikacji *Czoski-Murray 2009* [12], w której wskazywano na następującą zależność jakości życia od ostrości wzroku, przedstawioną w poniższej tabeli.

**Tabela 15.**

**Zależność jakości życia od ostrości wzroku przedstawiona w publikacji *Czoski-Murray 2009***

Ostrość wzroku	Jakość życia
20/40 lub lepsza	0,706 (min. 0,606 max. 0,805)
20/40 - 20/80	0,681 (min. 0,623 max. 0,740)
20/80 - 20/400	0,511 (min. 0,449 max. 0,573)
Gorsza niż 20/400	0,314 (min. 0,217 max. 0,410)

Źródło: opracowanie własne na podstawie [12]

Stany zdrowia chorych w używanym modelu określono w nieco innych przedziałach ostrości wzroku, więc konieczne było opracowanie powyższych danych tak aby występowała zgodność. Uzyskaną w wyniku opracowania zależność jakości życia od poszczególnych stanów występujących w modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 16.**

**Zależność jakości życia od ostrości wzroku wykorzystana w modelu w analizie podstawowej**

Ostrość wzroku	Jakość życia
20/25 lub lepsza	0,706
20/30 - 20/50	0,695
20/60 - 20/100	0,607
20/200 - 20/400	0,511
Gorsza niż 20/400	0,314

Źródło: opracowanie własne na podstawie [12]

Dla ostrości wzroku powyżej 20/25 przyjmowano najwyższą wartość jakości życia jaka występowała w publikacji *Czoski-Murray 2009* tj. 0,706 (wg. publikacji dla ostrości wzroku powyżej 20/40). Dla przedziału ostrości wzroku 20/200 – 20/400 przyjęto wartość jakości życia wynoszącą 0,511 (wg publikacji wartość ta jest prawdziwa dla tego przedziału, a nawet dla nieco szerszego przedziału 20/80 – 20/400). Dla ostrości wzroku gorszej niż 20/400 przyjęto wartość jakości życia wynoszącą 0,314, tak jak w *Czoski-Murray 2009*.

Dla przedziałów ostrości wzroku 20/30 – 20/50 oraz 20/60 – 20/100, konieczne było przeliczenie jakości życia w oparciu o jakość życia w przedziałach o nieco innych granicach, podanych w publikacji. Wartości granic przedziałów przeliczono na wartości logMAR (logarytm dziesiętny z wartości ostrości wzroku). Sprawdzone jaka jest różnica między wartościami logMAR granic przedziałów z modelu a wartościami logMAR granic przedziałów występujących w *Czoski-Murray 2009*. Na podstawie różnic oszacowano jaka część przedziału z modelu znajduje się w poszczególnych przedziałach z publikacji *Czoski-Murray 2009* i obliczono średnią ważoną jakości życia dla przedziału z modelu. Przykładowo  $\log_{10}(20/30) = -0,1761$ , a  $\log_{10}(20/50) = -0,3979$ . W *Czoski-Murray 2009* znajdowały się dwa przedziały z granicą ostrości wzroku 20/40, dla której wartość  $\log_{10}(20/40) = -0,3010$ . Różnica między  $\log_{10}(20/40)$  a  $\log_{10}(20/30)$  wynosi 0,1249. Różnica między  $\log_{10}(20/40)$  a  $\log_{10}(20/50)$  wynosi 0,0969. Przyjęto, że poszukiwanej jakości życia w przedziale ustalonym w modelu 20/30 – 20/50 odpowiada średnia ważona jakości życia dla ostrości widzenia powyżej 20/40 (jakość życia wynosi tu 0,706) z wagą  $0,1249/(0,1249 + 0,0969)$  i jakości życia z przedziału 20/40 – 20/80 (0,681) z wagą  $0,0969/(0,1249 + 0,0969)$ . Podobne obliczenia wykonano także dla przedziału z modelu 20/60 – 20/100, w oparciu od jakości życia dla stanów z ostrością wzroku powyżej i poniżej 20/80.

Wykorzystanie danych przedstawionych w publikacji *Czoski-Murray 2009*, nie było przypadkowe. Jakości życia przedstawione w tej publikacji miały niższe wartości niż w innych publikacjach. Wykorzystanie ich w analizie podstawowej było więc konserwatywne. Oczywiście prognozowane efekty zdrowotne terapii są takie same





dla obu porównywanych terapii, bez względu na wykorzystane wartości jakości życia, więc argumentacja o zasadności wykonywania analizy minimalizacji kosztów jest cały czas właściwa. Bezwzględna prognoza wielkości efektów zdrowotnych zależy od wykorzystanych w analizie wartości jakości życia, ale jest ona dla obu porównywanych terapii zawsze taka sama, w granicach istotności statystycznej.

W analizie wrażliwości badano wpływ jaki na wyniki miałyby przyjęcie w analizie innych wartości jakości życia. Analizowano wartości jakości życia przedstawione we wszystkich publikacjach wskazanych w rozdziale 6. Na tej podstawie zdecydowano, że za górny przedział testowanych wartości jakości życia należy obrać górną granicę 95% przedziału ufności dla jakości życia uzyskanych metodą loterii z publikacji *Brown 2000*. Za minimalne wartości jakości życia wzięto dolną granicę 95% przedziału ufności dla wartości z badania *Czoski-Murray 2009*.

Podsumowanie wartości jakości życia wykorzystanych w analizie wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 17.**

**Zakres jakości życia testowany w analizie wrażliwości (minimalne i maksymalne wartości)**

Stan zdrowia (ostrość wzroku)	Wariant minimalny		Wariant maksymalny	
	Wartość	Źródło	Wartość	Źródło
20/25+ VA	0,606	<i>Czoski-Murray 2009</i>	1,000	<i>Brown 2000 (L)</i>
20/30 - 20/50 VA	0,617	<i>Czoski-Murray 2009</i>	0,930	<i>Brown 2000 (L)</i>
20/60 - 20/100 VA	0,470	<i>Czoski-Murray 2009</i>	0,860	<i>Brown 2000 (L)</i>
20/200 - 20/400 VA	0,449	<i>Czoski-Murray 2009</i>	0,850	<i>Brown 2000 (L)</i>
Poniżej 20/400	0,217	<i>Czoski-Murray 2009</i>	0,740	<i>Brown 2000 (L)</i>

L – wynik uzyskany metodą loterii

Źródło: opracowanie własne



## 7.2. Jakość życia związana z występującymi komplikacjami

W kilku odnalezionych w ramach przeglądu publikacjach wskazywano na możliwość obniżenia jakości życia (w stosunku do jakości życia wynikającej tylko z ostrości wzroku), w przypadku wystąpienia komplikacji takich jak krwotok do ciała szklanego (ang. *Vitreous Hemorrhage*), zapalenie wnętrza gałki ocznej (ang. *Endophthalmitis*), odwarstwienie siatkówki (ang. *Retinal Detachment*).

W badaniach *VIEW 1* i *VIEW 2* oceniano punkty końcowe określające częstość występowania tych komplikacji – stąd przedstawiono również badania, w których oceniano obniżenie jakości życia, mogące się wiązać z ich wystąpieniem.

Jednakże występowanie tych komplikacji stwierdzono tylko w przypadku chorych leczonych ranibizumabem, a odsetek wystąpień dla żadnej z tych komplikacji nie przekroczył 0,5%. Jednocześnie w *Analizie klinicznej* stwierdzono brak istotnej statystycznie różnicy między przedstawioną częstością występowania wskazanych komplikacji w przypadku terapii ranibizumabem, a częstością występowania komplikacji dla terapii afliberceptem – dla której niej nie wystąpiły żadne komplikacje. Na podstawie wyników *Analizy klinicznej* można uznać, że w przypadku obu porównywanych terapii komplikacje praktycznie nie występują, w związku z czym nie należy uwzględniać obniżania jakości życia związanej z ich wystąpieniem.

Należy zwrócić uwagę na fakt, że uznanie, że komplikacje formalnie stwierdzone w przypadku terapii ranibizumabem są pomijalne - jest podejściem konserwatywnym.

Odnalezione informacje o obniżaniu jakości życia w przypadku wystąpienia komplikacji przedstawiono przede wszystkim w celu zachowania rzetelności i pokazania pełnego obrazu jakości życia w rozpatrywanym problemie zdrowotnym.

## 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:

- **populacja:** chorzy na zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (w szczególności postać wysiękowa);
- **interwencja:** aflibercept;
- **komparator:** ranibizumab
- **metodyka:** analizy ekonomiczne np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

#### Kryteria wykluczenia badań:

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

## 8.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych dotyczących omawianego problemu zdrowotnego przeszukano bazy informacji medycznej: Embase i Medline (poprzez wyszukiwarkę Ovid) oraz Cochrane Library. Zastosowano strategię wyszukiwania, które zaprezentowano w załączniku (Rozdział 21.1).

Dodatkowo w analizie przeszukano bazy:

- *Cost-Effectiveness Registry (CEAR)* [11],
- *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)* [8],
- *Google*.

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 komparatorów.

## 8.3. Selekcja badań

Publikacje odnalezione w głównych bazach medycznych: Medline, Embase i Cochrane Library oraz bazach dodatkowych: CEAR oraz CRD zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (AP, DŁ). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (AK) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w Rozdziale 8.2.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie, przedstawionym w załączniku (Rozdział 21.4).

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

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, Cochrane Library) odnaleziono 70 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Ponadto przeszukano bazy:

- *Cost-Effectiveness Analysis Registry*, w której odnaleziono 11 publikacji;
- *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*, w której odnaleziono 65 publikacji,
- *Google*, w której odnaleziono 2 publikacje.

W wyniku przeprowadzonej selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono ostatecznie pięć publikacji: *Erhorn 2012* [13], *Stewart 2013* [45], *Thomas 2013* [46], *Vitti 2013* [48], *IQWiG 2013* [24]

## 8.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

W wyniku wykonanego przeglądu innych analiz ekonomicznych odnaleziono pięć publikacji.

*Erhorn 2012* stanowi podsumowanie dostępnych danych o skuteczności i bezpieczeństwie afliberceptu oraz ranibizumabu, uzyskanych na podstawie badań *VIEW 1* i *VIEW 2*. Analiza skupia się na ocenie kosztów jakie będą wiązały się z terapią chorych na wAMD w Wielkiej Brytanii. Sumę kosztów policzono w dwuletnim horyzoncie.

Również dwie publikacje (*Stewart 2013*, *Thomas 2013*) przedstawiają koszty jakie wiązałyby się z terapią ranibizumabem bądź afliberceptem, przy założeniu liczby



iniekcji takiej jak w badaniach *VIEW 1* i *VIEW 2*, z tą różnicą, że w warunkach amerykańskich i w horyzoncie jednorocznym.

W publikacji *Vitti 2013* oceniono koszty efektywności afliberceptu w porównaniu z ranibizumabem w leczeniu wAMD w horyzoncie dwuletnim (dostępny tylko abstrakt publikacji).

W publikacji *IQWiG 2013* przedstawiono koszt fiołki afliberceptu i ranibizumabu z uwzględnieniem rabatów oraz średnie roczne całkowite koszty terapii oparte o częściowo przedstawione założenia.

Zgodnie z Wytycznymi AOTM, wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (Rozdział 0).

## 9. Technika analityczna

Stwierdzono, że brak jest różnicy [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] wartości CUR dla każdej interwencji.



## 10. 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. Wszelkie koszty ponoszone są przez płatnika publicznego (pacjent nie ponosi żadnych kosztów) co sprawia, że uzasadnione jest traktowanie przedstawionych w analizie kosztów i wyników za prawdziwe zarówno w perspektywie płatnika publicznego, jak i w perspektywie poszerzonej.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wymienione koszty stanowią **całkowite koszty związane ze stosowaniem ocenianych technologii medycznych.**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 10.1. Finansowanie afliberceptu i komparatorów

Finansowanie terapii afliberceptem [REDACTED]

Obecnie terapia chorych z wysiękową postacią zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem może być finansowana przez płatnika w ramach dwóch grup JGP. Są to grupy JGP B01 i JGP B02. Ryczałt za grupę JGP pokrywa wszystkie koszty ponoszone przez płatnika publicznego (bez względu na kategorię kosztu).

**Grupa JGP B01** zgodnie ze swoją nazwą pozwala na finansowanie „leczenia wysiękowej postaci AMD werteporfiną przy zastosowaniu terapii fotodynamicznej” – czyli finansowanie komparatora, dla którego wykonanie porównania z afliberceptem nie jest możliwe z uwagi na brak badań umożliwiających wykonanie pośredniego lub bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa.

Należy jednak zauważyć, że zgodnie danymi opisanymi szerzej w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia* [42] udział tej terapii w leczeniu rozpatrywanej populacji sukcesywnie maleje od 2009 roku. W 2011 około 5,5% zabiegów wykonanych w rozpatrywanej populacji stanowiły zabiegi terapii fotodynamicznej, w 2012 było to około 2,3%. [REDACTED]

**Grupa JGP B02**, zgodnie ze swoją nazwą pozwala na finansowanie „leczenia wysiękowej postaci AMD z zastosowaniem iniekcji doszklistkowych przeciwciała





monoklonalnego anty-VEGF”, czyli pozwala na terapię ranibizumabem z wykorzystaniem preparatu Lucentis®.

Zgodnie z Zarządzeniem Nr 34/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 grudnia 2012 r. (załącznik nr 1) [51] wartość punktowa tej grupy to 57 pkt, co przy koszcie punktu wynoszącym 52 PLN oznacza, że jej wartość wynosi 2 964 PLN.

Zgodnie z Zarządzeniem Nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r. (załącznik nr 12) [50], przedstawiona wcześniej wartość grupy powinna pozwolić na pokrycie kosztów zabiegu, w tym **kosztu wykorzystanego leku, kosztu jego podania** (czyli kosztu bloku operacyjnego) oraz

- **badan przy kwalifikacji do udzielania świadczenia:**

- 1) badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku na tablicach Snellena lub ETDRS;
- 2) OCT (optyczna koherentna tomografia);
- 3) fotografia dna oka;
- 4) angiografia fluoresceinowa (w przypadkach trudnych z diagnostycznego punktu widzenia – angiografia indocyjaninowa).

- **badan przeprowadzanych przy kolejnym udzielaniu świadczenia oraz w trakcie monitorowania leczenia:**

- 1) badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku na tablicach Snellena lub ETDRS;
- 2) OCT (optyczna koherentna tomografia);
- 3) opcjonalnie - fotografia dna oka;
- 4) opcjonalnie - angiografia fluoresceinowa (w przypadkach trudnych z diagnostycznego punktu widzenia – angiografia indocyjaninowa).

Obowiązkowe jest wykonanie angiografii fluoresceinowej raz na 12 miesięcy (w przypadkach trudnych z diagnostycznego punktu widzenia – wykonanie angiografii indocyjaninowej).



## 10.2. Koszt wykorzystywanych substancji czynnych

### 10.2.1. Aflibercept - Eylea®

W Polsce produkt Eylea® dostępny jest w postaci roztworu do wstrzykiwań w fiolce. Każda fiołka ma ekstrahowalną pojemność 100 µl, która odpowiada 4 mg afliberceptu. Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Eylea®* [9] taka objętość jest wystarczająca do podania pojedynczej dawki o objętości 50 µl, zawierającej 2 mg afliberceptu.

### 10.2.2. Ranibizumab - Lucentis®

W Polsce iniekcje doszklistkowe ranibizumabu wykonywane są z użyciem preparatu Lucentis®, dostępnego w fiolkach o objętości 0,23 ml i zawartości ranibizumabu 2,3 mg (stężenie 10 mg/ml). Zalecane dawkowanie w trakcie jednej iniekcji to 0,5 mg czyli 0,05 ml.

Finansowanie terapii ranibizumabem odbywa się w ramach jednorodnych grup pacjentów. Z tego powodu szpitale mogą zaopatrywać się w ten lek we własnym zakresie w ramach organizowanych przez siebie przetargów, gdyż w przypadku tego leku marża hurtowa nie jest regulowana *Ustawą o refundacji* [47].



[Redacted text block]

[Redacted text block]

	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

### 10.3. Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii

Tak jak wspomniano w rozdziale 10.1 u chorych na wAMD diagnostyka i monitorowanie opierają się przede wszystkim na:

- 1) badaniach okulistycznych z oceną ostrości wzroku na tablicach Snellena lub ETDRS;
- 2) badaniach OCT (optyczna koherentna tomografia);
- 3) fotografii dna oka;
- 4) angiografii fluoresceinowej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]



W przypadku gdy wskazane badania mają charakter monitorowania już po zakończeniu terapii ich koszt jest kosztem dodatkowym ponoszonym przez płatnika publicznego, nieuwzględnionym w ramach ryczałtu za grupę JGP bądź diagnostykę w programie lekowym, który należy doliczyć do całkowitego kosztu terapii.

W celu oceny kosztu związanego z każdym wyżej wskazanym badaniem diagnostycznym posłużono się odpowiednim *Zarządzeniem Prezesa NFZ*.

W ramach *Ambulatoryjnej opieki specjalistycznej* zgodnie z *Zarządzeniem Nr 71/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 listopada 2012 r.* (załącznik nr 7) [49] możliwe jest wykonanie badania dna oka, które znajduje się w grupie *W1*, co pozwala na wykonanie go w ramach świadczenia *W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu*, którego wartość punktowa wynosi 3,5 pkt. Przyjęto, że koszt związany z taką wyceną punktową będzie kosztem wykonanej fotografii dna oka. W ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej możliwe jest wykonanie badania OCT – które znajduje się w grupie *W3*, co pozwala na wykonanie go w ramach świadczenia *W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu*, którego wartość punktowa wynosi 13 pkt. Angiografia fluoresceinowa znajduje się w grupie *W12*, co pozwala na wykonanie jej w ramach świadczenia *W18 Świadczenie specjalistyczne 8-go typu*, którego wartość punktowa wynosi 22 pkt. Badania okulistyczne z oceną ostrości wzroku na tablicach Snellena lub ETDRS można wykonać w ramach wizyty u okulisty. W analizie założono jednak, że wykonanie wskazanych badań wiąże się z wizytą u okulisty, więc kosztu tego badania nie doliczano.

Przy przeliczaniu wartości punktowej na koszt wyrażony w PLN, zastosowano przelicznik w którym 1 pkt ma wartość 8,65 PLN (koszt punktu obliczono jako średnią z kosztów punktu dla „Świadczenia w zakresie okulistyki” dla umów 32 zakontraktowanych świadczeniodawców, po 2 z każdego województwa [23]).

Tak uzyskane szacunki kosztów poszczególnych badań wykorzystano w analizie podstawowej.



W analizie wrażliwości warianty minimalne i maksymalne kosztów oparto o dane opublikowane w Internecie [7] dotyczące możliwości wykonania owych badań poza lecznictwem publicznym – przyjęto, że koszt tych badań wykonywanych w lecznictwie prywatnym i publicznym mógłby być zbliżony.

Szacunki kosztów badań wykonywanych u chorych na wAMD przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 19.**  
**Szacunkowy koszt wykonywanych badań diagnostycznych**

Badanie	Koszt	Wartość minimalna	Wartość maksymalna
Wizyta u okulisty	0,00 PLN	0,00 PLN	60,00 PLN
OCT	112,45 PLN	70,00 PLN	200,00 PLN
Fotografia dna oka	30,28 PLN	30,28 PLN	80,00 PLN
Angiografia fluoresceinowa	190,30 PLN	150,00 PLN	270,00 PLN

Źródło: opracowanie własne

Należy jednak podkreślić, że część z wymienionych badań wykonywana jest opcjonalnie. [REDACTED]

[REDACTED]

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



Eylea® (aflibercept) w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem – analiza ekonomiczna

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W przypadku terapii ranibizumabem, Zarządzenie Nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r. mówi o opcjonalnym wykonywaniu zarówno fotografii dna oka jak i angiografii fluoresceinowej. OCT i badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku wykonać należy zawsze. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

4 [REDACTED]



#### 10.4. Koszty diagnostyki i monitorowania po uzyskaniu maksymalnej ostrości wzroku

W przypadku terapii afliberceptem nie odnaleziono informacji mówiących o konieczności kontynuowania monitorowania stanu zdrowia chorych po uzyskaniu maksymalnej ostrości wzroku i jej stabilizacji tj. po zaprzestaniu iniekcji (po zakończeniu terapii).

W przypadku terapii ranibizumabem informację o konieczności monitorowania chorych po zakończeniu terapii odnaleziono zarówno w *Wytycznych* [3] jak i w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Lucentis®* [10]. W *Wytycznych* „Po uzyskaniu stabilizacji zaleca się regularne badania kontrolne (nie rzadziej niż co 3 miesiące), które obejmują: BCVA, oftalmoskopię pośrednią, OCT, opcjonalnie FA”. W *Charakterystyce Produktu Leczniczego Lucentis®* zaleca się comiesięczne kontrolne badania wzroku po uzyskaniu maksymalnej ostrości wzroku.

Tabela 22.








[Redacted text block]

### 10.6. Podsumowanie kosztów

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



## 11. Modelowanie

### 11.1. Założenia ogólne

Ocenę opłacalności stosowania afliberceptu we wskazanej populacji wykonano w porównaniu do terapii ranibizumabem. Jedynie dla tego komparatora, spośród zdefiniowanych w *Analizie klinicznej* odnaleziono badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo w porównaniu z afliberceptem. Wykonanie porównania pośredniego lub bezpośredniego dla terapii fotodynamicznej z użyciem werteporfiny nie było możliwe (z uwagi na brak badań klinicznych), nie jest to jednak znaczące ograniczenie analizy, gdyż ta terapia stosowana jest coraz rzadziej a jej udział w ogólnej liczbie zabiegów wykonywanych w leczeniu chorych na wAMD wynosi obecnie kilka procent.

Do oceny opłacalności rozważanego porównania wykorzystano model dostarczony przez Bayer Polska Sp. z o.o., [REDACTED]

[REDACTED] Model został wykonany w programie MS Excel 2007, w ramach niniejszej analizy model został dostosowany do warunków polskiej praktyki klinicznej [REDACTED]

[REDACTED] Model wzbogacono o funkcje pozwalające na wykonanie wszystkich analiz wynikających z minimalnych wymagań stawianych analizom HTA zgodnie z *Rozporządzeniem z 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań* [39].

Model, którym posłużono się do oceny opłacalności stosowania afliberceptu względem ranibizumabu to model Markowa, w którym wykorzystano dane z badań *VIEW 1* i *VIEW 2*. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





[Redacted text block]

[Redacted text block]

	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Zródło: opracowanie własne

[Redacted text block]

W analizie podstawowej, zgodnie z *Wytycznymi AOTM* przyjęto dyskontowanie na poziomie 3,5% dla efektów zdrowotnych oraz 5% dla kosztów.

## 11.2. Modelowanie terapii ranibizumabem

Najważniejszym elementem modelowania terapii ranibizumabem, z perspektywy modelowania kosztów było ustalenie częstości wykonywanych iniekcji w pierwszym i



drugim roku. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Źródło: opracowanie własne

Należy zwrócić uwagę na fakt, że w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Lucentis®* zawarto informację następującej treści: „Następnie (autor: *po uzyskaniu maksymalnej ostrości wzroku*) pacjenci powinni co miesiąc zgłaszać się na kontrolne badania ostrości wzroku”. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 11.3. Modelowanie terapii afliberceptem

W przypadku terapii afliberceptem podobnie jak w przypadku wcześniej opisanej terapii ranibizumabem [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Źródło: opracowanie własne

Sposób określenia liczby iniekcji afliberceptu w wariacie minimalnym i maksymalnym przedstawiono w rozdziale 14.

W *Charakterystyce Produktu Leczniczego Eylea®* stwierdzono, że w pierwszym roku „nie ma wymogu monitorowania pomiędzy wstrzyknięciami”. Dopiero po pierwszych 12 miesiącach terapii, kiedy istnieje możliwość wydłużenia odstępu czasowego pomiędzy kolejnymi iniekcjami, „harmonogram monitorowania powinien być określony przez wykwalifikowanego lekarza i może być częstszy niż harmonogram wstrzyknięć”. [REDACTED]

[REDACTED]



---

## 12. 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 również analiza wrażliwości.

W celu dokonania walidacji zewnętrznej podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, dotyczących omawianego problemu zdrowotnego. Wyniki tych analiz opisano w Rozdziale 20. poświęconym dyskusji.



## 13. Przedstawienie wyników

### 13.1. Analiza minimalizacji kosztów

W ramach analizy ekonomicznej, w celu oceny opłacalności stosowania afliberceptu względem ranibizumabu wykonano analizę minimalizacji kosztów – z uwagi na wykazany w badaniach brak różnic w skuteczności i bezpieczeństwie [REDACTED]

W przypadku obu terapii spodziewanym efektem jest uzyskanie przez chorego nieco ponad 4,1 QALY liczone od rozpoczęcia terapii do zgonu, z przyczyn niezależnych od terapii (związanych z podeszłym wiekiem chorych).

W przypadku terapii afliberceptem, wynikiem modelowania jest efekt terapeutyczny o wartości 4,140 QALY, w przypadku terapii ranibizumabem przeprowadzone modelowanie wskazuje na to, że oczekiwane jest uzyskanie efektu terapeutycznego w postaci 4,144 QALY. Jak wykazano w *Analizie klinicznej* nie ma istotnych statystycznie różnic między efektami terapeutycznymi porównywanych terapii, więc wyniki te należy traktować jako porównywalne. W związku z tym podstawą analizy było porównanie całkowitych kosztów, które zostaną poniesione w następstwie zastosowanych terapii (analiza minimalizacji kosztów).

Porównanie kosztów, stanowiące wynik analizy minimalizacji kosztów, przedstawiono w poniższej tabeli. Przedstawione wyniki dotyczą zarówno perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej (są równe w obu perspektywach).



Tabela 28.

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

Źródło: opracowanie własne

### 13.2. Dodatkowe wyniki analizy minimalizacji kosztów

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

<sup>5</sup> Perspektywy wspólnej obejmującej dodatkowo perspektywę szpitala (świadczeniodawcy)

Tabela 30.

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

Źródło: opracowanie własne

### 13.3. Analiza kosztów-konsekwencji

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki modelowania w postaci zestawienia kosztów i konsekwencji.

Należy przypomnieć, że całkowity koszt obejmuje wszystkie koszty poniesione przez płatnika publicznego (równy z poniesionymi w perspektywie poszerzonej), poniesione w następstwie zastosowanej terapii, czyli zarówno kosztów samej terapii jak i ewentualnego dalszego monitorowania stanu zdrowia chorego – które, zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Lucentis®* [10] i wytycznymi stosowania tego preparatu w AMD [3], należy kontynuować nawet po zakończeniu terapii ranibizumabem.

Za konsekwencje przyjęto efekt zdrowotny w postaci łącznej liczby lat życia od momentu rozpoczęcia terapii do zgonu (niezwiązanego z zastosowaną terapią, a związanego najczęściej z podeszłym wiekiem leczonych chorych), skorygowanych o jakość życia chorego w tym okresie. Otrzymane wyniki zdyskontowano i przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31.

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

\*różnica między porównywanymi technologiami nie jest istotna statystycznie

Źródło: opracowanie własne



### 13.4. Analiza kosztów-użyteczności

W celu wykonania dodatkowej analizy opłacalności, mającej na celu pokazanie pełniejszego obrazu wyników uzyskanych w drodze modelowania, posłużono się analizą kosztów-użyteczności.

Efektem przeprowadzonej analizy był współczynnik CUR, będący ilorazem całkowitych kosztów poniesionych w związku z zastosowaniem u chorych danej terapii, a efektem zdrowotnym w postaci liczby lat życia chorego (liczonej od momentu rozpoczęcia terapii dożywno) skorygowanej o jakość życia w tym okresie, generowanym przez interwencję ocenianą lub komparator. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32.

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

### 13.5. Podsumowanie wyników przeprowadzonych analiz

Wyniki przeprowadzonych analiz jednoznacznie wskazują na to, że u chorych na wAMD terapia afliberceptem jest bardziej opłacalna niż terapia ranibizumabem.

Wskazują na to wyniki przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów, które pokazują, że całkowite koszty ponoszone w następstwie rozpoczętej terapii u chorych na wAMD są niższe w przypadku terapii afliberceptem.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ostatecznie wnioskować można, że przy porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie, niższa suma kosztów będących następstwem zastosowanej terapii afliberceptem powinna być jednym ze znaczących argumentów, przemawiającym za rozpoczęciem finansowania zabiegów iniekcji doszkliskowej afliberceptu [REDACTED]

## 14. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością, a mogą mieć duży wpływ na końcowe wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która badała wpływ przyjęcia przez te parametry wartości skrajnych na wyniki końcowe – określając przedział ich wartości.

Analizie wrażliwości poddano wartości kosztów i efektów zdrowotnych oraz współczynnika CUR dla terapii afliberceptem i ranibizumabem.

Wyniki analizy wrażliwości, podobnie jak inne rezultaty uzyskane w wyniku niniejszej analizy są właściwe zarówno dla perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej – wyniki analizy wrażliwości są takie same bez względu na perspektywę, w której się ją wykonuje.

Wykorzystane w modelu parametry oraz uzasadnienie zakresu ich zmienności przedstawiono poniżej.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTM* analizie wrażliwości poddano obraną wysokość dyskontowania dla kosztów i efektów zdrowotnych. W analizie wrażliwości, w pierwszym wariantcie rozpatrzono stopę dyskontowania po 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych; w drugim - stopę dyskontowania po 0% dla obu wielkości; w trzecim - przyjęto stopę dyskonta 0% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów.

W analizie podstawowej, oceniano efekty zdrowotne, jakie porównywane terapie przyniosły chorym z populacji poddanej leczeniu w badaniach *VIEW 1* i *VIEW 2*. Stąd



w analizie podstawowej obliczenia przeprowadzono dla chorych mających średnio 76 lat (tak jak w badaniach *VIEW 1* i *VIEW 2*). Tymczasem jak pokazuje publikacja *Mackiewicz 2010* [27] w Polsce średni wiek chorego leczonego na AMD może być nieco niższy i wynosić średnio 70 lat. Sprawdzono jaki wpływ na wyniki miałyby leczenie chorych w tym wieku.

Sprawdzono jaki wpływ na wyniki ma płeć leczonych chorych. W badaniach *VIEW 1* i *VIEW 2* nie stwierdzono aby występowały różnice w osiągniętych efektach terapeutycznych w zależności od płci chorego – różnica może brać się jedynie z faktu naturalnej różnicy w długości życia chorych zależnej od ich płci – w przypadku kobiet o dłuższej oczekiwanej długości życia spodziewane jest uzyskanie większej wartości QALY mimo występowania takiej samej jakości życia bezpośrednio po zakończeniu terapii. W analizie podstawowej przyjęto, że kobiety stanowią 62,86% chorych, gdyż taki był udział zabiegów z grupy JGP B02 i JGP B01 wykonywanych u kobiet w 2012 roku (najnowsze dostępne dane ze Statystyki JGP [32]). W wariancie minimalnym przyjęto, że kobiety mogą stanowić 49,66%, a w wariancie maksymalnym, że kobiety będą stanowiły 63,82% chorych – jest to odpowiednio najniższy i najwyższy odsetek kobiet jaki wystąpił w grupach chorych (leczonych porównywanymi terapiami), biorących udział w badaniach *VIEW 1* i *VIEW 2*.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analizie wrażliwości poddano liczbę iniekcji afliberceptu i ranibizumabu. W przypadku iniekcji obu substancji czynnych, w analizie podstawowej przyjęto, że liczba iniekcji będzie taka jak w badaniach *VIEW 1* i *VIEW 2*. W przypadku iniekcji ranibizumabu minimalną liczbę iniekcji w pierwszym i drugim roku określono w oparciu o wyniki badania *PIER* [37], o którym wspomniano w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Lucentis®*. Badanie to przeprowadzono w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa ranibizumab podawanego co miesiąc przez pierwsze trzy miesiące, a następnie co





wykonywane zawsze (1 raz przed każdą iniekcją), w wariancie minimalnym nigdy (0 razy przed każdą iniekcją), a w analizie podstawowej przyjmowano częstość pośrednią (0,5 razy przed każdą iniekcją).

Założono, że po zakończeniu terapii ranibizumabem chorzy będą poddawani obligatoryjnemu comiesięcznemu monitorowaniu (dwanaście razy w roku), gdyż w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Lucentis®* znaleziono zalecenie comiesięcznych badań wzroku, a w wytycznych mówi się wprost o konieczności wykonywania wszystkich badań monitorujących również po zakończeniu leczenia. W *Wytycznych leczenia wysiękowej postaci AMD lekiem Lucentis®* zaleca się pełną diagnostykę (nie tylko zwykłe badanie tablicowe), nie rzadziej niż raz na trzy miesiące, czyli nie rzadziej niż cztery razy w roku – wartość tę wykorzystano przy określeniu minimalnej liczby badań monitorujących w ciągu roku. Jedynie w przypadku angiografii fluoresceinowej założono, że częstość może być niższa (gdyż zgodnie z *Wytycznymi* nie jest to badanie obligatoryjne).

Badano jaki wpływ na wyniki ma stan chorych rozpoczynających leczenie. W analizie podstawowej przyjęto, że tak jak w badaniu *VIEW 1* i *VIEW 2* (dane jednostkowe) 24% chorych rozpoczynających leczenie będzie miało ostrość wzroku z przedziału 20/30 - 20/50; 45% z przedziału 20/60 – 20/100; 31% z przedziału 20/200 – 20/400. Dla każdego z tych stanów sprawdzono jak wyglądałyby wyniki, gdyby 100% chorych rozpoczynało leczenie w tym stanie – wariant maksymalny (udział chorych w pozostałych stanach byłby zerowy) i jak wyglądałyby wyniki gdyby 0% chorych rozpoczynało terapię w tym stanie (a udział chorych w pozostałych stanach zwiększył się proporcjonalnie tak, aby suma udziałów wynosiła 100%).

Sprawdzono jak zmieniłyby się wyniki analizy, gdyby przyjęto inne wartości jakości życia dla poszczególnych stanów zdrowia – ostrości wzroku. Wartości użyte w analizie podstawowej pochodziły z publikacji *Czoski-Murray 2009* (w ramach niniejszej analizy opracowano dane z tej publikacji przedstawione w nieco innych przedziałach ostrości wzroku, tak aby pokrywały się z przedziałami użytymi w modelu). Przyjęcie tych wartości w analizie podstawowej było podejściem konserwatywnym, gdyż w porównaniu z innymi publikacjami odnalezionymi w ramach





przeprowadzonego przeglądu wartości te były najniższe, co sprawia że uzyskany w analizie efekt zdrowotny na pewno nie jest przeszacowany. W celu ustalenia minimalnego zakresu wartości jakości życia posłużono się dolnymi wartościami z 95% przedziału ufności przedstawionego w publikacji *Czoski-Murray 2009*. Wartości jakości życia w wariacie maksymalnym określono na podstawie publikacji *Brown 2000*, dla górnej wartości 95% CI jakości życia uzyskanej metodą loterii – wykorzystano wartości z tej publikacji, gdyż pokazywała ona najwyższe wartości jakości życia w wariacie prawdopodobnym. Wartości podstawowe przedstawione we wszystkich pozostałych badaniach włączonych do analizy mieściły się w tak obranym zakresie.

Sprawdzono także, jaka jest różnica w wynikach w przypadku obrania dwuletniego horyzontu czasowego, czyli takiego jak długość horyzontu czasowego badań na podstawie, których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych terapii, a jaka w przypadku dożywotniego horyzontu czasowego, przyjętego w analizie podstawowej.

Sprawdzono również, jak na wyniki wpłynęłoby jednoczesne obranie wszystkich maksymalnych lub minimalnych wartości życia dla parametrów: z grupy jakość życia (wartości wszystkich stanów ostrości wzroku jednocześnie przyjmujące wartość minimalną lub maksymalną); liczba iniekcji afliberceptu; liczba iniekcji ranibizumabu.

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w kolejnych rozdziałach, z podziałem na porównywane technologie.

Wartości kosztów wyrażono w PLN, efekt zdrowotny w postaci QALY – obie wartości liczono od momentu rozpoczęcia terapii do zgonu chorego – na podstawie stosunku tych wielkości obliczono współczynnik CUR wyrażony w PLN/QALY.



## 14.1. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

### 14.1.1. Dla terapii afliberceptem

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości, dla terapii afliberceptem w rozpatrywanej populacji. Kolorami zaznaczono przypadki, w których przyjęcie wartości skrajnych rozpatrywanych parametrów zmieni wynik (koszt, QALY lub współczynnik CUR) o co najmniej 10%. Kolorem czerwonym zaznaczono zmiany niekorzystne (spadek QALY, wzrost kosztów, wzrost CUR), a zielonym zmiany korzystne (wzrost QALY, spadek kosztów, spadek CUR).

Tabela 33.

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



Eylea® (afibercept) w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia płamki związanego z wiekiem – analiza ekonomiczna

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



Eylea® (aflibercept) w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem – analiza ekonomiczna



Eylea® (aflibercept) w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem – analiza ekonomiczna

Jakość życia w zależności od ostrości wzroku										
Horyzont czasowy										



Eylea® (aflibercept) w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem – analiza ekonomiczna

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



### 14.1.2. Dla terapii ranibizumabem

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości, dla terapii ranibizumabem w rozpatrywanej populacji. Kolorami zaznaczono przypadki, w których przyjęcie wartości skrajnych rozpatrywanych parametrów zmieni wynik (koszt, QALY lub współczynnik CUR) o co najmniej 10%. Kolorem czerwonym zaznaczono zmiany niekorzystne (spadek QALY, wzrost kosztów, wzrost CUR), a zielonym zmiany korzystne (wzrost QALY, spadek kosztów, spadek CUR).

Tabela 34.

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



Eylea® (aflibercept) w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem – analiza ekonomiczna

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





Eylea® (aflibercept) w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem – analiza ekonomiczna

Liczba badań przed każdą iniekcją Ranibizumab										
Liczba badań po zakończeniu leczenia Ranibizumab (III+ rok)										
Początkowy odsetek chorych										



Eylea® (aflibercept) w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem – analiza ekonomiczna

Jakość życia w zależności od ostrości wzroku										
Horyzont czasowy										



Eylea® (afibercept) w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem – analiza ekonomiczna

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

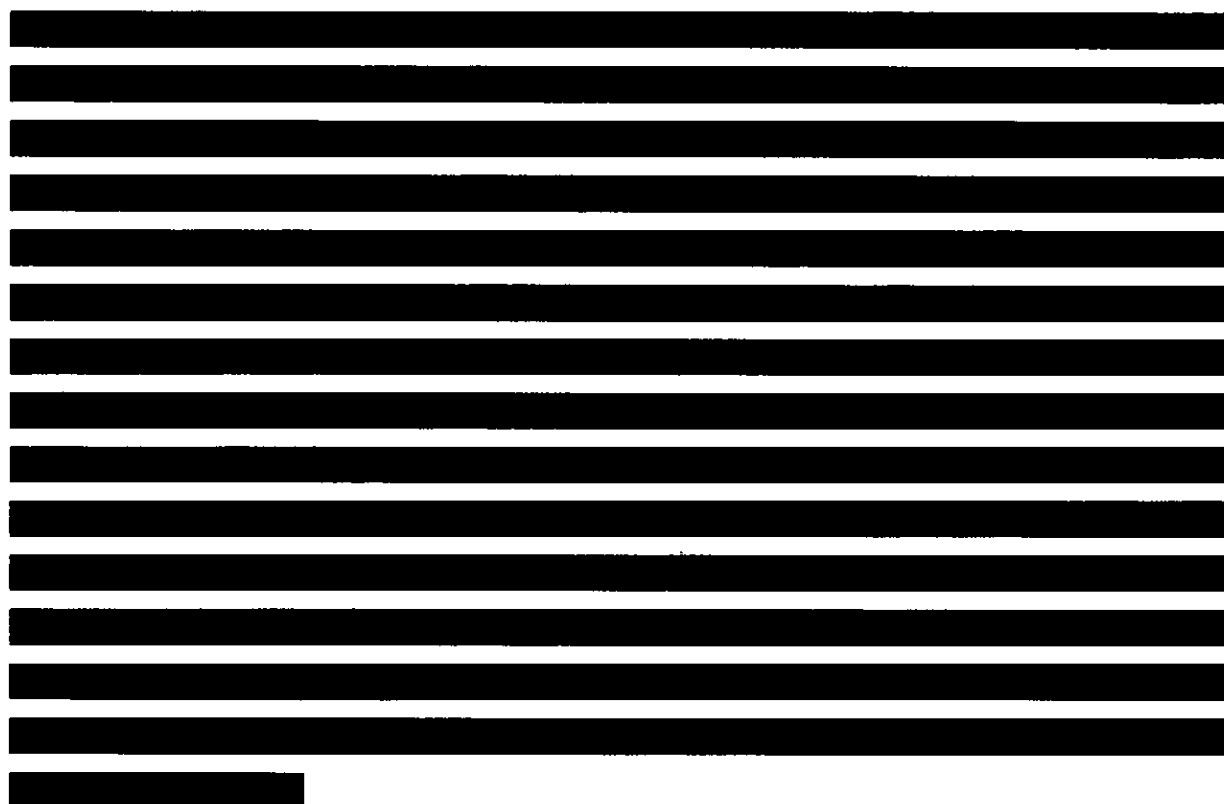


## 14.2. Podsumowanie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości

W wyniku przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości zaobserwowano, że zgodnie z oczekiwaniami zarówno dla terapii afliberceptem jak i dla terapii ranibizumabem, duży wpływ na koszty ma liczba wykonywanych iniekcji, a na efekty zdrowotne - przyjęta w modelu jakość życia, zależna od ostrości wzroku. Bardzo duży wpływ na wyniki ma obrona długość horyzontu czasowego.

Ponadto znaczący wpływ na wyniki mogą mieć także przyjęte parametry dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych, średni wiek chorych rozpoczynających terapię, początkowy stan ostrości wzroku chorych (udział poszczególnych stanów ostrości wzroku u chorych rozpoczynających terapię).

Szczegółnej uwagi wymaga wpływ długości horyzontu czasowego na wyniki. ■





W ramach analizy wrażliwości sprawdzono jak wyglądałyby wyniki, gdyby wartości opisujące jakość życia we wszystkich stanach zdrowia (zależnych od ostrości wzroku) jednocześnie przyjęły wartość minimalną i maksymalną. W przypadku przyjęcia wartości minimalnych dla obu terapii, efekty zdrowotne zmniejszyłyby się o ok. 17%, co przełożyłoby się na wzrost CUR o ok. 20% (koszty pozostałyby takie same, jak w analizie podstawowej). W przypadku przyjęcia wartości maksymalnych dla obu terapii, efekty zdrowotne zwiększyłyby się o ok. 73%, co przełożyłoby się na spadek CUR o ok. 42% (koszty pozostałyby takie same jak w analizie podstawowej).

## 15. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

Po przeanalizowaniu parametrów, które w jednokierunkowej analizie wrażliwości wykazały, że mają największy wpływ na uzyskiwane wyniki modelowania – dokonano wyboru parametrów wykorzystanych w wielokierunkowej analizie wrażliwości.

Pozostałe parametry nie zostały uwzględnione, gdyż miały niewielki wpływ na koszt, efekty zdrowotne i CUR; miały wartości dyskretne, których nie można było modelować zalecanym rozkładem lub miały wartości skrajne traktowane jako



rozważania wysoce teoretyczne – które z małym prawdopodobieństwem mogą zaistnieć w rzeczywistości (przy właściwym doborze rozkładu prawdopodobieństwa ich wpływ na wyniki analizy wrażliwości byłby więc niezauważalny).

Wielokierunkowa analiza wrażliwości została wykonana metodą Monte Carlo. Wartość każdego parametru uwzględnionego w wielokierunkowej analizie wrażliwości była losowana – na podstawie informacji o wartości najbardziej prawdopodobnej danego parametru, oraz górnej i dolnej granicy zakresu jego zmienności. Dla tak wylosowanych wartości parametrów określano koszty, efekty zdrowotne i CUR dla każdej z rozpatrywanych terapii.

Listę parametrów użytych w wielokierunkowej analizie wrażliwości, ich wartość w analizie podstawowej, wartości najbardziej prawdopodobne, zakresy zmienności oraz rozkłady użyte w modelowaniu uwzględnianych zmiennych przedstawiono w poniższej tabeli. W przypadku prawie wszystkich parametrów założono, że rozkład ich wartości można modelować rozkładem trójkątnym, szczególnie przydatnym gdy znana jest tylko wartość najbardziej prawdopodobna oraz zakres zmienności. W przypadku liczby iniekcji w drugim roku dla afliberceptu dysponowano wartością SD i uznano, że najwłaściwsze będzie zastosowanie rozkładu normalnego.

Tabela 35.




Źródło: opracowanie własne

Wykonano tysiąc losowań zestawu wartości parametrów przedstawionych w powyższej tabeli. Dla każdego zestawu określono wartości kosztów, efektów zdrowotnych i CUR.

Wyniki przedstawione w formie ilościowej oraz jakościowej (graficznej) przedstawiono w kolejnych rozdziałach.

## 15.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

### 15.1.1. Aflibercept

Średnie wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości (AWW) wykazały możliwość wystąpienia nieco lepszych efektów zdrowotnych, przy niższych kosztach, w porównaniu z analizą podstawową. Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla afliberceptu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36.


Źródło: opracowanie własne

Minimalne i maksymalne wartości kosztów, efektów zdrowotnych i CUR uzyskane w wielokierunkowej analizie wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37.

--	--	--	--




Źródło: opracowanie własne

[Redacted text block]

Tabela 38.

[Redacted text block]


Źródło: opracowanie własne

### 15.1.2. Ranibizumab

Średnie wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości (AWW) wykazały możliwość wystąpienia nieco lepszych efektów zdrowotnych, przy niższych kosztach, w porównaniu z analizą podstawową. Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla ranibizumabu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39.

[Redacted text block]


Minimalne i maksymalne wartości kosztów, efektów zdrowotnych i CUR uzyskane w wielokierunkowej analizie wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.





Tabela 40.

[Redacted text]

	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

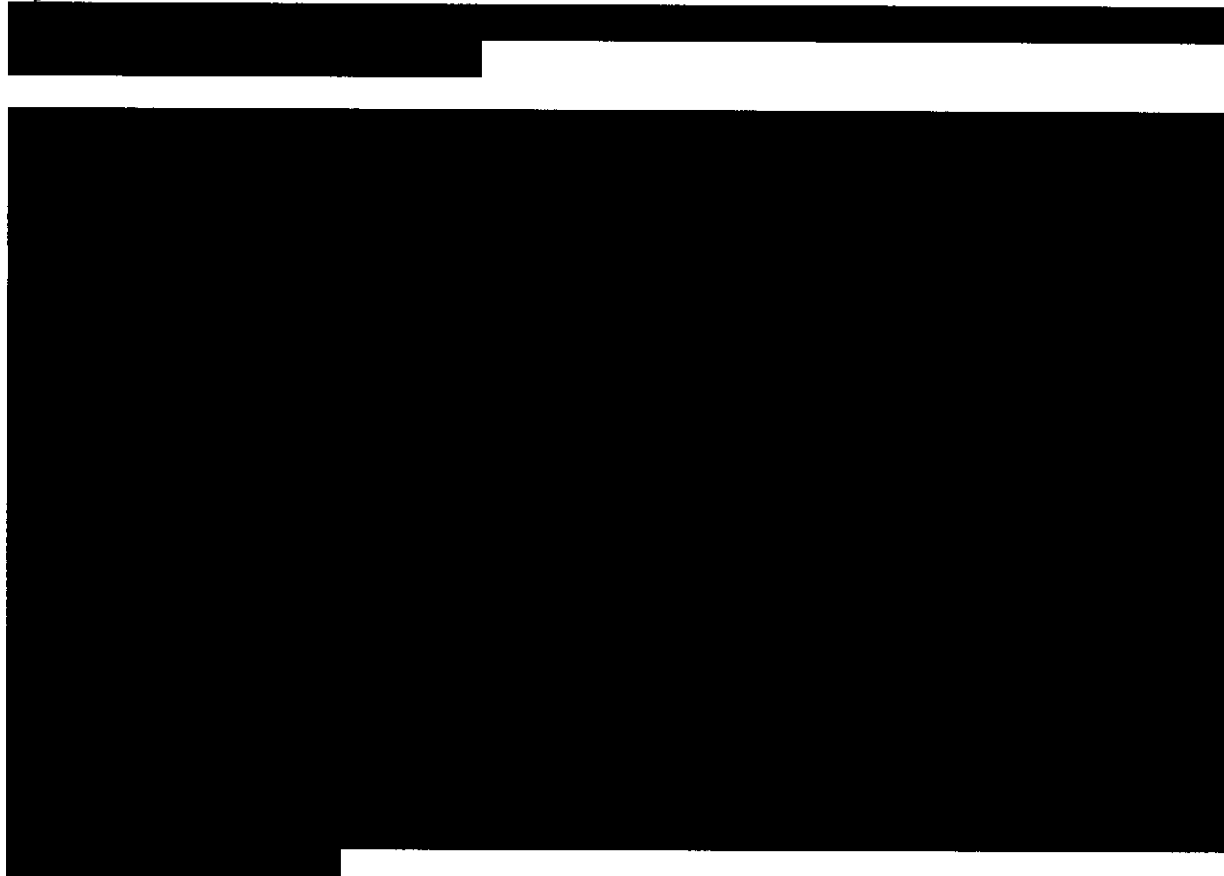
	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Zródło: opracowanie własne

### 15.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla terapii afliberceptem i ranibizumabem.

[Redacted text]

**Rysunek 2.****15.2.1. Aflibercept**

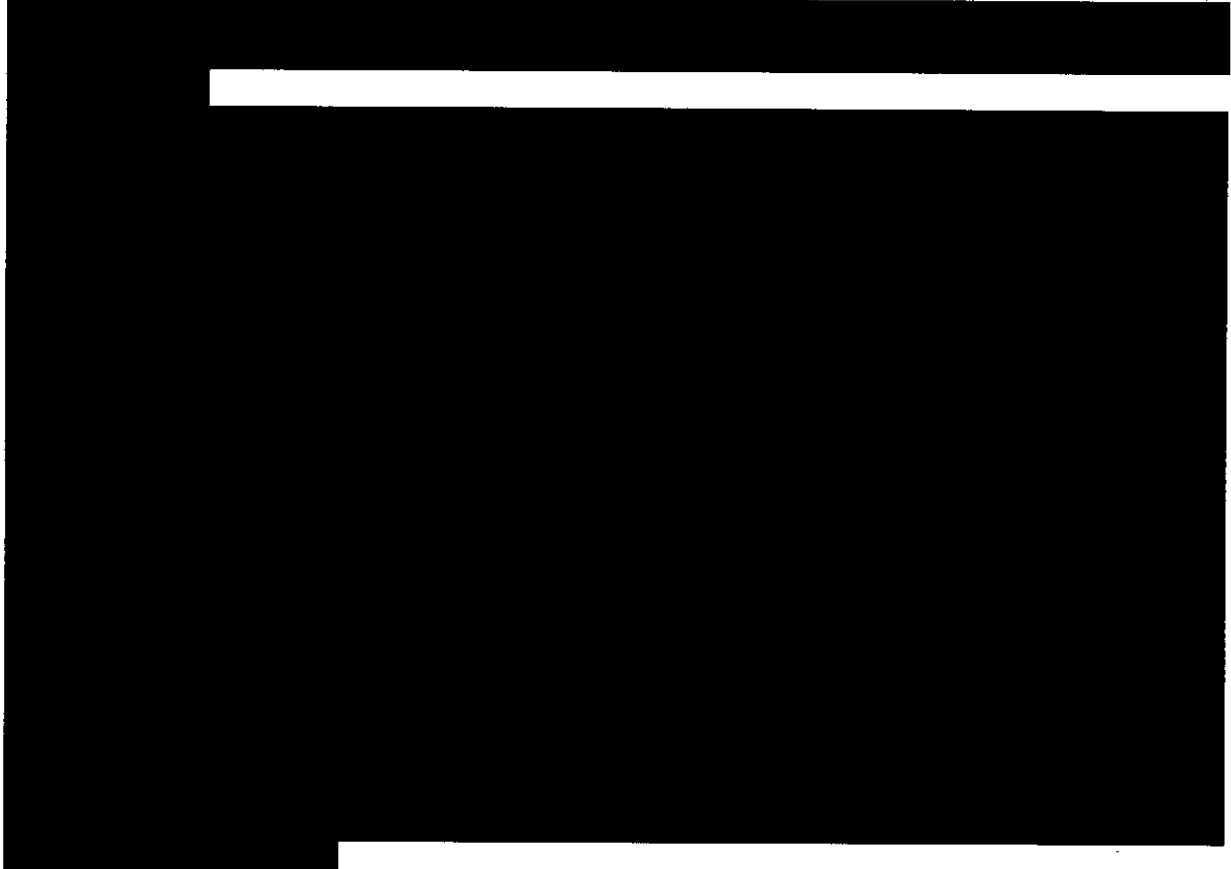
Poniższy wykres jest graficznym odzwierciedleniem informacji przedstawionych w tabeli (Tabela 38).



<sup>6</sup> Przy liczbie 1000 symulacji wartość 0,1% jest znacznie mniejsza od błędu statystycznego 3%



**Rysunek 3.**

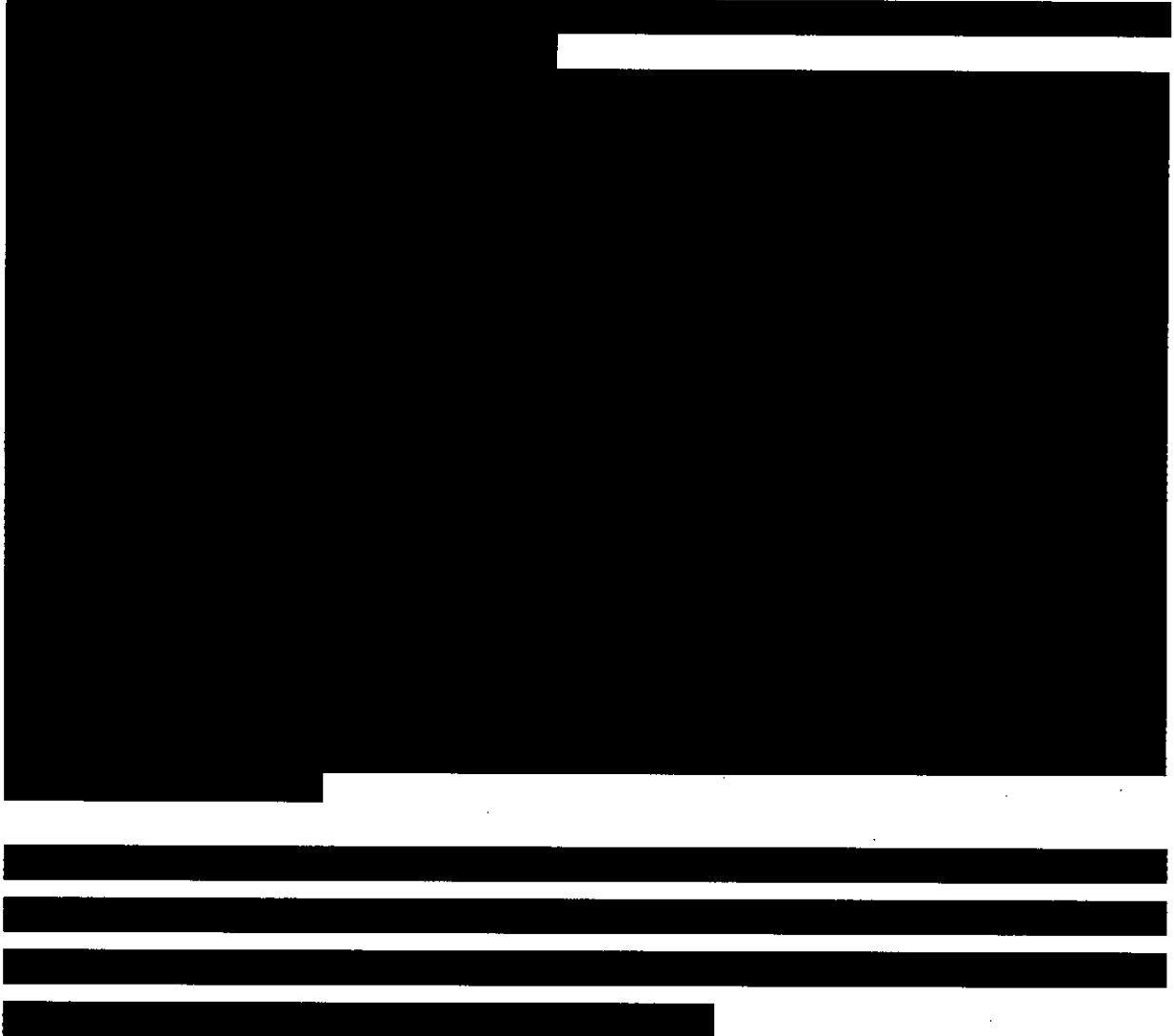


[Redacted text line]

[Redacted text line]

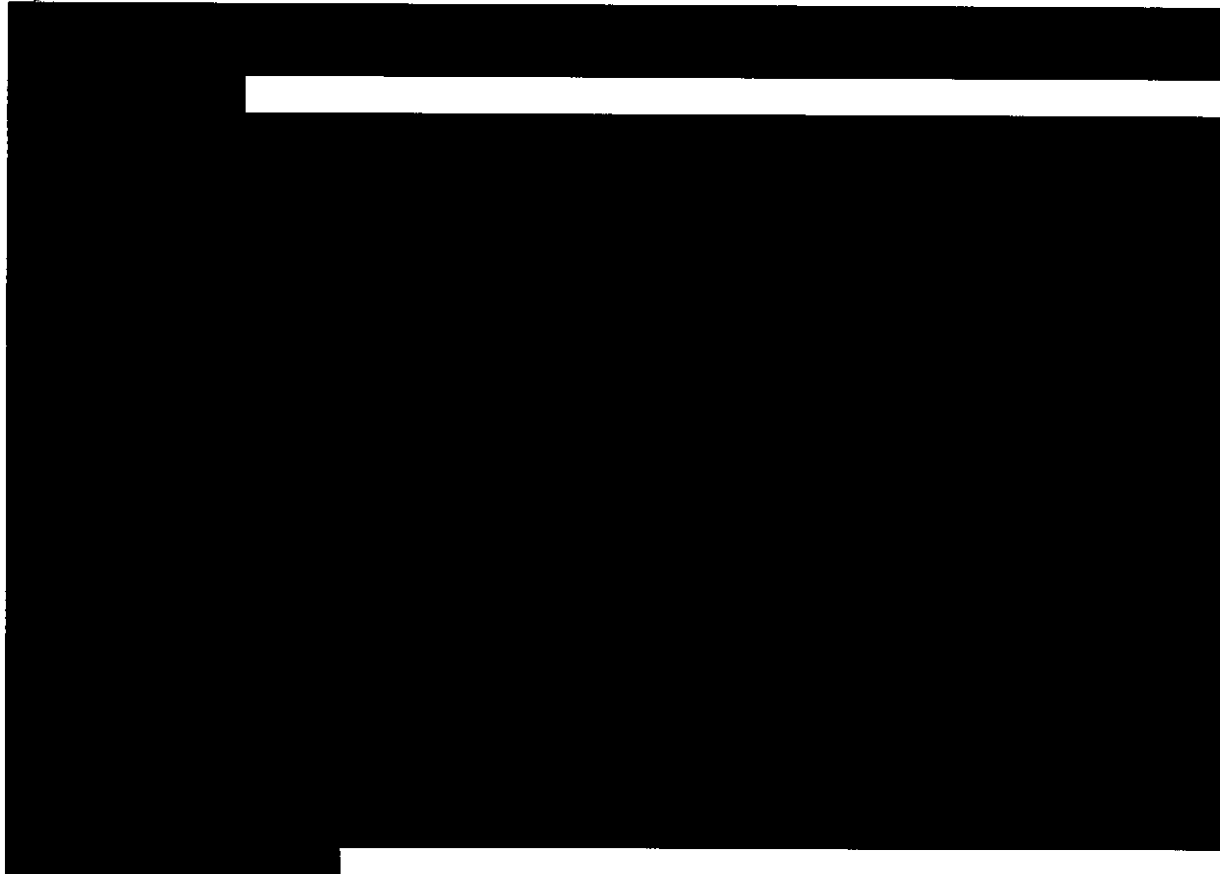


Rysunek 4.





**Rysunek 5.**



### 15.2.2. Ranibizumab

Poniższy wykres jest graficznym odzwierciedleniem informacji przedstawionych w tabeli (Tabela 41).



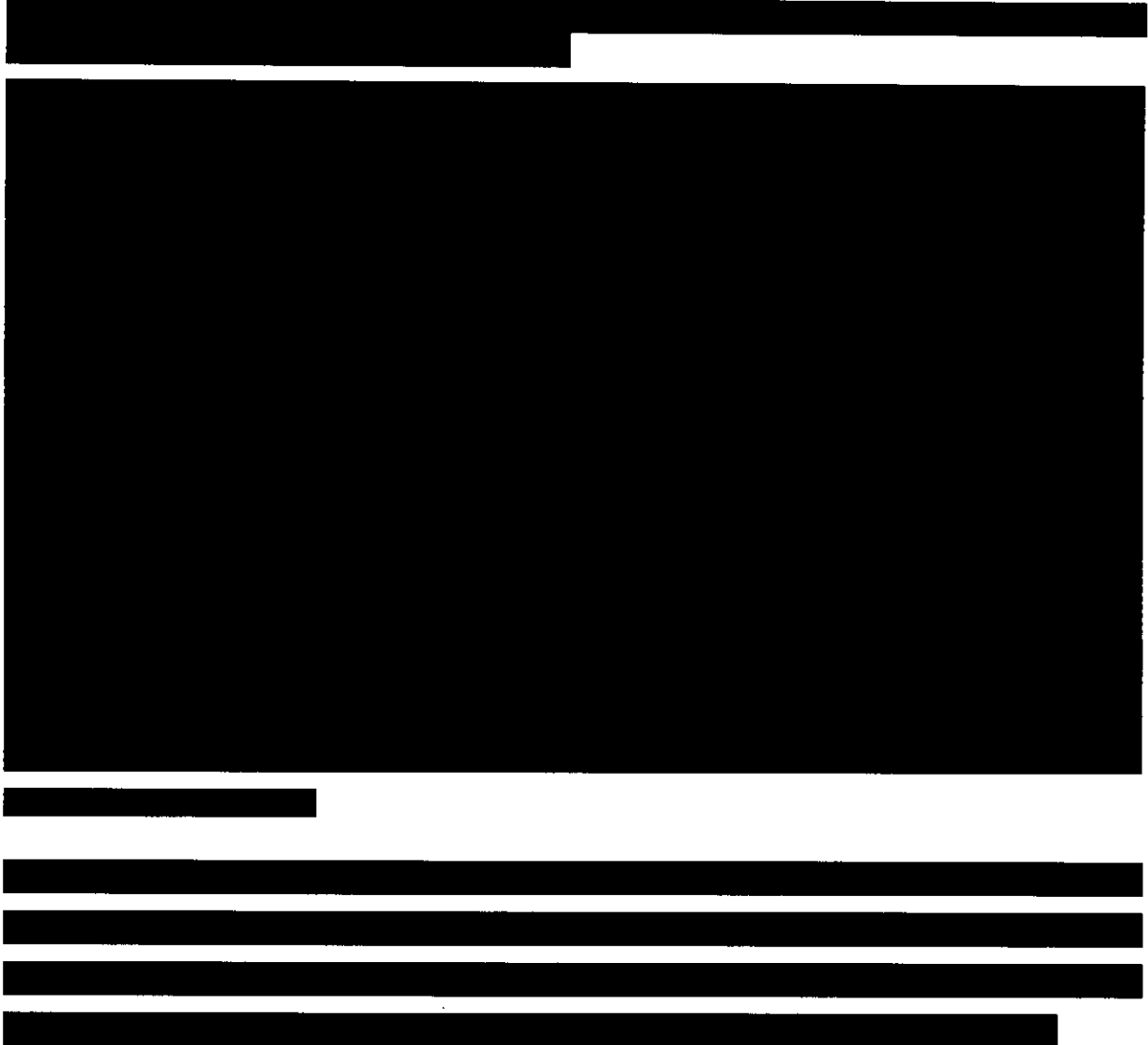


Rysunek 6.



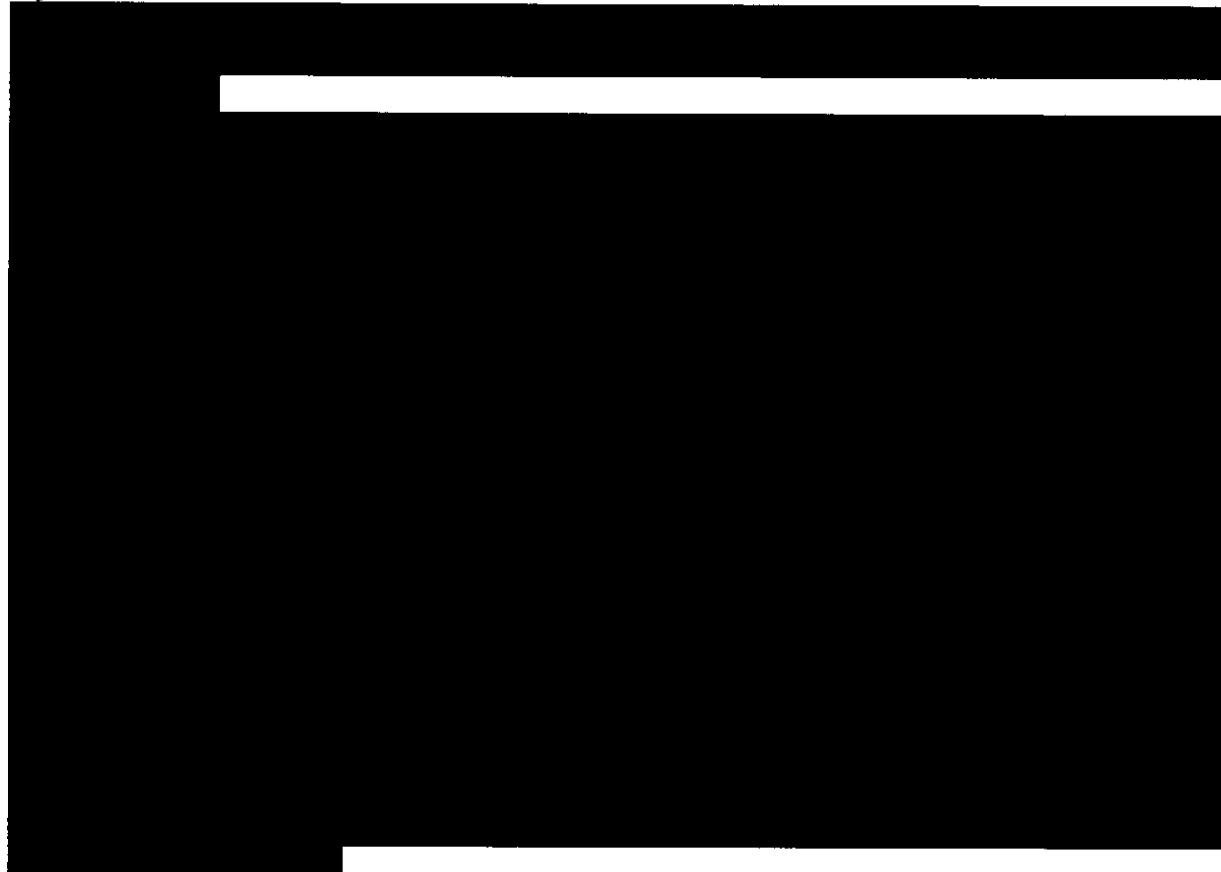


**Rysunek 7.**





Rysunek 8.







## 16. Analiza progowa

Wykonano analizę progową, której celem było wskazanie progowej ceny zbytu netto preparatu Eylea®, przy której koszt terapii afliberceptem nie będzie wyższy niż koszt terapii ranibizumabem – zarówno w przypadku analizy podstawowej, jak i w każdym rozważanym przypadku jednokierunkowej analizy wrażliwości.

### 16.1. Analiza progowa ceny zbytu netto preparatu Eylea® – dla wyników analizy podstawowej

Poniższa tabela przedstawia progową cenę zbytu netto preparatu Eylea®.

Tabela 42.

[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne



## 16.2. Analiza progowa ceny zbytu netto preparatu Eylea®– dla wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości

Tabela 43.

[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



Eylea® (afibercept) w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia płamki związanego z wiekiem – analiza ekonomiczna

		Wiek	Wzrost	Waga	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



Eylea® (aflibercept) w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia płamki związanego z wiekiem – analiza ekonomiczna

[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]				
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



Eylea® (aflibercept) w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem – analiza ekonomiczna

[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



Eylea® (aflibercept) w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia płamki związanego z wiekiem – analiza ekonomiczna

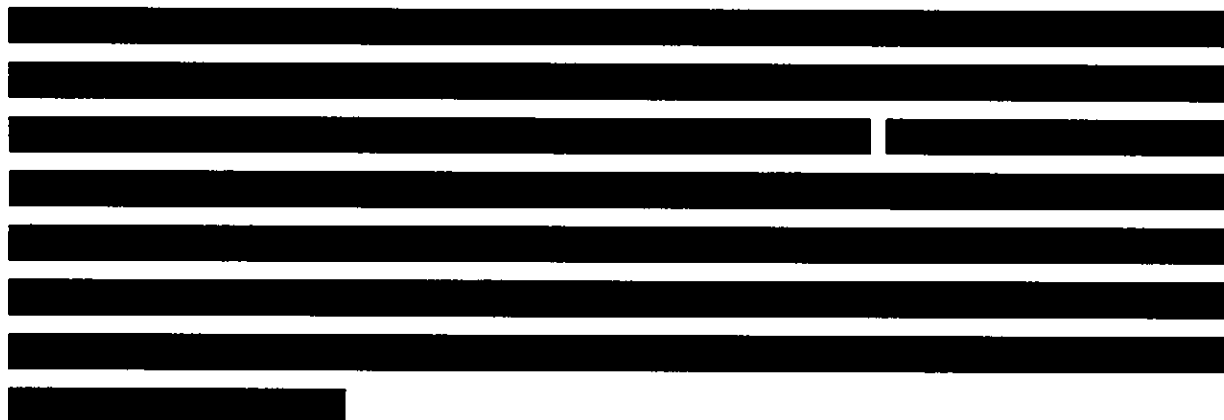
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]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



## 17. Obszary rozbieżności między częścią kliniczną a kosztową

### 17.1. Badania wykorzystane do oceny skuteczności i opłacalności

W *Analizie klinicznej* ocenę skuteczności afliberceptu względem ranibizumabu przeprowadzono w oparciu o badania *VIEW 1* i *VIEW 2*, których wyniki przedstawiono w publikacjach *EMA 2012* [15] i *Heier 2012* [19].



Dokonano porównania zgodności danych szczegółowych z danymi przedstawionymi w publikacjach opisujących badania i nie stwierdzono rozbieżności.

### 17.2. Sposób prezentacji efektu zdrowotnego

W analizie ekonomicznej posługiwano się efektem zdrowotnym w postaci QALY i na jego podstawie wykonano ocenę opłacalności.

Do wyznaczenia QALY będącego długością życia skorygowaną o jego jakość, użyto informacji o jakości życia chorych w rozpatrywanym problemie zdrowotnym przypisanym do konkretnych stanów zdrowia chorych związanych z ostrością wzroku. Informacje te uzyskano w drodze przeprowadzonego przeglądu badań oceniających jakość życia w rozpatrywanym wskazaniu.



W modelowaniu osiągniętych przez chorych stanów zdrowia wykorzystano informacje o skuteczności terapii, przedstawione w *Analizie klinicznej*.

Nie uwzględniano przedstawionej w *Analizie klinicznej* zmiany jakości życia uzyskanej po zakończeniu terapii, określonej za pomocą NEI VFQ-25. Należy jednak podkreślić, że wyniki uzyskane za pomocą NEI VFQ-25 nie wykazują istotnej statystycznie różnicy między porównywanymi terapiami – podobnie jak wyniki uzyskane w modelu.

### **17.3. Prezentacja zdarzeń w czasie**

W analizie ekonomicznej posłużono się wynikami badań *VIEW 1* i *VIEW 2*, badania te odnaleziono w przeglądzie systematycznym.

W badaniach tych okres obserwacji wynosił 96 tygodni, zaś w analizie ekonomicznej horyzont czasowy był dożywotni. Na podstawie wykorzystanego w analizie modelu Markowa możliwe było ekstrapolowanie wyników w czasie, poza horyzont czasowy ujęty w badaniach.

### **17.4. Zakres danych wykorzystywanych do przedstawienia wyników**

W modelu użytym do oceny opłacalności stosowania afliberceptu względem ranibizumabu wykorzystano informacje o prawdopodobieństwach poprawy lub pogorszenia ostrości wzroku o określoną wielkość (liczbę zyskanych linii na tablicy mierzącej ostrość wzroku). Prawdopodobieństwa te określono na podstawie informacji o odsetku chorych, u których zaobserwowano poprawę lub pogorszenie wzroku w danym stopniu, w danym czasie.

Inne punkty końcowe przedstawione w *Analizie klinicznej* nie miały bezpośredniego wpływu na jakość życia chorych w rozpatrywanym wskazaniu, więc ich nie modelowano.





Jakość życia w modelu została określona poprzez przyporządkowanie poszczególnym przedziałom stanów ostrości wzroku wartości użyteczności, odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego. Nie uwzględniano przedstawionej w *Analizie klinicznej* zmiany jakości życia uzyskanej po zakończeniu terapii, określonej za pomocą NEI VFQ-25. Należy jednak podkreślić, że wyniki uzyskane za pomocą NEI VFQ-25 nie wykazują istotnej statystycznie różnicy między porównywanymi terapiami – podobnie jak wyniki uzyskane w modelu.

## 18. Ograniczenia i założenia

Do najistotniejszych ograniczeń niniejszej analizy należy zaliczyć fakt, że nie przedstawia ona oceny opłacalności stosowania afliberceptu w porównaniu ze wszystkimi zdefiniowanymi w *Analizie klinicznej* komparatorami. Oceny tej nie wykonano ze względu na brak dostępności badań pozwalających na wykonanie porównania w sposób pośredni lub bezpośredni afliberceptu z terapią fotodynamiczną z użyciem werteporfiny. Wagę tego ograniczenia zmniejsza fakt, że terapia fotodynamiczna ma malejący udział w polskiej praktyce klinicznej, obecnie ma wręcz marginalny udział – choć jest potencjalnym komparatorem.

Pewnym ograniczeniem jest fakt, że badania na podstawie których wnioskowano o skuteczności i bezpieczeństwie terapii miały tylko 96 tygodniowy (prawie dwuletni)



horyzont czasowy. Modelowanie pozwoliło jednak na ekstrapolowanie uzyskanych wyników w horyzoncie dożywotnim. Przyjęto, że wyniki badań wskazujące na stabilizację stanu choroby po dwóch latach terapii pozwalają na ekstrapolację wyników poza horyzont badań *VIEW 1* i *VIEW 2*. W jednokierunkowej analizie wrażliwości analizowano wpływ jaki na wyniki miałyby skrócenie horyzontu czasowego do dwóch lat (tak jak w badaniach *VIEW 1* i *VIEW 2*). W takim horyzoncie czasowym terapia afliberceptem jest nieco mniej opłacalna, gdyż całkowity koszt terapii ranibizumabem jest niższy niż w horyzoncie dożywotnim (nie jest uwzględniany koszt monitorowania po zakończeniu leczenia).

[REDACTED]

[REDACTED]

Kierunek analizy tj. posłużenie się techniką minimalizacji kosztów obrano w oparciu o przedstawione w *Analizie klinicznej* dowody na brak różnic w skuteczności i bezpieczeństwie porównywanych terapii.

[REDACTED]

[REDACTED]



## 19. Podsumowanie i wnioski końcowe

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania w Polsce afliberceptu (nazwa handlowa Eylea®) w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. Doboru komparatorów dokonano na podstawie przeprowadzonej *Analizy klinicznej* – możliwe było wykonanie porównania opłacalności terapii afliberceptem względem terapii ranibizumabem.

W celu oceny opłacalności stosowania afliberceptu (produktu Eylea®) we wskazanej populacji chorych, zastosowano technikę minimalizacji kosztów, zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM)*, przeprowadzono także analizę kosztów i konsekwencji. W celach uzupełniających wykonano również analizę kosztów-użyteczności, w której za jednostkę efektu zdrowotnego przyjęto lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *quality-adjusted life years*).

Wyniki niniejszej analizy jasno wskazują na wyższą opłacalność stosowania terapii afliberceptem w stosunku do terapii ranibizumabem. Przy braku istotnych statystycznie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie, oraz podobieństwie spodziewanych efektów terapeutycznych (dla chorych stosujących obie terapie QALY liczone od momentu rozpoczęcia terapii do zgonu, z przyczyn związanych z wiekiem, wyniesie 4,14) [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



## 20. Dyskusja

W analizie (zgodnie z zaleceniami AOTM) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania afliberceptu względem ranibizumabu w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 8. i w efekcie odnaleziono trzy publikacje.

W publikacji *Erhom 2012* zaprezentowano koszty leczenia obrzęku plamki (AMD) przy terapii afliberceptem, jak również alternatywnych terapii ranibizumabem oraz bewacyzumabem w horyzoncie czasowym dwuletnim. [REDACTED]

Publikacja prezentuje również, iż w przypadku terapii afliberceptem może zaistnieć zmniejszenie działań niepożądanych takich jak infekcje, krwawienia i ból. Nie jest do końca jasne, czy zmniejszenie liczby iniekcji wpłynie na poziom wykorzystania opieki

---

<sup>7</sup> Według średnioważonego kursu walut obcych w złotych liczonego za czerwiec 2013 roku [30]



zdrowotnej związanej np. z wizytami kontrolnymi lub innymi wizytami ambulatoryjnymi.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Różnice ilościowe w wynikach można tłumaczyć różnymi cenami świadczeń w Polsce i Wielkiej Brytanii, przyjętą długością horyzontu czasowego i przyjętymi stopami dyskontowania.

Publikacje *Stewart 2013* i *Thomas 2013* skupiały się na porównaniu kosztów terapii afliberceptem i ranibizumabem w warunkach amerykańskich. W Stanach Zjednoczonych Ameryki aflibercept [REDACTED]

[REDACTED]. Obie przytoczone publikacje przedstawiły koszt terapii w horyzoncie rocznym. W publikacji *Stewart 2013* przedstawiono całkowite koszty terapii (nie tylko koszty wykorzystanych substancji) które wyniosły dla terapii afliberceptem i ranibizumabem [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED].

W publikacji *Vitti 2013* oceniono koszty efektywności afliberceptu w porównaniu z ranibizumabem w leczeniu wAMD w horyzoncie czasowym dwuletnim (dostępny tylko abstrakt publikacji). Przedstawione dane dotyczące kosztów leczenia w

<sup>8</sup> Przy założeniu, że w pierwszym roku podano 8 iniekcji. W niniejszej analizie ósma iniekcja przyjmowana na początku drugiego roku, wliczana była w liczbę iniekcji w drugim roku.



pierwszym i drugim roku, wskazują na to, iż całkowity koszt leczenia przy zastosowaniu interwencji (aflibercept) będzie niższy niż przy stosowaniu komparatora (ranibizumab). [REDACTED]

Model Markowa opracowany został w celu scharakteryzowania leczenia afliberceptem i ranibizumabem w ciągu dwóch lat. W modelu obliczone zostały bezpośrednio koszty medyczne (koszt leku, administracji, monitorowania, utraty widzenia oraz działań niepożądanych) i lata życia skorygowane o jego jakość (QALY). Parametry modelu zostały oszacowane na podstawie danych z badań klinicznych, opublikowanej literatury oraz opinii ekspertów. Wyniki kosztów efektywności przedstawiono za pomocą współczynnika ICER dla horyzontu czasowego dwuletniego. Obydwa schematy leczenia spowodowały podobne zyski QALY (1,124 w przypadku afliberceptu oraz 1,125 w przypadku ranibizumabu). W porównaniu z afliberceptem, koszt uzyskania jednego roku życia skorygowanego o jego jakość przy zastosowaniu ranibizumabu wynosi ok. [REDACTED]

W publikacji *IQWiG 2013* przedstawiono koszt fiołki afliberceptu i ranibizumabu z uwzględnieniem rabatów – [REDACTED]

We wszystkich odnalezionych publikacjach stwierdzono, że koszt terapii afliberceptem będzie niższy niż koszt terapii ranibizumabem, [REDACTED]

<sup>9</sup> Według średnioważonego kursu walut obcych w złotych liczonego za czerwiec 2013 roku [30]



Eylea® (aflibercept) w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki  
związanego z wiekiem – analiza ekonomiczna

---

[Redacted text block]

Powyższe publikacje potwierdzają wniosek płynący z niniejszej analizy, mówiący o  
wysokiej zasadności rozpoczęcia finansowania terapii afliberceptem.





## 21. Załączniki

### 21.1. Parametry modelu i ich wartości

Tabela 44.

Najistotniejsze parametry modelu i ich wartości w analizie podstawowej i analizie wrażliwości

Nazwa parametru		Wartość podstawowa	min/max	Wartość skrajna
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Eylea® (afibercept) w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanej z wiekiem – analiza ekonomiczna

<i>Nazwa parametru</i>		<b>Wartość podstawowa</b>	<b>min/max</b>	<b>Wartość skrajna</b>
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
II	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
III	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
IV	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
V	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



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

Tabela 45.

Strategia wyszukiwania użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych – wyszukiwarka Pubmed

Zapytanie	Liczba trafień
((((degeneration* OR "age related" OR "age-related" OR dystroph* OR atrophy OR sclerosis OR senile OR neovascular*) AND (maculopath* OR macula* OR choroid* OR retina*)) OR (AMD OR ARMD OR "tay* choroiditis")) AND ("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 SF-6D or SF6D or VAS or "visual analogue scale" or HUI or "health utilities index"))	193

Data ostatniego wyszukiwania: 2013.06.24

Źródło: opracowanie własne

Tabela 46.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazach Embase i Medline (wyszukiwarka Ovid) wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań (inne analizy ekonomiczne)

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie OVID
#1	Lucentis OR ranibizumab OR "rhuFab V2"	5235
#2	Eylea OR aflibercept OR "vascular endothelial growth factor trap" OR "vasculotropin trap" OR "VEGF-Trap*" OR "VEGF Trap*" OR zaltrap OR "AVE-005 AVE 005" OR AVE005 OR "AVE 0005" OR AVE0005 OR "AVE-0005"	1803
#3	#1 AND #2	366
#4	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost* OR ICUR OR CUR	1 932 403
#5	#3 AND #4	79
#6	remove duplicates from 5	66

Data ostatniego wyszukiwania: 2013.06.24

Źródło: opracowanie własne



Eylea® (aflibercept) w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem – analiza ekonomiczna

**Tabela 47.**

**Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań (inne analizy ekonomiczne)**

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Cochrane Library
#1	Lucentis OR ranibizumab OR "rhuFab V2"	232
#2	Eylea OR aflibercept OR "vascular endothelial growth factor trap" OR "vasculotropin trap" OR "VEGF-Trap*" OR "VEGF Trap*" OR zaltrap OR "AVE-005 AVE 005" OR AVE005 OR "AVE 0005" OR AVE0005 OR "AVE-0005"	38
#3	#1 AND #2	6
#4	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost* OR ICUR OR CUR	55 692
#5	#3 AND #4	4

Data ostatniego wyszukiwania: 2013.06.24

Źródło: opracowanie własne

### **21.3. Słowa kluczowe zastosowane w bazie dodatkowej wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań**

**Tabela 48.**

**Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań (inne analizy ekonomiczne)**

Nr	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Lucentis	1
#2	Ranibizumab	11
#3	rhuFab V2	0
#4	Eylea	0
#5	Aflibercept	0
#6	vascular endothelial growth factor trap	0
#7	vasculotropin trap	0
#8	VEGF-Trap	0
#9	VEGF Trap*	0
#10	Zaltrap	0
#11	AVE-005 AVE 005	0



Eylea® (aflibercept) w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem – analiza ekonomiczna

Nr	Słowa kluczowe	Wynik
#12	AVE005	0
#13	AVE 0005	0
#14	remove duplicates from #1 #2	11

Data ostatniego wyszukiwania: 2013.06.24

Źródło: opracowanie własne

#### Tabela 49.

**Słowa kluczowe zastosowane w bazie CRD wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań (inne analizy ekonomiczne)**

Nr	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Lucentis	9
#2	Ranibizumab	43
#3	rhuFab V2	0
#4	Eylea	1
#5	Aflibercept	5
#6	vascular endothelial growth factor trap	1
#7	vasculotropin trap	0
#8	VEGF-Trap	5
#9	Zaltrap	1
#10	AVE-005 AVE 005	0
#11	AVE005	0
#12	AVE 0005	0
#13	ranibizumab AND aflibercept	0
#14	Lucentis AND Eylea	0
#15	ranibizumab AND VEGF-Trap	0
#16	Lucentis AND aflibercept	0

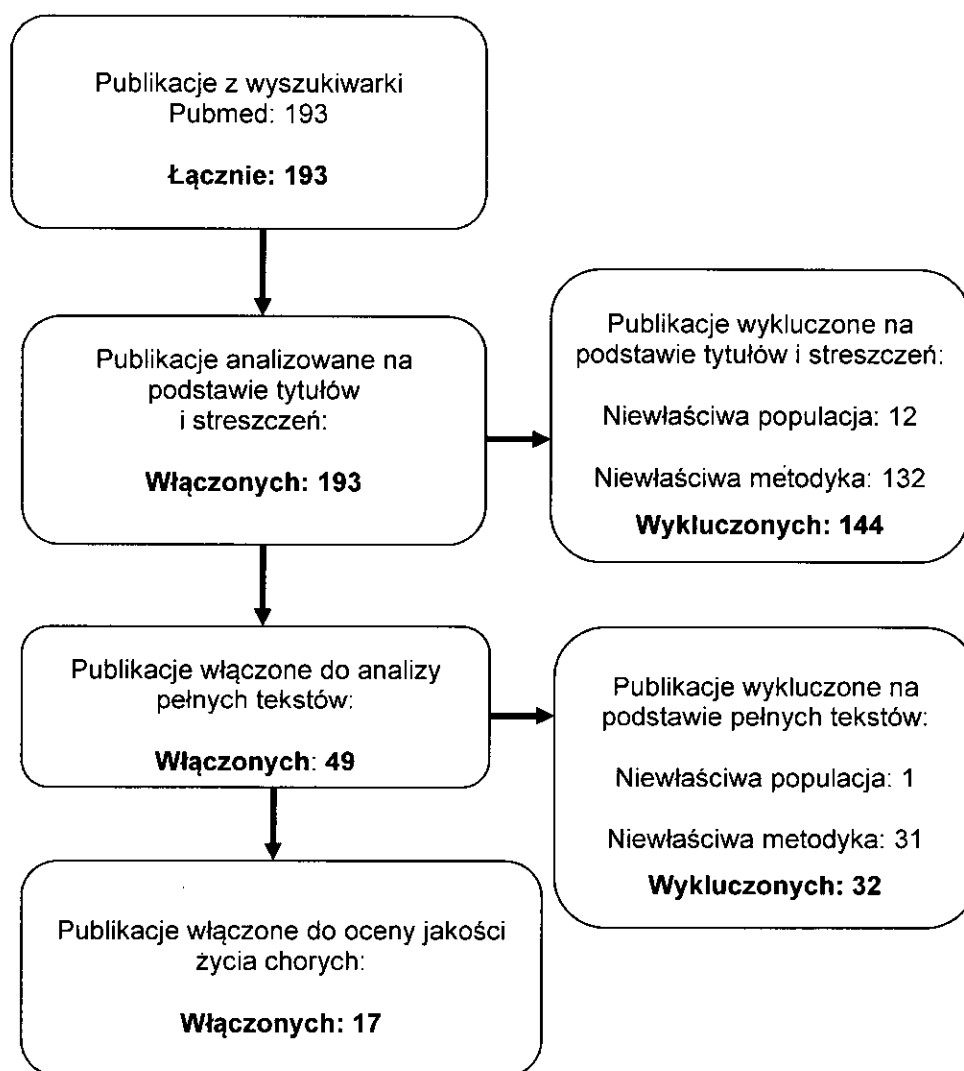
Data ostatniego wyszukiwania: 2013.06.24

Źródło: opracowanie własne

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

Rysunek 9.

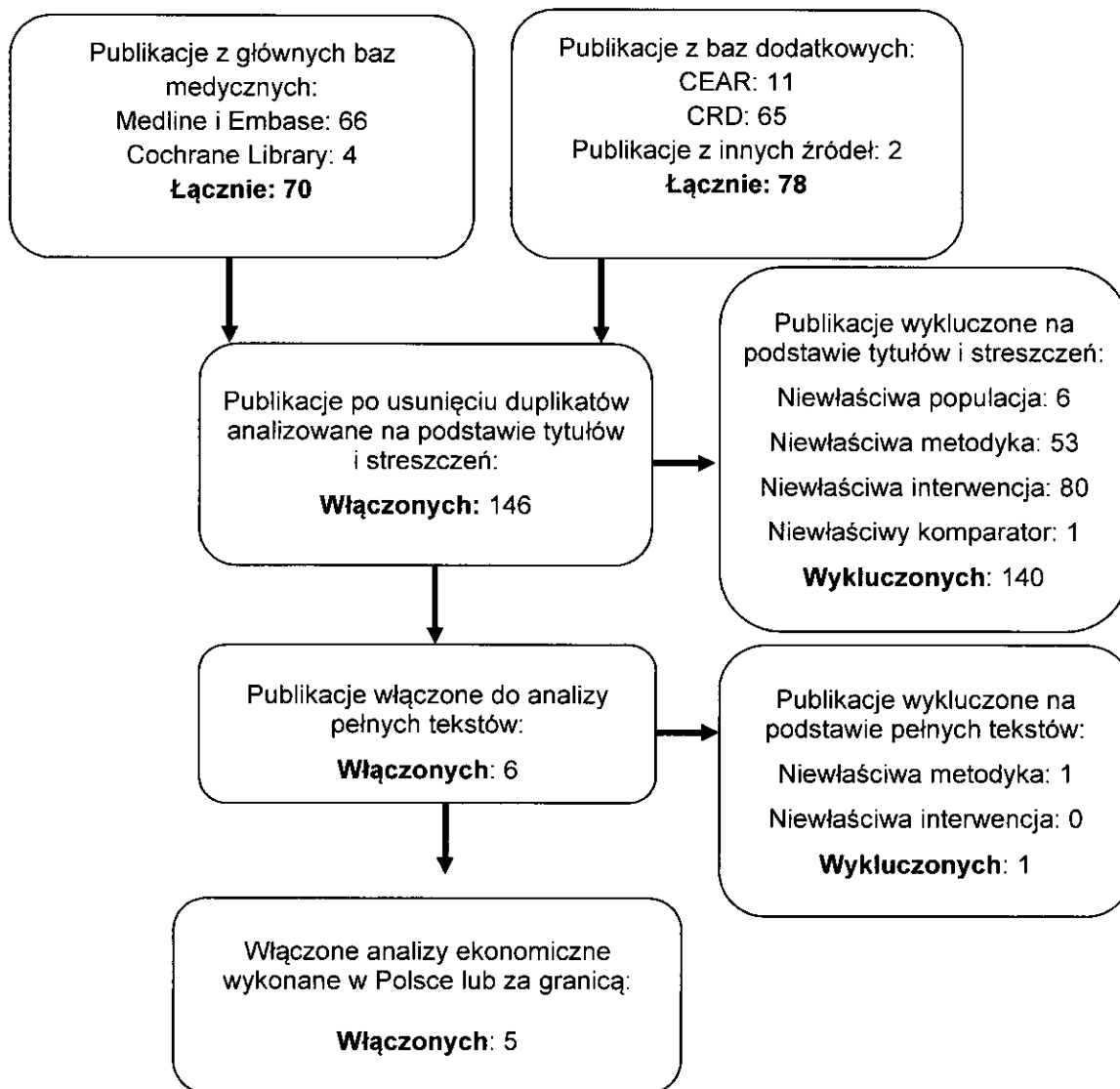
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [34]

## Rysunek 10.

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 [34]



## 22. Spis tabel

Tabela 1. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych z AMD .....	18
Tabela 2. Charakterystyka uczestników badania <i>Czoski-Murray 2009</i> .....	21
Tabela 3. Charakterystyka chorych w badaniu <i>Espallargues 2005</i> .....	22
Tabela 4. Jakość życia chorych w badaniu <i>Czoski-Murray 2009</i> oraz zawarte w nim dane pochodzące z badania <i>Espallargues 2005</i> , na podstawie TTO, HUI3 i EQ-5D .....	22
Tabela 5. Jakość życia chorych w <i>Espallargues 2005</i> , na podstawie EQ-5D, SF-6D, HUI3, VAS i TTO .....	23
Tabela 6. Charakterystyka chorych w badaniu <i>Levy 2009</i> .....	24
Tabela 7. Jakość życia chorych w <i>badaniu Levy 2009</i> (na podstawie badania <i>Brown 2000</i> oraz publikacji <i>Brown 2005</i> ) .....	25
Tabela 8. Charakterystyka chorych w badaniu <i>Brown 2000</i> .....	26
Tabela 9. Jakość życia chorych w badaniu <i>Brown 2000</i> oraz w badaniach <i>Aspinall 2007</i> , <i>Hernandez Pastor 2008</i> , <i>Hernandez-Pastor 2010</i> , <i>Javitt 2008</i> , <i>Neubauer 2010</i> , <i>Smith 2004</i> i <i>Maeds 2003</i> .....	27
Tabela 10. Jakość życia chorych w badaniu <i>Neubauer 2010</i> – dane wykorzystane w analizie wrażliwości .....	27
Tabela 11. Jakość życia chorych w badaniu <i>Aspinall 2007</i> .....	28
Tabela 12. Charakterystyka chorych w badaniu <i>Brown 2002</i> .....	28
Tabela 13. Jakość życia chorych w badaniu <i>Brown 2002</i> oraz w badaniu <i>Gower 2010</i> .....	29
Tabela 14. Użyteczności wybranych działań niepożądanych z badań <i>Brown 2007</i> , <i>Gower 2010</i> oraz <i>Sharma 2001</i> .....	30
Tabela 15. Zależność jakości życia od ostrości wzroku przedstawiona w publikacji <i>Czoski-Murray 2009</i> .....	31





Tabela 16. Zależność jakości życia od ostrości wzroku wykorzystana w modelu w analizie podstawowej .....	31
Tabela 17. Zakres jakości życia testowany w analizie wrażliwości (minimalne i maksymalne wartości).....	33
Tabela 18. Szacunkowy „koszt brutto” opakowania Lucentis® [PLN] .....	43
Tabela 19. Szacunkowy koszt wykonywanych badań diagnostycznych .....	45
Tabela 20. Liczba badań monitorujących wykonywanych z każdą iniekcją afliberceptu.....	45
Tabela 21. Liczba badań monitorujących wykonywanych z każdą iniekcją ranibizumabu.....	46
Tabela 22. Średnia roczna liczba badań monitorujących wykonywanych po zakończeniu terapii ranibizumabem .....	47
Tabela 23. Odsetek chorych z poprawą lub pogorszeniem wzroku, mierzonymi zyskiem lub utratą kolejnych linii widzenia na tablicy pomiarowej – w pierwszym roku .....	52
Tabela 24. Odsetek chorych z poprawą lub pogorszeniem wzroku, mierzonymi zyskiem lub utratą kolejnych linii widzenia na tablicy pomiarowej – w drugim roku .....	52
Tabela 25. Odsetek chorych pogorszeniem wzroku, w rok po zaprzestaniu terapii ..	53
Tabela 26. Liczba podań ranibizumabu w kolejnych latach terapii.....	54
Tabela 27. Liczba podań afliberceptu w kolejnych latach terapii.....	55
Tabela 28. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania terapii afliberceptem z terapią ranibizumabem w rozpatrywanym wskazaniu [PLN] .....	58
Tabela 29. Wyniki analizy minimalizacji kosztów uwzględniające tylko koszt leków (całkowity – ponoszony w części przez płatnika publicznego i szpital) [PLN].....	58



Tabela 30. Wyniki analizy minimalizacji kosztów uwzględniające perspektywę płatnika publicznego, świadczeniobiorcy (pacjenta) i świadczeniodawcy (szpitala) [PLN] .....	59
Tabela 31. Wyniki analizy kosztów-konsekwencji dla porównania terapii afliberceptem z terapią ranibizumabem w rozpatrywanym wskazaniu .....	59
Tabela 32. Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania terapii afliberceptem z terapią ranibizumabem w rozpatrywanym wskazaniu .....	60
Tabela 33. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla terapii afliberceptem w rozpatrywanej populacji docelowej .....	66
Tabela 34. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla terapii ranibizumabem w rozpatrywanej populacji docelowej .....	71
Tabela 35. Parametry użyte w wielokierunkowej analizie wrażliwości, ich wartości w analizie podstawowej, wartości najbardziej prawdopodobne, zakresy zmienności i rozkład wykorzystany w modelowaniu .....	78
Tabela 36. Porównanie wartości z analizy podstawowej ze średnimi wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości .....	79
Tabela 37. Wartości minimalne i maksymalne kosztów, efektów zdrowotnych i wartości CUR – uzyskanych w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla afliberceptu .....	79
Tabela 38. Porównanie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości dla terapii afliberceptem z wynikami analizy podstawowej dla terapii ranibizumabem .....	80
Tabela 39. Porównanie wartości z analizy podstawowej ze średnimi wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości .....	80
Tabela 40. Wartości minimalne i maksymalne kosztów, efektów zdrowotnych i wartości CUR – uzyskanych w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla ranibizumabu .....	81



Tabela 41. Porównanie wyników wielokierunkowej analizie wrażliwości dla terapii afliberceptem z wynikami analizy podstawowej dla terapii ranibizumabem.....	81
Tabela 42. Wyniki analizy progowej – dla wyników uzyskanych w analizie podstawowej porównania afliberceptu z ranibizumabem [PLN] .....	89
Tabela 43. Analiza progowa ceny zbytu netto preparatu Eylea® – dla wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości .....	90
Tabela 44. Najistotniejsze parametry modelu i ich wartości w analizie podstawowej i analizie wrażliwości.....	105
Tabela 45. Strategia wyszukiwania użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych – wyszukiwarka Pubmed .....	107
Tabela 46. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazach Embase i Medline (wyszukiwarka Ovid) wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań (inne analizy ekonomiczne).....	107
Tabela 47. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań (inne analizy ekonomiczne).....	108
Tabela 48. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań (inne analizy ekonomiczne).....	108
Tabela 49. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CRD wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań (inne analizy ekonomiczne).....	109

## 23. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu Markowa użytego w analizie opłacalności.....	51
Rysunek 2. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości dla terapii afliberceptem i ranibizumabem.....	82
Rysunek 3. Graficzne przedstawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości dla terapii afliberceptem, na tle kosztu terapii ranibizumabem z analizy podstawowej .....	83
Rysunek 4. Graficzne przedstawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości dla afliberceptu w kolejnych symulacjach.....	84
Rysunek 5. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej terapii afliberceptem w zależności od wielkości całkowitego kosztu wynikającego z terapii ranibizumabem.....	85
Rysunek 6. Graficzne przedstawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości dla terapii ranibizumabem, na tle kosztu terapii afliberceptem z analizy podstawowej .....	86
Rysunek 7. Graficzne przedstawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości dla ranibizumabu w kolejnych symulacjach.....	87
Rysunek 8. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej terapii ranibizumabem w zależności od wielkości całkowitego kosztu wynikającego z terapii afliberceptem.....	88
Rysunek 9. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	110
Rysunek 10. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą .....	111



## 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. Aspinall P.A., Hill A.R., Dhillon B. i in., *Quality of life and relative importance: a comparison of time trade-off and conjoint analysis methods in patients with age-related macular degeneration*, Br J Ophthalmol. 2007 Jun;91(6):766-72. Epub 2007 Jan 17.
3. Baranowska M., Czaplicka E., Figurska M., i wsp., *Wytyczne leczenia wysiękowej postaci AMD lekiem Lucentis® (ranibizumab)*, Okulistyka, luty 2012, [http://www.okulistyka.com.pl/\\_okulistyka/index.php?strona=artykul&wydanie=96&artykul=1314](http://www.okulistyka.com.pl/_okulistyka/index.php?strona=artykul&wydanie=96&artykul=1314) (data dostępu: 2012.11.13)
4. Brown G.C., Brown M.M., Brown H.C. i in., *A value-based medicine comparison of interventions for subfoveal neovascular macular degeneration*, Ophthalmology 2007 Jun;114(6):1170-8. Epub 2007 Feb 23
5. Brown G.C., Sharma S., Brown M.M. i in., *Utility Values and Age-related Macular Degeneration*, Arch Ophthalmol. 2000 Jan;118(1):47-51
6. Brown M.M., Brown G.C., Sharma S. i in., *Quality of life with visual acuity loss from diabetic retinopathy and age-related macular degeneration*, Arch Ophthalmol. 2002 Apr;120(4):481-4
7. Cenniki świadczeń i usług medycznych (data dostępu 2013.04.22)  
[http://www.szpital.starachowice.pl/files/dokumenty/cennik\\_swadczen.pdf](http://www.szpital.starachowice.pl/files/dokumenty/cennik_swadczen.pdf),  
<http://www.spektrum.wroc.pl/64.html>, <http://www.institutjaskry.pl/pl/cennik.html>,  
<http://gabinetyokulistyczne.pl/cennik>,  
<http://www.bcm.bielsko.pl/pl/poradnia/pracownia-angiografii-fluoresceinowej/>,



- <http://www.bcm.bielsko.pl/pl/poradnia/okulistyka-bielsko-biala/>,  
[http://www.szpital.slupsk.pl/pliki/cenniki/cennik\\_ambulatoryjnych\\_swadczen.pdf](http://www.szpital.slupsk.pl/pliki/cenniki/cennik_ambulatoryjnych_swadczen.pdf),  
<http://www.lexum.pl/cennik-23.html>, <http://www.okulistykalens.com.pl/cennik>,  
<http://okulus.pl/index.php/nasze-uslugi/cennik.html>,  
<http://www.miniewicz.pl/?page=cennik&PHPSESSID=8540e7aa731ea839f9905c aa836e0bdf>
8. Centre for Reviews and Dissemination, <http://www.york.ac.uk/inst/crd/> (data dostępu: 2013.03.08)
  9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Eylea®  
[http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121122124535/anx\\_124535\\_pl.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121122124535/anx_124535_pl.pdf) (data dostępu: 2013.02.28)
  10. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lucentis®  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000715/WC500043546.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000715/WC500043546.pdf)  
 (data dostępu: 2013.02.28)
  11. Cost-Effectiveness Analysis Registry, <https://research.tufts-nemc.org/cear4/default.aspx> (data dostępu: 2013.03.07)
  12. Czoski-Murray C., Carlton J., Brazier J. i in., *Valuing condition-specific health states using simulation contact lenses*, Value Health 2009 Jul-Aug;12(5):793-9
  13. Erhorn S., Aflibercept for neovascular age-related macular degeneration, NETAG March 2012
  14. Espallargues M., Czoski-Murray C.J., Bansback N.J. i in., *The impact of age-related macular degeneration on health status utility values*, Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005 Nov;46(11):4016-23
  15. European Medicines Agency, *Assessment report, Eylea, aflibercept, Procedure No.: EMEA/H/C/002392/*,  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-)



- [\\_Public\\_assessment\\_report/human/002392/WC500135744.pdf](#) (data dostępu: 2012.12.20 r.)
16. Fletcher E.C., Lade R.J., Adewoyin T. i in., *Computerized model of cost-utility analysis for treatment of age-related macular degeneration*, *Ophthalmology*. 2008 Dec;115(12):2192-8. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.07.018. Epub 2008 Oct 18
  17. Głowacka A., Dziadek K., Sroka A. i in., *Eylea® (aflibercept) w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD), Analiza kliniczna*. Warszawa, marzec 2013
  18. Gower E.W., Cassard S.D., Bass E.B. i in., *A cost-effectiveness analysis of three treatments for age-related macular degeneration*, *Retina*. 2010 Feb;30(2):212-21
  19. Heier JS, Brown DM, Chong V, i.in., *Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-related Macular Degeneration*, *Ophthalmology* 2012, Dec;119(12):2537-48
  20. Hernández-Pastor L.J., Ortega A., García-Layana A. i in., *Cost-effectiveness of ranibizumab compared with pegaptanib in neovascular age-related macular degeneration*, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010 Apr;248(4):467-76. doi: 10.1007/s00417-009-1156-9. Epub 2009 Aug 11.
  21. Hernandez-Pastor L.J., Ortega A., Garcia-Layana A. i in., *Cost-effectiveness of ranibizumab compared with photodynamic treatment of neovascular age-related macular degeneration*, *Clin Ther*. 2008 Dec;30(12):2436-51. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.12.025
  22. Hopley C., Salkeld G., Wang J.J. i in., *Cost utility of screening and treatment for early age related macular degeneration with zinc and antioxidants*, *Br J Ophthalmol*. 2004 Apr;88(4):450-4
  23. Informator o umowach NFZ:  
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=2&dzialnr=1&artnr=1483>  
 (data dostępu: 2013.03.05)



24. IQWiG, Aflibercept (Eylea) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [https://www.iqwig.de/download/A12-19\\_Aflibercept\\_Eylea\\_Nutzenbewertung\\_35a\\_SGBV.pdf](https://www.iqwig.de/download/A12-19_Aflibercept_Eylea_Nutzenbewertung_35a_SGBV.pdf) (data dostępu: 2013.06.24)
25. Javitt J.C., Zlateva G.P., Earnshaw S.R. i in., *Cost-effectiveness model for neovascular age-related macular degeneration: comparing early and late treatment with pegaptanib sodium based on visual acuity*, Value Health. 2008 Jul-Aug;11(4):563-74. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00283.x. Epub 2007 Dec 17
26. Levy A.R., Szabo S., Briggs A. i in., *Joint assessment of intended and unintended effects of medications: an example using vascular endothelial growth factor inhibitors for neovascular age-related macular degeneration*, J Ophthalmol. 2009;2009:540431. doi: 10.1155/2009/540431. Epub 2010 Feb 16
27. Mackiewicz J., Dolar-Szczasny J., Bieliński P., *Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD) – epidemiologia XXI wieku*, Zdr Publ 2012;120(4):400-403
28. Meads C., Salas C., Roberts T. i in., *Clinical effectiveness and cost-utility of photodynamic therapy for wet age-related macular degeneration: a systematic review and economic evaluation*, Health Technol Assess. 2003;7(9):v-vi, 1-98
29. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008.
30. NBP, *Średnioważone kursy walut obcych w złotych liczone za poszczególne miesiące 2013 roku*, [www.nbp.pl/kursy/archiwum/wagi.xls](http://www.nbp.pl/kursy/archiwum/wagi.xls) (data dostępu: 2013.04.26)
31. Neubauer A.S., Holz F.G., Sauer S. i in., *Cost-effectiveness of ranibizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration in Germany: Model analysis from the perspective of Germany's statutory health insurance system*, Clin Ther. 2010 Jul;32(7):1343-56. doi: 10.1016/j.clinthera.2010.07.010





- 
32. NFZ, *Statystyka JGP*, <http://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/> (data dostępu 2013.03.13)
  33. Odpowiedź sekretarza stanu w Ministerstwie Zdrowia - z upoważnienia ministra - na interpelację nr 8865 w sprawie finansowania leczenia zwyrodnienia plamki żółtej związanej z wiekiem, <http://orka2.sejm.gov.pl/LZ6.nsf/main/14BFC702> (data dostępu: 2013.02.01)
  34. PRISMA Statement, <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu: 2011.09.15)
  35. Program Lekowy: Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanej z wiekiem (AMD ) (ICD-10 H 35.3)
  36. Przetargi.info, przetargi dot. Lucentis® (ranibizumab) <http://www.przetargi.info> (data dostępu: 2013.06.25)
  37. Regillo C. D., Brown D. M., Abraham P. i in., *Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1*, *Am J Ophthalmol.* 2008 Feb;145(2):239-248
  38. Rosenfeld P. J., Brown D. M., Heier J. S. i in., *Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration*, *N Engl J Med.* 2006 Oct 5;355(14):1419-31
  39. 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
  40. Rynek Zdrowia, *Czy chorzy na AMD dostaną szansę na leczenie lucentisem?*, <http://www.rynekzdrowia.pl/Uslugi-medyczne/Czy-chorzy-na-AMD-dostana-szansa-na-leczenie-lucentisem,18202,8,0.html> (data dostępu: 2013.02.26)



- 
41. Sałwacka S., *Nie ratują, bo terapia za droga. Ale część leku wylewają do zlewu*, [http://poznan.gazeta.pl/poznan/1,36001,13544168,Nie\\_ratuja\\_\\_bo\\_terapia\\_za\\_droga\\_\\_Ale\\_czesc\\_leku\\_wylewaja.html#BoxSlotI3img](http://poznan.gazeta.pl/poznan/1,36001,13544168,Nie_ratuja__bo_terapia_za_droga__Ale_czesc_leku_wylewaja.html#BoxSlotI3img) (data dostępu 2013.03.15)
  42. Siemczuk G., *Eylea® (aflibercept) w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanej z wiekiem - Analiza wpływu na system ochrony zdrowia*, Warszawa 2013
  43. Sharma S., Brown G.C., Brown M.M. i in., *The cost-effectiveness of photodynamic therapy for fellow eyes with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration*, *Ophthalmology* 2001 Nov;108(11):2051-9.
  44. Smith D.H., Fenn P., Drummond M., *Cost effectiveness of photodynamic therapy with verteporfin for age related macular degeneration: the UK case*, *Br J Ophthalmol.* 2004 Sep;88(9):1107-12
  45. Stewart M. W., *Review of Aflibercept for the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration*, *Clinical Medicine Insights: Therapeutics.* 2013;5 (pp 81-93)
  46. Thomas M., Mousa S. S., Mousa S. A., *Comparative effectiveness of aflibercept for the treatment of patients with neovascular age-related macular degeneration*, *Clinical Ophthalmology* 2013;7 495-501
  47. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)
  48. Vitti R., Clements KM., Panchmatia H., Hulbert E., Wittrup-Jensen K., Lewis BE., *Cost-effectiveness of intravitreal aflibercept injection (IAI) in treating neovascular age-related macular degeneration in the us*, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY, USA, OptumInsight, Medford, MA, USA, OptumInsight, Cambridge, MA, USA, OptumInsight, Eden Prairie, MN, USA, Bayer Schering Pharma, Berlin, Germany



49. Zarządzenie Nr 71/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 listopada 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
50. Zarządzenie Nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
51. Zarządzenie Nr 34/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 czerwca 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne oraz zarządzenie zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne