



IGNORANTIA NOCET

LUCENTIS[®] (RANIBIZUMAB) W LECZENIU CHOROÓB PLAMKI

ANALIZA EKONOMICZNA
TOM I

LECZENIE NEOWASKULARNEJ (WYSIĘKOWEJ) POSTACI ZWYRODNIENIA PLAMKI
ZWIĄZANEGO Z WIEKIEM (AMD)

Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Novartis Poland Sp. z o. o.

Warszawa, 19 sierpnia 2014 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

W dniu 19 sierpnia 2014 r. analiza kliniczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie AOTM-OT-4351-21(6)/EZ_PK/2014 z dnia 12 sierpnia 2014 r. Pierwotnie analiza została zakończona 21 marca 2014 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Koncepcja analizy; ⊕ Kontrola jakości.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Modelowanie; ⊕ Wnioski i dyskusja; ⊕ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊕ Analiza wrażliwości; ⊕ Opracowanie wyników; ⊕ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [Redacted]

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Novartis Poland Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie	7
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	10
2. Strategia analityczna.....	11
3. Perspektywa	11
4. Horyzont czasowy	12
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	13
5.1. Skuteczność kliniczna	13
5.2. Profil bezpieczeństwa	13
6. Technika analityczna.....	14
7. Analiza kosztów.....	14
7.1. Koszt zabiegu	15
7.1.1. Iniekcja ranibizumabu.....	15
7.1.2. Iniekcja afliberceptu	17
7.2. Diagnostyka i monitorowanie.....	18
7.2.1. Ranibizumab	18
7.2.2. Aflibercept.....	20
7.3. Całkowity koszt różniący	22
8. Modelowanie.....	23
8.1. Struktura modelu.....	23

8.2. Założenia i dane wejściowe.....	24
8.3. Dyskontowanie.....	25
8.4. Walidacja modelu.....	25
9. Wyniki analizy.....	26
9.1. Analiza minimalizacji kosztów	26
9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	27
10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	28
11. Analiza progowa.....	34
12. Ograniczenia i założenia	37
13. Podsumowanie i wnioski końcowe	37
14. Dyskusja	38
15. Załączniki	39
15.1. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	39
15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	39
15.1.2. Strategia wyszukiwania	39
15.1.3. Selekcja badań.....	40
15.1.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	42
15.1.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	42
15.2. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej...	43

15.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	44
16. Spis tabel	47
17. Spis rysunków	49
18. Bibliografia	50

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AFL	aflibercept
AMD	ang. <i>age-related macular degeneration</i> – neowaskularną (wsiękowa) postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BCVA	ang. <i>best corrected visual acuity</i> – najlepsza skorygowana ostrość wzroku
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
CMA	ang. <i>cost-minimisation analysis</i> – analiza minimalizacji kosztów
GUS	Główny Urząd Statystyczny
ETDRS	ang. <i>early treatment diabetic retinopathy study</i> – tablica służąca do oceny ostrości wzroku
MZ	Minister Zdrowia
NEI VFQ-25	ang. <i>National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25</i> – kwestionariusz składający się z 25 pytań dotyczących ogólnego poczucia zdrowia, oceny widzenia (ocena ogólna, widzenie bliskie i dalsze, widzenie barw, bóle gałki ocznej), funkcjonowania społecznego, zdrowia psychicznego, trudności w pełnieniu dotychczasowej roli i samodzielności
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OCT	optyczna koherentna tomografia
PICO	schemat: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe
PKB	Produkt Krajowy Brutto
RAN	ranibizumab
■	■
VEGF	ang. <i>vascular endothelial growth factor</i> – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Analiza została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce ranibizumabu (nazwa handlowa Lucentis®) w leczeniu neowaskularnej (wsiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD), finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w ramach *Programu lekowego leczenia chorób plamki* [redacted] obejmującego leczenie chorych z AMD¹, [redacted]², [redacted]³, [redacted]⁴, [redacted]⁵, zwanego dalej *Programem lekowym*.

METODYKA

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego) oraz z perspektywy wspólnej obejmującej płatnika publicznego i świadczeniobiorcę (pacjenta). Z uwagi na fakt, że pacjent nie ponosi żadnych kosztów związanych z terapią – rozpatrywane w analizie perspektywy należy uznać za tożsame, a wszelkie wyniki za właściwe zarówno dla perspektywy płatnika publicznego jak i dla perspektywy wspólnej.

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696, dalej zwaną *Ustawą o refundacji*) oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań* (zwanym dalej *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań*), w analizie dokonano porównania ranibizumabu z afliberceptem.

¹ ang. *age-related macular degeneration* – neowaskularna (wsiękowa) postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem

[redacted]

Z uwagi na nie wykazanie istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem, zdecydowano o przeprowadzeniu analizy ekonomicznej techniką minimalizacji kosztów (CMA), polegającą na zestawieniu kosztów dla ocenianej interwencji i komparatora, przy braku różnic w wynikach zdrowotnych. Zastosowanie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania, wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia* (art. 5. ust. 3.).

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta (tj. średni koszt leczenia chorych) oszacowano na podstawie badań *View 1* oraz *View 2* (publikacje *Heier 2012* oraz *Schmidt-Erfurth 2014*), treści projektu *Programu lekowego* oraz charakterystyki grupy JGP B02 *Leczenie wsiękowej postaci AMD z zastosowaniem iniekcji doszkliskowych przeciwciała monoklonalnego anti-VEGF/ rekombinowanego białka fuzyjnego*. Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ. Cenę jednostkową leku Lucentis® uzyskano od Zamawiającego.

[REDACTED]

W analizie uwzględniono istotne koszty, związane ze zużyciem zasobów będącym następstwem zastosowania terapii ranibizumabem oraz afliberceptem w warunkach polskiej praktyki klinicznej.

W analizie z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów: koszty diagnostyki i monitorowania oraz koszty iniekcji (koszty leków i podania leków).

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

Przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów. W związku z charakterem analizy nie było konieczności dyskontowania efektów zdrowotnych.

WYNIKI

W horyzoncie czasowym uwzględnionym w analizie [REDACTED] całkowity koszt terapii, ponoszony przez płatnika na leczenie jednego chorego terapią ranibizumabem wynosi ok. [REDACTED] PLN, natomiast terapią afliberceptem. wynosi ok. [REDACTED] PLN.

Różnica

w kosztach wynosi ok. [REDACTED] PLN na korzyść afliberceptu.

W horyzoncie czasowym uwzględnionym w analizie [REDACTED] całkowity koszt terapii, ponoszony przez płatnika na leczenie jednego chorego terapią ranibizumabem wynosi ok. [REDACTED] PLN, natomiast terapią afliberceptem. wynosi ok. [REDACTED] PLN. Różnica w kosztach wynosi ok. [REDACTED]

W uwzględnionym horyzoncie czasowym progowa wartość ceny zbytu netto dla ranibizumabu, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero wynosi [REDACTED] PLN.

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania ranibizumabu z afliberceptem mają [REDACTED]

[REDACTED]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Analiza została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce ranibizumabu (nazwa handlowa Lucentis[®]) w leczeniu neowaskularnej (wsiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD), finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w ramach *Programu lekowego leczenia chorób plamki* [redacted], obejmującego leczenie chorych z AMD⁶, [redacted]⁷, [redacted]⁸, [redacted]⁹, [redacted]¹⁰, zwanego dalej *Programem lekowym*.

Obecnie ranibizumab finansowany jest jedynie w przypadku AMD w ramach Jednorodnej Grupy Pacjentów (JGP) B02 *Leczenie wsiękowej postaci AMD z zastosowaniem iniekcji doszkliskowych przeciwciała monoklonalnego anti-VEGF¹¹/ rekombinowanego białka fuzyjnego* (zgodnie z *Zarządzeniem Nr 89/2013 Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne* [23]).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe).

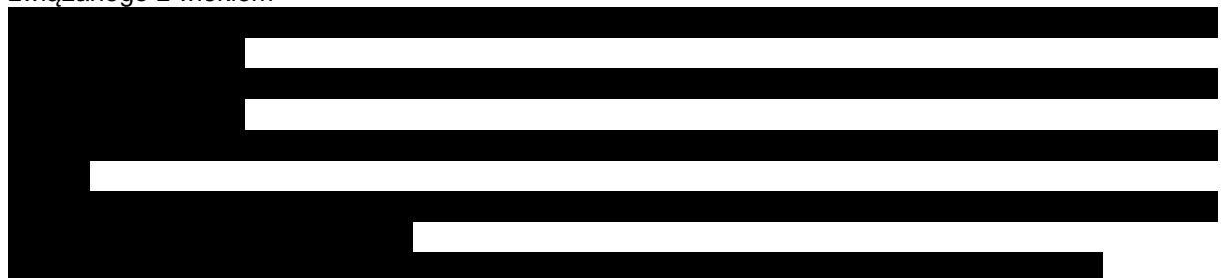
Populacja:

- ⊕ dorośli chorzy z neowaskularną (wsiękową) postacią zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD).

Interwencja:

- ⊕ ranibizumab (RAN).

⁶ ang. *age-related macular degeneration* – neowaskularna (wsiękowa) postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem



Komparator:

- ⊕ aflibercept (AFL).

Wyniki:

- ⊕ koszty interwencji medycznych wyrażonych w polskich złotych (PLN).

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem [6].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* oraz *Analizie klinicznej* [6, 7]. W *Analizie klinicznej* jako komparator dla ranibizumabu wskazano aflibercept.

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na wykonanym od podstaw modelu (model wykonany *de novo*). Model ten jest zgodny z polską praktyką kliniczną.

Wnioskiem wypływającym z *Analizy klinicznej* [6] jest brak różnic w skuteczności i bezpieczeństwie pomiędzy terapią ranibizumabem a terapią afliberceptem w leczeniu neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. W związku z tym, oprócz analizy kosztów-konsekwencji, wykonano także analizę minimalizacji kosztów.

Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań (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)*, dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊗ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych – zwanej dalej perspektywą płatnika publicznego (zgodnie z art. 14 Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [21])
- ⊗ oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [15].

Z uwagi na fakt, że koszty przedstawione w rozdziale 6. w całości pokrywa płatnik publiczny (chorzy nie ponoszą kosztów), całkowita wartość kosztów jest taka sama w obu rozpatrywanych perspektywach analizy. Przyjęto, że efekty zdrowotne związane z podjęciem terapii są takie same niezależnie od perspektywy. W związku z powyższym, wszystkie przedstawione w niniejszej analizie wyniki należy traktować jako właściwe zarówno dla perspektywy płatnika publicznego, jak i dla perspektywy wspólnej. Dla rozpatrywanego problemu zdrowotnego perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna są perspektywami tożsamymi.

4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM)* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów.

W przypadku technologii medycznych, których koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta [1, 15].

W związku ze specyfiką terapii (leczenie, po którym stale należy monitorować stan pacjenta) w analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy.

Czas leczenia chorych, który zaczerpnięto z badań klinicznych *View 1* oraz *View 2* (publikacje *Heier 2012* [9] oraz *Schmidt-Erfurth 2014* [16]) włączonych do *Analizy klinicznej* [6], wyniósł dwa lata. W badaniach tych podano również średni wiek chorych, który wyniósł ok. 76 lat. [REDACTED]

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

W *Analizie klinicznej* [6] skuteczność kliniczną ranibizumabu względem afliberceptu oceniono na podstawie metaanalizy badań *View 1* i *View 2* (publikacje *Heier 2012* [9] oraz *Schmidt-Erfurth 2014* [16]) dla następujących punktów końcowych:

- ⊗ średnia zmiana jakości życia oceniana na podstawie kwestionariusza NEI VFQ-25¹²;
- ⊗ odsetek chorych z zachowaną ostrością wzroku (definiowaną jako redukcja liczby liter na tablicy ETDRS¹³ o mniej niż 15);
- ⊗ zmiana BCVA¹⁴ analizowana za pomocą liczby liter na tablicy ETDRS;
- ⊗ analiza częstości występowania redukcji, poprawy lub braku zmiany liczby liter na tablicy ETDRS w każdym z ocenianych zakresów uzyskanych liter;
- ⊗ zmiana wielkości obszaru neowaskularyzacji naczyń włosowatych;
- ⊗ zmiana grubości siatkówki;
- ⊗ odsetek chorych, u których stwierdzono obecność suchej siatkówki.

Spośród powyższych, żaden nie był efektem różniącym porównywane interwencje w sposób istotny statystycznie.

5.2. Profil bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w ramach *Analizy klinicznej* [6] nie wykazała istotnych statystycznie różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy badaną technologią a komparatorem w kategoriach ciężkich, kosztochłonnych lub częstych działań

¹² ang. *National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25* – kwestionariusz składający się z 25 pytań dotyczących ogólnego poczucia zdrowia, oceny widzenia (ocena ogólna, widzenie bliskie i dalsze, widzenie barw, bóle gałki ocznej), funkcjonowania społecznego, zdrowia psychicznego, trudności w pełnieniu dotychczasowej roli i samodzielności [6]

¹³ ang. *early treatment diabetic retinopathy study* – tablica służąca do oceny ostrości wzroku [6]

¹⁴ ang. *best corrected visual acuity* – najlepsza skorygowana ostrość wzroku [6]

niepożądanych. Na tej podstawie w analizie ekonomicznej założono, że omawiane substancje (ranibizumab i aflibercept) mają w leczeniu neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem porównywalny profil bezpieczeństwa.

6. Technika analityczna

Z uwagi na brak wykazania istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **minimalizacji kosztów** (CMA, ang. *cost-minimalisation analysis*).

Takie podejście analityczne należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w Art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [22] oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [15].

W *Analizie klinicznej* [6] odnaleziono badania randomizowane pozwalające na porównanie technologii wnioskowanej z komparatorem refundowanym w analizowanym wskazaniu. Na ich podstawie stwierdzono brak różnic w efekcie zdrowotnym pomiędzy analizowanymi technologiami, co oznacza, że nie ma on wpływu na ustalenie ceny progowej leku Lucentis®.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ 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 oraz *Wytycznymi AOTM* [1], przeprowadzona została również analiza **kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis*).

7. Analiza kosztów

W analizie uwzględniono istotne koszty, związane ze zużyciem zasobów będących następstwem zastosowania terapii ranibizumabem oraz afliberceptem w warunkach polskiej praktyki klinicznej.

Koszty analizowano w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej.


 Nie stwierdzono różnic w wysokości

kosztów w zależności od perspektywy, więc zdecydowano się przedstawiać wyniki bez rozdziału na perspektywy. Interpretując wszystkie wyniki, należy mieć na uwadze, że w rozpatrywanym problemie zdrowotnym perspektywy są tożsame, a przedstawione wyniki są właściwe dla obu rozpatrywanych perspektyw jednocześnie. [REDACTED]

W analizie, w celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów bezpośrednich różniących oceniane technologie medyczne.

Dokładna analiza kosztów terapii ranibizumabem i afliberceptem w warunkach polskiej praktyki klinicznej wskazała zasadność uwzględnienia następujących kategorii kosztowych:

- ⊕ koszt zabiegu iniekcji (koszt leku, koszt podania);
- ⊕ koszty diagnostyki i monitorowania.

Analiza wyników badań klinicznych wykorzystanych w modelu pozwoliła na wykluczenie występowania istotnych statystycznie różnic w występowaniu wymagających leczenia ciężkich działań i zdarzeń niepożądanych dla porównywanych terapii. Z tego powodu różnica w kosztach leczenia ciężkich działań i zdarzeń niepożądanych nie występuje, a ta kategoria kosztowa została wykluczona z rozważań.

7.1. Koszt zabiegu

7.1.1. Iniekcja ranibizumabu

Całkowity koszt jednego zabiegu iniekcji ranibizumabu wynosić będzie [REDACTED] PLN [REDACTED] lub [REDACTED] PLN [REDACTED]. Przedstawione kwoty zawierają koszt leku Lucentis®

Powyższe koszty nie uwzględniają obligatoryjnych badań, które przedstawiono w odrębnym rozdziale.

7.1.1.3. Częstość iniekcji

Częstość wykonywania iniekcji ranibizumabu zaczerpnięto z badań klinicznych *View 1* oraz *View 2* (publikacje *Heier 2012* [9] oraz *Schmidt-Erfurth 2014* [16]) włączonych do *Analizy klinicznej* [6], według których w pierwszym roku terapii chory otrzymuje 12,3 iniekcji ranibizumabu, natomiast w drugim roku 4,7 iniekcji.

7.1.2. Iniekcja afliberceptu

Rozpatrywaną w niniejszej analizie terapią alternatywną dla podania ranibizumabu jest terapia afliberceptem (w Polsce dostępnym pod nazwą handlową Eylea®), finansowana w ramach Jednorodnej Grupy Pacjentów B02 *Leczenie wsiękowej postaci AMD z zastosowaniem iniekcji doszkliskowych przeciwciała monoklonalnego anty-VEGF/ rekombinowanego białka fuzyjnego zgodnie z Zarządzeniem Nr 4/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 lutego 2013 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne* [23].

Tabela 2.
Koszty związane z wykonaniem iniekcji afliberceptu w ramach grupy B02

Świadczenie	Wycena punktowa	Kosz punktu (PLN) ¹⁵	Średni koszt iniekcji (PLN)
-------------	-----------------	---------------------------------	-----------------------------

¹⁵ Wycenę 52 PLN za punkt przyjęto na podstawie Informatora o umowach zawartych przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w 2014 roku [10]

Świadczenie	Wycena punktowa	Kosz punktu (PLN) ¹⁵	Średni koszt iniekcji (PLN)

Źródło: opracowanie własne

7.1.2.1. Częstość iniekcji

Częstość wykonywania iniekcji afliberceptu zaczerpnięto z badań klinicznych *View 1* oraz *View 2* (publikacje *Heier 2012* [9] oraz *Schmidt-Erfurth 2014* [16]) włączonych do *Analizy klinicznej* [6]. Przyjęto, że w pierwszym roku chory otrzymuje 7,5 iniekcji afliberceptu, natomiast w drugim roku 4,2 iniekcji.

7.2. Diagnostyka i monitorowanie

W celu określenia kosztu diagnostyki i monitorowania stanu zdrowia chorych posłużono się projektem *Programu lekowego* (w przypadku terapii ranibizumabem) oraz opisem świadczeń w ramach grupy B02 *Leczenie wsiękowej postaci AMD z zastosowaniem iniekcji doszkliskowych przeciwciała monoklonalnego anty-VEGF/ rekombinowanego białka fuzyjnego* [26]¹⁶. Ustalonym na ich podstawie badaniom składającym się na diagnostykę i monitorowanie przyporządkowano koszty w oparciu o wycenę świadczeń wykonywanych w ramach Ambulatoryjnej Opieki Specjalistycznej (AOS).

7.2.1. Ranibizumab

[Redacted content]

- ⊕ [Redacted]
- ⊕ [Redacted]
- ⊕ [Redacted]
- ⊕ [Redacted]

W poniższej tabeli przedstawiono świadczenia i ich wycenę, regulowaną *Zarządzeniem Nr 82/2013 Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie*

¹⁶ Załącznik 10.

określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. [REDACTED]

Tabela 3.
Diagnostyka stanu zdrowia chorych leczonych ranibizumabem w Programie lekowym

Świadczenie	Wycena punktowa	Koszt punktu (PLN) ¹⁷	Koszt świadczenia (PLN)	Koszt diagnostyki (PLN)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

Źródło: opracowanie własne

Diagnostyka wykonywana jest jednorazowo.

[REDACTED]

- ⊕ [REDACTED]
- ⊕ [REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 4.
Monitorowanie stanu zdrowia chorych leczonych ranibizumabem w Programie lekowym wykonywane przy iniekcji

Świadczenie	Wycena punktowa	Koszt punktu (PLN) ¹⁸	Koszt świadczenia (PLN)	Odsetek występowania	Koszt monitorowania (PLN)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

[REDACTED]

Świadczenie	Wycena punktowa	Koszt punktu (PLN) ¹⁸	Koszt świadczenia (PLN)	Odsetek występowania	Koszt monitorowania (PLN)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne

[REDACTED]

[REDACTED]

⊕ [REDACTED]

⊕ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 5.
Monitorowanie stanu zdrowia chorych leczonych ranibizumabem w Programie lekowym poza iniekcjami oraz po zakończeniu terapii

Świadczenie	Wycena punktowa	Koszt punktu (PLN) ¹⁹	Koszt świadczenia (PLN)	Odsetek występowania	Koszt monitorowania (PLN)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne

7.2.2. Aflibercept

Zgodnie z opisem świadczeń w ramach grupy B02 *Leczenie wsiętkowej postaci AMD z zastosowaniem iniekcji doszkliskowych przeciwciała monoklonalnego anty-VEGF/ rekombinowanego białka fuzyjnego* [26] przy kwalifikacji należy wykonać następujące badania diagnostyczne:

- ⊕ badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku na tablicach Snellena;
- ⊕ OCT (optyczna koherentna tomografia);

¹⁹ Wycenę 9 PLN za punkt przyjęto na podstawie Informatora o umowach zawartych przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w 2014 roku [10]

- ⊗ fotografia dna oka;
- ⊗ angiografia fluoresceinowa.

W poniższej tabeli przedstawiono świadczenia i ich wycenę, regulowaną *Zarządzeniem Nr 82/2013 Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.* [REDACTED]

Tabela 6.
Diagnostyka stanu zdrowia chorych leczonych afliberceptem w ramach grupy B02

Świadczenie	Wycena punktowa	Koszt punktu (PLN) ²⁰	Koszt świadczenia (PLN)	Koszt diagnostyki (PLN)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

Źródło: opracowanie własne

Diagnostyka wykonywana jest jednorazowo.

Zgodnie z zapisami opisem grupy B02 w ramach monitorowania stanu zdrowia chorych, przy każdej iniekcji należy wykonywać te same badania co w przypadku diagnostyki, z tym że dwa z nich wykonywane są opcjonalnie:

- ⊗ fotografia dna oka;
- ⊗ angiografia fluoresceinowa.

W niniejszej analizie założono, że badania opcjonalne wykonywane będą w 50% przypadków. Przy takim założeniu średni koszt każdego monitorowania wyniesie [REDACTED]

²⁰ Wycenę 9 PLN za punkt przyjęto na podstawie Informatora o umowach zawartych przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w 2014 roku [10]

Tabela 7.
Monitorowanie stanu zdrowia chorych leczonych afliberceptem w ramach grupy B02 wykonywane przy iniekcji

Świadczenie	Wycena punktowa	Koszt punktu (PLN) ²¹	Koszt świadczenia (PLN)	Odsetek występowania	Koszt monitorowania (PLN)
██████████	██	██	██	██	██
██████████	██	██	██	██	
██	██	██	██	██	
██████████	██	██	██	██	

Źródło: opracowanie własne

Przyjęto założenie, że poza iniekcjami oraz po zakończeniu terapii należy monitorować stan chorego co miesiąc wykonując:

- ⊕ badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku na tablicach Snellena;
- ⊕ OCT (optyczna koherentna tomografia).

Z uwagi na fakt, że oba badania wchodzi w skład monitorowania odbywającego się przed każdą iniekcją, przyjęto, że nie będą one powtarzane co miesiąc, a jedynie w miesiącach, w których pacjent nie otrzymał iniekcji. Średni koszt badań wyniósł ██████████

Tabela 8.
Monitorowanie stanu zdrowia chorych leczonych afliberceptem w ramach grupy B02 poza iniekcjami oraz po zakończeniu terapii

Świadczenie	Wycena punktowa	Koszt punktu (PLN) ²²	Koszt świadczenia (PLN)	Odsetek występowania	Koszt monitorowania (PLN)
██████████	██	██	██	██	██
██	██	██	██	██	

Źródło: opracowanie własne

7.3. Całkowity koszt różniący

Całkowite koszty różniące ocenianych technologii zostały podsumowane w poniższej tabeli.

²¹ Wycenę 9 PLN za punkt przyjęto na podstawie Informatora o umowach zawartych przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w 2014 roku [10]

²² Wycenę 92 PLN za punkt przyjęto na podstawie Informatora o umowach zawartych przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w 2014 roku [10]

Tabela 9.
Składowe całkowitego kosztu różniącego oceniane technologie medyczne (PLN)

Kategoria kosztu	Wartość kosztu
RANIBIZUMAB	
Koszt diagnostyki	■
Koszt iniekcji w I roku	■
Koszt iniekcji w I roku ■	■
Koszt iniekcji w II roku	■
Koszt iniekcji w II roku ■	■
Koszt monitorowania przy iniekcji w I roku	■
Koszt monitorowania przy iniekcji w II roku	■
Koszt monitorowania poza iniekcją w I roku	■
Koszt monitorowania poza iniekcją w II roku	■
Roczny koszt monitorowania po leczeniu	■
AFLIBERCEPT	
Koszt diagnostyki	■
Koszt iniekcji w I roku	■
Koszt iniekcji w II roku	■
Koszt monitorowania przy iniekcji w I roku	■
Koszt monitorowania przy iniekcji w II roku	■
Koszt monitorowania poza iniekcją w I roku	■
Koszt monitorowania poza iniekcją w II roku	■
Roczny koszt monitorowania po leczeniu	■

Źródło: opracowanie własne

8. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania ranibizumabu względem afliberceptu w rozpatrywanym wskazaniu skonstruowano model kosztów uwzględniający dyskontowanie w czasie. Na podstawie danych z badań włączonych do *Analizy klinicznej* [6] stwierdzono, że nie ma różnic w skuteczności stosowania obu substancji w analizowanym wskazaniu.

8.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTM wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby

[1]. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Czas leczenia chorych, który zaczerpnięto z badań klinicznych *View 1* oraz *View 2* (publikacje *Heier 2012* [9] oraz *Schmidt-Erfurth 2014* [16]) włączonych do *Analizy klinicznej* [6], wyniósł dwa lata. W badaniach tych podano również średni wiek chorych, który wyniósł ok. 76 lat. [REDACTED]

Cykl leczenia w modelu wyniósł rok, co wynika ze specyfiki leczenia oraz dostępnych danych dotyczących średniej liczby iniekcji (częstość wykonywania iniekcji zaczerpnięto z badań klinicznych *View 1* oraz *View 2* (publikacje *Heier 2012* [9] oraz *Schmidt-Erfurth 2014* [16]) włączonych do *Analizy klinicznej* [6], w których podano wartości roczne). Dla każdego roku wyznaczono całkowite koszty leczenia chorego w analizowanym wskazaniu.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2013.

8.2. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 10.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr	Wartość	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[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

8.3. Dyskontowanie

W decyzji odnośnie do 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* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową dla kosztów na poziomie 5% [1]. Z uwagi na zastosowaną technikę analityczną, w kalkulacji nie brano pod uwagę efektów zdrowotnych.

8.4. 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, której wyniki przedstawiono w rozdziale 10.

W celu dokonania walidacji zewnętrznej podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, dotyczących omawianego problemu zdrowotnego. Do wyników tych analiz odniesiono się w dyskusji.

9. Wyniki analizy

Z uwagi na brak wykazania istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **minimalizacji kosztów**. [REDACTED]

9.1. Analiza minimalizacji kosztów

W horyzoncie czasowym uwzględnionym w analizie [REDACTED] całkowity koszt terapii, ponoszony przez płatnika na leczenie jednego chorego terapią ranibizumabem wynosi ok. [REDACTED] PLN, natomiast terapią afliberceptem. wynosi ok. [REDACTED] PLN. Różnica w kosztach wynosi ok. [REDACTED] PLN²³ na korzyść afliberceptu.

W horyzoncie czasowym uwzględnionym w analizie [REDACTED] całkowity koszt terapii, ponoszony przez płatnika na leczenie jednego chorego terapią ranibizumabem wynosi ok. [REDACTED] PLN, natomiast terapią afliberceptem. wynosi ok. [REDACTED] PLN. Różnica w kosztach wynosi ok. [REDACTED] PLN²⁴ na korzyść afliberceptu.

[REDACTED]

²³ Wskazano wartości zaokrąglone. W obliczeniach posługiwano się wartościami bez zaokrągleń.

²⁴ Wskazano wartości zaokrąglone. W obliczeniach posługiwano się wartościami bez zaokrągleń.

Wartość całkowitych kosztów różniących oceniane technologie medyczne oraz kosztu inkrementalnego przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 11.

Całkowite koszty różniące stosowania ocenianej interwencji i komparatora oraz koszt inkrementalny, w horyzoncie czasowym uwzględnionym w analizie (PLN)

Wariant	Ranibizumab	Aflibercept	Koszt inkrementalny
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne

Wyniki analizy z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta są tożsame z perspektywą płatnika publicznego.

9.2.Zestawianie kosztów i konsekwencji

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

Za konsekwencje przyjęto pierwszorzędny efekt zdrowotny określony w odnalezionych w *Analizie klinicznej* [6] badaniach – zachowanie ostrości widzenia. Za koszty przyjęto całkowite koszty różniące, ponoszone w następstwie stosowanych terapii. Otrzymane wyniki zdyskontowano.

Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych został określony poprzez wyniki generowane przez model dla doboru alternatywnych wartości dla parametrów wykorzystanych w analizie. Parametry te określono w analizie wrażliwości.

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu [REDACTED]

Tabela 12.

Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania ranibizumabu z afliberceptem

Parametr	Ranibizumab	Aflibercept
	Wartość z analizy podstawowej	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr	Ranibizumab	Aflibercept
	Wartość z analizy podstawowej	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
Perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
Perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne

10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych, a więc zakłada pesymistyczne oraz optymistyczne scenariusze.

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 13.
Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

Nazwa parametru	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[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

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy minimalizacji kosztów, [REDACTED], zebrano w poniższych tabelach.

Nazwa parametru	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Koszt		Koszt inkrementalny	Procentowa zmiana kosztów		Procentowa zmiana kosztów inkrementalnych
				Aflibercept			Aflibercept		

Źródło: opracowanie własne

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy mają [REDACTED]

[REDACTED]²⁵ [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

W przypadku pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości, wnioskować należy, że ich zmiana wpływa na zmianę kosztów inkrementalnych o mniej niż 5%.

11. Analiza progowa

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [15] analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero.

Wyniki analizy progowej dla wyników wariantu podstawowego analizy ekonomicznej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16.
Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej

Porównanie	Progowa CZN za opakowanie technologii wnioskowanej (PLN)	
	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

²⁵Wartości procentowe przedstawione w analizie wrażliwości odnieść należy do wartości kosztu inkrementalnego z analizy podstawowej



Źródło: opracowanie własne

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy progowej dla wszystkich wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla oszacowania wyników minimalizacji kosztów w przypadku porównania wnioskowanej technologii medycznej z komparatorem.

Uzasadnienie doboru parametrów wykorzystanych w analizie wrażliwości i wskazanie zakresów zmienności tych parametrów przedstawiono w rozdziale 10.

Tabela 17.

Wyniki analizy progowej do analizy wrażliwości dla porównania technologii wnioskowanej z afliberceptem w perspektywie wspólnej i tożsamej z nią perspektywie płatnika publicznego

Nazwa parametru	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Progowa cena zbytu netto za opakowanie Lucentis®	
				Z RSS	Bez RSS
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[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

12. Ograniczenia i założenia

Czas leczenia chorych, który zaczerpnięto z badań klinicznych *View 1* oraz *View 2* (publikacje *Heier 2012* [9] oraz *Schmidt-Erfurth 2014* [16]) włączonych do *Analizy klinicznej* [6], wyniósł dwa lata. W rzeczywistości jednak część chorych może wymagać dłuższej terapii.

We wskazanych badaniach klinicznych tych podano również średni wiek chorych, który wyniósł ok. 76 lat. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Częstość iniekcji oraz monitorowania pacjentów zaczerpnięto z badań klinicznych i aktów prawnych. W rzeczywistości w polskiej praktyce klinicznej schemat ten odbiega od uwzględnionego w analizie (co opisano w publikacji *Stankiewicz 2013* [17]), dlatego wpływ zmiany uwzględnionych wartości na wyniki analizy przetestowano w analizie wrażliwości.

13. Podsumowanie i wnioski końcowe

[REDACTED]

[REDACTED] W analizie wykazano, że przy uwzględnieniu proponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka koszty leczenia przy zastosowaniu ranibizumabu zamiast afliberceptu są [REDACTED]

[REDACTED]

14. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTM) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 15.1. W przeglądzie odnaleziono jedną publikację (przegląd) *Thomas 2013* [19].

Odnaleziona publikacja prezentuje porównanie afliberceptu z innymi dostępnymi terapiami w leczeniu wsiękowej postaci AMD. Warto jednak zaznaczyć, że autorzy tekstu opierają swoje wnioski na innych badaniach, a sama publikacja *Thomas 2013* jest przeglądem informacji na temat efektywności kosztowej leczenia wsiękowej postaci AMD.

Autorzy powołują się na porównywalną skuteczność trzech omawianych terapii (ranibizumabem i afliberceptem) według wszystkich dostępnych badań klinicznych.

W pojedynczej iniekcji w leczeniu ranibizumabem koszt leku wynosi 1 950 USD (ok. 6 000 PLN). Przy założonej liczbie 12 dawek na rok, leczenie jednego pacjenta wynosi 23 400 USD (ok. 70 000 PLN). Leczenie afliberceptem jest tańsze ze względu na mniejszą liczbę iniekcji. Pojedyncza dawka afliberceptu kosztuje około 1 850 USD (ok. 5 500 PLN), a roczne koszty (8 dawek) wynoszą 14 800 USD (ok. 45 000 PLN).

W analizie nie uwzględniono kosztów podania leku, badań diagnostycznych i monitorowanie.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

15. Załączniki

15.1. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy na neowaskularną (wsiękową) postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem;
- ⊕ **interwencja:** ranibizumab;
- ⊕ **komparator:** aflibercept;
- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **interwencja, populacja, komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogłądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

15.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawierają terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 18.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline i NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień Medline
1	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]

Data ostatniego wyszukiwania: 13.02.2014 r.

Źródło: opracowanie własne

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR) oraz NICE. Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją i komparatorami. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 19.

Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień CEAR i NICE
1	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]

Data ostatniego wyszukiwania: 19.12 2013 r.

Źródło: opracowanie własne

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.

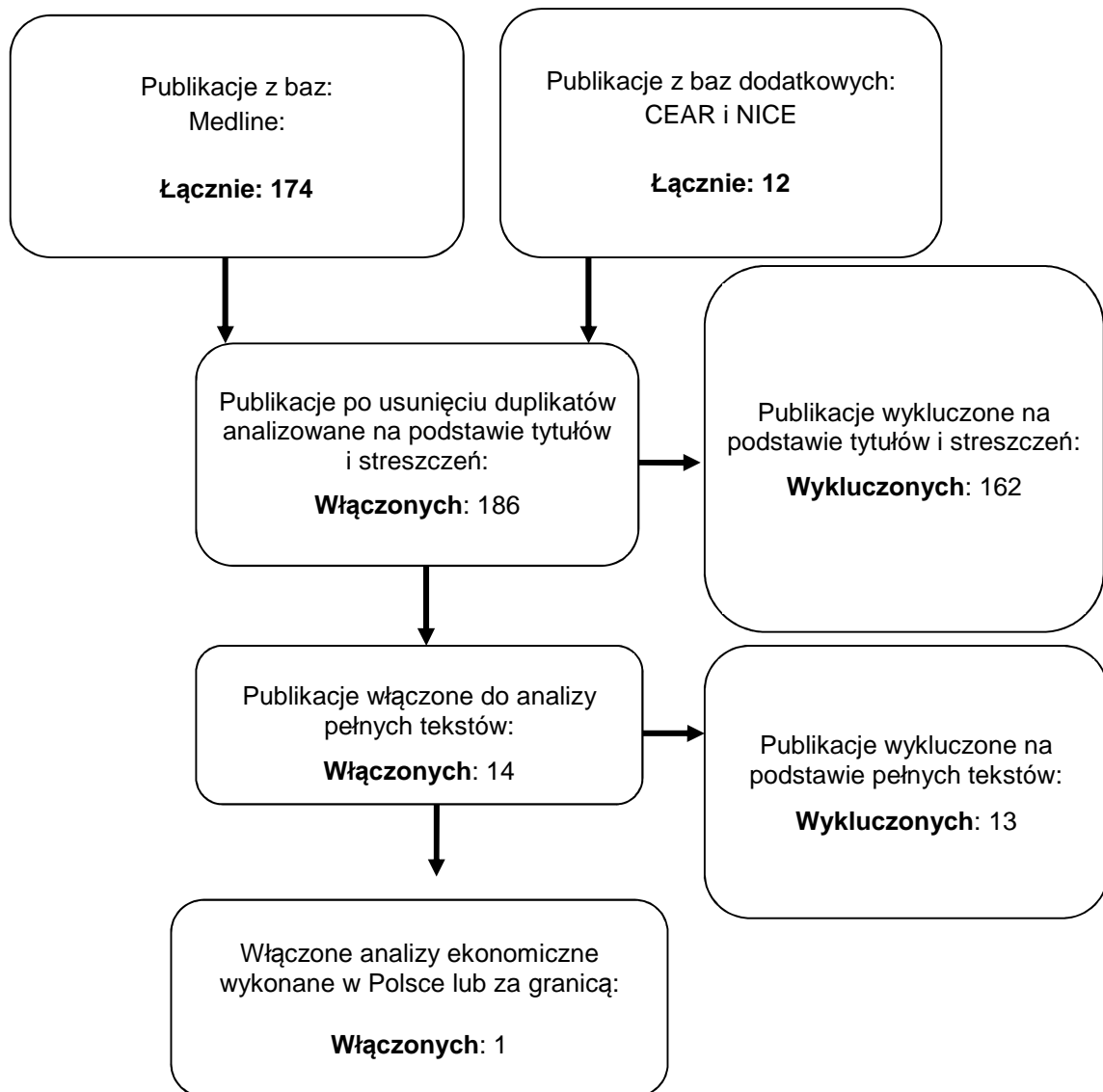
15.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [REDACTED] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 15.1.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

Rysunek 1.

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 [14]

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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 186 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 174 publikacje;
- ⊕ w bazie CEAR i NICE odnaleziono 12 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono jedną publikację prezentującą wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

15.1.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy odnaleziono jedną analizę ekonomiczną, w których pokazane były wyniki opłacalności stosowania ranibizumabu w porównaniu z afliberceptem w analizowanym wskazaniu.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTM*, wyniki zagranicznej analizy ekonomicznej przedstawiono w dyskusji (rozdział 14).

15.2. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* należy stwierdzić, że leku Lucentis® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych [13]. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego w ramach *Wykazu leków refundowanych* preparatu.

Objęcie refundacją substancja może nastąpić tylko w drodze utworzenie nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Lucentis® do jednej z już istniejących grup limitowych gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*. Podstawą limitu będzie produkt leczniczy Lucentis®, którego opakowanie zawiera fiolkę 0,23 ml zawierającą 2,3 mg ranibizumabu – roztworu do wstrzykiwań.

15.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 20.
Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. - rozdział 9.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 10.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 15.1.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 9.2.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	n/d
5.2.	dotaddkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dotaddkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	n/d
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	TAK, rozdział 9.1.
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	TAK, rozdział 11.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	n/d
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 8.2.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 12.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	n/d
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK, rozdział 10.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 10.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-6., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 10., rozdział 11.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją 	TAK

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), <ul style="list-style-type: none"> • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK (dla kosztów) n/d (dla wyników zdrowotnych)
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*

16. Spis tabel

Tabela 1. Charakterystyka kosztowa produktu Lucentis®	16
Tabela 2. Koszty związane z wykonaniem iniekcji afliberceptu w ramach grupy B02...17	17
Tabela 3. Diagnostyka stanu zdrowia chorych leczonych ranibizumabem w Programie lekowym.....19	19
Tabela 4. Monitorowanie stanu zdrowia chorych leczonych ranibizumabem w Programie lekowym wykonywane przy iniekcji.....19	19
Tabela 5. Monitorowanie stanu zdrowia chorych leczonych ranibizumabem w Programie lekowym poza iniekcjami oraz po zakończeniu terapii.....20	20
Tabela 6. Diagnostyka stanu zdrowia chorych leczonych afliberceptem w ramach grupy B02.....21	21
Tabela 7. Monitorowanie stanu zdrowia chorych leczonych afliberceptem w ramach grupy B02 wykonywane przy iniekcji21	21
Tabela 8. Monitorowanie stanu zdrowia chorych leczonych afliberceptem w ramach grupy B02 poza iniekcjami oraz po zakończeniu terapii22	22
Tabela 9. Składowe całkowitego kosztu różniące oceniane technologie medyczne (PLN).....22	22
Tabela 10. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia24	24
Tabela 11. Całkowite koszty różniące stosowania ocenianej interwencji i komparatora oraz koszt inkrementalny, w horyzoncie czasowym uwzględnionym w analizie (PLN).....26	26
Tabela 12. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania ranibizumabu z afliberceptem.....27	27
Tabela 13. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych29	29

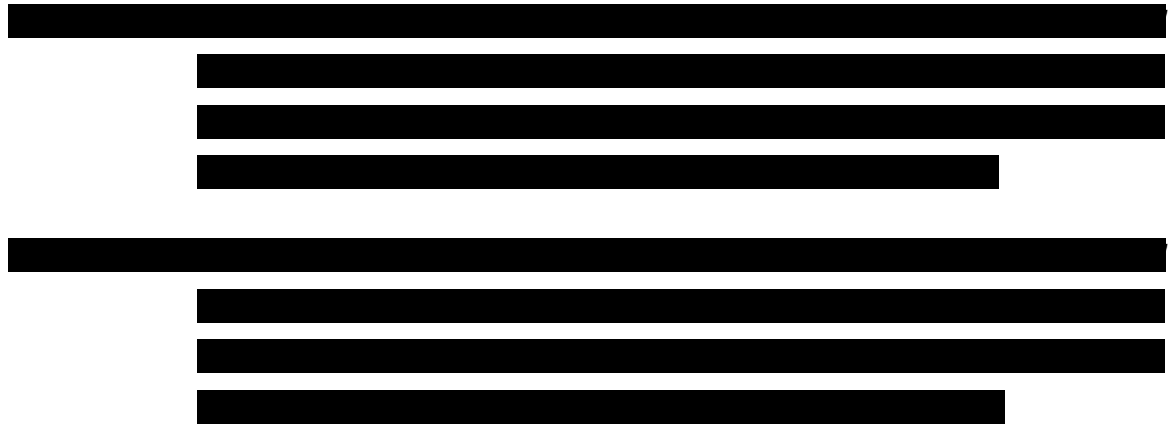


Tabela 16. Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej.....34

Tabela 17. Wyniki analizy progowej do analizy wrażliwości dla porównania technologii wnioskowanej z afliberceptem w perspektywie wspólnej i tożsamej z nią perspektywie płatnika publicznego.....36

Tabela 18. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline i NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....40

Tabela 19. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych40

Tabela 20. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.....44

17. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	41
---	-----------

18. 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. Charakterystyka Produktu Leczniczego Eylea® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lucentis® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
4. *Cost-Effectiveness Analysis Registry* (data dostępu: 04.02.2011 r.)
5. Dane dostarczone przez Zamawiającego
6. ██████████ i in *Lucentis® (ranibizumab) w leczeniu chorób plamki – analiza kliniczna, Tom II, Leczenie neowaskularnej (wsiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD)*
7. ██████████ i in *Lucentis® (ranibizumab) w leczeniu chorób plamki – analiza problemu decyzyjnego, Tom I*
8. Główny Urząd Statystyczny, *Tablice trwania życia dla 2010 roku*
9. Heier J.S. Brown D.M., Chong V. i in., *Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration*, *Ophthalmology* 2012; 119(12): 2537-4258
10. Informator o umowach zawartych przez Narodowy Fundusz Zdrowia w 2014 r., <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483> (data dostępu: 04.02.2014 r.)
11. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Guide to the Methods of Technology Appraisals 2008*
12. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2012 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2008–2010; M.P. 2012 nr 0 poz. 836
13. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r., <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=0&ml=pl&mi=0&mx=0&ma=2151>

-
14. *PRISMA Statement*, <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu: 15.09.2011 r.)
 15. 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*, <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=767&ma=019625> (data dostępu: 04.02.2014 r.)
 16. Schmidt-Erfurth U., Kaiser P.K., Korobelnik J.F. i in., *Intravitreal Aflibercept Injection for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Ninety-Six-Week Results of the VIEW Studies*, *Ophthalmology* 2014, 121(1): 193-201
 17. Stankiewicz A., *Iniekcje doszkliskowe ranibizumabu w praktyce klinicznej*, *Okulistyka* 2013, 1: 49-51
 18. Statystyki Jednorodnych Grup Pacjentów, <http://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP> (data dostępu: 04.02.2014 r.)
 19. 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
 20. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
 21. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
 22. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696 z poz. zm.)
 23. Zarządzenie Nr 4/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 lutego 2013 r. *zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne*
 24. Zarządzenie Nr 78/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 grudnia 2013 r. *zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)*
-

-
25. Zarządzenie Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie *określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna*
 26. Zarządzenie Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie *określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne*
-