

Analiza ekonomiczna
dla produktu leczniczego Ozurdex®
(deksametazon)
w leczeniu zaburzeń widzenia
spowodowanych cukrzycowym
obrzękiem plamki (DME)

Institut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, styczeń 2015



SPIS TREŚCI

Spis Treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy.....	4
Indeks skrótów.....	5
Streszczenie	6
1. Analiza ekonomiczna	8
1.1. Metodyka	8
1.1.1. Cel analizy.....	8
1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego	8
1.1.2.1. Populacja	8
1.1.2.2. Interwencja.....	8
1.1.2.3. Komparator	8
1.1.2.4. Wyniki zdrowotne	9
1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej.....	9
1.1.4. Perspektywa	10
1.1.5. Horyzont czasowy.....	10
1.1.6. Dyskontowanie	10
1.1.7. Technika analityczna	11
1.1.7.1. Wybór techniki analitycznej	11
1.1.7.2. Analiza wrażliwości.....	12
1.1.7.3. Walidacja wewnętrzna modelu	12
1.1.7.4. Walidacja konwergencji.....	12
1.1.7.5. Walidacja zewnętrzna	12
1.2. Model decyzyjny: analiza koszty-użyteczność.....	12
1.2.1. Opis modelu.....	12
1.3. Parametry modelu.....	17
1.3.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu	17
1.3.2. Prawdopodobieństwa zdarzeń	18
1.3.2.1. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami modelu	18
1.3.2.1. Śmiertelność.....	20
1.3.2.1. Dyskontynuacje terapii.....	21
1.3.2.2. Rozwój cukrzycowego obrzęku plamki w drugim oku u pacjentów z jednoocznym DME.....	21
1.3.2.3. Działania niepożądane.....	22
1.3.3. Dane dotyczące kosztów.....	23
1.3.3.1. Koszt produktu leczniczego Ozurdex® (wnioskowana technologia medyczna).....	23
1.3.3.2. Koszt triamcynolonu.....	25
1.3.3.3. Koszty podania leków	25
1.3.3.4. Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia	26
1.3.3.1. Koszty leczenia działań niepożądanych	29
1.3.3.1. Koszty związane z utratą wzroku.....	36
1.3.4. Użyteczności	39
1.3.1. Model decyzyjny – analiza minimalizacji kosztów.....	41
1.4. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość	43
1.5. Zestawienie kosztów i konsekwencji	45
1.6. Wyniki analizy koszty-użyteczność	46

1.6.1.	Analiza podstawowa	46
1.6.2.	Analiza wrażliwości oraz analiza progowa	47
1.6.2.1.	Deterministyczna analiza wrażliwości: wariant bez RSS	48
1.6.2.2.	Deterministyczna analiza wrażliwości: wariant z RSS	49
1.6.2.3.	Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA).....	50
1.7.	Analiza minimalizacji kosztów	51
1.7.1.	Analiza podstawowa - wyniki	51
1.7.2.	Jednokierunkowa analiza wrażliwości bez RSS	52
1.7.3.	Wielokierunkowa analiza wrażliwości	54
1.7.4.	Jednokierunkowa analiza wrażliwości – perspektywa uwzględniająca RSS	56
1.7.5.	Wielokierunkowa analiza wrażliwości – perspektywa uwzględniająca RSS	58
1.8.	Przegląd analiz ekonomicznych	61
1.9.	Ograniczenia. Dyskusja i wnioski	61
2.	Załączniki	65
2.1.	Liczba pacjentów wyznaczająca prawdopodobieństwa przejścia w modelu: lata 1-3, grupa leczona deksametazonem [MEAD]	65
2.1.	Liczba pacjentów wyznaczająca prawdopodobieństwa przejścia w modelu: lata 1-3, grupa obserwacji [MEAD].....	67
2.2.	Roczne ryzyka zgonu w populacji ogólnej	69
2.3.	Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych	70
2.3.1.	Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych	72
2.3.2.	Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu	74
2.4.	Strategie wyszukiwania użyteczności	79
2.4.1.	Diagram wyszukiwania użyteczności.....	81
2.4.2.	Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu	82
3.	Piśmiennictwo	86
4.	Spis tabel	89
5.	Spis Wykresów i diagramów	91

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

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

Data zakończenia analizy: styczeń 2016 r.

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

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy: Allergan Sp z o.o.

INDEKS SKRÓTÓW

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BCVA	Najlepsza skorygowana ostrość widzenia (ang. best correlated visual acuity)
BSE	Oko lepiej widzące (ang. Better Seeing Eye)
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (ang. Cost-Minimization Analysis)
CRT	Centralna grubość siatkówki (ang. central retinal thickness)
CUA	Analiza użyteczności kosztów (ang. cost-utility analysis)
DME	Cukrzycowy obrzęk plamki (ang. diabetic macular edema)
DRCR	Diabetic retinopathy clinical research network
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
GUS	Główny Urząd Statystyczny
ICUR	Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ang. Incremental Cost-Utility Ratio)
LTCF	Metoda ekstrapolacji ostatniego przejścia (ang. last transition carried forward)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (ang. intention-to-treat)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PACORES	Pan American Collaborative Retina Study
PKB	Produkt krajowy brutto
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. Quality Adjusted Life Year)
READ	Ranibizumab of edema of the macular in Diabetes Study
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. Risk Sharing Scheme)
Sham	Iniekcja pozorowana podawana doszkliskowo
SMC	Scottish Medicine Consortium
WSE	Oko gorzej widzące (ang. Worse Seeing Eye)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji produktu Ozurdex® (implant do ciała szklistego w aplikatorze zawierający deksametazon) w ramach programu lekowego, w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki (DME, ang. *diabetic macular edema*), u pacjentów uznanych za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami lub niemogących poddać się takiemu leczeniu.

Metodyka i założenia

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) uznani za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż kortykosteroidami (po wyczerpaniu wszystkich możliwych do zastosowania u danego pacjenta opcji terapeutycznych: inhibitor anty-VEGF, laserokoagulacja, terapia skojarzona inhibitor anty-VEGF+laserokoagulacja) lub niemogący poddać się takiemu leczeniu. Wybrana populacja została zdefiniowana na podstawie kryteriów włączenia pacjentów do projektowanego programu lekowego „Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) (ICD-10 H 35.8)” [6] i jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazanie do stosowania leku Ozurdex® [5].

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono:

1. Analizę koszty-użyteczność (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*, dla porównania deksametazon vs obserwacja).
2. Analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. *Cost-Minimization Analysis*, dla porównania deksametazon vs triamcynolon).

W celu oceny opłacalności leczenia deksametazonem w porównaniu z obserwacją w analizie koszty-użyteczność wykorzystano dostarczony przez Wnioskodawcę model Markowa skonstruowany w programie MS Excel 2010. 15-letni horyzont czasowy został uznany za wystarczający, aby uwzględnić wszystkie istotne różnice w kosztach i efektach zdrowotnych, ze szczególnym uwzględnieniem wpływu wystąpienia (bądź uniknięcia) ciężkich zaburzeń wzroku w odniesieniu do wejściowego wieku pacjentów przyjętego w analizie (zgodnie z charakterystyką populacji MITT z badania MEAD [14] wynosi on 63 lata). Przyjęto długość cyklu wynoszącą 3 miesiące. Model umożliwia osobne modelowanie zmian w BCVA niezależnie dla obu oczu, definiując w stanie początkowym oko lepiej i gorzej widzące (*better-seeing eye* (BSE) i *worse-seeing eye* (WSE)). Leczenie może być prowadzone dla obu oczu (obuoczne DME) albo w BSE lub WSE (jednooczne DME).

Dla porównania deksametazon (implant doszklistkowy) vs triamcynolon, z racji braku różnic zdrowotnych pomiędzy porównywanymi ramionami modelu (zgodnie z wynikami analizy efektywności klinicznej [17]) przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Wyniki zaczerpnięto z modelu *de novo* skonstruowanego w programie MS Excel.

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszty produktu leczniczego Ozurdex®
- koszty podania substancji,
- koszty diagnostyki i monitorowania,
- koszty leczenia działań niepożądanych.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia). W analizie przyjęto, że produkt Ozurdex® będzie dostępny w ramach programu lekowego „Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) (ICD-10 H 35.8)” [6]

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

Wyniki analizy

Produkt Ozurdex® refundowany vs brak aktywnego leczenia (obserwacja)

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia (QALY) przy zastąpieniu obserwacji przez deksametazon wynosi [REDACTED] w wariancie z RSS oraz [REDACTED] w wariancie bez RSS. Uzyskane wyniki przekraczają ustawową wysokość progu opłacalności (125 955 PLN/QALY), jednak przekroczenie to nie jest znaczne.

Produkt Ozurdex® refundowany vs leczenie triamcynolonem

Wyniki analizy minimalizacji kosztów z RSS / bez RSS wskazują, że różnica w kosztach całkowitych przypadających na jednego pacjenta pomiędzy deksametazonem, a triamcynolonem wynosi [REDACTED]. Refundacja deksametazonu, która nie wpłynie na zmianę skuteczności leczenia (brak różnic w efektach zdrowotnych) i wiąże się z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego.

Wnioski końcowe

Porównanie deksametazon vs obserwacja: terapia produktem Ozurdex® w leczeniu pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki przedłuża życie z uwzględnieniem jakości życia chorych o dodatkowe [REDACTED] w 15-letnim horyzoncie czasowym analizy w stosunku do braku leczenia (obserwacja). Należy mieć na uwadze, że analiza została przeprowadzona dla populacji docelowej pacjentów uznanych za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż kortykosteroidami (po wyczerpaniu wszystkich możliwych do zastosowania u danego pacjenta opcji terapeutycznych: inhibitor anty-VEGF, laserokoagulacja, terapia skojarzona inhibitor anty-VEGF+laserokoagulacja) lub niemogących poddać się takiemu leczeniu, a więc dla grupy, w której deksametazon pozostaje główną opcją terapeutyczną stosowaną w warunkach polskich, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, a jedynymi możliwymi interwencjami są iniekcje doszkliskowe kortykosteroidów.

Uwzględniając mechanizm dzielenia ryzyka dla porównania deksametazon vs obserwacja inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR) nieznacznie przekracza próg opłacalności stosowania technologii medycznych w Polsce.

Dla porównania deksametazon vs triamcynolon wyniki modelowania wskazują, że terapia z udziałem deksametazonu jest bardziej kosztowna od leczenia triamcynolonem. Jednakże triamcynolon, w przeciwieństwie do produktu Ozurdex® nie posiada zarejestrowanego wskazania do stosowania u pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki.

1. ANALIZA EKONOMICZNA

1.1. Metodyka

1.1.1. Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji produktu Ozurdex® (implant do ciała szklanego w aplikatorze zawierający deksametazon) w ramach programu lekowego, w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki (DME, ang. *diabetic macular edema*), u pacjentów uznanych za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż leczenie kortykosteroidami lub niemogących poddać się takiemu leczeniu.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Allergan Sp z o.o.

1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

1.1.2.1. Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) uznani za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż kortykosteroidami (po wyczerpaniu wszystkich możliwych do zastosowania u danego pacjenta opcji terapeutycznych: inhibitor anty-VEGF, laserokoagulacja, terapia skojarzona inhibitor anty-VEGF+laserokoagulacja) lub niemogący poddać się takiemu leczeniu.

Wybrana populacja została zdefiniowana na podstawie kryteriów włączenia pacjentów do projektowanego programu lekowego „Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) (ICD-10 H 35.8)” [6] i jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazanie do stosowania leku Ozurdex® [5]. Stosowanie deksametazonu w drugiej lub trzeciej linii leczenia DME, tj. po nieskutecznej terapii inhibitorem anty-VEGF lub/i laserokoagulacją (bądź obiema interwencjami stosowanymi w skojarzeniu) jest zgodne z polską praktyką kliniczną [7] oraz wytycznymi leczenia DME [8].

1.1.2.2. Interwencja

Produkt leczniczy Ozurdex® zawierający jeden implant z 700 mikrogramami deksametazonu (kortykosteroid), wstrzykiwany do ciała szklanego oka.

1.1.2.3. Komparator

Wyboru komparatora dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [3] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (dawniej Agencję Oceny Technologii Medycznych) wytyczne HTA [1].

Zgodnie z Wytycznymi HTA [1] komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenie w sprawie wymagań minimalnych [3]) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi

finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania, z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

Wyboru komparatorów dokonano na podstawie kryteriów włączenia pacjentów do projektowanego programu lekowego „Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) (ICD-10 H 35.8)” [6] w ramach konsultacji z grupą pięciu polskich ekspertów klinicznych. Zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym projektowany program lekowy [6], w ramach którego możliwe będzie podanie chorym na DME produktu Ozurdex®, obejmie pacjentów uznanych za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż kortykosteroidami (po wyczerpaniu wszystkich możliwych do zastosowania u danego pacjenta opcji terapeutycznych: inhibitor anty-VEGF, laserokoagulacja, terapia skojarzona inhibitor anty-VEGF+laserokoagulacja) lub niemogących poddać się takiemu leczeniu. Oznacza to, że w analizowanej grupie pacjentów istnieje możliwość zastosowania następujących interwencji:

- Terapia kortykosteroidem,
- Obserwacja (strategia watch&wait).

Obecnie w Polsce żaden z korytykosteroidów stosowanych w DME nie został objęty refundacją. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych [7] większość ośrodków nie posiada doświadczeń związanych ze stosowaniem preparatu Ozurdex®. Relatywnie częściej pacjenci otrzymują triamcynolon, jednak jest to kortykosteroid stosowany w DME poza wskazaniem rejestracyjnym. Z kolei dostępny w Polsce produkt leczniczy Iluvien® zawierający fluocynolon (również kortykosteroid), zarejestrowany w leczeniu zaburzeń widzenia związanych z przewlekłym cukrzycowym obrzękiem plamki żółtej [13], zgodnie ze wskazaniami ekspertów klinicznych nie jest obecnie szeroko stosowany w leczeniu DME. Pacjenci nie otrzymujący iniekcji korytykosteroidów pozostają bez leczenia aktywnego (wyłącznie obserwacja). Zabieg witrektomii uznawany jest za kolejną (ostatnią) linię leczenia, i dlatego nie powinien być on rozpatrywany jako możliwy komparator dla omawianej interwencji [7, 8].

Biorąc pod uwagę uwarunkowania opisane powyżej, komparatorem w analizie ekonomicznej są następujące opcje terapeutyczne: triamcynolon oraz obserwacja.

1.1.2.4. Wyniki zdrowotne

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

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

W przypadku przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów wynikiem opracowania jest wyłącznie różnica pomiędzy kosztami porównywanych technologii w horyzoncie analizy, w przeliczeniu na jednego pacjenta (gdyż zakłada się brak różnic w skuteczności interwencji i komparatora).

1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o wytyczne HTA opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] przewiduje się trzy strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

- Na podstawie wiarygodnej analizy ekonomicznej, badającej rozważany problem decyzyjny (np. wykonanej w innym kraju),
- Na podstawie aktualnej i wiarygodnej analizy efektywności klinicznej (przeгляд systematyczny), wykonanej za granicą lub w Polsce,
- Na podstawie opracowanej uprzednio przez wykonawcę analizy efektywności klinicznej.

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wcześniej wykonanej analizy efektywności klinicznej, przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [17], a także korzystając z modelu ekonomicznego wykorzystanego w analizach koszty-użyteczność prezentowanych dla warunków angielskich oraz szkockich [16].

1.1.4. Perspektywa

Zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [3] analizę ekonomiczną należy przeprowadzić w dwóch wariantach:

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

Z uwagi na zakładany sposób finansowania wnioskowanej technologii (lek dostępny w ramach programu lekowego) analizę ekonomiczną przeprowadzono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Pacjent nie ponosi kosztów zakupu substancji czynnej, jej podania oraz diagnostyki i monitorowania w programie lekowym, dlatego perspektywa wspólna płatników nie została uwzględniona.

1.1.5. Horyzont czasowy

Przyjmuje się, że horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien obejmować całość potencjalnych kosztów i wyników zdrowotnych związanych ze stosowaniem interwencji i komparatora [1].

W przypadku porównania deksametazon vs triamcynolon, w ramach którego porównywano wyłącznie koszty obu terapii, przyjęto horyzont trzyletni, mając na uwadze możliwy czas leczenia: zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego [5] aktualnie nie ma doświadczenia dotyczącego skuteczności ani bezpieczeństwa zastosowania więcej niż 7 implantów zawierających deksametazon w leczeniu DME, a ponieważ ponowne leczenie produktem Ozurdex® może być zastosowane dopiero po około 6 miesiącach, maksymalna długość horyzontu czasowego mogłaby wynieść 3,5 roku (łącznie 7 iniekcji co pół roku).

W przypadku porównania deksametazon vs obserwacja analizie ekonomicznej wykorzystano model decyzyjny [16], w którym w celu oszacowania różnic w BCVA (*best corrected visual acuity*) pomiędzy rozpatrywanymi interwencjami przyjęto 15 letni horyzont czasowy, aby uchwycić wszystkie istotne różnice w kosztach i efektach zdrowotnych w związane z wystąpieniem lub uniknięciem ciężkich zaburzeń wzroku w odniesieniu do wieku początkowego pacjentów.

1.1.6. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych [1]. W ramach analizy wrażliwości rozważono dyskontowanie na poziomie [1]:

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

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

Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [3] oraz z Wytycznymi HTA [1].

1.1.7. Technika analityczna

1.1.7.1. Wybór techniki analitycznej

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono

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

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

Zgodnie z wynikami analizy efektywności klinicznej [17], w randomizowanym, wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym III fazy MEAD [14] osiągnięto statystycznie znamienne wyższość deksametazonu (grupa 0,7 mg implant do iniekcji doszklistkowej) w porównaniu do obserwacji chorego (procedura „sham”) w zakresie następujących punktów końcowych w trzyletnim okresie obserwacji:

- poprawa ostrości widzenia o ≥ 15 -liter w skali BCVA (w porównaniu do wartości początkowej) (u 22,2% pacjentów leczonych deksametazonem oraz u 12,0% pacjentów bez aktywnego leczenia; punkt pierwszorzędowy)
- średnia redukcja centralnej grubości siatkówki (CRT) (w porównaniu do wartości początkowej) (o 111,6 μm w grupie pacjentów leczonych deksametazonem oraz o 41,9 μm dla grupy „sham”).

Zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [3], właściwe było wykonanie analizy typu koszty-użyteczność (CUA).

3. Analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. *Cost-Minimization Analysis*, dla porównania deksametazon vs triamcynolon), której wynikiem jest koszt inkrementalny, wyrażający różnicę w kosztach porównywanych metod terapii, oszacowanej według poniższej formuły:

$$\text{Koszt inkrementalny} = \text{koszt}_{interwencja} - \text{koszt}_{komparator}$$

Zgodnie z wynikami analizy efektywności klinicznej [17] porównanie pośrednie deksametazon vs triamcynolon nie wykazało istnienia istotnych statystycznie różnic w skuteczności obu interwencji. Zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [3], jako wynik analizy przedstawiono różnicę pomiędzy kosztami obu interwencji, tj. przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Jest to najodpowiedniejszy typ analizy ekonomicznej w sytuacji, kiedy nie obserwuje się znamienych różnic dotyczących efektów porównywanych interwencji.

1.1.7.2. Analiza wrażliwości

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

1.1.7.3. Walidacja wewnętrzna modelu

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

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

1.1.7.4. Walidacja konwergencji

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

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem deksametazonu w analizowanym wskazaniu (szczegóły patrz rozdział Przegląd analiz ekonomicznych). W wyniku wyszukiwania odnaleziono pięć analiz ekonomicznych spełniających powyższe kryterium, porównanie ich wyników z rezultatami uzyskanymi w bieżącej analizie znajduje się w rozdziale 1.9.

1.1.7.5. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna modelu odnosi się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi. W rozdziale Ograniczenia. Dyskusja i wnioski porównano rezultaty leczenia DME w badaniu MEAD [14] z wynikami publikacji opisującej przebieg historii naturalnej cukrzycowego obrzęku plamki.

1.2. Model decyzyjny: analiza koszty-użyteczność

1.2.1. Opis modelu

W analizie koszty-użyteczność wykorzystano dostarczony przez Wnioskodawcę model Markowa skonstruowany w programie MS Excel 2010. 15-letni horyzont czasowy został uznany za wystarczający, aby uwzględnić wszystkie istotne różnice w kosztach i efektach zdrowotnych, ze szczególnym uwzględnieniem wpływu wystąpienia (bądź uniknięcia) ciężkich zaburzeń wzroku w odniesieniu do wejściowego wieku pacjentów przyjętego w analizie (zgodnie z charakterystyką populacji mITT z badania MEAD [14] wynosi on 63 lata).

Przyjęto długość cyklu wynoszącą 3 miesiące, zgodnie z częstotliwością wizyt występującą w badaniu MEAD [14], w ramach których oceniano skuteczność stosowanych interwencji (a także przeprowadzano kolejne iniekcje deksametazonu), dzięki czemu można było wykorzystać dane z poziomu pacjenta z badania MEAD [14], określające wartości prawdopodobieństw przejść pomiędzy poszczególnymi stanami modelu, zachowując spójną długość cyklu w całym horyzoncie czasowym. Uwzględniono korektę połowy cyklu.

Model umożliwia osobne modelowanie zmian w BCVA niezależnie dla obu oczu, definiując w stanie początkowym oko lepiej i gorzej widzące (*better-seeing eye* (BSE) i *worse-seeing eye* (WSE)). Leczenie może być prowadzone dla obu oczu (obuoczne DME) albo w BSE lub WSE (jednooczne DME). W modelu przyjęto

upraszczające założenie, że określone na początku BSE i WSE pozostają stałe w horyzoncie czasowym analizy (brak możliwości zmiany BSE->WSE lub WSE->BSE; w rzeczywistości omawiany status oczu u danego pacjenta może ulegać zmianie wraz ze zmianami BCVA związanymi z progresją choroby (BSE staje się WSE) lub jej remisją spowodowaną leczeniem (WSE staje się BSE)). Jest to pewnego rodzaju ograniczenie analizy, które wpływa na niedoszacowanie korzyści wynikających z leczenia aktywnego (oraz analogicznie uszczerbku na zdrowiu z powodu braku leczenia).

Zarówno BSE jak i WSE mogą „znaleźć się” w jednym z sześciu stanów ostrości widzenia zdefiniowanych w tabeli poniżej.

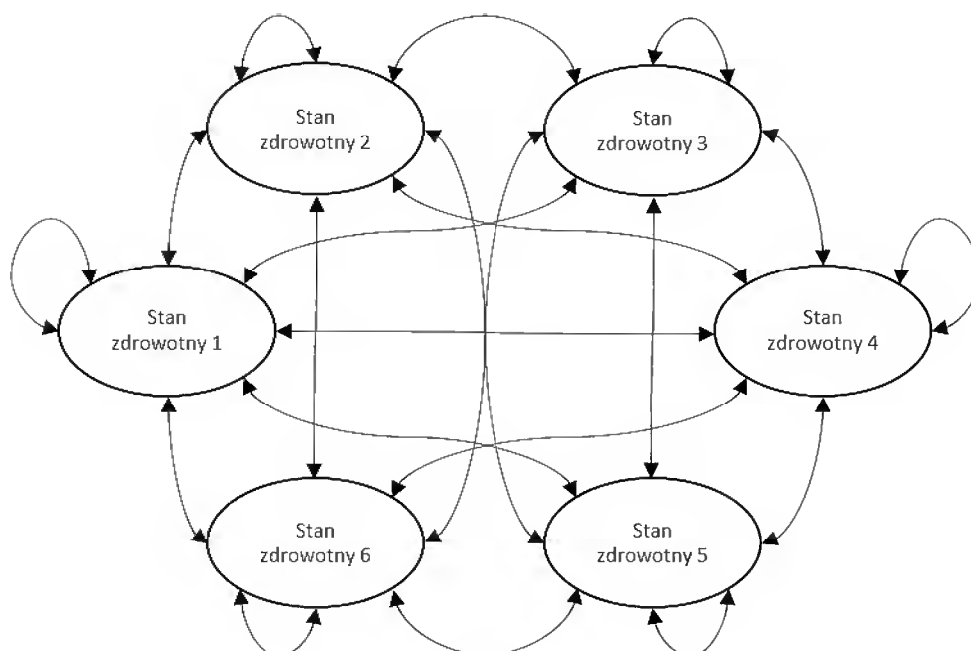
Tabela 1. Definicja stanów modelu w zależności od ostrości widzenia danego oka

Miara ostrości wzroku	Stan zdrowotny 1	Stan zdrowotny 2	Stan zdrowotny 3	Stan zdrowotny 4	Stan zdrowotny 5	Stan zdrowotny 6
Liczba liter z tablicy ETDRS	≤35	36–45	46–55	56–65	66–75	≥76
Przybliżony odpowiednik dla tablicy Snellena (z 6 metrów)	≤6/60	6/60–6/38	6/38–6/24	6/24–6/15	6/15–6/10	≥6/10
	≤20/200	20/200–20/125	20/125–20/80	20/80–20/50	20/50–20/32	≥20/32

Stany ostrości widzenia zdefiniowano w oparciu o 10-literową zmianę ostrości widzenia na tablicy ETDRS, odpowiadającą klinicznie istotnej zmianie o 2 linie na tablicy Snellena. Jest to standardowa metoda mierzenia ostrości wzroku w badaniach klinicznych, a także najbardziej spójna miara, wykorzystywana w opublikowanych modelach ekonomicznych do definiowania stanów zdrowotnych w zależności od ostrości widzenia. Polepszenie bądź pogorszenie wyniku ETDRS o 10 liter może być związane z istotną klinicznie zmianą zależnej od zdrowia jakości życia pacjentów i dlatego została ona uznana za odpowiednią miarę efektu dla populacji z DME [45].

Leczenie DME ma wpływ na prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowotnymi – w każdym cyklu oko może „znaleźć się” w wyższym (w przypadku polepszenia ostrości widzenia) lub niższym (w przypadku pogorszenia ostrości widzenia) stanie, jak również może pozostać w stanie obecnym (stabilne widzenie). Możliwe przejścia pomiędzy poszczególnymi stanami w zależności od polepszenia, pogorszenia bądź braku zmian w jakości widzenia, zaprezentowano na kolejnym rysunku.

Rysunek 1. Struktura modelu: stany określone w zależności od ostrości widzenia



W modelu uwzględniono możliwość zgonu, w każdym ze stanów zdrowotnych. Stan zdrowotny „Zgon” jest stanem terminalnym (absorbującym).

Pacjenci, u których w chwili rozpoczęcia leczenia występowało obuoczne DME zgodnie z założeniami modelu otrzymują takie samo leczenie do obu oczu (identyczna częstotliwość wizyt oraz skuteczność leczenia). Założenie to pozostaje w zgodności z dowodami naukowymi opisującymi efekty leczenia w grupie chorych z DME: w publikacji Guillard 2014 [46] 72% pacjentów otrzymujących iniekcje ranimizumabu do obu oczu uzyskało symetryczną (w obu oczach) funkcjonalną odpowiedź na leczenie (zdefiniowaną jako poprawę o co najmniej 5 liter w skali ETDRS). W bieżącej analizie przyjęto, iż efekt obserwowany publikacji Guillard 2014 [46] wystąpi w przypadku stosowania deksametazonu w leczeniu DME.

W grupie pacjentów, u których w momencie rozpoczęcia leczenia DME występuje tylko w jednym oku, w kolejnych cyklach modelu choroba może rozwinąć się w oku drugim (przyjęto, że może mieć to miejsce w pierwszym i drugim roku leczenia). Założono, że leczenie oka z nowo zdiagnozowanym DME rozpoczyna się na końcu roku, w którym zdarzenie takie miało miejsce, na przykład jeśli u pacjenta z jednoocznym DME w oku lepiej widzącym, w czasie pierwszego roku terapii rozwinął się DME w oku gorzej widzącym, BSE otrzyma leczenie w latach 1-3, natomiast WSE w latach 2-4 (jeśli w tym czasie nie nastąpi dyskontynuacja leczenia).

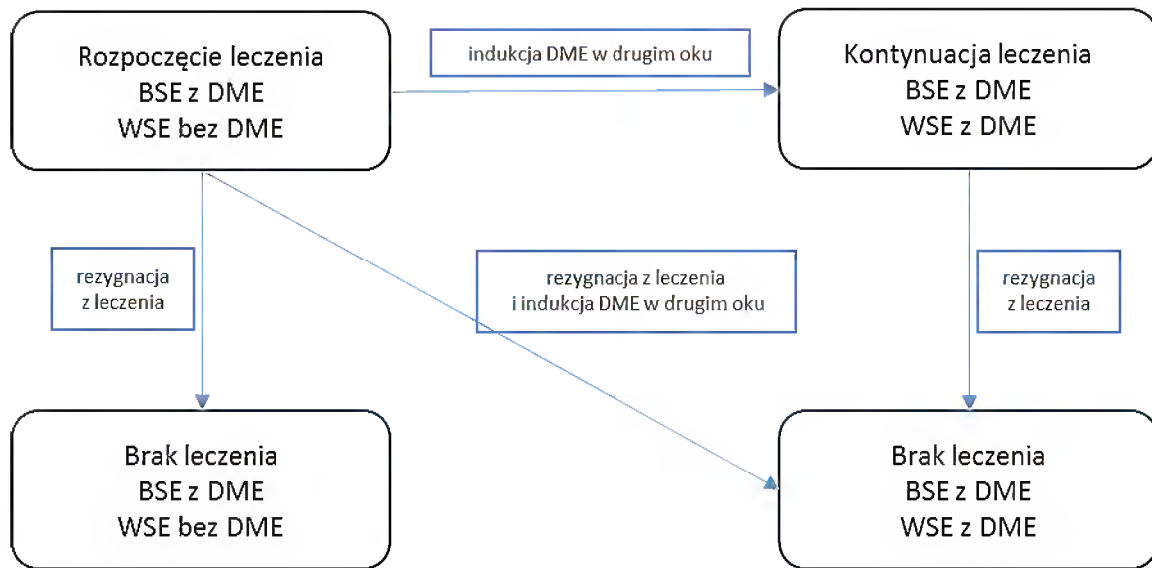
Całkowity czas leczenia nie przekracza 3 lat, co zgodne jest z maksymalnym okresem obserwacji w badaniach klinicznych DME, a także z Charakterystyką produktu leczniczego Ozurdex® [5]. W modelu istnieje możliwość przeprowadzenia wariantu wydłużającego okres leczenia deksametazonem do 5 lat.

Zgodnie z wynikami badania MEAD [14] 22,5% pacjentów zrezygnowało z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych lub innych przyczyn nie związanych z brakiem skuteczności, 4,3% z powodu braku bądź utraty skuteczności, zaś 9,8% zostało wykluczonych z badania z powodu otrzymania leczenia niedozwolonego zgodnie z protokołem (co pośrednio wskazuje na brak skuteczności, przyczyniający się do konieczności zastosowania innej terapii). Wszyscy ci pacjenci stanowią istotny odsetek chorych otrzymujących deksametazon w ramach badania MEAD [14], przy czym jest to grupa dla której brak bezpośrednich dowodów ukazujących przebieg choroby po dyskontynuacji (tempo dalszych zmian ostrości wzroku) zatem nie można dla niej przyjąć identycznych wielkości kosztów i efektów zdrowotnych jak dla grupy leczonej.

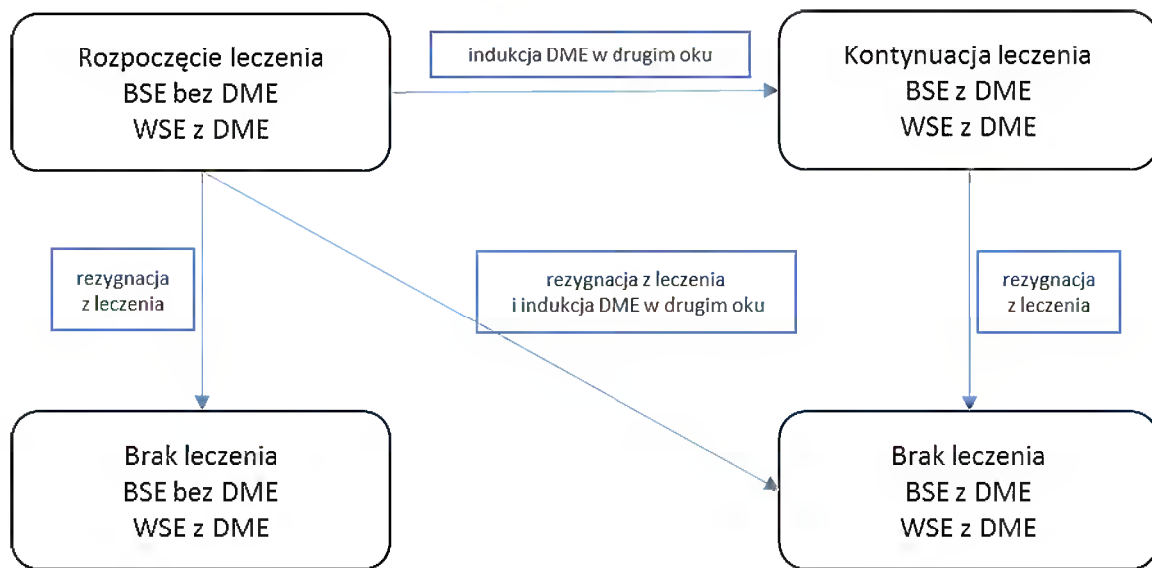
Na poniższych wykresach przedstawiono ścieżki pacjentów w modelu ze względu na możliwość dyskontynuacji oraz indukcji DME w kolejnym oku, osobno dla chorych rozpoczynających leczenie z:

- DME w jednym oku (lepiej widzącym, BSE),
- DME w jednym (gorzej widzącym, WSE),
- DME obuocznym.

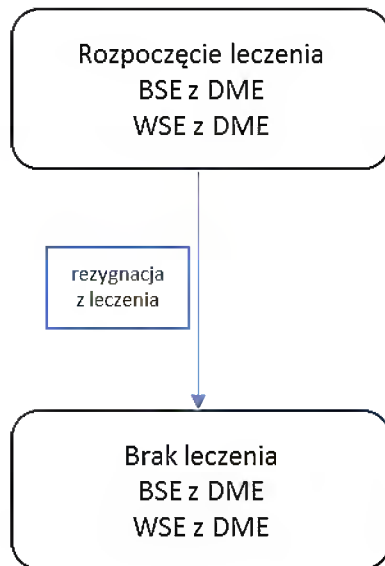
Rysunek 2. Struktura modelu: ścieżka pacjentów z DME w oku lepiej widzącym



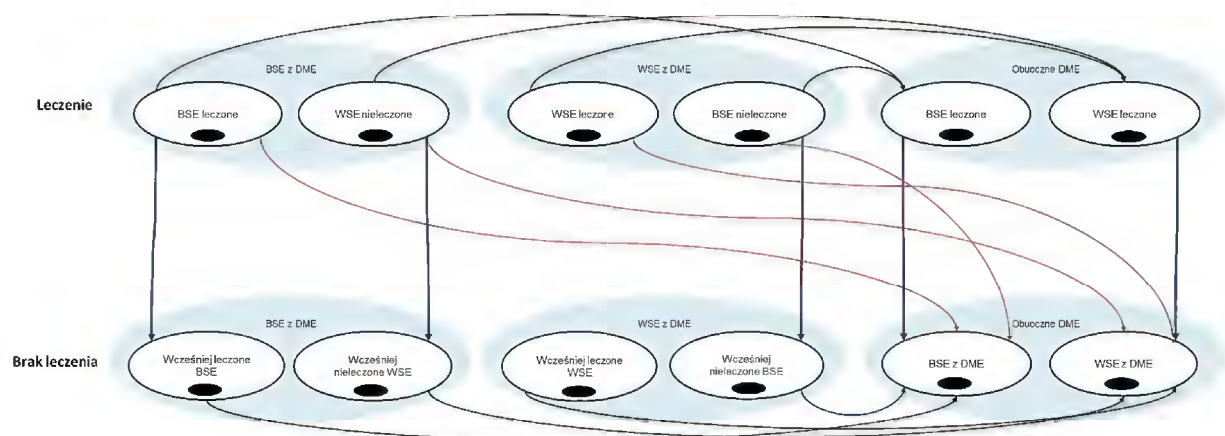
Rysunek 3. Struktura modelu: ścieżka pacjentów z DME w oku gorzej widzącym



Rysunek 4. Struktura modelu: ścieżka pacjentów z obuocznym DME



Rysunek 5. Struktura modelu: ścieżki pacjentów - podsumowanie



Czarne elipsy symbolizują stany modelu, które opisują ostrość widzenia dla danego oka określoną w zależności od liczby liter na tablicy ETDRS (lub ich odpowiednika na tablicy Snellena), przedstawione na Rysunek 1. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy tymi stanami są odmienne dla następujących oczu:

- z cukrzycowym obrzękiem plamki leczonych deksametazonem (zgodnie z danymi z badania MEAD [14] z poziomu pacjentów),
- po dyskontynuacji lub zakończeniu leczenia deksametazonem (naturalna historia choroby, na podstawie publikacji Mitchell 2012 [33]),
- z cukrzycowym obrzękiem plamki bez leczenia aktywnego (ramię obserwacji, zgodnie z danymi z badania MEAD [14] z poziomu pacjentów),
- bez cukrzycowego obrzęku plamki (przyjęto brak pogorszenia lub polepszenia ostrości widzenia).

Czas trwania terapii, ryzyko dyskontynuacji terapii oraz ryzyko indukcji DME w drugim oku determinują do której z wyżej wymienionych grup należeć będzie dane oko w kolejnych cyklach modelu.

Modelowanie przeprowadzono głównie w oparciu o dane pochodzące bezpośrednio z poziomu pacjenta, wyekstrahowane z protokołów badania MEAD [14]. Uwzględniono populację mITT (chorzy z przynajmniej jedną wizytą kontrolną, dzięki której można było oszacować efekty terapii) wraz z przyjęciem metod:

- *last transition carried forward* (LTCF) - założono, że zmiany w ostrości widzenia pacjentów wykluczonych z badania z obu ramion kształtują się zgodnie z ostatnimi zmianami raportowanymi w ramach badania klinicznego; metoda ta została zaimplementowana ponieważ ramię obserwacji w badaniu MEAD [14] nie jest reprezentatywne w odniesieniu do rzeczywistego przebiegu choroby w sytuacji braku zastosowania leczenia aktywnego (o wiele niższy odsetek pacjentów z pogorszeniem wzroku odnotowany na ramieniu sham (obserwacja) w badaniu MEAD [14] w porównaniu do danych z Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy; patrz rozdział Dyskusja). Przyjmując LTCF wykluczony zostaje wpływ terapii ratunkowych na jakość widzenia pacjentów, który zaburzał wyniki badania MEAD [14].
- *stopping rule* pacjenci rezygnują z leczenia jeśli nie osiągną poprawy widzenia o co najmniej 5 liter. Założenie to jest zgodne z zapisami projektowanego programu lekowego [6] oraz Charakterystyką produktu leczniczego Ozurdex® [5] (ponowne doszklistkowe leczenie implantem należy rozważyć u pacjentów z DME, u których wystąpiła wstępna odpowiedź na leczenie preparatem Ozurdex®).

1.3. Parametry modelu

1.3.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu

Charakterystyka ogólna

W tabeli poniżej zaprezentowano parametry modelu opisujące kohortę pacjentów rozpoczynających leczenie, zgodnie z danymi pochodzącymi z badania MEAD [14] dla populacji mITT.

Tabela 2. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu: parametry ogólne

Parametr	Wartość
Średni wiek	63 lata
Odsetek kobiet	39,5%
Odsetek pacjentów z pseudofakia	24,5%

Odsetek pacjentów leczonych jedno – i obuocznie

Proporcja chorych w kohorcie wejściowej, którzy otrzymują iniekcje deksametazonu do jednego (BSE lub WSE) lub obu oczu w modelu została przyjęta zgodnie z charakterystyką pacjentów z badania MEAD [47]. Ponieważ zgodnie z opinią ekspertów klinicznych w warunkach polskich u około [redacted] chorych występuje obuoczny DME, wartość tą testowano w ramach analizy wrażliwości, natomiast w analizie podstawowej, aby zachować spójność z pozostałymi danymi wejściowymi pochodzącymi z badania MEAD zostały zachowane wartości oryginalnie zawarte w modelu, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Wyjściowe odsetki pacjentów w zależności od liczby i charakterystyki leczonych oczu

DME jednooczne		DME obuoczne
BSE (oko lepiej widzące)	WSE (oko gorzej widzące)	
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Rozkład pacjentów pomiędzy poszczególnymi stanami zdrowotnymi modelu

Rozkład pacjentów w zależności od ostrości widzenia w momencie rozpoczęcia leczenia przyjęto na podstawie badania MEAD [47]. Dla oczu leczonych wykorzystano dane z ramienia leczonego w badaniu produktem Ozurdex®, natomiast dla oczu nieleczonych – dane opisujące oczy pacjentów włączonych do badania, które nie otrzymywały iniekcji doszkliskowych.

Tabela 4. Wyjściowy rozkład pacjentów w stanach zdrowotnych modelu

Status DME	Oko	Stan zdrowotny 1	Stan zdrowotny 2	Stan zdrowotny 3	Stan zdrowotny 4	Stan zdrowotny 5	Stan zdrowotny 6
DME jednooczne (w BSE)	BSE leczone	■	■	■	■	■	■
	WSE nieleczone	■	■	■	■	■	■
DME jednooczne (w WSE)	WSE leczone	■	■	■	■	■	■
	BSE nieleczone	■	■	■	■	■	■
DME obuoczne	BSE leczone	■	■	■	■	■	■
	WSE leczone	■	■	■	■	■	■
Średnia BCVA w stanie zdrowotnym		■	■	■	■	■	■

1.3.2. Prawdopodobieństwa zdarzeń

1.3.2.1. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami modelu

Pogorszenie lub poprawa ostrości wzroku w kolejnych cyklach modelu została określona w oparciu o prawdopodobieństwa przejść pomiędzy uwzględnionymi stanami zdrowotnymi. Wartości tych prawdopodobieństw zależą od charakterystyki klinicznej danego oka.

Tabela 5. Grupy oczu w zależności od prawdopodobieństw przejść

Obecność DME	Terapia aktywna	Okres czasu
Oczy z DME	Leczenie	Lata 1-3
	Po zakończeniu leczenia	Rok 4 i kolejne (do końca horyzontu czasowego analizy)
	Po przerwaniu leczenia	Od momentu przerwania leczenia (do końca horyzontu czasowego analizy)
	Wyłącznie obserwacja (ramię „watch&wait”)	Lata 1-3, następnie jak po zakończeniu leczenia
Oczy bez DME	Nie dotyczy	Cały horyzont czasowy analizy

Prawdopodobieństwa przejść dla oczu leczonych iniekcjami deksametazonu

W modelu przyjęto prawdopodobieństwa na podstawie danych z poziomu pacjenta pozyskanych bezpośrednio z protokołów badania MEAD [47]. Dane wejściowe obejmowały liczby pacjentów, u których w danym cyklu modelu (co odpowiada okresowi pomiędzy wizytami kontrolnymi w badaniu MEAD) nastąpiło polepszenie, pogorszenie, bądź brak zmiany w ostrości widzenia. Dopuszczono możliwość przejść pomiędzy wszystkimi stanami zdrowotnymi opisującymi ostrość widzenia, zgodnie z wynikami próby klinicznej. Wielkości grup pacjentów dla których odnotowano przejścia pomiędzy poszczególnymi stanami przedstawiono w Załączniku

2.1. Wartości, zgodnie z wynikami próby klinicznej, są zmienne w czasie, co oznacza, że są one specyficzne dla poszczególnych cykli modelu.

W celu oszacowania prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami, liczbę pacjentów przechodzących ze stanu A do stanu B w danym cyklu modelu podzielono przez całkowitą liczbę chorych pozostających w badaniu w danym cyklu (dla populacji zdefiniowanej z użyciem metod *last transition carried forward* (LTCF) oraz *stopping rule* (pacjenci rezygnują z leczenia jeśli nie osiągną poprawy widzenia o co najmniej 5 liter)).

Prawdopodobieństwa przejść dla oczu z ramienia obserwacji

W modelu przyjęto prawdopodobieństwa w sposób analogiczny do grupy leczonej deksametazonem, również wykorzystując wyniki badania MEAD [47]. Wielkości grup pacjentów dla których odnotowano przejścia pomiędzy poszczególnymi stanami przedstawiono w Załączniku 2.1.

Po zakończeniu okresu trzyletniego odpowiadającego długości okresu obserwacji z badania MEAD dla grupy „watch&wait” przyjęto, że ryzyka przejść pomiędzy stanami zdrowotnymi modelu odpowiadają sytuacji naturalnej historii choroby, tj. są równe prawdopodobieństwom opisanym w kolejnym podrozdziale.

Prawdopodobieństwa przejść po zakończeniu terapii deksametazonem

Dla każdego oka z DME w modelu przyjęto, że po zakończeniu trzyletniego okresu leczenia aktywnego (produkt Ozurdex®) ostrość wzroku ulega zmianom jak w grupie chorych z nieleczonym DME (co odpowiada przebiegowi historii naturalnej choroby). W oparciu o publikację Mitchell 2012 [33] przyjęto trzymiesięczne prawdopodobieństwo pogorszenia lub poprawy wzroku, definiowanej przez utratę lub zyskanie 10 liter na tablicy BCVA (co odpowiada przejściu o jeden stan „do przodu” lub „do tyłu” wynoszące odpowiednio 3,5% (poprawa) i 4,5% (pogorszenie). Podstawą dla wyników raportowanych w publikacji Mitchell 2012 [33] były rezultaty badania WESDR, skorygowane w taki sposób, aby uwzględnić efekt polepszenia jakości widzenia związany ze stosowanymi interwencjami terapeutycznymi.

Zbiór możliwych przejść pomiędzy stanami dla oczu po zakończeniu trzyletniego okresu leczenia przedstawiono w postaci macierzy prawdopodobieństw. Przyjęto, że omawiane ryzyka są stałe w czasie, tj. pozostają bez zmian do końca horyzontu czasowego modelu.

Tabela 6. Prawdopodobieństwa przejść w modelu: naturalny przebieg choroby (po zakończeniu leczenia deksametazonem)

Przejście ze stanu	Przejście do stanu					
	Stan zdrowotny 1	Stan zdrowotny 2	Stan zdrowotny 3	Stan zdrowotny 4	Stan zdrowotny 5	Stan zdrowotny 6
Stan zdrowotny 1	0,965	0,035	0,000	0,000	0,000	0,000
Stan zdrowotny 2	0,045	0,920	0,035	0,000	0,000	0,000
Stan zdrowotny 3	0,000	0,045	0,920	0,035	0,000	0,000
Stan zdrowotny 4	0,000	0,000	0,045	0,920	0,035	0,000
Stan zdrowotny 5	0,000	0,000	0,000	0,045	0,920	0,035
Stan zdrowotny 6	0,000	0,000	0,000	0,000	0,045	0,955

Prawdopodobieństwa przejść po przerwaniu terapii deksametazonem

W modelu przyjęto, że po przerwaniu terapii deksametazonem pacjenci nie otrzymują dalszego leczenia. Złożenie to jest zgodne z opinią polskich ekspertów klinicznych, według której generalnie możliwe jest dołączenie laserokoagulacji siatkówki do iniekcji kortykosteroidów jako terapii uzupełniającej, jednakże zgodnie z definicją populacji docelowej do leczenia deksametazonem będą kwalifikować się pacjenci uznani za

niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż kortykosteroidami (po wyczerpaniu wszystkich możliwych do zastosowania u danego pacjenta opcji terapeutycznych: inhibitor anty-VEGF, laserokoagulacja, terapia skojarzona inhibitor anty-VEGF+laserokoagulacja) lub niemogący poddać się takiemu leczeniu [6]. Zatem jedyną opcją terapeutyczną stosowaną po ewentualnej rezygnacji z terapii kortykosteroidami w rozpatrywanej grupie pacjentów jest witrektomia, która uznawana jest za ostatnią linię leczenia, a na zabieg ten nie decydują się wszyscy kwalifikujący się do niego pacjenci. Zbiór możliwych przejść pomiędzy stanami dla oczu po przerwaniu terapii deksametazonem jest zatem tożsamy z przedstawionym w poprzedniej tabeli.

W modelu założono, że po rezygnacji z terapii ostrość wzroku ulega zmianom jak w grupie chorych z nieleczonym DME (co odpowiada przebiegowi historii naturalnej choroby).

Prawdopodobieństwa przejść dla oczu bez cukrzycowego obrzęku plamki

W modelu przyjęto, że ostrość wzroku w oczach bez cukrzycowego obrzęku plamki pozostaje bez zmian w ciągu całego horyzontu czasowego analizy.

Tabela 7. Prawdopodobieństwa przejść w modelu: oczy bez cukrzycowego obrzęku plamki

Przejście ze stanu	Przejście do stanu					
	Stan zdrowotny 1	Stan zdrowotny 2	Stan zdrowotny 3	Stan zdrowotny 4	Stan zdrowotny 5	Stan zdrowotny 6
Stan zdrowotny 1	1,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Stan zdrowotny 2	0,000	1,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Stan zdrowotny 3	0,000	0,000	1,000	0,000	0,000	0,000
Stan zdrowotny 4	0,000	0,000	0,000	1,000	0,000	0,000
Stan zdrowotny 5	0,000	0,000	0,000	0,000	1,000	0,000
Stan zdrowotny 6	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	1,000

1.3.2.1. Śmiertelność

W modelu uwzględniono ryzyko zgonu, oszacowane na podstawie śmiertelności w populacji ogólnej, skorygowanej współczynnikami opisującymi wzrost liczby zgonów w populacji z cukrzycą w stosunku do populacji wyjściowej oraz z cukrzycowym obrzękiem plamki w stosunku do populacji z cukrzycą. Założono, że ryzyko zgonu jest równe w każdym z wyróżnionych w modelu stanów zdrowotnych. Istnieją dowody na zwiększoną śmiertelność związaną z utratą wzroku, jednakże wykorzystanie hazardu względnego DME vs cukrzyca sprawia, że pacjenci z ciężką utratą wzroku w oku lepiej widzącym zostali uwzględnieni w modelu (różnica w śmiertelności pomiędzy cukrzyca a cukrzyca z DME spowodowana jest w istotnym stopniu właśnie przez pacjentów o powyższej charakterystyce). Opisane podejście jest zgodne z przyjętym w innych analizach ekonomicznych opisujących leczenie DME. [27, 31, 32, 33, 34]

Śmiertelność w populacji ogólnej oszacowano na podstawie opublikowanych przez GUS tablic trwania życia (przyjęto dane dla 2014 roku). [49] Prezentacja wartości wprowadzonych do modelu została zawarta w Załączniku 2.2.

Hazardy względne zgonu dla grup chorych cukrzyca vs populacja ogólna oraz DME vs cukrzyca oszacowano na podstawie publikacji Mulnier 2006 [51] oraz Hirai 2011 [50]. Zgodnie z publikacją Mulnier 2006 [51] ryzyko śmierci wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 jest 1,93 razy większe (w odniesieniu do populacji ogólnej). Jako, że cukrzyca typu 2 stanowi ok. 90% pacjentów z cukrzycą przyjęto podaną wielkość jako dotyczącą całej populacji chorych na cukrzycę pacjentów. Następnie uwzględniono również relatywny wzrost ryzyka zgonu w populacji

pacjentów z CSME w stosunku do populacji pacjentów z cukrzycą bez CSME, który zgodnie z publikacją Hirai 2011 [50] wynosi 1,27. Obie wartości hazardów względnych przemnożono przez siebie otrzymując wielkość 2,45. Analogiczne założenia przyjęto w badaniu Mitchell 2002 [33].

Należy podkreślić, że jednoczesne wykorzystanie hazardów względnych cukrzyca vs populacja ogólna oraz DME vs cukrzyca może prowadzić do dwukrotnego uwzględnienia efektu związanego ze śmiertelnością chorych z DME (w porównaniu cukrzyca vs populacja ogólna wzrost ryzyka śmiertelności w grupie z cukrzycą jest spowodowany w pewnym stopniu również przez DME, jako jedno z powikłań tej choroby). Jednakże nie istnieje możliwość zidentyfikowania wielkości omawianego efektu, dlatego zdecydowano się uwzględnić w modelu iloczyn obu hazardów względnych. Opisane podejście jest zgodne z przyjętym w innych analizach ekonomicznych opisujących leczenie DME. [27, 31, 32, 33, 34]

Model wykorzystuje dane o śmiertelności w populacji ogólnej (przedstawione osobno dla populacji kobiet i mężczyzn [odsetek kobiet w modelu został zaprezentowany w rozdziale 1.3.1]), skorygowane o wartość hazardu względnego zgonu DME vs populacja ogólna (2,45), które zmieniają się w czasie w zależności od wieku i płci pacjentów.

1.3.2.1. Dyskontynuacje terapii

Odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia oszacowano na podstawie danych z poziomu pacjenta pochodzących z badania MEAD [47]. W modelu przyjęto metodę *last transition carried forward* (LTCF), zgodnie z którą upraszczająco założono, że dyskontynuacja ma miejsce na początku drugiego cyklu, tj. pomiędzy przyjęciem przez pacjentów pierwszej i drugiej dawki deksametazonu od rozpoczęcia leczenia. Odsetek rezygnacji wynosi [REDACTED]

1.3.2.2. Rozwój cukrzycowego obrzęku plamki w drugim oku u pacjentów z jednoocznym DME

W modelu grupa pacjentów z jednoocznym DME poddana jest ryzyku indukcji cukrzycowego obrzęku plamki w oku zdrowym. Założono, że zdarzenie takie może wystąpić w pierwszym i drugim roku od rozpoczęcia terapii. To upraszczające założenie ma istotne znaczenie z uwagi na właściwość modelu Markowa. W celu uwzględnienia kosztów leczenia, prawdopodobieństwa przerwania leczenia oraz jego skuteczności w stosunku do czasu, w którym rozpoczęto leczenie w pierwszym oku, konieczne jest wyznaczenie punktu czasowego, w którym DME rozwinęło się w drugim oku i rozpoczęto leczenie. Aby ograniczyć liczbę dodatkowych stanów zdrowotnych, niezbędnych, aby zidentyfikować czas, w którym w oku zdrowym wystąpi DME i rozpocznie się leczenie deksametazonem, przyjęto, że zdarzenie takie ma miejsce tylko w dwóch punktach czasowych: na końcu roku pierwszego oraz roku drugiego.

Złożenie to jest zgodne z wynikami badania MEAD, w którym większość przypadków wystąpienia DME w drugim oku (zdrowym na początku badania) miała miejsce w pierwszym i drugim roku od rozpoczęcia leczenia. Dodatkowo twórcy modelu brytyjskiego skonsultowali omawiane założenie z ekspertami klinicznymi, uzyskując potwierdzenie, że jest ono zasadne i zgodne z praktyką kliniczną.

W modelu przyjęto, że rozwój DME w drugim oku nie wpływa dodatkowo na pogorszenie ostrości wzroku u pacjentów, ponieważ, w związku z częstymi wizytami kontrolnymi w rozpatrywanej populacji pacjentów, zdiagnozowanie DME nastąpi relatywnie szybko.

Zgodnie z wynikami badania MEAD [47] u około [REDACTED] pacjentów z DME w jednym oku, w ciągu trzech lat obserwacji rozwinęło się DME w oku drugim. Przyjmując w modelu, że zdarzenie to ma miejsce w ciągu pierwszy dwóch lat oraz że prawdopodobieństwo jego wystąpienia jest stałe w czasie, otrzymano roczne ryzyko wystąpienia rozwoju DME w drugim oku wynoszące [REDACTED]

Pacjenci leczeni (tj. ci którzy nie zakończyli terapii deksametazonem) z wystąpieniem DME w oku zdrowym na koniec roku pierwszego (lub drugiego) kontynuują leczenie oka pierwszego oka zgodnie z odsetkami dyskontynuacji oraz efektami zdrowotnymi przyjętymi dla roku drugiego (lub trzeciego). Rozpoczynająca się terapia drugiego oka (w którym rozwinęło się DME po rozpoczęciu leczenia oka pierwszego) wiąże się z takim samym ryzykiem dyskontynuacji oraz efektami zdrowotnymi jak leczenie oka pierwszego w roku pierwszym. Model śledzi czy oko pierwsze było okiem lepiej czy gorzej widzącym w celu odpowiedniego przyporządkowania użyteczności.

Ponieważ przyjęto, że ryzyko dyskontynuacji związane jest z pacjentem, a nie poszczególnym okiem, w przypadku rozwoju cukrzycowego obrzęku plamki w drugim oku (przykładowo z pierwszym okiem związane jest ryzyko dyskontynuacji dla roku drugiego, a z okiem drugim dla roku pierwszego), prawdopodobieństwo zakończenia terapii przez pacjenta zostało oszacowane zakładając, że rezygnacje dla obu oczu są zdarzeniami niezależnymi:

$$P(A \cup B) = P(A) + P(B) - (P(A) \times P(B))$$

W modelu przyjęto również, że jeżeli u pacjentów z jednoocznym DME, którzy zrezygnowali z leczenia rozwinie się DME w drugim oku, w takiej sytuacji prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami zdrowotnymi dla obu oczu przyjmą wartość prawdopodobieństw dla oczu po dyskontynuacji terapii.

1.3.2.3. Działania niepożądane

Odsetki pacjentów leczonych z powodu wystąpienia działań niepożądanych w 3-letnim okresie otrzymywania terapii deksametazonem zaprezentowano w tabeli poniżej. Dane oszacowano na podstawie informacji z protokołów badania MEAD [47].

Tabela 8. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Działanie niepożądane	Odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane		
	1 rok	2 rok	3 rok
Zaćma	■	■	■
Podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe (≥30mmHg)	■	■	■
Odwartwienie siatkówki	■	■	■
Zapalenie wnętrza gałki ocznej	■	■	■
Krwotok do ciała szklanego	■	■	■

Podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe, odwarstwienie siatkówki zapalenie wnętrza gałki ocznej oraz krwotok do ciała szklanego występuje wyłącznie w grupie leczonej deksametazonem. W grupie pacjentów bez leczenia aktywnego (obserwacja) oraz po zakończeniu leczenia produktem Ozurdex® założono stałą roczną wartość ryzyka wystąpienia zaćmy, na podstawie badania *The Blue Mountain Eye Study* [48], zgodnie z którym w populacji z cukrzycą skumulowana zapadalność zaćmy w okresie 10 lat wynosi 20,9%. Przyjmując, że ryzyko jest stałe w czasie (tj. prawdopodobieństwo opisywane przez rozkład wykładniczy) w modelu wprowadzono stałą wartość 2,34% dla okresów rocznych.

Ryzyko wystąpienia zaćmy odnosi się wyłącznie do oczu bez pseudofakii (odsetki przyjęte w modelu zgodnie z danym z poprzedniej tabeli zaprezentowano poniżej).

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

Tabela 10. Kalkulacja kosztu jednostkowego za opakowanie produktu leczniczego Ozurdex®

Element informacji o produkcie leczniczym /składowa wyznaczenia kosztu	Opis składowej wyznaczenia kosztu
Nazwa, postać i dawka produktu leczniczego	OZURDEX® 700 mikrogramów implant do ciała szklistego w aplikatorze
Zawartość opakowania jednostkowego	Jednorazowe urządzenie do wstrzykiwania składające się z niewidocznego implantu w postaci pręcika, o średnicy około 0,46 mm i długości 6 mm, zawierający 700 mikrogramów deksametazonu [13].
Dawkowanie	Zalecana dawka to jeden implant OZURDEX® podawany doszkliskowo do zmienionego chorobowo oka. Ponowne leczenie może być zastosowane po około 6 miesiącach [13]
Cena zbytu netto ¹	██████████
Urzędowa cena zbytu (cena zbytu netto powiększona o podatek VAT w wysokości 8%)	██████████
Cena hurtowa (urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową 5%)	██████████
Założenie dotyczące grupy limitowej	Nowa grupa limitowa
Wysokość limitu finansowania ²	██████████
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy ³	Bezpłatnie
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy ⁴	0,00 PLN
Kwota refundacji NFZ ⁴	██████████

¹ informacja uzyskana od Wnioskodawcy,

² z uwagi na fakt, iż wnioskowana technologia medyczna dostępna jest w jednej postaci (Ozurdex® – opakowanie zawierające 700 mikrogramów, implant do ciała szklistego w aplikatorze) będzie ona wyznaczać podstawę limitu w nowej grupie limitowej,

³ zgodnie z zapisami np. 14 ust. 1 pkt 1 Ustawy o refundacji [2],

⁴ zgodnie z zapisami np. 6 ust. 8 Ustawy o refundacji [2].

Obliczona cena hurtowa brutto jest równa kwocie refundacji opakowania jednostkowego produktu leczniczego Ozurdex® przez NFZ i wynosi ██████████

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego Ozurdex® w przypadku pacjentów, u których wystąpiła wstępna odpowiedź na leczenie, i według lekarza prowadzącego zastosowanie ponownego leczenia może być korzystne dla pacjenta bez narażenia na poważne zagrożenie, należy rozważyć ponowne leczenie, które może być zastosowane po około 6 miesiącach (jeśli u pacjenta dojdzie do pogorszenia wzroku i (lub) zwiększenia grubości siatkówki z powodu wznowy lub nasilenia cukrzycowego obrzęku siatkówki) [5]. Biorąc pod uwagę powyższe wskazanie, w analizie ekonomicznej przyjęto, że deksametazon podawany jest pacjentom dwa razy w roku (co 6 miesięcy), co potwierdzają zapisy projektowanego programu lekowego [6]. Całkowity roczny koszt terapii produktem Ozurdex® przypadający na jedno oko z DME wynosi zatem ██████████

Dawkowanie produktu Ozurdex® przyjęte w modelu (analiza koszty-użyteczność)

Zgodnie z zapisami projektowanego programu lekowego „Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem siatkówki (DME) (ICD-10 H 35.8 Dawkowanie produktu Ozurdex® przyjęte w modelu

Zgodnie z zapisami projektowanego programu lekowego „Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem siatkówki (DME) (ICD-10 H 35.8)” [6] oraz zarejestrowanym wskazaniem do stosowania leku Ozurdex® [5] pacjenci otrzymują iniekcje do ciała szklistego oka co sześć miesięcy. Warunek ten generalnie jest zgodny z przebiegiem leczenia w badaniu MEAD [14], dlatego w modelu przyjęto odsetki pacjentów otrzymujących kolejne iniekcje deksametazonu zgodnie z badaniem, przyjmując dane uwzględniające populację oszacowaną przy przyjęciu metod *last transition carried forward* (LTCF) oraz *stopping rule*.

Tabela 11. Średnia liczba iniekcji deksametazonu w kolejnych latach terapii

Interwencja	Liczba iniekcji deksametazonu		
	1 rok	2 rok	3 rok
Deksametazon	■	■	■

W modelu istnieje możliwość uwzględnienia dodatkowego stosowania laserokoagulacji siatkówki wraz z przyjmowaniem deksametazonu oraz w grupie poddanej wyłącznie obserwacji. Ponieważ jednak w badaniu MEAD [14] pacjenci otrzymujący laserokoagulację siatkówki zostali wyłączani z badania („leczenie ratunkowe”), dlatego skuteczność terapii raportowana w badaniu nie uwzględnia efektu dodatkowego leczenia, dlatego koszty laserokoagulacji nie zostały włączone do analizy.

1.3.3.2. Koszt triamcynolonu

Triamcynolon nie posiada wskazania rejestracyjnego w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki i stosowany jest w tej chorobie poza wskazaniami (*off-label*). W Polsce dostępne są produkty lecznicze zawierające triamcynolon w postaci maści, kremu, tabletek, kropli do nosa oraz aerozolu na skórę [9]. W DME stosuje się produkt leczniczy Kenalog, zawierający triamcynolon w postaci zawiesiny do wstrzykiwania [7], który sprowadzany jest do Polski w ramach importu docelowego (na przykład z wykorzystaniem procedury przetargowej przez szpitale). W związku z powyższym płatnik publiczny nie ponosi kosztów związanych z zakupem substancji czynnej i dlatego ta kategoria kosztów nie została uwzględniona w analizie ekonomicznej.

1.3.3.3. Koszty podania leków

W niniejszej analizie na podstawie projektowanego programu lekowego [6] przyjęto, że podawanie produktu Ozurdex® odbywa się w ramach hospitalizacji jednodniowej związanej z wykonaniem programu. Wycenę punktową świadczenia zaczerpnięto z Zarządzenia Nr 85/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu (załącznik 1) [12]. Średnią cenę punktu wyznaczono na podstawie Informatora o umowach NFZ, zawierającego dane o liczbie i wartości umów zawartych w 2015 roku przez oddziały wojewódzkie NFZ [11].

Tabela 12. Koszt jednostkowy iniekcji produktu Ozurdex®

Tryb podania leku	Wartość punktowa [pkt]	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt jednostkowy [PLN]
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	9	52,00	468,00 PLN

W analizie zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego Ozurdex® [5], przyjęto, że podanie deksametazonu ma miejsce co sześć miesięcy, zatem roczny koszt hospitalizacji w programie lekowym, przypadający na pacjenta otrzymującego iniekcje do jednego oka wynosi 936,00 PLN.

Zgodnie z polską praktyką kliniczną triamcynolon jest podawany chorym z DME w ramach hospitalizacji rozliczanej grupą JGP B98 (Leczenie zachowawcze okulistyczne) [7]. W analizie przyjęto, że jedna iniekcja triamcynolonu wiąże się z trzydniowym pobytem pacjenta w szpitalu. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych triamcynolon średnio podawany jest co 4 miesiące (trzy razy w roku).

Tabela 13. Koszt jednostkowy i roczny iniekcji triamcynolonem

Tryb podania leku	Grupa JGP	Wartość punktowa [pkt]	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt jednostkowy [PLN]	Koszt roczny [PLN]
Hospitalizacja (pobyt trzydniowy)	B98 (Leczenie zachowawcze okulistyczne)	42	52,00	2 184,00	6 552,00

Należy zauważyć, że możliwe są również iniekcje triamcynolonu w warunkach ambulatoryjnych (świadczenie trwa jeden dzień), jednakże podania te finansowane są przez pacjentów (rynek prywatny), a zatem ich liczba jest ograniczona.

1.3.3.4. Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia

Koszty kwalifikacji i monitorowania chorych w ramach programu lekowego

Produkt Ozurdex® będzie refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME)” [6]. W projekcie omawianego programu wymieniono następujące grupy badań diagnostycznych:

- I. Badania przy kwalifikacji:
 - 1) Badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku na tablicach Snellena lub ETDRS;
 - 2) Tonometria (pomiar ciśnienia śródgałkowego);
 - 3) Biomikroskopia (ocena odcinka przedniego w lampie szczelinowej);
 - 4) Oftalmoskopia (badanie dna oka po rozszerzeniu źrenic);
 - 5) OCT (optyczna koherentna tomografia);
 - 6) Fotografia dna oka;
 - 7) Angiografia fluoresceinowa przy braku przeciwwskazań.
- II. Badania po każdym podaniu leku:
 - 1) Orientacyjna ocena funkcji oka (ocena poczucia światła);
 - 2) Biomikroskopia lub oftalmoskopia w zależności od uznania lekarza prowadzącego.
- III. Monitorowanie leczenia:
 - 1) Badanie ostrości wzroku;
 - 2) Biomikroskopia (ocena odcinka przedniego w lampie szczelinowej) z oftalmoskopią (badanie dna oka po rozszerzeniu źrenic) – do 7 dni, a następnie w miesiącach 1, 4, 6);
 - 3) Tonometria (pomiar ciśnienia śródgałkowego) – do 7 dni, a następnie w miesiącach 1, 4, 6);
 - 4) OCT w miesiącach 1, 4, 6.

W analizie przyjęto, że badania z grupy drugiej (wykonywane po każdym podaniu leku) rozliczane zostają w ramach hospitalizacji związanej z otrzymaniem przez pacjenta iniekcji deksametazonu (patrz rozdział 1.3.3.3). W celu wyznaczenia rocznej wielkości ryczałtu za diagnostykę i monitorowanie w programie lekowym, oszacowano koszty badań wykonywanych przy kwalifikacji do programu oraz koszty monitorowania leczenia (badania z grup pierwszej i trzeciej). Ponieważ badania te wykonywane są w warunkach ambulatoryjnych, kalkulację kosztów przeprowadzono w oparciu o Charakterystykę grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych [18] oraz o Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych [10] zawarte w aktualnie obowiązującym zarządzeniu Prezesa NFZ.

Tabela 14. Zestawienie badań diagnostycznych i kontrolnych przeprowadzanych w ramach projektowanego programu lekowego

Nazwa badania	Kod ICD-9	Lista (zgodnie z Charakterystyką grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych [18])
Badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku na tablicach Snellena lub ETDRS	95.1901	Nie występuje
Tonometria (pomiar ciśnienia śródgałkowego)	89.11	W1 Lista podstawowa

Nazwa badania	Kod ICD-9	Lista (zgodnie z Charakterystyką grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych [18])
Badanie w lampie szczelinowej (biomikroskopia) łącznie z fotografią dna oka	95.1913	W6 Badania dodatkowe - grupa 5 Procedura nie uwzględniana w procesie grupowania
Badanie dna oka (po rozszerzeniu źrenic; oftalmoskopia)	95.1902	W1 Lista podstawowa
OCT - Optyczna koherentna tomografia oka	95.1906	W3 Badania dodatkowe - grupa 2
Angiografia fluoresceinowa	95.121	W12 Badania dodatkowe - grupa 11

Zgodnie z Katalogiem ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (załącznik nr 5a do zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa NFZ [18]) istnieją różne możliwości wyceny punktowej dla wizyt ambulatoryjnych związanych z diagnostyką i monitorowaniem DME. W tabeli poniżej przedstawiono kalkulację kosztu jednostkowego analizowanych porad. Średnią cenę punktu dla świadczeń z zakresu okulistyki wyznaczono na podstawie Informatora o umowach NFZ, zawierającego dane o liczbie i wartości umów zawartych w 2015 roku przez Oddział Mazowiecki NFZ [11].

Tabela 15. Wycena punktowa i koszt jednostkowy wizyt ambulatoryjnych

Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Wycena punktowa	Opis	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt jednostkowy [PLN]
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	zgodnie z definicją świadczenia		33,39
W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	13,0	konieczne wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W3	9,54	124,02
W18 Świadczenie specjalistyczne 8-go typu	7	konieczne wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W12		209,88

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w dwóch poprzednich tabelach w przypadku wizyty, w ramach której wykonywana jest optyczna koherentna tomografia oka porada ta zostanie rozliczona jako świadczenie specjalistyczne 3-go typu, z kolei wizyta połączona z przeprowadzeniem u pacjenta angiografii fluoresceinowej zostanie rozliczona jako świadczenie specjalistyczne 8-go typu. Koszt pozostałych wizyt w poradni okulistycznej będzie równy kosztowi świadczenia specjalistycznego 1-go typu.

Według opinii eksperta klinicznego () badania wykonywane przy kwalifikacji pacjentów do programu lekowego mogą zostać przeprowadzone w ramach jednej wizyty ambulatoryjnej (a zatem zostaną one rozliczone jako jedno świadczenie).

W tabeli poniżej przedstawiono kalkulację całkowitego rocznego kosztu diagnostyki i monitorowania w programie lekowym. Obliczenia przeprowadzono przyjmując koszt przypadający na pacjenta, który otrzyma dwie iniekcje produktu Ozurdex® w ciągu roku, podane do jednego oka.

Tabela 16. Diagnostyka i monitorowanie w programie lekowym: zużycie zasobów i koszt całkowity

Etap leczenia	Badania wykonywane	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Koszt jednostkowy [PLN]	Liczba świadczeń / rok	Koszt roczny [PLN]
Kwalifikacja do programu lekowego *	Badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku, tonometria, biomikroskopia, oftalmoskopia, fotografia dna oka, OCT, angiografia fluoresceinowa	W18 Świadczenie specjalistyczne 8-go typu	209,88	1	209,88
Monitorowanie leczenia: do 7 dni od iniekcji	Badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku, tonometria, biomikroskopia, oftalmoskopia	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	33,39	2	66,78

Etap leczenia	Badania wykonywane	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Koszt jednostkowy [PLN]	Liczba świadczeń / rok	Koszt roczny [PLN]
Monitorowanie leczenia: 1 miesiąc od iniekcji	Badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku, tonometria, biomikroskopia, oftalmoskopia, OCT	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	124,02	2	248,04
Monitorowanie leczenia: 4 miesiąc od iniekcji		W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	124,02	2	248,04
Monitorowanie leczenia: 6 miesiąc od iniekcji		W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	124,02	2	248,04
Razem	-	-	-	-	1 020,78

* w przypadku kontynuacji leczenia w kolejnych latach koszt kwalifikacji do programu zostanie również doliczony ze względu na konieczność zapewnienia rozliczenia angiografii fluoresceinowej.

Koszty monitorowania chorych: triamcynolon, obserwacja

Schemat monitorowania pacjentów otrzymujących iniekcje triamcynolonem przyjęto na podstawie opinii eksperta klinicznego (), zgodnie z którą w rozpatrywanej grupie chorych przeprowadzane są następujące badania:

- wizyta w poradni okulistycznej – w zależności od wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego,
- optyczna koherentna tomografia - w miesiącach 0, 1, 3 od podania leku,
- angiografia fluoresceinowa – raz w roku (w tym przed rozpoczęciem leczenia triamcynolonem)
- badanie ciśnienia wewnątrzgałkowego - w miesiącach 0, 1, 3 od podania leku,
- ocena przedniego odcinka oka – nie rzadziej niż co 2-3 miesiące,
- ocena dna oka – nie rzadziej niż co 2-3 miesiące.

W analizie przyjęto, że raz w roku u pacjenta zostanie wykonana angiografia fluoresceinowa, natomiast pozostałe porady ambulatoryjne będą uzależnione od podania leku: ponieważ założono, że triamcynolon podawany jest średnio co cztery miesiące (patrz rozdział 1.3.3.3), a po każdej iniekcji, zgodnie z opinią eksperta, mają miejsce trzy wizyty ambulatoryjne, zatem łączna liczba porad okulistycznych wynosi 10 na rok. Kalkulacja kosztów monitorowania chorych otrzymujących iniekcje triamcynolonu została zaprezentowana w tabeli poniżej (przypadająca na pacjenta, który otrzymuje iniekcje wyłącznie do jednego oka).

Tabela 17. Diagnostyka i monitorowanie w programie lekowym: zużycie zasobów i koszt całkowity

Etap leczenia	Badania wykonywane	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Koszt jednostkowy [PLN]	Liczba świadczeń / rok	Koszt roczny [PLN]
Początek leczenia, powtarzane raz w roku	Badania podstawowe oraz OCT i angiografia fluoresceinowa	W18 Świadczenie specjalistyczne 8-go typu	209,88	1	209,88
Monitorowanie leczenia: po iniekcji	Badania podstawowe oraz OCT	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	124,02	3	372,06
Monitorowanie leczenia: 1 miesiąc od iniekcji		W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	124,02	3	372,06
Monitorowanie leczenia: 3 miesiąc od iniekcji		W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	124,02	3	372,06
Razem	-	-	-	10	1 326,06

W analizie przyjęto, że jedyny koszt, który występuje w populacji pacjentów objętych wyłącznie obserwacją (strategia watch&wait) jest związany z monitorowaniem tej grupy chorych na DME. Założono cztery wizyty w roku (co kwartał), przy czym w ramach każdej przeprowadzane jest badanie OCT (optyczna koherentna

tomografia oka), a raz w roku również angiografia fluoresceinowa. Kalkulacja kosztów monitorowania chorych pozostających bez leczenia aktywnego została zaprezentowana w tabeli poniżej.

Tabela 18. Monitorowanie pacjentów z grupy watch&wait: zużycie zasobów i koszt całkowity

Badania wykonywane	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Koszt jednostkowy [PLN]	Liczba świadczeń / rok	Koszt roczny [PLN]	Całkowity koszt roczny [PLN]
Badania podstawowe oraz OCT i angiografia fluoresceinowa	W18 Świadczenie specjalistyczne 8-go typu	209,88	1	209,88	581,94
Badania podstawowe oraz OCT	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	124,02	3	372,06	

1.3.3.1. Koszty leczenia działań niepożądanych

Zdarzenia niepożądane związane z przyjmowaniem preparatu Ozurdex® przedstawione w modelu obejmują:

- podwyższone ciśnienie śródgałkowe,
- zaćmę,
- krwotok do ciała szklanego,
- odwarstwienie siatkówki,
- zapalenie wnętrza gałki ocznej.

Były to główne zdarzenia niepożądane obserwowane w badaniu MEAD (Boyer 2014) [14], które zgodnie z ustaleniami eksperta klinicznego [] mogą wymagać dodatkowej terapii. W modelu uwzględniono zarówno leczenie farmakologiczne jak i procedury zabiegowe wykonywane zgodnie z polską praktyką kliniczną.

Leczenie farmakologiczne

W modelu uwzględniono koszty substancji czynnych (betablokerów oraz inhibitorów anhidrazy węglanowej) stosowanych zgodnie z opinią eksperta klinicznego [] w polskiej praktyce klinicznej, w ramach farmakoterapii zwiększonego ciśnienia śródgałkowego oraz koszty substancji czynnych (Ascorbic acid; Rutosidum, Troxerutin, Tropicamidum, Etamsylat) stosowane w leczeniu krwotoku do ciała szklanego. Koszt substancji czynnych zaczerpnięto z aktualnego Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. [15].

Procedury zabiegowe stosowane w leczeniu działań niepożądanych

W modelu uwzględniono procedury zabiegowe związane z leczeniem: zaćmy, krwotoku do ciała szklanego, odwarstwienia siatkówki oraz zapalenia wnętrza gałki ocznej. Wybór odpowiednich grup JGP w ramach, których następuje rozliczenie procedur medycznych wykonywanych w leczeniu ww. działań niepożądanych został ustalony w wyniku konsultacji z ekspertem klinicznym []. Wycenę punktową świadczenia hospitalizacyjnego związanego z przeprowadzeniem procedur zabiegowych zaczerpnięto z zarządzenia Prezesa NFZ Nr 81/2014/DSOZ z dnia 5 grudnia 2014 (Załącznik nr 1 oraz 8) [21, 22]. Przyjęto średni koszt punktu rozliczeniowego w wysokości 52 PLN.

Tabela 19. Procedury zabiegowe stosowane w leczeniu działań niepożądanych.

Kod produktu	Nazwa grupy JGP	Wartość punktowa - hospitalizacja	Koszt/pkt [PLN]	Koszt/hospitalizacja [PLN]
5.51.01.0002016	B16 Zabiegi z wykonaniem witrektomii z użyciem oleju silikonowego lub dekaliny, w tym wieloproceduralne	163	52,00	8 476,00

Kod produktu	Nazwa grupy JGP	Wartość punktowa - hospitalizacja	Koszt/pkt [PLN]	Koszt/hospitalizacja [PLN]
5.51.01.0002018	B18 Usunięcie zaćmy powikłanej z jednoczesnym wszczepieniem soczewki	55	52,00	2 860,00
5.51.01.0002072	B72 Duże zabiegi w jaskrze i na naczyniówce	79	52,00	4 108,00
5.51.01.0002074	B74 Małe zabiegi w jaskrze i na naczyniówce	4 (wartość punktowa „leczenie jednego dnia”)	52,00	208,00
5.51.01.0002081	B81 Duże zabiegi na siatkówce	99	52,00	5 148,00
5.51.01.0002084	B84 Małe zabiegi witreoretinalne	16	52,00	832,00

Zwiększone ciśnienie śródgałkowe

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego u ok. [] pacjentów stosujących sterydy jest obserwowany wzrost ciśnienia śródgałkowego. Wzrost ten jest również związany z użyciem substancji czynnej – deksametazonu []. Zgodnie z informacjami otrzymanymi od eksperta klinicznego ustalono, że w warunkach polskich w leczeniu zwiększonego ciśnienia śródgałkowego stosuje się produkty lecznicze zawierające timololum (z grupy betablokerów) oraz połączenie leku z grupy betablokerów oraz inhibitora anhydrozy węglanowej tj. dorzolamidum + timololum. W analizie przyjęto najtańszą z perspektywy pacjenta cenę za opakowanie jednostkowe produktów leczniczych zawierających timololum (Oftensin) oraz dorzolamidum + timololum (Dropzol Tim). W modelu przyjęto dawkowanie oraz średnią ilość dni stosowania poszczególnych leków zgodnie z informacjami uzyskanymi w wyniku konsultacji eksperckich [].

Tabela 20. Koszt substancji czynnych stosowanych w leczeniu zwiększonego ciśnienia śródgałkowego.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Koszt NFZ / opakowanie
Timololum	Oftensin, krople do oczu, roztwór, 2,5 mg/ml	5 ml	5909990073610	213.0, Leki przeciwwjaskrowe - beta-adrenolityki do stosowania do oczu	4,83	4,83	30%	3,38
Timololum	Oftensin, krople do oczu, roztwór, 5 mg/ml	5 ml	5909990073719	213.0, Leki przeciwwjaskrowe - beta-adrenolityki do stosowania do oczu	4,83	4,83	30%	3,38
Timololum	Cusimolol 0,5%, krople do oczu, roztwór, 5 mg/ml	1 but.po 5 ml	5909990187713	213.0, Leki przeciwwjaskrowe - beta-adrenolityki do stosowania do oczu	6,54	4,83	30%	3,39
Dorzolamidum + Timololum	Cosopt, krople do oczu, roztwór, 20+5 mg/ml	1 but.po 5 ml	5909990442423	212.2, Leki przeciwwjaskrowe - inhibitory anhidrazy węglanowej do stosowania do oczu	33,52	29,88	ryczałt	23,04
Dorzolamidum + Timololum	Dolopt Plus, krople do oczu, roztwór, 20+5 mg/ml	1 but.po 5 ml	5909990746545	212.2, Leki przeciwwjaskrowe - inhibitory anhidrazy węglanowej do stosowania do oczu	28,75	28,75	ryczałt	25,55
Dorzolamidum + Timololum	Dorzolamide + Timolol Genoptim, krople do oczu, roztwór, 20+5 mg/ml	1 but. (5 ml)	5909990894383	212.2, Leki przeciwwjaskrowe - inhibitory anhidrazy węglanowej do stosowania do oczu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-adrenolitycznymi, leki alfaadrenergiczne do stosowania do oczu	26,14	26,14	ryczałt	22,94
Dorzolamidum + Timololum	Dotiteva, krople do oczu, roztwór, 20+5 mg/ml	5 ml (but.)	5909990799343	212.2, Leki przeciwwjaskrowe - inhibitory anhidrazy węglanowej do stosowania do oczu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-adrenolitycznymi, leki alfaadrenergiczne do stosowania do oczu	26,48	26,48	ryczałt	23,28
Dorzolamidum + Timololum	Dropzol Tim, krople do oczu, roztwór, 20+5 mg/ml	1 but.po 5 ml	5909990898305	212.2, Leki przeciwwjaskrowe - inhibitory anhidrazy węglanowej do stosowania do oczu	26,08	26,08	ryczałt	22,88

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Ozurdex® (deksametazon) w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękowym obrzękiem płamki (DME)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, środka specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Koszt NFZ / opakowanie
Dorzolamidum + Timololum	Nodom Combi, krople do oczu, roztwór, 20+5 mg/ml	5 ml (but.)	5909991067267		31,02	29,88	ryczałt	25,54
Dorzolamidum + Timololum	OfidoriX, krople do oczu, roztwór, 20+5 mg/ml	5 ml	5909990866144		26,24	26,24	ryczałt	23,04
Dorzolamidum + Timololum	Rozacom, krople do oczu, roztwór, 20+5 mg/ml	1 but.po 5 ml	5909990746705		30,9	29,88	ryczałt	25,66
Dorzolamidum + Timololum	Tymolamid, krople do oczu, roztwór, 20+5 mg/ml	5 ml (but.)	5909990864225		27,62	27,62	ryczałt	24,42

Tabela 21. Koszt leków używanych w leczeniu zwiększonego ciśnienia śródgałkowego.

Grupa leków	% pacjentów przyjmujących lek	Dawkowanie / dzień terapii	Średnia ilości dni stosowania/ rok	Max dni/ opakowanie	Koszt NFZ / opakowanie	Koszt/rok leczenia/pacjent [PLN]
Timololum	50%	2	codziennie	28	3,38	44,10
Dorzolamidum + Timololum	50%	2	codziennie	28	22,88	298,46
Suma (ważona odsetkami pacjentów)						171,28

W analizie uwzględniono także dodatkową konsultację okulistyczną dla pacjentów z krwotokiem w ciele szklistym stosującym farmakoterapię. Średnią cenę punktu dla świadczeń z zakresu okulistyki wyznaczono na podstawie Informatora o umowach NFZ, zawierającego dane o liczbie i wartości umów zawartych w 2015 roku przez Oddział Mazowiecki NFZ [11].

Tabela 22. Konsultacja okulistyczna związana z farmakoterapią zwiększonego ciśnienia śródgałkowego.

Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Wartość punktowa	Wycena monetarna punktu [PLN/pkt]	Koszt porady [PLN]
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	9,54	33,39

Sumaryczny roczny koszt leczenia pacjenta w związku z zwiększonym ciśnieniem śródgałkowym wynosi 204,67 PLN.

Dodatkowo ekspert kliniczny [dr A.Kubicka-Trzaska] wskazał możliwość wykonania jednej z poniższych procedur zabiegowych (Tabela 23) zastrzegając, że zgodnie z własnym doświadczeniem klinicznym nie występuje konieczność ich wykonywania.

Tabela 23. Zwiększone ciśnienie śródgałkowe – procedury zabiegowe

Procedura	Procedura (ICD-9)	Grupa JGP (szpitalna)	Wycena punktowa	Koszt/pkt [PLN]	Ilość hospitalizowanych dni	Koszt/hospitalizacja [PLN]
Trabekulektomia	12.65 Wytworzenie przetoki twardówki z usunięciem tęczy	B72 Duże zabiegi w jaskrze i na naczyniówce	79	52	3	4 108,00
Implantacja stentu Ex-Press	12.69 Wytworzenie przetoki twardówki - inne	B72 Duże zabiegi w jaskrze i na naczyniówce	79	52	3	4 108,00

Krwotok co ciała szklistego

Częstą metodą leczenia wylewów krwi do ciała szklistego jest obserwacja i oczekiwanie na jej samoistne wchłonięcie się. Niekiedy należy zastosować leczenie laserem. Zakres laseroterapii uzależniony jest od przyczyny wylewu krwi do komory ciała szklistego. Niewchłaniająca się krew w ciele szklistym wymaga leczenia chirurgicznego – witrektomii. Zgodnie z opinią [redacted] w warunkach polskich 100% pacjentów otrzymuje leczenie farmakologiczne. Podawane laki mają głównie na celu rozszerzenie źrenicy oraz wchłanianie krwi. Najpopularniejszymi i łatwo dostępnymi środkami, które przyspieszają resorpcję i uszczelniają naczynia krwionośne są rutinoscorbin i rozpuszczalne wapno. W leczeniu retinopatii cukrzycowej podaje się leki uszczelniające naczynia krwionośne zawierające rutynę, a także cykloaminę, wspomagającą wchłanianie wylewów [23,24].

Poniższa tabela zestawia dawkowanie oraz ceny leków stosowanych w leczeniu wylewów krwi do ciała szklistego uwzględnionych w niniejszej analizie. Schematy dawkowania oraz rodzaje leków przyjęto w oparciu o dane z literatury [19,20] oraz opinii eksperta medycznego.

Tabela 24. Dawkowanie oraz ceny leków stosowanych w leczeniu krwotoku do ciała szklistego.

Nazwa leku	Substancja czynna	Postać leku	Dawka [mg]	Liczba podań /dzień	Cena detaliczna/ dawkę dzienną [PLN]	Kwota refundacji NFZ/ dawkę dzienną [PLN]
Cerutin	Ascorbic acid, Rutosidum	tabletki powlekane	100+25	3	0,19	0,00
Troxeratio 300	Troxerutin	kapsułki	150	2	0,47	0,00
Tropicamidum WZF 1%	Tropicamidum	krople do oczu	–	–*	13,75**	10,55**
Cyclonamine	Etamsylatum	tabletki	250	2	1,09	0,00

* przyjęto zużycie na poziomie jednego opakowania

** cena za opakowanie

W analizie uwzględniono także dodatkową konsultację okulistyczną dla pacjentów z krwotokiem w ciele szklistym stosującym farmakoterapię. Średnią cenę punktu dla świadczeń z zakresu okulistyki wyznaczono na podstawie Informatora o umowach NFZ, zawierającego dane o liczbie i wartości umów zawartych w 2015 roku przez Oddział Mazowiecki NFZ [11].

Tabela 25. Konsultacja okulistyczna związana z farmakoterapią krwotoku w ciele szklistym.

Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Wartość punktowa	Wycena monetarna punktu [PLN/pkt]	Koszt porady [PLN]
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	9,54	33,39

W poniższej tabeli zestawiono roczne koszty farmakoterapii (z uwzględnieniem dawkowania poszczególnych preparatów) leczeniu wylewów krwi do ciała szklistego w przeliczeniu na jednego pacjenta, u którego powyższe powikłanie wystąpiło. Założono, że w ciągu roku zostanie zużyte jedno opakowanie każdego z powyższych preparatów.

Tabela 26. Roczne koszty farmakoterapii wylewów krwi do ciała szklistego (w przeliczeniu na jednego pacjenta)

Nazwa leku	Substancja czynna	Dawka dzienna [mg]	Koszt leczenia / NFZ [PLN]/rok terapii
Cerutin	Ascorbic acid., Rutosidum	300+75	0,00
Troxeratio 300	Troxerutin	300	0,00
Tropicamidum WZF 1%	Tropicamidum	100	10,55
Cyclonamine	Etamsylatum	500	0,00
Konsultacja okulistyczna związana z farmakoterapią krwotoku w ciele szklistym			33,39
Suma			43,94

W przypadku braku poprawy stanu miejscowego po leczeniu zachowawczym stosuje się witrektomię. Jest ona stosowana u ok. 60-70% pacjentów, u których wystąpił krwotok []].

Tabela 27. Koszty leczenia zabiegowego w wyniku krwotoku do ciała szklistego.

Kod produktu	Nazwa grupy JGP	Procedura (ICD-9)	Wartość punktowa - hospitalizacja	Koszt/pkt [PLN]	Koszt/hospitalizacja [PLN]
5.51.01.0002016	B16 Zabiegi z wykonaniem witrektomii z użyciem oleju silikonowego lub dekaliny, w tym wieloproceduralne	14.74 Mechaniczna witrektomia – inne; 14.75 Wstrzyknięcie substytutu ciała szklistego	163	52,00	8 476,00

Tabela 28. Koszt całkowity leczenia krwotoku do ciała szklistego.

Kategoria kosztów	% stosujących pacjentów	Koszt leczenia / NFZ /rok terapii [PLN]
Farmakoterapia	100%	43,94
Leczenie zabiegowe	65% (obliczone jako:(60%+70%/2))	5 509,40
Suma (ważona odsetkami pacjentów)		5 553,34

Zaćma

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego [] pacjenci dotknięci zaćmą w wyniku stosowania deksametazon kierowani są na zabieg polegający na bezpośrednim usunięciu zaćmy wraz z jednoczesnym wszczepieniem soczewki.

Tabela 29. Koszty leczenia zabiegowego w wyniku zaćmy.

Kod produktu	Nazwa grupy JGP	Procedura (ICD-9)	Wartość punktowa - hospitalizacja	Koszt/pkt [PLN]	Koszt/hospitalizacja [PLN]
5.51.01.0002016	B18 Usunięcie zaćmy powikłanej z jednoczesnym wszczepieniem soczewki	13.49 Rozdrobnienie soczewki i aspiracja zaćmy – inne 13.71 Wszczepienie soczewki przy usunięciu zaćmy (jednoetapowe)	55	52,00	2 860,00

Tabela 30. Koszt całkowity leczenia zaćmy

Kategoria kosztów	% stosujących pacjentów	Koszt leczenia / NFZ /rok terapii [PLN]
Leczenie zabiegowe	100%	2 860,00
Suma		2 860,00

Całkowity koszt leczenia zaćmy przez NFZ wynosi 2 860,00 PLN/ rok terapii.

Odwarstwienie siatkówki

Pacjenci, u których wystąpiło odwarstwienie siatkówki kierowani są w 90% przypadków na zabiegi zewnątrzgałkowe (opierścienie, naszytce plomby twardówkowej). U pozostałych pacjentów wykonywany jest zabieg witrektomiczny z użyciem oleju lub dekaliny [].

Tabela 31. Koszty leczenia zabiegowego odwarstwienie siatkówki.

Kod produktu	Nazwa grupy JGP	Procedura (ICD-9)	Wartość punktowa - hospitalizacja	Koszt/pkt [PLN]	Koszt/hospitalizacja [PLN]
5.51.01.0002016	B81 Duże zabiegi na siatkówce	14.39 Rozerwanie siatkówki - leczenie – inne 14.41 Klamrowanie twardówki z wszczepem	99	52,00	5 148,00

Kod produktu	Nazwa grupy JGP	Procedura (ICD-9)	Wartość punktowa - hospitalizacja	Koszt/pkt [PLN]	Koszt/hospitalizacja [PLN]
		14.49 Klamrowanie twardówki			
5.51.01.0002016	B16 Zabiegi z wykonaniem witrektomii z użyciem oleju silikonowego lub dekaliny, w tym wieloproceduralne	14.74 Mechaniczna witrektomia – inne 14.75 Wstrzyknięcie substytutu ciała szklistego	163	52,00	8 476,00

Tabela 32. Koszt całkowity leczenia odwarstwienia siatkówki.

Kategoria kosztów	% stosujących pacjentów	Koszt leczenia / NFZ /rok terapii [PLN]
B81 Duże zabiegi na siatkówce	90%	4 633,20
B16 Zabiegi z wykonaniem witrektomii z użyciem oleju silikonowego lub dekaliny, w tym wieloproceduralne	10%	847,60
Suma (ważona odsetkami osób, u których dana procedura jest wykonywana)		5 480,80

Zapalenie wnętrza gałki ocznej

W zależności od stopnia zaawansowania zmian zapalnych wewnątrz gałki ocznej pacjenci kierowani są na małe zabiegi witreoretinalne (ok. 10-15 % pacjentów). W wyniku silnego zapalenia konieczna jest witrektomia (u ok. 85-90 % przypadków) [REDACTED].

Tabela 33. Koszty leczenia zapalenia wnętrza gałki ocznej.

Kod produktu	Nazwa grupy JGP	Wartość punktowa - hospitalizacja	Koszt/pkt [PLN]	Koszt/hospitalizacja [PLN]
5.51.01.0002016	B84 Małe zabiegi witreoretinalne	16	52,00	832,00
5.51.01.0002016	B16 Zabiegi z wykonaniem witrektomii z użyciem oleju silikonowego lub dekaliny, w tym wieloproceduralne	163	52,00	8 476,00

Tabela 34. Koszt całkowity leczenia zapalenia wnętrza gałki ocznej.

Kategoria kosztów	% stosujących pacjentów	Koszt leczenia / NFZ /rok terapii [PLN]
B84 Małe zabiegi witreoretinalne	12,50% (obliczone jako: (10%+15%)/2)	104,00
B16 Zabiegi z wykonaniem witrektomii z użyciem oleju silikonowego lub dekaliny, w tym wieloproceduralne	88% (obliczone jako: 85%+90 %)/2)	7 416,50
Suma (ważona odsetkami osób, u których dana procedura jest wykonywana)		7 520,50

1.3.3.1. Koszty związane z utratą wzroku

W modelu uwzględniono trzy kategorie kosztów związanych z utratą wzroku:

- 1) koszty przedmiotów ortopedycznych dla osób dotkniętych ślepotą (laska biała),
- 2) koszty związane z depresją,
- 3) koszty związane z wymianą stawu biodrowego po jego złamaniu.

1) koszty przedmiotów ortopedycznych dla osób dotkniętych ślepotą (laska biała),

Zgodnie z opinią eksperta medycznego założono, że w przypadku wystąpienia ślepoty nie jest wymagane stosowanie farmakoterapii. W analizie uwzględniono zgodnie z opinią eksperta klinicznego [] koszty laski dla niewidomych. Przyjęto, że każdy pacjent dotknięty ślepotą używa laski dla niewidomych, refundowanej przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Koszty jednostkowe powyższego wyrobu medycznego, oszacowane w oparciu o załącznik do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 grudnia 2013 r. [18]. dotyczący wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie, przedstawiono w tabeli poniżej [Tabela 35]. Przyjęto cenę laski dla niewidomych równą limitowi wprowadzonemu przez Ministerstwo Zdrowia (100 PLN). Wysokość udziału własnego świadczeniobiorcy w limicie finansowania ze środków publicznych wynosi 0%. Okres użytkowania laski dla niewidomych to 6 miesięcy [18].

Tabela 35. Koszty laski dla niewidomych.

Wyrób medyczny	Kod wyrobu	Koszt ref. NFZ/wyrób medyczny [PLN]	Okres użytkowania [miesiące]
Laska dla niewidomych (biała)	9192.06	100,00	6 miesięcy

Przyjęto, iż chorzy dotknięci ślepotą stanowiącą powikłanie cukrzycowego obrzęku plamki, korzystają z porad specjalistycznych w poradni okulistycznej (wycena punktowa – zobacz Tabela 36). Średnią cenę punktu (8,70 PLN) dla świadczeń z zakresu okulistyki wyznaczono na podstawie Informatora o umowach NFZ, zawierającego dane o liczbie i wartości umów zawartych w 2015 roku przez Oddział Mazowiecki NFZ [11]. Koszt porady wyniósł 60,90 PLN.

Tabela 36. Wartość punktowa porady specjalistycznej W12 udzielonej pacjentowi w ramach poradni specjalistycznej.

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych / pakietu świadczeń / dedykowanego pakietu świadczeń	Wartość punktowa [pkt]	Wycena monetarna punktu [PLN/pkt]	Koszt porady [PLN]
W12	5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7,0	9,54	66,78

Tabela 37. Łączne koszty leczenia pacjenta dotkniętego ślepotą.

Rodzaj świadczenia	Jedn. koszt świadczenia/ rok [PLN]	Liczba świadczeń/rok	Odsetek pacjentów objętych świadczeniem [%]	Koszt roczny ref. NFZ/pacjent [PLN]
Porada specjalistyczna*	66,78	2	100	121,80
Laska dla niewidomych (biała)**	200,00	2	100	200,00
Łączny koszt roczny/pacjent [PLN]				333,56

* poradnia okulistyczna

** refundowana raz na 6 miesięcy

Ponoszony przez Narodowy Fundusz Zdrowia koszt opieki nad pacjentem dotkniętym ślepotą wynosi 333,56 PLN w każdym roku.

2) koszty związane z depresją

Koszty leczenia depresji oszacowano w oparciu o dane z badania Kiejna i wsp. [25]. Autorzy tej pracy przeprowadzili badanie zaprojektowane w postaci całorocznej, naturalnej obserwacji. Wzięło w nim udział 166 psychiatrów, z których każdy włączył do badania trzech pacjentów: jednego z pierwszym epizodem depresji, jednego z drugim epizodem po okresie remisji oraz jednego z trzecim lub kolejnym epizodem po okresie remisji. Obserwacja pacjenta obejmowała 1999 rok z trzymiesięczną tolerancją. Uwzględniono koszty bezpośrednie i pośrednie. Analiza wstępna objęła grupę 149 chorych i została przeprowadzona po 6 miesiącach leczenia na podstawie dostępnych danych.

Tabela 38. Analiza kosztów stanowiących następstwo epizodów depresji - dane źródłowe - Kiejna, [25].

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

Ponieważ w analizie uwzględniono tylko bezpośrednie koszty medyczne, przyjęto, że roczne koszty leczenia będą podwojoną średnią wartością bezpośrednich kosztów medycznych oszacowanych w badaniu Kiejna i wsp. (oszacowane koszty dotyczyły 6-miesięcznego okresu obserwacji). Dodatkowo wartość skorygowano o wskaźnik inflacji w latach 2002-2014 (dane GUS). Ostatecznie, w analizie przyjęto, że roczne koszty związane z leczeniem depresji wynikającej z utraty wzroku w lepiej widzącym oku wyniosą 3 366,65 PLN.

Tabela 39. Analiza kosztów stanowiących następstwo epizodów depresji na podstawie publikacji Kiejna [25].

Koszty	1 epizod	2 epizod	3 epizod	Całość	Średnio
Wizyt lekarskich	14 431,07	40 575,37	22 731,47	77 737,91	25 912,64
Diagnostyki	5 152,02	8 265,37	7 868,72	21 286,11	7 095,37
Hospitalizacji	37 682,38	97 974,18	120 585,87	256 242,42	85 414,14
Farmakoterapii	38 620,28	48 065,57	39 767,29	126 453,14	42 151,05
Leczenia niefarmakologicznego	13 013,95	16 937,01	13 527,01	43 477,97	14 492,66
Bezpośrednie medyczne	108 899,70	211 817,51	204 480,35	525 197,56	175 065,85
Niezdolności do pracy	340 873,80	153 942,99	234 674,59	729 491,38	243 163,79
Opieki społecznej	23 401,69	25 272,04	27 081,62	75 755,35	25 251,78
Rent	35 800,80	155 136,80	250 605,61	441 543,21	147 181,07
Samobójstw	-	32 195,30	-	32 195,30	32 195,30
Pośrednie	400 076,29	366 547,13	512 361,82	1 278 985,24	426 328,41
Całkowite	508 975,99	578 364,64	716 842,17	1 804 182,79	601 394,26
Całkowite/ pacjenta	9 788,00	11 122,40	15 251,97	36 162,37	4 036,21
Bezpośrednie medyczne/pacjenta	2 094,23	4 073,42	3 932,32	10 099,96	3 366,65

3) koszty związane z wymianą stawu biodrowego po jego złamaniu

Koszt hospitalizacji związanej z zabiegiem alloplastyki stawu biodrowego oszacowano na podstawie aktualnej wyceny grup JGP: H02, H04, H05, H06, H07, H08, H09, H10, H11 oraz statystyk wykorzystania tych procedur w 2014 roku (dane NFZ) [41]. Dla procedur uwzględniających zabiegi zarówno biodra, jak i kolana, przyjęto równy udział operacji danego stawu w grupie JGP. Koszt alloplastyki stawu biodrowego oszacowano na 14 082

PLN (minimalnie: 5 252 PLN; maksymalnie: 25 480 PLN – wartości odpowiadają wycenie najtańszej i najdroższej procedury wymiany stawu biodrowego).

Tabela 40. Szacowania średniej wyceny punktowej hospitalizacji związanej z wykonaniem zabiegu alloplastyki stawu biodrowego.

Grupa JGP	Kod	Wartość punktowa	Liczba zabiegów biodra*	Liczba zabiegów kolana*
H02 - Endoprotezoplastyka pierwotna częściowa stawu biodrowego	5.51.01.0008002	101	1 534,00	
H04 - Endoprotezoplastyka pierwotna całkowita cementowa, bipolarna biodra	5.51.01.0008004	165	6 676,00	
H05 - Endoprotezoplastyka pierwotna całkowita kolana, bezcementowa biodra	5.51.01.0008005	234	11 589,50	11 589,50
H06 - Endoprotezoplastyka pierwotna całkowita biodra lub kolana z rekonstrukcją kostną, endoprotezoplastyka stawu biodrowego z zastosowaniem trzpienia przynasadowego, kapoplastyka stawu biodrowego	5.51.01.0008006	383	10 365,00	10 365,00
H07 - Endoprotezoplastyka rewizyjna częściowa	5.51.01.0008007	257	829,50	829,50
H08 - Endoprotezoplastyka rewizyjna całkowita	5.51.01.0008008	490	1 114,50	1 114,50
H09 - Zabiegi operacyjne - rewizyjne z powodu aseptycznego obłuzowania lub z towarzyszącym złamaniem "okołoprotezowym"	5.51.01.0008009	175	114,00	114,00
H10 - Zabiegi operacyjne - rewizyjne w przypadkach infekcji wokół protezy	5.51.01.0008010	305	379,50	379,50
H11 - Zabiegi resekcyjne zmian nowotworowych lub guzowatych z endoprotezoplastyką lub zabieg rewizyjny z użyciem protez poresekcyjnych	5.51.01.0008011	246	165,50	165,50
Średnia wartość punktowa ważona liczbą wystąpień [pkt]			271	310

* dla procedur uwzględniających zabiegi zarówno stawu biodrowego, jak i kolanowego, przyjęto równą liczbę operacji biodra i kolana w danej grupie JGP

1.3.4. Użyteczności

W celu odnalezienia wartości użyteczności uwzględnionych w modelu stanów zdrowotnych w cukrzycowym obrzęku plamki przeprowadzono wyszukiwanie w bazach medycznych: *Medline* przez *PubMed*, w medycznym serwisie internetowym CRD oraz *Cohrane Collaboration* (wyszukiwanie zakończono dnia 23.10.2015 r.), a także w bazie CEA Registry. Przeprowadzono również dodatkowe wyszukiwanie niesystematyczne w zasobach internetowych (z użyciem wyszukiwarki *google.com*). W procesie selekcji odnalezionych publikacji analizowanych w postaci pełnych tekstów zastosowano następujące ograniczenia:

- Kryteria włączenia:
 - Badana populacja zgodna z populacją analizy koszty-użyteczność,
 - Raportowane użyteczności (odrzucono publikacje prezentujące jakość życia bez podania wartości użyteczności),

- Jakość życia chorych z DME przedstawiona w publikacji możliwa do przyporządkowania stanom modelu.
- Kryteria wykluczenia:
 - Publikacje opisujące walidację skal stosowanych w ocenie jakości życia,
 - Publikacje raportujące jakość życia pacjentów w sposób opisowy (bez wyników ilościowych),
 - *Case studies*.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dziesięć publikacji prezentujących wartości użyteczności w DME (strategia wyszukiwania, diagram opisujący jego wyniki oraz krótki opis włączonych artykułów znajduje się w załączniku 2.4). W postanowiono wykorzystać wartości występujące w publikacjach Fielding 2015 [29] oraz Mitchell 2012 [33], ponieważ:

- Definicje stanów zdrowotnych przyjętych w odnalezionych opracowaniach były spójne z definicjami przyjętymi w modelu wykorzystanym w analizie ekonomicznej,
- Obie publikacje prezentują dane wykorzystane w raportach HTA dla substancji stosowanych w leczeniu DME (ranimizumab oraz aflibercept),
- Raporty te zostały poddane krytycznej ocenie przez NICE, włączając w to również wartości użyteczności (w dokumentach oceniających zaproponowane zostały alternatywne wartości oszacowane przez NICE).

W raportach HTA oceniających opłacalność stosowania ranimizumabu oraz afliberceptu w leczeniu DME użyteczności oszacowano na podstawie danych z trzech publikacji Czosky-Murray 2009 [55], Brown 1999 [53] oraz Brown 2000 [54]. Dodatkowo NICE (poprzez organizacje recenzujące HTA w imieniu tej agencji) w ramach przeprowadzania krytycznej oceny przedstawionych raportów, wychodząc od identycznych danych wejściowych uzyskiwała odmienne wartości końcowe przyporządkowane poszczególnym stanom zdrowotnym. Aby uwzględnić zakres niepewności związany z występowaniem różnych użyteczności, w analizie przedstawiono wyniki dla sześciu wariantów, dla których dane dla oka lepiej widzącego (BSE) zaczerpnięto z publikacji Fielding 2015 [29] oraz Cummins 2012 [52], przy czym ta ostatnia zawiera wartości skorygowane w wyniku oszacowań przeprowadzonych dla NICE.

Tabela 41. Użyteczności BSE: dane wykorzystane w wariantach analizy

Stan zdrowotny (liczba liter z tablicy ETDRS)	Fielding 2015 [29]			Cummins 2012 [52]		
	Czosky- Murray 2009 [55]	Brown 1999 [53]	Brown 2000 [54]	Czosky- Murray 2009 [55]	Brown 1999 [53]	Brown 2000 [54]
86-100	0,856	0,839	0,890	0,85	0,92	0,8900
76-85	0,764	0,839	0,890	0,758	0,92	0,8900
66-75	0,690	0,783	0,810	0,685	0,84	0,8100
56-65	0,617	0,783	0,690	0,611	0,77	0,5700
46-55	0,543	0,732	0,558	0,537	0,74	0,5700
36-45	0,469	0,681	0,545	0,464	0,67	0,5700
26-35	0,396	0,630	0,520	0,39	0,66	0,5200
0-25	0,263	0,579	0,460	0,353	0,54	0,5200

Ponieważ w modelu występuje sześć stanów zdrowotnych (pierwszy obejmuje liczbę liter z tablicy ETDRS ≤ 35 , a szósty ≥ 76) w analizie przyjęto, że użyteczność dla oka lepiej widzącego dla stanu 1 będzie równa średniej z użyteczności dla stanów 0-25 oraz 26-35 z publikacji Fielding 2015 [29] lub Cummins 2012 [52], zaś użyteczność dla oka lepiej widzącego dla stanu 6 – średniej dla stanów 76-85 oraz 86-100.

W celu oszacowania użyteczności dla oka gorzej widzącego (WSE) przyjęto założenie (występujące także w raporcie HTA NICE dla ranimzumabu), zgodnie z którym wpływ WSE na całkowitą użyteczność pacjenta jest równy 30% wpływu BSE (oznacza to, że udział w całkowitej użyteczności u pacjenta z DME wynosi 3/13 dla WSE oraz 10/13 dla BSE).

W wariancie podstawowym analizy zdecydowano się przyjąć wartości obliczone na podstawie danych z publikacji Czosky-Murray 2009 [55] po korekcie NICE. Pozostałe wartości testowano w ramach analizy wrażliwości.

1.3.5. Model decyzyjny – analiza minimalizacji kosztów

Zgodnie z wynikami analizy efektywności klinicznej [17] nie występują istotne statystycznie różnice w skuteczności ocenianej interwencji (deksametazon w implantie doszkliskowym) oraz triamcynolonu, dlatego dla tego porównania wykonano analizę minimalizacji kosztów, wykorzystując model stworzony w programie MS Excel, w którym uwzględniono koszty różniące deksametazonu oraz triamcynolonu (koszt substancji czynnej, podania leków, koszty leczenia działań niepożądanych oraz koszty monitorowania terapii) w trzyletnim horyzoncie czasowym (odpowiadającym długości leczenia w badaniu MEAD [14]). Poniżej zamieszczono opis założeń przyjętych w modelu oraz przedstawiono opisy parametrów, które uległy modyfikacji, w stosunku do występujących w analizie koszty-użyteczność (w pozostałych przypadkach przyjęto analogiczne założenia jak w analizie koszty-użyteczność).

W modelu przyjęto następujące założenia:

- 3-letni horyzont czasowy (równy długości leczenia w badaniu MEAD (Boyer 2014) [14] oraz DRCRN 2009 [42]).
- Na ramieniu interwencji rozważano deksametazon (implant do ciała szklistego), natomiast na ramieniu komparatora triamcynolon podawany do zmienionego chorobowo oka;
- Dyskontowanie kosztów na poziomie 5 %
- Odsetki pacjentów kontynuujących leczenie deksametazonem przyjęto na podstawie publikacji MEAD (Boyer 2014) [14]. Uwzględniono odsetki pacjentów znajdujące się w poniższej tabeli

Tabela 42. Odsetki pacjentów kontynuujących leczenie deksametazonem [14]

Liczba podań	Liczba pacjentów otrzymujących deksametazon (implant 0,7 mg)	Odsetek pacjentów, którzy otrzymali daną liczbę podań	Odsetek pacjentów leczonych deksametazonem
1	44	12,68%	100,0%
2	54	15,56%	87,32%
3	39	11,24%	71,76%
4	42	12,10%	60,52%
5	49	14,12%	48,41%
6	88	25,36%	34,29%

W analizie wrażliwości badano dodatkowo wariant, w którym nie występuje dyskontynuacja leczenia związana z podaniem deksametazonu (100% pacjentów przyjmuje lek przez cały okres leczenia);

- Odsetek pacjentów kontynuujących leczenie triamcynolonem przyjęto zgodnie z wynikami 3-letniego badania Diabetic Retinopathy Clinical Research Network 2009 (DRCRN 2009 [42]) oceniającego skuteczność fotokoagulacji laserowej w porównaniu z iniekcjami triamcynolonu (w dawkach 1mg lub 4mg). Rozważaną populację stanowili pacjenci z DME. Do badania włączono 840 oczu (693 pacjentów). Średnia liczba podań triamcynolonu (w dawce 4mg) podczas 3 letniego okresu obserwacji wyniosła 4,1. Wykorzystano poniższe dane źródłowe przedstawiające liczbę monitorowanych oczu podczas każdej (odbywającej się co 4 miesiące) wizyty okulistycznej.

Tabela 43. Odsetki pacjentów kontynuujących leczenie triamcynolonem [42]

Miesiąc (1 = rozpoczęcie terapii)	Liczba oczu badanych podczas wizyty	Odsetek pacjentów leczonych triamcynolonem
1	254	100,0%
4	244	87,0%
8	226	74,5%
12	221	63,0%
16	208	51,7%
20	196	41,0%
24	204	31,0%
28	177	20,6%
32	127	11,5%

W analizie wrażliwości badano dodatkowo brak dyskontynuacji triamcynolonem (100% pacjentów przyjmuje lek przez cały okres leczenia) oraz alternatywny odsetki pacjentów leczonych na podstawie publikacji Ockrim 2008 [44]. W badaniu tym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo triamcynolonu oraz laserokoagulacji w okresie obserwacji 12 miesięcy. Z zaplanowanych 129 iniekcji triamcynolonu wykonano 83 podania tego kortykosteroidu (64,3% iniekcji). W analizie wrażliwości testowano że odsetek 64,3% pacjentów kontynuuje terapię na początku drugiego roku ,zaś w roku trzecim analogiczny odsetek (w stosunku do wartości początkowej z roku drugiego) pozostanie objęty leczeniem. Dla okresów przypadających w środku danego roku (na przykład miesiące 5 i 9 terapii) przyjęto, że odsetek pacjentów kontynuujących leczenie spada w stałym tempie pomiędzy dwoma punktami czasowymi, dla których dane pozostają dostępne (dla grupy leczonej triamcynolonem będą to miesiące 1, 13 oraz 25).

Tabela 44. Odsetki pacjentów kontynuujących leczenie triamcynolonem na podstawie Ockrim 2008 [44]

Miesiąc (1 = rozpoczęcie terapii)	Iniekcja (numer)	Odsetek pacjentów leczonych triamcynolonem
1	1	100,0%
5	2	88,1%
9	3	76,2%
13	4	64,3%
17	5	56,7%
21	6	49,0%
25	7	41,4%
29	8	36,5%
33	9	31,6%

- W analizie przyjęto zgodnie z opinią polskich ekspertów klinicznych, że u [REDACTED] pacjentów występuje cukrzycowy obrzęk plamki obuocznego. W analizie wrażliwości testowano również odsetek [REDACTED] zgodnie z charakterystyką początkową kohorty pacjentów z badania MEAD (Boyer 2014) [14].
- Wielkość efektu zdrowotnego dla 3-letniego horyzontu czasowego analizy minimalizacji kosztów wyrażoną w postaci QALY (liczby lat życia skorygowanych o jakość) przyjęto zgodnie z wynikami analizy koszty-użyteczność (porównanie deksametazon vs obserwacja) dla analogicznego horyzontu czasowego i wynosi ona [REDACTED] QALY
- Uwzględniono koszty: podania substancji czynnej deksametazonu (zgodnie z Tabelą 10), koszty hospitalizacji leków (patrz rozdział 1.3.3.3), diagnostyki i monitorowania leczenia (patrz rozdział 26).
- Uwzględniono odsetki pacjentów, u których zaobserwowano występowanie działań niepożądanych związanych z podaniem deksametazonu na podstawie badania MEAD (Boyer 2014)[14].

Tabela 45. Zdarzenia niepożądane związane z iniekcjami deksametazonu – odsetek pacjentów [14]

Działanie niepożądane	Odsetek pacjentów		
	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Zaćma	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zwiększone ciśnienie śródgałkowe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Odwarstwienie siatkówki	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zapalenie wnętrza gałki ocznej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Krwotok do ciała szklanego	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

- Uwzględniono odsetki pacjentów, u których zaobserwowano występowanie działań niepożądanych związanych z podaniem triamcynolonu na podstawie badania DRCRN 2008 [43].

Tabela 46. Zdarzenia niepożądane związane z iniekcjami triamcynolonu – odsetek pacjentów DRCRN 2008;[43]

Działanie niepożądane	Odsetek pacjentów
Zaćma	51,27%
Zwiększone ciśnienie śródgałkowe	20,87%
Odwarstwienie siatkówki	1,57%
Zapalenie wnętrza gałki ocznej	0,00%
Krwotok do ciała szklanego	0,00%*

- Koszty leczenia działań niepożądanych opisane zostały w rozdziale 1.3.3.1.

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

Próg opłacalności jest maksymalnym akceptowanym kosztem uzyskania jednostki wyniku zdrowotnego.

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [2] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt

Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczony wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W Obwieszczeniu Prezesa GUS z dnia 30 października 2015 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2011-2013 ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 41 985 PLN [].

W związku z powyższym wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia (oraz roku życia skorygowanego o jakość) obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 125 955 PLN/QALY (3 x 41 985 PLN).

1.5. Zestawienie kosztów i konsekwencji

Poniżej zestawiono składowe koszty (Tabela 47) oraz konsekwencje zdrowotne (Tabela 48) stosowania porównywanych technologii zdrowotnych bez podania ich końcowej kalkulacji w postaci kosztu inkrementalnego oraz współczynnika ICUR. Koszty oraz konsekwencje zdrowotne przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta dla 15-letniego horyzontu czasowego. Dane są rezultatem obliczeń przeprowadzonych w modelu.

Tabela 47. Zestawienie kosztów dla porównania deksametazon vs obserwacja (brak leczenia)

Parametr	Deksametazon	Obserwacja (brak aktywnego leczenia)	Różnica	Udział w koszcie całkowitym interwencji*	Udział w koszcie całkowitym komparatora
<i>Kategoria kosztu – perspektywa NFZ, wartości zdyskontowane</i>					
Koszt łączny z RSS	██████████	7 337,12 PLN	██████████	█	-
Koszt łączny bez RSS	██████████	7 337,12 PLN	██████████	█	-
Koszty deksametazonu z RSS [PLN]	██████████	0,00 PLN	██████████	██████████	0,0%
Koszty deksametazonu bez RSS [PLN]	██████████	0,00 PLN	██████████	█	0,0%
Koszty podania	2 080,38 PLN	0,00 PLN	2 080,38 PLN	██████████	0,0%
Koszt ciężkiej utraty wzroku	1 512,57 PLN	2 030,00 PLN	-517,43 PLN	██████████	27,7%
Kosz leczenia działań niepożądanych	3 547,46 PLN	710,76 PLN	2 836,71 PLN	██████████	9,7%
Monitorowanie	5 574,19 PLN	4 596,37 PLN	977,83 PLN	██████████	62,6%
<i>Kategoria kosztu – perspektywa NFZ, wartości niezdyskontowane</i>					
Koszt łączny z RSS	██████████	9 939,10 PLN	██████████	█	-
Koszt łączny bez RSS	██████████	9 939,10 PLN	██████████	█	-
Koszty deksametazonu z RSS [PLN]	██████████	0,00 PLN	██████████	██████████	0,0%
Koszty deksametazonu bez RSS [PLN]	██████████	0,00 PLN	██████████	█	0,0%
Koszty podania	2 168,68 PLN	0,00 PLN	2 168,68 PLN	██████████	0,0%
Koszt ciężkiej utraty wzroku	2 141,94 PLN	2 921,60 PLN	-779,65 PLN	██████████	39,8%
Kosz leczenia działań niepożądanych	3 949,39 PLN	924,75 PLN	3 024,64 PLN	██████████	12,6%
Monitorowanie	7 129,05 PLN	6 092,75 PLN	1 036,30 PLN	██████████	83,0%

* udział w wariancie z RSS dla deksametazonu.

W horyzoncie 15 lat stosowanie deksametazonu wiąże się z wydatkiem ██████████, podczas gdy z obserwacją wiąże się koszt rzędu 7,3 tys. PLN. Podczas braku leczenia występują większe koszty ciężkiej utraty wzroku (2 030,00 PLN przy braku leczenia vs 1 512,57 PLN przy stosowanie deksametazonu).

Tabela 48. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania deksametazon vs obserwacja (brak leczenia)

Parametr	Deksametazon	Obserwacja (brak aktywnego leczenia)	Różnica	Udział w efekcie całkowitym deksametazonu	Udział w efekcie całkowitym obserwacji
<i>Kategoria wyniku zdrowotnego, wartości zdyskontowane</i>					
Liczba lat życia skorygowana o jakość [QALY],	██████████	██████████	██████████	-	-

Parametr	Deksametazon	Obserwacja (brak aktywnego leczenia)	Różnica	Udział w efekcie całkowitym deksametazonu	Udział w efekcie całkowitym obserwacji
w tym w stanie:					
Unilateral BSE	■	0,5162	■	■	■
Unilateral WSE	■	2,0482	■	■	■
Bilateral	■	3,3125	■	■	■
Liczba zyskanych lat życia [LYG], w tym w stanie:	■	8,5466	■	■	■
Unilateral BSE	■	0,7836	■	■	■
Unilateral WSE	■	2,7943	■	■	■
Bilateral	■	4,9686	■	■	■
<i>Kategoria wyniku zdrowotnego, wartości niezdyktowane</i>					
Liczba lat życia skorygowana o jakość [QALY], w tym w stanie:	■	7,1856	■	■	■
Unilateral BSE	■	0,6192	■	■	■
Unilateral WSE	■	2,4603	■	■	■
Bilateral	■	4,1061	■	■	■
Liczba zyskanych lat życia [LYG], w tym w stanie:	■	10,4697	■	■	■
Unilateral BSE	■	0,9417	■	■	■
Unilateral WSE	■	3,3578	■	■	■
Bilateral	■	6,1702	■	■	■

Wyniki modelowania przebiegu choroby wskazały, że dla porównania deksametazon vs obserwacja, stosowanie deksametazonu pozwala na uzyskanie 6 lat życia skorygowanych o jakość (QALY), natomiast obserwacja wiąże się z uzyskaniem ■ lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Zastąpienie obserwacji przez deksametazon pozwala na uzyskanie dodatkowo ■ QALY.

1.6. Wyniki analizy koszty-żyteczność

1.6.1. Analiza podstawowa

Tabela 49 przedstawia wyniki analizy koszty-żyteczność, gdzie jednostką efektywności są zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wyniki przedstawiają wartości zdyskontowane oszacowane dla 15-letniego horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta.

Inkrementalny współczynnik koszty-żyteczność ICUR obliczono według następującej formuły:

$$ICUR = \frac{\text{koszt}_{\text{interwencja}} - \text{koszt}_{\text{komparator}}}{\text{efekt}_{\text{interwencja}} - \text{efekt}_{\text{komparator}}}$$

Tabela 49. Wyniki analizy koszty-użyteczność dla porównania deksametazon vs obserwacja.

Parametr	Perspektywa NFZ z RSS		Perspektywa NFZ bez RSS	
	Deksametazon	Obserwacja (brak aktywnego leczenia)	Deksametazon	Obserwacja (brak aktywnego leczenia)
Koszt leczenia [PLN]	██████████	7 337 PLN	██████████	7 337 PLN
Koszt inkrementalny [PLN]	██████████		██████████	
Efekt [QALY]	██████████	5,8768 QALY	██████████	5,8768 QALY
Efekt inkrementalny [QALY]	██████████		██████████	
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR	██████████		██████████	
Progowa cena zbytu netto produktu Ozurdex [PLN]	██████████		██████████	

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia (QALY) przy zastąpieniu obserwacji przez deksametazon wynosi ██████████. Uzyskane wyniki przekraczają ustawową wysokość progu opłacalności (125 955 PLN/QALY), jednak przekroczenie to nie jest znaczne. Należy podkreślić, że technologią opcjonalną względem deksametazonu jest obserwacja, w związku z czym koszty technologii opcjonalnej są relatywnie niskie przy jednoczesnym braku aktywnego leczenia.

1.6.2. Analiza wrażliwości oraz analiza progowa

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

Tabela 50. Parametry testowane w jednokierunkowej analizie wrażliwości

Parametr	Opis
Brak uwzględnienia <i>stopping rule</i> w danych z poziomu pacjenta z badania MEAD	W analizie podstawowej dane wejściowe do modelu pochodzące z poziomu pacjenta z badania MEAD przyjęto uwzględniając populację <i>last transition carried forward</i> (LTCF) wraz z tzw. <i>stopping rule</i> (pacjenci rezygnują z leczenia jeśli nie osiągną poprawy widzenia o co najmniej 5 liter). W analizie wrażliwości testowano wariant nie uwzględniający zasady <i>stopping rule</i> .
Odsetek pacjentów z obuocznym DME	Ponieważ zgodnie z opinią ekspertów klinicznych w warunkach polskich u około ██████ chorych występuje obuoczny DME, wartość tą testowano w ramach analizy wrażliwości, w której dodatkowo przyjęto, że wartość ta nie ulega zmianie w roku drugim i trzecim, tj. ryzyko rozwoju cukrzycowego obrzęku siatkówki w drugim oku u pacjentów z jednoocznym DME w tym okresie wynosi 0%. W analizie podstawowej, aby zachować spójność z pozostałymi danymi wejściowymi pochodzącymi z badania MEAD zostały przyjęte wartości oryginalnie zawarte w modelu.
Odsetek pacjentów z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym leczonych ambulatoryjnie	Podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe może być leczone ambulatoryjnie (stosowanie kropli do oczu) lub szpitalnie (trabekulektomia, implantacja stentu Ex-press). W analizie podstawowej przyjęto, że 100% pacjentów jest leczona ambulatoryjnie, zgodnie z opinią polskiego eksperta klinicznego (██████████). W ramach analizy wrażliwości testowano wariant z wartościami występującymi w oryginalnej wersji modelu (██████████).
Wzrost śmiertelności związanej z DME	Jednoczesne wykorzystanie hazardów względnych zgonu cukrzyca vs populacja ogólna oraz DME vs cukrzyca jak to przyjęto w analizie podstawowej może prowadzić do dwukrotnego uwzględnienia efektu związanego ze śmiertelnością chorych z DME (w porównaniu cukrzyca vs populacja ogólna wzrost ryzyka śmiertelności w grupie z cukrzycą jest spowodowany w pewnym stopniu również przez DME, jako jedno z powikłań tej choroby). Dlatego w ramach analizy wrażliwości uwzględniono wariant, w którym wzrost śmiertelności oszacowano wyłącznie w oparciu o hazard względny zgonu cukrzyca vs populacja ogólna zgodnie z publikacją Mulnier 2006 [51] (1,93).
Koszty związane z utratą wzroku	W analizie wrażliwości testowano wariant, w którym nie uwzględniono pośrednich kosztów medycznych związanych z utratą wzroku (lub znaczącym ograniczeniem jego ostrości), tj. kosztów leczenia złamań oraz leczenia złamań kości udowej.
Użyteczności	W wariantcie podstawowym analizy zdecydowano się przyjąć wartości obliczone na podstawie danych z publikacji Czosky-Murray 2009 [55] po korekcie NICE. W ramach analizy wrażliwości

Parametr	Opis
	testowano alternatywne użyteczności (przedstawione w rozdziale 1.3.4): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Czosky-Murray 2009 [55] bez korekty NICE, ▪ Brown 1999 [53] po korekcie NICE, ▪ Brown 1999 [53] bez korekty NICE, ▪ Brown 2000 [54] po korekcie NICE, ▪ Brown 2000 [54] bez korekty NICE.
Horyzont czasowy modelu	W analizie podstawowej długość horyzontu czasowego wynosi 15 lat. W ramach analizy wrażliwości testowano warianty, w których czas ten ulega skróceniu i wynosi 10 oraz 3 lata (ostatni wariant zgodny z horyzontem czasowym badania MEAD).
Stopy dyskontowe	W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. Zgodnie z Wytycznymi AOTM w ramach analizy wrażliwości należy testować dyskontowanie na poziomie: 1) 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych; 2) 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów; 3) 5% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów.

1.6.2.1. Determnistyczna analiza wrażliwości: wariant bez RSS

W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 51. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, bez uwzględnienia RSS

Parametr testowany	Koszt deksametazon [PLN]	Efekt deksametazon [PLN]	Koszt obserwacja [PLN]	Efekt obserwacja [PLN]	Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR	Progowa cena zbytu netto produktu Ozurdex®
Analiza podstawowa	██████	██████	7 337,12	5,8768	██████	██████
Populacja LTCF, brak <i>stopping rule</i>	██████	██████	7 337,12	5,8768	██████	██████
Odsetek pacjentów z obuocznym DME 50%, brak zajęcia drugiego oka	██████	██████	7 200,82	5,9003	██████	██████
Odsetek pacjentów z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym leczonych ambulatoryjnie 73%	██████	██████	7 337,12	5,8768	██████	██████
Wzrost śmiertelności związanej z DME: HR = 1,93	██████	██████	7 816,88	6,2432	██████	██████
Koszty związane z utratą wzroku: bez kosztów pośrednich medycznych	██████	██████	5 312,70	5,8768	██████	██████
Użyteczności: Czosky-Murray 2009 [55] bez korekty NICE	██████	██████	7 337,12	5,8973	██████	██████
Użyteczności: Brown 1999 [53] po korekcie NICE	██████	██████	7 337,12	7,0445	██████	██████
Użyteczności: Brown 1999 [53] bez korekty NICE	██████	██████	7 337,12	6,6781	██████	██████
Użyteczności: Brown 2000 [54] po korekcie NICE	██████	██████	7 337,12	6,3793	██████	██████
Użyteczności: Brown 2000 [54] bez korekty NICE	██████	██████	7 337,12	6,4690	██████	██████
Horyzont czasowy modelu: 10 lat	██████	██████	5 911,17	4,7958	██████	██████
Horyzont czasowy modelu: 3 lata	██████	██████	2 147,83	1,9188	██████	██████
Stopy dyskontowe: 0% koszty i efekty zdrowotne	██████	██████	9 939,10	7,1856	██████	██████
Stopy dyskontowe: 5% koszty i efekty zdrowotne	██████	██████	7 337,12	5,4353	██████	██████
Stopy dyskontowe: 5% koszty i 0% efekty zdrowotne	██████	██████	7 337,12	7,1856	██████	██████



1.6.2.2. Determnistyczna analiza wrażliwości: wariant z RSS

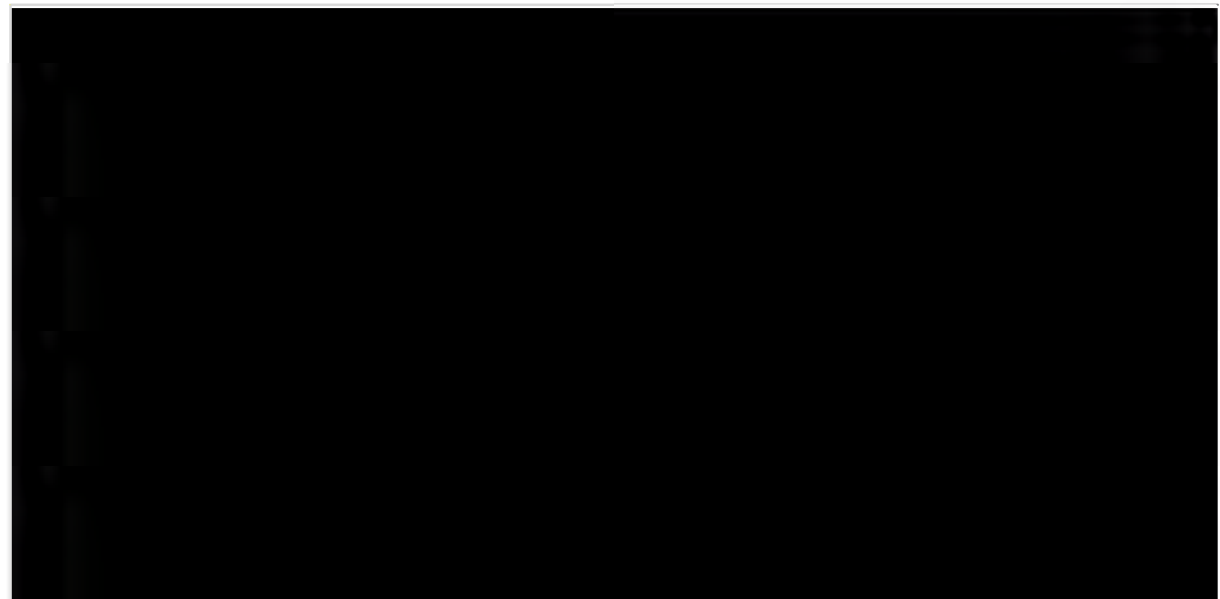
W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w wariantcie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 52. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, bez uwzględnienia RSS

Parametr testowany	Koszt deksametazon [PLN]	Efekt deksametazon [PLN]	Koszt obserwacja [PLN]	Efekt obserwacja [PLN]	Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR	Progowa cena zbytu netto produktu Ozurdex®
Analiza podstawowa	██████	██████	7 337,12	5,8768	██████	██████
Populacja LTCF, brak <i>stopping rule</i>	██████	██████	7 337,12	5,8768	██████	██████
Odsetek pacjentów z obuocznym DME 50%, brak zajęcia drugiego oka	██████	██████	7 200,82	5,9003	██████	██████
Odsetek pacjentów z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym leczonych ambulatoryjnie 73%	██████	██████	7 337,12	5,8768	██████	██████
Wzrost śmiertelności związanej z DME: HR = 1,93	██████	██████	7 816,88	6,2432	██████	██████
Koszty związane z utratą wzroku: bez kosztów pośrednich medycznych	██████	██████	5 312,70	5,8768	██████	██████
Użyteczności: Czosky-Murray 2009 [55] bez korekty NICE	██████	██████	7 337,12	5,8973	██████	██████
Użyteczności: Brown 1999 [53] po korekcie NICE	██████	██████	7 337,12	7,0445	██████	██████
Użyteczności: Brown 1999 [53] bez korekty NICE	██████	██████	7 337,12	6,6781	██████	██████
Użyteczności: Brown 2000 [54] po korekcie NICE	██████	██████	7 337,12	6,3793	██████	██████
Użyteczności: Brown 2000 [54] bez korekty NICE	██████	██████	7 337,12	6,4690	██████	██████
Horyzont czasowy modelu: 10 lat	██████	██████	5 911,17	4,7958	██████	██████

Parametr testowany	Koszt deksametazon [PLN]	Efekt deksametazon [PLN]	Koszt obserwacja [PLN]	Efekt obserwacja [PLN]	Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR	Progowa cena zbytu netto produktu Ozurdex®
Horyzont czasowy modelu: 3 lata	██████	██████	2 147,83	1,9188	██████	██████
Stopy dyskontowe: 0% koszty i efekty zdrowotne	██████	██████	9 939,10	7,1856	██████	██████
Stopy dyskontowe: 5% koszty i efekty zdrowotne	██████	██████	7 337,12	5,4353	██████	██████
Stopy dyskontowe: 5% koszty i 0% efekty zdrowotne	██████	██████	7 337,12	7,1856	██████	██████

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



1.6.2.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

Niepewność związana z rozkładem wartości parametrów modelu została zbadana w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA). Poszczególnym parametrom modelu przyporządkowano rozkłady prawdopodobieństw i przeprowadzono 5 000 symulacji. Założono, że parametry kosztowe opisywane są przez rozkład gamma, prawdopodobieństwa przez rozkład beta, a zmienne ciągłe przez rozkład normalny.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 53. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania deksametazon vs obserwacja.

Parametr	Perspektywa NFZ z RSS		Perspektywa NFZ bez RSS	
	Deksametazon	Obserwacja (brak aktywnego leczenia)	Deksametazon	Obserwacja (brak aktywnego leczenia)
Koszt leczenia [PLN]	██████	7 430,97	██████	7423,21
Koszt inkrementalny [PLN]	██████	██████	██████	██████
Efekt [QALY]	██████	5,9036	██████	5,9036
Efekt inkrementalny [QALY]	██████	██████	██████	██████
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR	██████	██████	██████	██████



1.7. Analiza minimalizacji kosztów

1.7.1. Analiza podstawowa - wyniki

W poniższej tabeli (Tabela 54) przedstawiono wyniki porównania ocenianej interwencji deksametazon (implant doszkliskowy) vs triamcynolon, w populacji pacjentów uznanych za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż terapia kortykosteroidami lub niemogących poddać się takiemu leczeniu. Zgodnie z założeniami analizy efektywności klinicznej [17] nie występują różnice zdrowotne pomiędzy porównywanymi ramionami modelu dlatego dokonano analizy minimalizacji kosztów. Wyniki zaczerpnięto z modelu skonstruowanego w programie *MS Excel*. Zaprezentowano także wyniki analizy progowej, wyznaczającej cenę zbytu netto produktu Ozurdex®, dla której koszt inkrementalny interwencja vs komparator jest równy 0,00 PLN.

Tabela 54. Wyniki analizy minimalizacji kosztów, porównanie: deksametazon vs triamcynolon.

Parametr	Perspektywa NFZ z RSS		Perspektywa NFZ bez RSS	
	Deksametazon	Triamcynolon	Deksametazon	Triamcynolon
Całkowity koszt leczenia [PLN]	████████	20 017,61	████████	20 017,61
QALY	██████	██████	██████	██████
Różnica kosztów [PLN]	████████		████████	
Progowa cena zbytu netto produktu Ozurdex® [PLN]			██████	
Cena zbytu netto produktu Ozurdex dla której CUR deksametazon = CUR triamcynolon			██████	

Wyniki analizy minimalizacji kosztów z RSS / bez RSS wskazują, że różnica w kosztach całkowitych przypadających na jednego pacjenta pomiędzy interwencją, a komparatorem® wynosi ██████████

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Ozurdex® (deksametazon) w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem płamki (DME)

Refundacja deksametazonu, która nie wpłynie na zmianę skuteczności leczenia (brak różnic w efektach zdrowotnych) wiąże się z wydatkami dla płatnika publicznego. Progowa cena zbytu netto produktu Ozurdex® wynosi

1.7.2. Jednokierunkowa analiza wrażliwości bez RSS

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę wrażliwości, oceniającą niepewność oszacowań parametrów modelu związanych z kosztami, metodyką i założeniami oraz ich wpływ na wyniki i wnioski analizy. Zaprezentowano także wyniki analizy progowej, wyznaczającej cenę zbytu netto produktu Ozurdex® dla której koszt deksametazonu jest równy kosztowi komparatora oraz cenę zbytu netto deksametazonu dla której $CUR \text{ deksametazon} = CUR \text{ triamcynolon}$.

W poniższej tabeli (Tabela 55) przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla porównania deksametazon vs triamcynolon. Opis parametrów testowanych w ramach analizy wrażliwości zamieszczony został w rozdziale 1.3.5.

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Ozurdex® (deksametazon) w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME)

Tabela 55. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, porównanie deksametazon vs triamcynolon – brak uwzględnienia RSS

Parametr testowany	Wartość w analizie podstawowej	Koszt całkowity deksametazon [PLN]	Koszt całkowity triamcynolon [PLN]	Różnica kosztów	Cena zbytu netto produktu Ozurdex dla której różnica kosztów = 0	Współczynnik koszt/efekt (CUR): deksametazon	Współczynnik koszt/efekt (CUR): triamcynolon	Cena zbytu netto produktu Ozurdex dla której CUR deksametazon = CUR triamcynolon
Analiza podstawowa	-	█	20 017,61	█	█	█	█	█
Dyskontynuacja leczenia triamcynolonem na podstawie publikacji Ockrim 2008	Patrz rozdział 1.3.5	█	22 270,43	█	█	█	█	█
Brak uwzględniania dyskontynuacji leczenia deksametazonem (odsetek pacjentów leczonych 100%)	Patrz rozdział 1.3.5	█	20 017,61	█	█	█	█	█
Brak uwzględniania dyskontynuacji leczenia triamcynolonem (odsetek pacjentów leczonych 100%)	Patrz rozdział 1.3.5	█	35 079,05	█	█	█	█	█
Alternatywny koszt podania triamcynolonu	8 380,42	█	13 420,26	█	█	█	█	█
Odsetek pacjentów z DME oboczny na poziomie █	█	█	18 242,12	█	█	█	█	█
Brak dyskontowania kosztów	5%	█	20 946,84	█	█	█	█	█

Analiza wrażliwości, przeprowadzona dla zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy minimalizacji kosztów wykazała stabilność wyników, zgodnie z którymi podstawowy wniosek analizy (terapia z dostępnością refundowanego produktu Ozurdex® jest strategią droższą) pozostaje bez zmian dla wszystkich testowanych wariantów. Największy spadek kosztów w porównaniu deksametazon vs triamcynolon w odniesieniu do analizy podstawowej występuje przy alternatywnym koszcie podania triamcynolonu oraz braku uwzględniania dyskontynuacji leczenia deksametazonem. Największy wzrost wartości różnicy kosztów pomiędzy deksametazonem i triamcynolonem zaobserwowano dla wariantów zakładających brak uwzględnienia dyskontynuacji leczenia triamcynolonem oraz przyjęcie minimalnego odsetka pacjentów z obocznym DME na poziomie █

Poniżej przedstawiono graficzną prezentację wyników analizy wrażliwości.



1.7.3. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzonej powyższego porównania zestawiono w poniższej tabeli.

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Ozurdex® (deksametazon) w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME)

Tabela 56. Wielokierunkowa analiza wrażliwości dla porównania deksametazon vs triamcynolon - bez RSS

Parametr testowany	Koszt całkowity deksametazon [PLN]	Koszt całkowity triamcynolon [PLN]	Różnica kosztów	Cena zbytu netto produktu Ozurdex dla której różnica kosztów = 0	Współczynnik koszt/efekt (CUR): deksametazon	Współczynnik koszt/efekt (CUR): triamcynolon	Cena zbytu netto produktu Ozurdex dla której CUR deksametazon = CUR triamcynolon
Analiza podstawowa	██████████	20 017,61	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Scenariusz optymistyczny	██████████	31820,40256	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Scenariusz pesymistyczny	██████████	13420,2556	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Analiza wrażliwości, przeprowadzona dla zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy minimalizacji kosztów wykazała stabilność wyników, zgodnie z którymi podstawowy wniosek analizy (terapia deksametazonem jest terapią droższą) w każdym z dwóch analizowanych scenariuszy:

- Scenariusza optymistycznego zakładającego brak uwzględnienia dyskontynuacji triamcynolonem (100% pacjentów otrzymuje leczenie w każdym roku przyjętego horyzontu czasowego analizy) oraz przyjęcie minimalnego odsetka pacjentów z obuocznym DME na poziomie ██████████
- Scenariusza pesymistycznego zakładającego alternatywne oszacowanie hospitalizacji triamcynolonem oraz braku uwzględnienia dyskontynuacji leczenia deksametazonem (100% pacjentów otrzymuje leczenie w każdym roku przyjętego horyzontu czasowego analizy).

Poniżej przedstawiono graficzną prezentację wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości.



1.7.4. Jednokierunkowa analiza wrażliwości – perspektywa uwzględniająca RSS

Analiza wrażliwości, przeprowadzona dla zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy minimalizacji kosztów wykazała stabilność wyników, zgodnie z którymi podstawowy wniosek analizy (terapia z dostępnością refundowanego produktu Ozurdex® z uwzględnieniem RSS jest strategią droższą) pozostaje bez zmian dla wszystkich testowanych wariantów. Największy spadek kosztów w porównaniu deksametazon vs triamcynolon w odniesieniu do analizy podstawowej występuje przy alternatywnym koszcie podania triamcynolonu oraz braku uwzględnienia dyskontinuacji leczenia deksametazonem. Największy wzrost wartości różnicy kosztów pomiędzy deksametazonem i triamcynolonem zaobserwowano dla wariantów zakładających brak uwzględnienia dyskontynuacji leczenia triamcynolonem oraz przyjęcie minimalnego odsetka pacjentów z obuocznym DME na poziomie [REDACTED]

Tabela 57. Jednokierunkowa analiza wrażliwości - porównanie deksametazon vs triamcynolon - z uwzględnieniem RSS

Parametr testowany	Wartość w analizie podstawowej	Koszt całkowity deksametazon [PLN]	Koszt całkowity triamcynolon [PLN]	Różnica kosztów	Cena zbytu netto produktu Ozurdex dla której różnica kosztów = 0	Współczynnik koszt/efekt (CUR): deksametazon	Współczynnik koszt/efekt (CUR): triamcynolon	Cena zbytu netto produktu Ozurdex dla której CUR deksametazon = CUR triamcynolon
Analiza podstawowa	-	█	20 017,61	█	█	█	█	█
Dyskontynuację leczenia triamcynolonem na podstawie publikacji Ockrim 2008	Patrz rozdział 1.3.5	█	22 270,43	█	█	█	█	█
Brak uwzględnienia dyskontynuacji leczenia deksametazonem (odsetek pacjentów leczonych 100%)	Patrz rozdział 1.3.5	█	20 017,61	█	█	█	█	█
Brak uwzględnienia dyskontynuacji leczenia triamcynolonem (odsetek pacjentów leczonych 100%)	Patrz rozdział 1.3.5	█	35 079,05	█	█	█	█	█
Alternatywny koszt podania triamcynolonu	8 380,42	█	13 420,26	█	█	█	█	█
Odsetek pacjentów z DME obocznym na poziomie █	█	█	18 242,12	█	█	█	█	█
Brak dyskontowania kosztów	5%	█	20 946,84	█	█	█	█	█

Poniżej przedstawiono graficzną prezentację wyników analizy wrażliwości.



1.7.5. Wielokierunkowa analiza wrażliwości – perspektywa uwzględniająca RSS

Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla porównania deksametazon - triamcynolon z uwzględnieniem RSS zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 58. Wielokierunkowa analiza wrażliwości dla porównania deksametazon vs triamcynolon – z uwzględnieniem RSS

Parametr testowany	Koszt całkowity deksametazon [PLN]	Koszt całkowity triamcynolon [PLN]	Różnica kosztów	Cena zbytu netto produktu Ozurdex dla której różnica kosztów = 0	Współczynnik koszt/efekt (CUR): deksametazon	Współczynnik koszt/efekt (CUR): triamcynolon	Cena zbytu netto produktu Ozurdex dla której CUR deksametazon = CUR triamcynolon
Analiza podstawowa	█	20 017,61	█	█	█	█	█
Scenariusz optymistyczny	█	31820,40256	█	█	█	█	█

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Ozurdex® (deksametazon) w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME)

Parametr testowany	Koszt całkowity deksametazon [PLN]	Koszt całkowity triamcynolon [PLN]	Różnica kosztów	Cena zbytu netto produktu Ozurdex dla której różnica kosztów = 0	Współczynnik koszt/efekt (CUR): deksametazon	Współczynnik koszt/efekt (CUR): triamcynolon	Cena zbytu netto produktu Ozurdex dla której CUR deksametazon = CUR triamcynolon
Scenariusz pesymistyczny	█	13420,2556	█	█	█	█	█

Analiza wrażliwości, przeprowadzona dla zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy minimalizacji kosztów wykazała:

- W scenariuszu optymistycznym zakładającym brak uwzględnienia dyskontynuacji triamcynolonem (100% pacjentów otrzymuje leczenie w każdym roku przyjętego horyzontu czasowego analizy) oraz przyjęcie minimalnego odsetka pacjentów z obuocznym DME na poziomie █ że terapia deksametazonem jest terapią tańszą.
- W scenariuszu pesymistycznym zakładającym alternatywne oszacowanie dotyczące hospitalizacji triamcynolonem oraz brak uwzględnienia dyskontynuacji leczenia deksametazonem (100% pacjentów otrzymuje leczenie w każdym roku przyjętego horyzontu czasowego analizy), że terapia deksametazonem jest terapią droższą.

Poniżej przedstawiono graficzną prezentację wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości.

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Ozurdex® (deksametazon) w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME)



1.8. Przegląd analiz ekonomicznych

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

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

Dodatkowo analizowano niezależnie wyszukane opracowania wtórne (artykuły poglądowe i przeglądy systematyczne medycznych serwisów internetowych).

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych w analizowanym wskazaniu, w pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych *MeSH (Medical Subject Headings)*. W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy *MeSH* pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię.

Kryterium włączenia zdefiniowano jako publikacje opisujące wyniki analiz ekonomicznych (typ badań), oceniające opłacalność stosowania produktu Ozurdex® (interwencja) w leczeniu DME (populacja).

Kryterium wyłączenia określono jako publikacje nie będące analizami ekonomicznymi oraz analizy ekonomiczne opisujące leczenie DME bez raportowania kosztów związanych z terapią produktem Ozurdex®.

Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych w poszczególnych bazach, diagram prezentujący wyniki wyszukiwania analiz oraz charakterystykę publikacji włączonych do przeglądu przedstawiono w Załączniku 2.4.

1.9. Ograniczenia. Dyskusja i wnioski

W ramach niniejszej analizy przeprowadzone zostały:

- analiza koszty-użyteczność dla porównania deksmetazon vs obserwacja, opierająca się na wynikach randomizowanego badania klinicznego MEAD [14], w którym bezpośrednio porównano skuteczność i bezpieczeństwo obu interwencji
- analiza minimalizacji kosztów dla porównania deksmetazon vs triamcynolon, opierająca się na wynikach wykonanej wcześniej analizy efektywności klinicznej [17], w której przeprowadzono porównanie pośrednie obu interwencji, wskazujące na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy nimi.

Analizę koszty-użyteczność przeprowadzono wykorzystując otrzymany od wnioskodawcy model Markowa. Model ten posłużył do wykonania raportów oceny technologii medycznych dla deksametazonu w warunkach brytyjskich.

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) uznani za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż kortykosteroidami (po wyczerpaniu wszystkich możliwych do zastosowania u danego pacjenta opcji terapeutycznych: inhibitor anty-VEGF, laserokoagulacja, terapia skojarzona inhibitor anty-VEGF+laserokoagulacja) lub niemogący poddać się takiemu leczeniu. W związku z wykorzystaniem danych z badania MEAD [14] dla całej populacji uwzględnionej

w badaniu, fakt ten należy uznać za odstawowe ograniczenie analizy. Jednakże należy pamiętać, że dane odpowiadające charakterystyce grupy docelowej z analizy odnoszą się do niewielkiej liczby pacjentów i przeprowadzenie oszacowań wyłącznie w oparciu o tak wyróżnioną kohortę jest niemożliwe.

Grupa pacjentów uznanych za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż kortykosteroidami może charakteryzować się większą opornością na leczenie w porównaniu do populacji ogólnej z cukrzycowym obrzękiem plamki, dlatego też wyniki modelu oparte o szerszą grupę pacjentów mogą zawyżać efekt zdrowotny związany z terapią deksametazonem uzyskany w omawianej subpopulacji.

W badaniu MEAD [14z] grupa pacjentów stosujących deksametazon została porównana z grupą stosującą leczenie sham, która miała być odpowiednikiem sytuacji braku leczenia aktywnego (strategia watch&wait). Zgodnie z protokołem badania pacjenci mogli zostać wyłączeni jeśli wystąpiło u nich pogorszenie widzenia o ≥ 15 liter ETDRS w stosunku do wartości wyjściowej lub wymagali otrzymania dodatkowego leczenia DME. W rezultacie przyjętych założeń w badaniu pozostali wyłącznie pacjenci z korzystnym przebiegiem choroby i to właśnie ta grupa zakończyła 3 letni okres obserwacji. Na koniec okresu obserwacji 18,3% chorych z ramienia sham zrezygnowało z leczenia z powodu braku skuteczności lub spadku jego skuteczności a 19,1% zostało cenzorowanych z powodu otrzymania dodatkowego leczenia. Dalsze (po dyskontynuacji) pogorszenie wyników zdrowotnych w tej grupie w tej kohorcie pacjentów nie zostało zatem uwzględnione w wynikach próby klinicznej. W związku z tym pod koniec okresu badania na ramieniu sham pozostali pacjenci, których można zakwalifikować do grupy „super-responders”. W wyniku czego wyniki zdrowotne wyrażone w postaci BCVA w tej populacji były zbliżone do wyników sprawozdawanych w badaniach, które dopuszczały możliwość otrzymywania terapii ratunkowej w ramieniu sham, co kłóci się z brakiem leczenia aktywnego w rzeczywistej praktyce klinicznej.

W tabeli poniżej porównano wyniki badania MEAD dla ramienia sham (okres obserwacji 36/39 miesięcy) z rezultatami badania Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy WESDR (okres obserwacji 4 lata) opisującego naturalny przebieg choroby dla punktów końcowych uwzględnionych w modelu wykorzystanym w analizie ekonomicznej.

Tabela 59. Walidacja zewnętrzna modelu: porównanie wyników badania MEAD dla ramienia sham z rezultatami badania WESDR

Punkt końcowy	Ramię sham (obserwacja)			Naturalny przebieg choroby
	MEAD-010	MEAD-011	MEAD: razem	Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR)
Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa BCVA ≥ 10 liter ETDRS względem wartości wyjściowych	■	■	■	25%
Odsetek pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie BCVA ≥ 10 liter ETDRS względem wartości wyjściowych	■	■	■	36%

Zaprezentowane w tabeli wyniki wskazują na o wiele niższy odsetek pacjentów z pogorszeniem wzroku odnotowany na ramieniu sham (obserwacja) w badaniu MEAD [14] w porównaniu do danych z Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy opisujących naturalny przebieg choroby, potwierdzając tezę, że ramię obserwacji w badania MEAD [14] nie jest reprezentatywne w odniesieniu do rzeczywistego przebiegu choroby w sytuacji braku zastosowania leczenia aktywnego (strategia watch&wait).

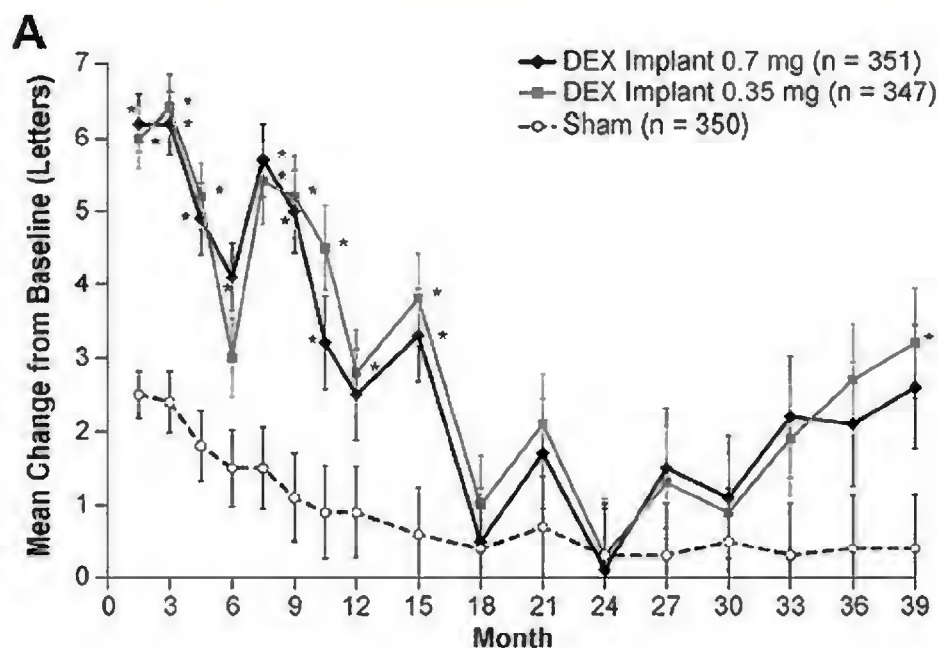
W celu wykluczenia z analizy dodatkowego efektu związanego z dopuszczeniem terapii ratunkowych na ramieniu obserwacji, w modelu wykorzystano metodę obserwacji pacjentów *last transition carried forward* (LTCF), zgodnie z którą założono, że zmiany w ostrości widzenia chorych wykluczonych z badania z obu ramion kształtują się zgodnie z ostatnimi zmianami raportowanymi w ramach badania klinicznego. Przyjmując LTCF zaburzenie wyników na ramieniu obserwacji zostaje w istotnym stopniu ograniczone.

Wykorzystany w analizie ekonomicznej opiera się na modelach złożonych do NICE (National Institute for Health and Care Excellence) oraz SMC (Scottish Medicine Consortium) w ramach raportów oceny technologii medycznych dla deksametazonu w leczeniu DME w warunkach brytyjskich. Należy jednak podkreślić istnienie

znaczących różnic pomiędzy bieżącym modelem, a kalkulatorami pierwotnymi. W brytyjskich analizach ekonomicznych dane o skuteczności deksametazonu oraz komparatora (obserwacji) zaczerpnięto na podstawie przeprowadzonej analizy sieciowej, w której rozpatrywano oprócz dwóch powyższych interwencji, także skuteczność ranimizumabu, laserokoagulacji oraz (w zależności od wariantów) fluocynolonu. W obecnej analizie nie przeprowadzono metaanalizy sieciowej, a dane dla porównania deksametazon vs obserwacja pochodzą z randomizowanych badań klinicznych MEAD (porównanie bezpośrednie).

W modelach brytyjskich skuteczność obserwacji zostaje oszacowana w oparciu o parametr ryzyka względnego obserwacja vs deksametazon, obliczony w analizie sieciowej na podstawie danych dla okresu 12 miesięcy. Założono, że ryzyko to jest stałe w czasie dla 3-letniego okresu leczenia. Jest to upraszczające założenie, niezgodne z wynikami badania MEAD [14] (patrz rysunek poniżej). W modelu polskim dla ramienia obserwacji przyjęto dane pochodzące bezpośrednio z poziomu pacjenta z protokołów z badania MEAD [14], co jest podejściem bardziej wiarygodnym.

Rysunek 1. Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (BCVA) w kolejnych miesiącach obserwacji na podstawie Boyer 2014 [14]



W modelach brytyjskich, w związku z wykorzystaniem danych pochodzących z metaanalizy sieciowej, ograniczono możliwość przejścia pomiędzy poszczególnymi stanami modelu: pacjenci z poprawą ostrości widzenia mogą przejść tylko o jeden stan „wyżej”, analogicznie pacjenci z pogorszeniem ostrości widzenia (zmiana tylko o jeden stan „niżej”). Założenie to znacząco wpływa na wiarygodność modelu, zaniżając efekty terapii deksametazonem (brak uwzględnienia przejść o więcej niż jeden stan u pacjentów ze znacznym polepszeniem) oraz zawyżając skuteczność na ramieniu obserwacji (nie dopuszczenie możliwości pogorszenia o więcej niż jeden stan). W modelu bieżącym brak jest ograniczeń związanych z możliwością przejść pomiędzy stanami, a zatem jest on zgodny z praktyką kliniczną.

Użycie danych pochodzących bezpośrednio z poziomu pacjenta pozwoliło również uniknąć tzw. normalizacji prawdopodobieństw, która była konieczna w modelach brytyjskich. Wykorzystanie parametrów ryzyk względnych poprawy BCVA ≥ 10 liter, pogorszenia BCVA ≥ 10 liter oraz stabilnego BCVA wraz z ograniczeniem możliwości przejść pomiędzy stanami spowodowało otrzymanie sumy prawdopodobieństw przejść w stanach zdrowotnych różnej o 1. W takim wypadku wszystkie ryzyka zdarzeń musiały zostać proporcjonalnie zmniejszone bądź zwiększone w celu uzyskania prawidłowej sumy prawdopodobieństw.

Biorąc pod uwagę różnice wynikające z przyjętych założeń w modelach brytyjskich oraz modelu polskim porównanie ich wyników nie jest miarodajne. W tym miejscu można przytoczyć rezultaty dodatkowych analiz

przeprowadzonych na żądanie *Evidence Review Group* [56] oceniającej model angielski, w których wykorzystano, podobnie jak w bieżącym modelu, dane pochodzące bezpośrednio z badania MEAD [47]. W wersji z ograniczeniem możliwości przejść pomiędzy stanami terapia deksametazonem została zdominowana przez obserwację, uzyskano zatem efekt niezgodny z wynikami badania klinicznego bezpośrednio porównującego skuteczność analizowanych interwencji. W wariancie wersji bez ograniczeń możliwych przejść uzyskana wartość współczynnika ICUR wyniosła 1 411 676 GBP/QALY, jednak nie podano, czy w modelu została wzięta pod uwagę populacja *last observation carried forward* oraz czy równocześnie uwzględniono włącznie pacjentów, którzy rezygnują z leczenia jeśli nie osiągną poprawy widzenia o co najmniej 5 liter (*stopping rule*).

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono wykorzystując model stworzony w programie MS Excel, w którym uwzględniono koszty różniące deksametazonu oraz triamcynolonu (koszt substancji czynnej, podania leków, koszty leczenia działań niepożądanych oraz koszty monitorowania terapii) w trzyletnim horyzoncie czasowym (odpowiadającym długości leczenia w badaniu MEAD [14]). Porównanie to przeprowadzono ze względu na obecną praktykę leczenia DME w Polsce, zgodnie z którą iniekcje doszklistkowe triamcynolonem są wykonywane ze względu na niski koszt substancji czynnej, jednakże sam produkt leczniczy stosowany jest w cukrzycowym obrzęku plamki poza wskazaniem rejestracyjnym (*off-label*).

Wnioski końcowe

Porównanie deksametazon vs obserwacja: terapia produktem Ozurdex® w leczeniu pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki przedłuża życie z uwzględnieniem jakości życia chorych o dodatkowe 0,149 roku w 15-letnim horyzoncie czasowym analizy w stosunku do braku leczenia (obserwacja). Należy mieć na uwadze, że analiza została przeprowadzona dla populacji docelowej pacjentów uznanych za niedostatecznie reagujących na leczenie inne niż kortykosteroidami (po wyczerpaniu wszystkich możliwych do zastosowania u danego pacjenta opcji terapeutycznych: inhibitor anty-VEGF, laserokoagulacja, terapia skojarzona inhibitor anty-VEGF+laserokoagulacja) lub niemogących poddać się takiemu leczeniu, a więc dla grupy, w której deksametazon pozostaje główną opcją terapeutyczną stosowaną w warunkach polskich, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, a jedynymi możliwymi interwencjami są iniekcje doszklistkowe kortykosteroidów.

Uwzględniając mechanizm dzielenia ryzyka dla porównania deksametazon vs obserwacja inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR) wynosi odpowiednio [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i nieznacznie przekracza próg opłacalności stosowania technologii medycznych w Polsce.

Dla porównania deksametazon vs triamcynolon: różnica kosztów obu interwencji w 3-letnim horyzoncie czasowym wynosi [REDACTED], co oznacza, że terapia z udziałem deksametazonu jest bardziej kosztowna od leczenia triamcynolonem. Jednakże triamcynolon, w przeciwieństwie do produktu Ozurdex® nie posiada zarejestrowanego wskazania do stosowania u pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki.

2. ZAŁĄCZNIKI

2.1. Liczba pacjentów wyznaczająca prawdopodobieństwa przejścia w modelu: lata 1-3, grupa leczona deksametazonem [MEAD]

Tabela 60. Liczba pacjentów w zależności od zmian ostrości widzenia w kolejnych cyklach modelu: deksametazon

Przejście ze stanu	Przejście do stanu					
	Stan zdrowotny 1	Stan zdrowotny 2	Stan zdrowotny 3	Stan zdrowotny 4	Stan zdrowotny 5	Stan zdrowotny 6
Cykl 0						
Stan zdrowotny 1	█	█	█	█	█	█
Stan zdrowotny 2	█	█	█	█	█	█
Stan zdrowotny 3	█	█	█	█	█	█
Stan zdrowotny 4	█	█	█	█	█	█
Stan zdrowotny 5	█	█	█	█	█	█
Stan zdrowotny 6	█	█	█	█	█	█
Cykl 1						
Stan zdrowotny 1	█	█	█	█	█	█
Stan zdrowotny 2	█	█	█	█	█	█
Stan zdrowotny 3	█	█	█	█	█	█
Stan zdrowotny 4	█	█	█	█	█	█
Stan zdrowotny 5	█	█	█	█	█	█
Stan zdrowotny 6	█	█	█	█	█	█
Cykl 2						
Stan zdrowotny 1	█	█	█	█	█	█
Stan zdrowotny 2	█	█	█	█	█	█
Stan zdrowotny 3	█	█	█	█	█	█
Stan zdrowotny 4	█	█	█	█	█	█
Stan zdrowotny 5	█	█	█	█	█	█
Stan zdrowotny 6	█	█	█	█	█	█
Cykl 3						
Stan zdrowotny 1	█	█	█	█	█	█
Stan zdrowotny 2	█	█	█	█	█	█
Stan zdrowotny 3	█	█	█	█	█	█
Stan zdrowotny 4	█	█	█	█	█	█
Stan zdrowotny 5	█	█	█	█	█	█
Stan zdrowotny 6	█	█	█	█	█	█
Cykl 4						
Stan zdrowotny 1	█	█	█	█	█	█
Stan zdrowotny 2	█	█	█	█	█	█
Stan zdrowotny 3	█	█	█	█	█	█
Stan zdrowotny 4	█	█	█	█	█	█
Stan zdrowotny 5	█	█	█	█	█	█
Stan zdrowotny 6	█	█	█	█	█	█
Cykl 5						

Przejście ze stanu	Przejście do stanu					
	Stan zdrowotny 1	Stan zdrowotny 2	Stan zdrowotny 3	Stan zdrowotny 4	Stan zdrowotny 5	Stan zdrowotny 6
Stan zdrowotny 1	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 2	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 3	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 4	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 5	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 6	■	■	■	■	■	■
Cykl 6						
Stan zdrowotny 1	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 2	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 3	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 4	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 5	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 6	■	■	■	■	■	■
Cykl 7						
Stan zdrowotny 1	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 2	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 3	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 4	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 5	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 6	■	■	■	■	■	■
Cykl 8						
Stan zdrowotny 1	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 2	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 3	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 4	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 5	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 6	■	■	■	■	■	■
Cykl 9						
Stan zdrowotny 1	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 2	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 3	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 4	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 5	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 6	■	■	■	■	■	■
Cykl 10						
Stan zdrowotny 1	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 2	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 3	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 4	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 5	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 6	■	■	■	■	■	■
Cykl 11						
Stan zdrowotny 1	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 2	■	■	■	■	■	■

Przejęcie ze stanu	Przejęcie do stanu					
	Stan zdrowotny 1	Stan zdrowotny 2	Stan zdrowotny 3	Stan zdrowotny 4	Stan zdrowotny 5	Stan zdrowotny 6
Stan zdrowotny 3	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 4	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 5	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 6	■	■	■	■	■	■

2.1. Liczba pacjentów wyznaczająca prawdopodobieństwa przejścia w modelu: lata 1-3, grupa obserwacji [MEAD]

Tabela 61. Liczba pacjentów w zależności od zmian ostrości widzenia w kolejnych cyklach modelu: obserwacja

Przejęcie ze stanu	Przejęcie do stanu					
	Stan zdrowotny 1	Stan zdrowotny 2	Stan zdrowotny 3	Stan zdrowotny 4	Stan zdrowotny 5	Stan zdrowotny 6
Cykl 0						
Stan zdrowotny 1	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 2	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 3	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 4	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 5	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 6	■	■	■	■	■	■
Cykl 1						
Stan zdrowotny 1	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 2	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 3	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 4	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 5	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 6	■	■	■	■	■	■
Cykl 2						
Stan zdrowotny 1	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 2	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 3	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 4	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 5	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 6	■	■	■	■	■	■
Cykl 3						
Stan zdrowotny 1	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 2	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 3	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 4	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 5	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 6	■	■	■	■	■	■
Cykl 4						
Stan zdrowotny 1	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 2	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 3	■	■	■	■	■	■

Przejęcie ze stanu	Przejęcie do stanu					
	Stan zdrowotny 1	Stan zdrowotny 2	Stan zdrowotny 3	Stan zdrowotny 4	Stan zdrowotny 5	Stan zdrowotny 6
Stan zdrowotny 4	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 5	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 6	■	■	■	■	■	■
Cykl 5						
Stan zdrowotny 1	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 2	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 3	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 4	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 5	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 6	■	■	■	■	■	■
Cykl 6						
Stan zdrowotny 1	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 2	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 3	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 4	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 5	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 6	■	■	■	■	■	■
Cykl 7						
Stan zdrowotny 1	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 2	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 3	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 4	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 5	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 6	■	■	■	■	■	■
Cykl 8						
Stan zdrowotny 1	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 2	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 3	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 4	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 5	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 6	■	■	■	■	■	■
Cykl 9						
Stan zdrowotny 1	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 2	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 3	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 4	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 5	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 6	■	■	■	■	■	■
Cykl 10						
Stan zdrowotny 1	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 2	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 3	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 4	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 5	■	■	■	■	■	■

Przejęcie ze stanu	Przejęcie do stanu					
	Stan zdrowotny 1	Stan zdrowotny 2	Stan zdrowotny 3	Stan zdrowotny 4	Stan zdrowotny 5	Stan zdrowotny 6
Stan zdrowotny 6	■	■	■	■	■	■
Cykl 11						
Stan zdrowotny 1	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 2	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 3	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 4	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 5	■	■	■	■	■	■
Stan zdrowotny 6	■	■	■	■	■	■

2.2. Roczne ryzyka zgonu w populacji ogólnej

Tabela 62. Ryzyko zgonu w populacji ogólnej [GUS]

Wiek	Mężczyźni	Kobiety
50	0,00677	0,00266
51	0,00747	0,00296
52	0,00825	0,00328
53	0,00908	0,00363
54	0,00997	0,004
55	0,01093	0,00439
56	0,01195	0,00482
57	0,01302	0,00528
58	0,01416	0,00578
59	0,01536	0,00632
60	0,01663	0,0069
61	0,01796	0,00752
62	0,01935	0,0082
63	0,02081	0,00891
64	0,02232	0,00966
65	0,0239	0,01046
66	0,02555	0,01129
67	0,02729	0,01217
68	0,02915	0,0131
69	0,03116	0,01412
70	0,03334	0,01526
71	0,03575	0,01656
72	0,03843	0,01808
73	0,04141	0,01988
74	0,04475	0,02203
75	0,04847	0,02459
76	0,05262	0,02762
77	0,05723	0,03117
78	0,0623	0,03528
79	0,06787	0,04
80	0,07393	0,04533

Wiek	Mężczyźni	Kobiety
81	0,0805	0,05129
82	0,08758	0,0579
83	0,09518	0,06518
84	0,10331	0,07313
85	0,11199	0,08177
86	0,12126	0,09114
87	0,13112	0,10126
88	0,14163	0,11218
89	0,15286	0,12394
90	0,16475	0,13653
91	0,17754	0,15011
92	0,19108	0,16461
93	0,20536	0,18003
94	0,22039	0,19639
95	0,23617	0,21367
96	0,25269	0,23187
97	0,26994	0,25096
98	0,2879	0,27093
99	0,30655	0,29174
100	0,32586	0,31334
101	0,32586	0,31334
102	0,32586	0,31334
103	0,32586	0,31334
104	0,32586	0,31334
105	0,32586	0,31334
106	0,32586	0,31334
107	0,32586	0,31334
108	0,32586	0,31334
109	0,32586	0,31334
110	1	1

2.3.Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania deksametazonu u pacjentów z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki.

Tabela 63. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie *Medline* przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 07.10.2015 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	ozurdex[tw]	188
2.	dexamethasone[tw]	60 801
3.	"Dexamethasone"[Mesh]	45 048
4.	"diabetic macular edema"	1 818
5.	"Macular Edema"[Mesh]	4 659

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
6.	diabetic	205 477
7.	(diabetic) AND "Macular Edema"[Mesh]	2 124
8.	DME	1 918
9.	"diabetic macula edema"	18
10.	"diabetic macula oedema"	2
11.	"diabetic macular oedema"	341
12.	"diabetic retina macula oedema"	652
13.	"diabetic retina macula edema"	652
14.	(((((("diabetic macular edema") OR ((diabetic) AND "Macular Edema"[Mesh])) OR DME) OR "diabetic macula edema") OR "diabetic macula oedema") OR "diabetic macular oedema") OR "diabetic retina macula oedema") OR "diabetic retina macula edema"	4 211
15.	((ozurdex[tw]) OR dexamethasone[tw]) OR "Dexamethasone"[Mesh]	60 847
16.	((((ozurdex[tw]) OR dexamethasone[tw]) OR "Dexamethasone"[Mesh]) AND ((((((("diabetic macular edema") OR ((diabetic) AND "Macular Edema"[Mesh])) OR DME) OR "diabetic macula edema") OR "diabetic macula oedema") OR "diabetic macular oedema") OR "diabetic retina macula oedema") OR "diabetic retina macula edema"))	111

Tabela 64. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie *Cochrane* (wyszukiwanie zakończone 07.10.2015 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	ozurdex:ti,ab,kw	10
2.	dexamethasone:ti,ab,kw	5 442
3.	MeSH descriptor: [Dexamethasone] explode all trees	2 432
4.	#1 OR #2 OR #3	5 448
5.	MeSH descriptor: [Macular Edema] explode all trees	496
6.	diabetic:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	16 931
7.	# 5 AND #6	295
8.	diabetic macular edema:ti,ab,kw	673
9.	diabetic macular oedema:ti,ab,kw	114
10.	diabetic macula edema:ti,ab,kw	174
11.	diabetic macula oedema:ti,ab,kw	29
12.	DME:ti,ab,kw	200
13.	diabetic retina macula edema:ti,ab,kw	104
14.	diabetic retina macula oedema:ti,ab,kw	17
15.	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	725
16.	#4 AND #15	28

Tabela 65. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie *Embase* (wyszukiwanie zakończone 07.10.2015 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	ozurdex	439

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
2.	dexamethasone	130 404
3.	'dexamethasone'/exp	118 628
4.	#1 OR #2 OR #3	130 409
5.	dme	4 860
6.	'diabetic macular edema'	3 449
7.	'diabetic macular edema'/exp	2 609
8.	'diabetic macula edema'	27
9.	'diabetic macula oedema'	4
10.	'diabetic macular oedema'	441
11.	'diabetic retina macula edema'	0
12.	'diabetic retina macula oedema'	0
13.	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	7 525
14.	#4 AND #13	309
15.	#4 AND #13 AND [embase]/lim	296

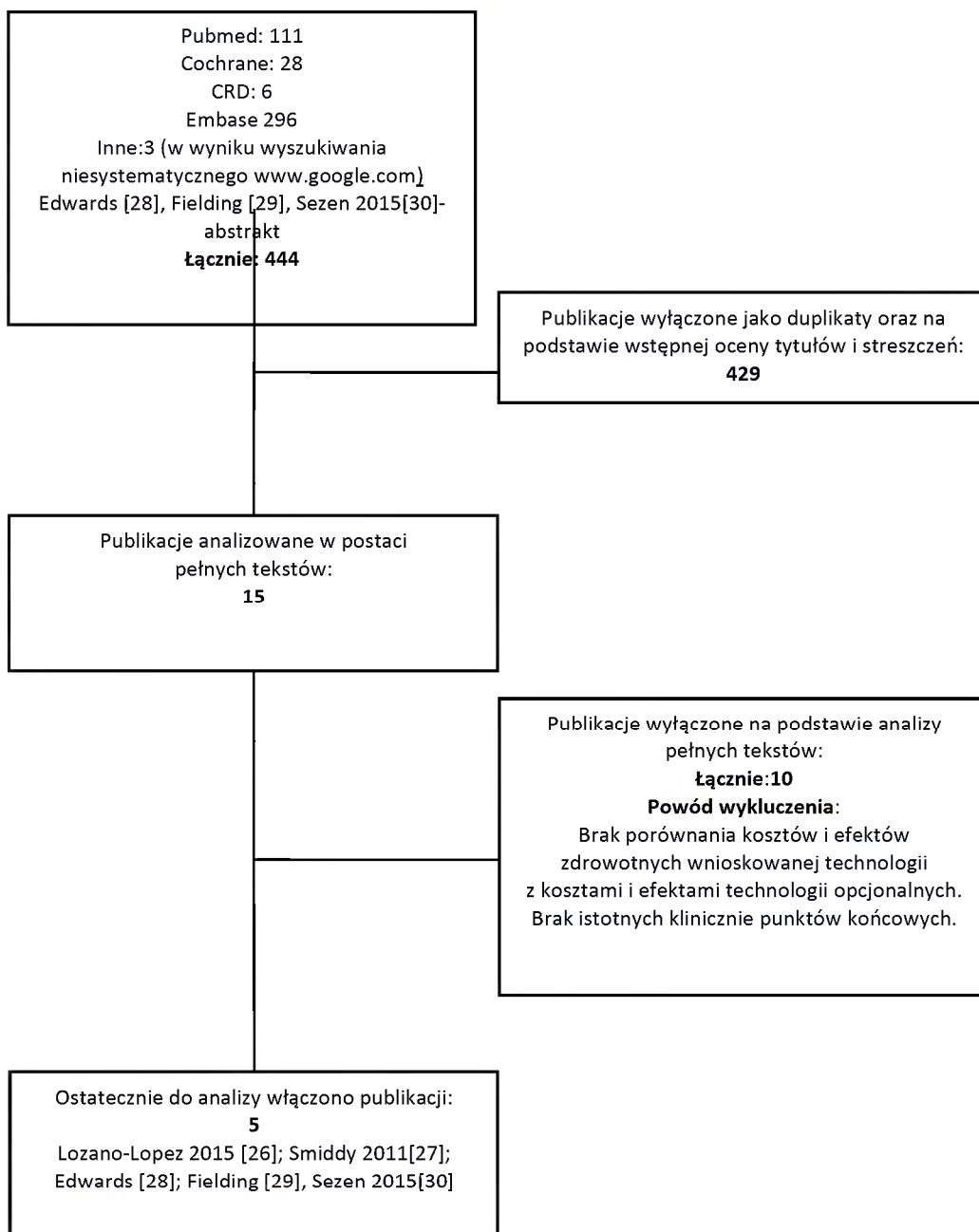
Tabela 66. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 07.10.2015 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(ozurdex)	2
2.	(dexamethasone)	262
3.	MeSH DESCRIPTOR Dexamethasone EXPLODE ALL TREES	112
4.	#1 OR #2 OR #3	262
5.	(diabetic macular edema)	29
6.	MeSH DESCRIPTOR macular edema EXPLODE ALL TREES	79
7.	(diabetic)	1367
8.	#6 AND #7	51
9.	(diabetic macular oedema)	29
10.	(diabetic macula oedema)	0
11.	(diabetic macula edema)	1
12.	(diabetic retina macula edema)	0
13.	(diabetic retina macula oedema)	0
14.	(DME)	28
15.	#5 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	82
16.	#4 AND #15	6

2.3.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych

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



2.3.2. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu

Tabela 67. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu

Publikacja	Interwencja	Populacja	Technika analityczna / Horyzont / Dyskontowanie	Kraj / waluta / perspektywa	Składowe koszty	Punkty końcowe (kliniczne):	Wyniki i wnioski:
Lozano-Lopez 2015 [26]	Porównano doszkliskowe zastosowanie implantu Ozurdex®, poza zarejestrowanymi wskazaniami („off label”) oraz alternatywnych metod leczenia (bewacyzumab, ranibizumab, triamcynolon, terapia laserowa oraz terapia z wykorzystaniem witrektonii).	Badanie objęło 88 oczu (86 pacjentów, średnia wieku 63 lata, 56,9% mężczyzn i 43% kobiet), z obrzękiem płamki >300µm mierzonym optyczną tomografią koherencyjną. Pacjentów zaklasyfikowano do jednej z trzech grup: 1. Pacjenci z obrzękiem płamki żółtej spowodowanej zakrzepem żyły siatkówki (48,8%) 2. Pacjenci z cukrzycowym obrzękiem płamki (41,8 %) 3. Pacjenci z niezakaźnym zapaleniem tylnego odcinka błony naczyniowej oka (9,3 %)	Analiza typu koszty – efektywność. / roczny horyzont czasowy / brak informacji nt. dyskontowania	Hiszpania / €(euro) / brak informacji	Bezpośrednie koszty związane z podaniem leków: koszt wizyt okulistycznych, koszt angiografii fluoresceinowej, optycznej tomografii koherencyjnej, koszt zabiegu wstrzyknięcia leku do ciała szklistego, koszt produktów leczniczych.	Ostrość wzroku (ang. VA; Visual acuity) mierzona liczbą zyskanych linii na tablicach ETDRS	Roczny koszt terapii w grupie pacjentów z cukrzycowym obrzękiem płamki wynosi: <ul style="list-style-type: none"> • €3 280 na pacjenta w grupie leczonej deksametazonem • €3 503 na pacjenta w grupie leczonej bewacyzumabem • €3 493 na pacjenta w grupie leczonej z udziałem witrektonii • €1 169 na pacjenta w grupie leczonej triamcynolonem • €985 na pacjenta w grupie z wykorzystaniem terapii laserowej • €15 802 na pacjenta w grupie leczonej ranibizumabem <p>Koszt/zyskana linia na tablicach ETDRS w grupie pacjentów z DME:</p> <ul style="list-style-type: none"> • €2 050/linia w grupie leczonej deksametazonem; • €1 668/linia w grupie leczonej bewacyzumabem • €2 442/linia w grupie

Publikacja	Interwencja	Populacja	Technika analityczna / Horyzont / Dyskontowanie	Kraj / waluta / perspektywa	Składowe kosztów	Punkty końcowe (kliniczne):	Wyniki i wnioski:
							<p>leczonej z udziałem witrektomii</p> <ul style="list-style-type: none"> • €2783/linia w grupie leczonej triamcynolonem • €3788/linia w grupie leczonej terapią laserową; • €8827/linia w grupie leczonej ranibizumabem <p>Najniższy koszt uzyskania efektu zdrowotnego wyrażonego zyskaną linią na tablicach ETDRS odnotowano w przypadku zastosowania bewacyzumabu w leczeniu DMO oraz deksametazonu, zaś najwyższy koszt uzyskania ww. efektu odnotowano w przypadku zastosowania ranibizumabu.</p>
Smiddy 2011[27]	Porównanie kosztów i korzyści pacjentów leczonych terapią laserową, dożylnymi kortykosteroidami (deksametazonem, triamcynolonem), terapią anty-VEGF (pegaptanibem, bewacyzumabem, ranibizumabem), leczeniem z wykorzystaniem witrektomii, a	Trzy populacje pacjentów: <ol style="list-style-type: none"> 1. z cukrzycowym obrzękiem płamki (DME) 2. zakrzepem żyły centralnej siatkówki (CRVO) 3. zakrzepem gałki żyły centralnej siatkówki (BRVO). 	Analiza typu koszty – efektywność i koszty- użyteczność / 1 rok / brak dyskontowania	USA / \$ (US \$) / Medicare	Koszty podania rozważanych technologii medycznych, koszt wizyt okulistycznych, koszt angiografii fluoresceinowej, optycznej tomografii koherencyjnej.	Ostrość wzroku (ang. VA; Visual acuity) mierzona liczbą zyskanych linii na tablicach ETDRS w stosunku do naturalnego przebiegu choroby, QALY	<p>Roczny koszt/zyskana linia na tablicach ETDRS w grupie pacjentów z DME wyniósł:</p> <ul style="list-style-type: none"> • \$285 przy zastosowaniu deksametazonu; • \$188 przy zastosowaniu triamcynolonu; • \$176 przy zastosowaniu laseroterapii; • \$507 przy zastosowaniu pegaptanibu; • \$60-125 przy zastosowaniu bewacyzumabu; • \$549-561 przy zastosowaniu

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego () w leczeniu

Publikacja	Interwencja	Populacja	Technika analityczna / Horyzont / Dyskontowanie	Kraj / waluta / perspektywa	Składowe kosztów	Punkty końcowe (kliniczne):	Wyniki i wnioski:
	także brakiem aktywnego leczenia obrazującego naturalny przebieg choroby („natural history”)						<p>ranibizumabu;</p> <ul style="list-style-type: none"> • \$183 przy zastosowaniu witrektoonii. <p>Wartości współczynnika kosztów-żyteczność (CUR) przedstawiają się następująco:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 9446 \$/QALY przy zastosowaniu deksametazonu; • 6246 \$/QALY przy zastosowaniu triamcynolonu; • 5862 \$/QALY przy zastosowaniu laserterapii; • 16667 \$/QALY przy zastosowaniu pegaptanibu; • 2013-4160 \$/QALY przy zastosowaniu bewacyzumabu; • 19251-23119 \$/QALY przy zastosowaniu ranibizumabu; • 8706 \$/ QALY przy zastosowaniu witrektoonii.
Edwards [28]	Oceniana interwencją był deksametazon implant do ciała szklitego. W ramach analizy	Wyszczególniono następujące grupy pacjentów z DME: 1. pacjenci z pseudofakcją 2. pacjenci uznani za niedostatecznie	Analiza koszty - użyteczność / 15 lat / 3,5% koszty oraz efekty	Wielka Brytania / £ (funt brytyjski, GBP) /NHS (National Health Service) oraz Personal	Koszty interwencji, koszty monitorowania i badań kontrolnych, koszty związane z utratą	QALY	<p>Wyniki analizy CUA:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci z pseudofakcją, deksametazon vs ranibizumab: a) Koszt ranibizumabu

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego () w leczeniu

Publikacja	Interwencja	Populacja	Technika analityczna / Horyzont / Dyskontowanie	Kraj / waluta / perspektywa	Składowe koszty	Punkty końcowe (kliniczne):	Wyniki i wnioski:
	podstawowej w ramieniu komparatora: brak leczenia („watch & wait”) a w przypadku subpopulacji z pseudofakcją – ranibizumab.	reagujących na leczenie inne niż terapia kortykosteroidami 3. pacjenci nie mogący się poddać leczeniu innemu niż terapia kortykosteroidami.		Social Services	wzroku (ang. <i>severe vision loss</i>), koszty działań niepożądanych, koszty wynikające z przerwania leczenia.		zaczepnięty z listy leków refundowanych: ICUR=£50 905/QALY; b) Koszt ranibizumabu pomniejszony o hipotetyczny 50% PAS: Ranibizumab terapią dominującą nad deksametazonem 2. Pacjenci z populacji DME z grupy drugiej i trzeciej, deksametazon vs „watch & wait”: Deksametazon terapią dominującą nad „watch & wait”.
Fielding [29]	Oceniana interwencją był aflibercept roztwór do wstrzykiwań do ciała szklistego. Komparatorami w ramach analizy podstawowej były: laseroterapia i ranibizumab. W ramach dodatkowych scenariuszy przeprowadzono porównanie z deksametazonem oraz	Dorośli chorzy z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem płamki (DME).	Analiza koszty-użyteczność/ dożywność/3,5% koszty i efekty	Wielka Brytania / £ (funt brytyjski, GBP)/efekty – perspektywa pacjenta, koszty – perspektywa NHS i Personal Social Services	Koszty interwencji, koszty ich podania, koszty monitorowania i badań kontrolnych, koszty związane z utratą wzroku, koszty działań niepożądanych.	QALY	Wyniki dla porównania z deksametazonem uzyskane w pierwotnej analizie wykazały, iż aflibercept jest technologią tańszą i bardziej skuteczną (QALY miarą efektu zdrowotnego) niż deksametazon. Natomiast po rewizji analizy ekonomicznej przeprowadzonej przez Evidence Review Group wykazano, iż aflibercept jest technologią droższą i bardziej skuteczną (QALY miarą efektu zdrowotnego) niż deksametazon

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego () w leczeniu

Publikacja	Interwencja	Populacja	Technika analityczna / Horyzont / Dyskontowanie	Kraj / waluta / perspektywa	Składowe kosztów	Punkty końcowe (kliniczne):	Wyniki i wnioski:
							(ICUR=£2872/QALY)
Sezen 2015[30]- abstrakt	Ranibizumab i deksametazon w formie implantów w leczeniu DME. Analiza koszty-efektywność.	Pacjenci z cukrzycowym obrzękiem płamki.	Analiza koszty- użyteczność/ brak informacji /3,5% koszty	Turcja / TL (lira turecka) / płatnik publiczny	Koszty zużycia zasobów z badania RESTORE oraz MEAD.	Poprawa BCVA	Średni poziom BCVA jest większy po 3 latach w ramieniu ranibizumabu o 7,2 punkta, a deksametazonu o 2,5 punkta w stosunku do wartości bazowych. Koszt zyskania dodatkowego roku życia bez pogorszenia ostrości wzroku w wyniku leczenia ranibizumabem zamiast deksametazonem to 11 339 TL.

2.4.Strategie wyszukiwania użyteczności

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania użyteczności dla ostrości wzroku wśród pacjentów z DME wraz z datami zakończenia wyszukiwania w poszczególnych bazach.

Tabela 68. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie *Pubmed* (wyszukiwanie zakończone 23.10.2015 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"diabetic macular edema"	1 823
2.	"Macular Edema"[Mesh]	4 675
3.	diabetic	205 902
4.	(diabetic) AND "Macular Edema"[Mesh]	2 133
5.	DME	1 927
6.	"diabetic macula edema"	18
7.	"diabetic macula oedema"	2
8.	"diabetic macular oedema"	345
9.	"diabetic retina macula oedema"	654
10.	"diabetic retina macula edema"	654
11.	(((((("diabetic macular edema") OR ((diabetic) AND "Macular Edema"[Mesh])) OR DME) OR "diabetic macula edema") OR "diabetic macula oedema") OR "diabetic macular oedema") OR "diabetic retina macula oedema") OR "diabetic retina macula edema"	4 224
12.	(„EQ 5D” OR EuroQol OR Euro-Qol OR “short form 36” OR SF36 OR “SF 36” OR HUI OR “health utility index” OR “standard gamble” OR SG OR “time trade off” OR TTO)	59 432
13.	(QoL OR “Quality of Life” OR QALY OR “Quality Adjusted Life Years” OR HRQOL OR “health related quality of life” OR Utility OR utilities OR Utilit* OR disutility OR disutilities OR “cost utility”)	357 172
14.	(((„EQ 5D” OR EuroQol OR Euro-Qol OR “short form 36” OR SF36 OR “SF 36” OR HUI OR “health utility index” OR “standard gamble” OR SG OR “time trade off” OR TTO))) AND ((QoL OR “Quality of Life” OR QALY OR “Quality Adjusted Life Years” OR HRQOL OR “health related quality of life” OR Utility OR utilities OR Utilit* OR disutility OR disutilities OR “cost utility”))	19 292
15.	(((((("diabetic macular edema") OR ((diabetic) AND "Macular Edema"[Mesh])) OR DME) OR "diabetic macula edema") OR "diabetic macula oedema") OR "diabetic macular oedema") OR "diabetic retina macula oedema") OR "diabetic retina macula edema") AND (((„EQ 5D” OR EuroQol OR Euro-Qol OR “short form 36” OR SF36 OR “SF 36” OR HUI OR “health utility index” OR “standard gamble” OR SG OR “time trade off” OR TTO))) AND ((QoL OR “Quality of Life” OR QALY OR “Quality Adjusted Life Years” OR HRQOL OR “health related quality of life” OR Utility OR utilities OR Utilit* OR disutility OR disutilities OR “cost utility”))	13

Tabela 69. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie *Cochrane* (wyszukiwanie zakończone 23.10.2015 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	MeSH descriptor: [Macular Edema] explode all trees	496
#2	diabetic:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	16932
#3	#1 and #2	295
#4	diabetic macular edema:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	673
#5	diabetic macular oedema:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	114
#6	diabetic macula edema:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	174
#7	diabetic macula oedema:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	29

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Ozurdex® (deksametazon) w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem płamki (DME)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#8	DME:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	200
#9	diabetic retina macula edema:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	104
#10	diabetic retina macula oedema:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	17
#11	#3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	725
#12	#11 (in reviews + in economics evaluations+ In other reviews+ In technology assessments)	58

Tabela 70. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 23.10.2015 r.)

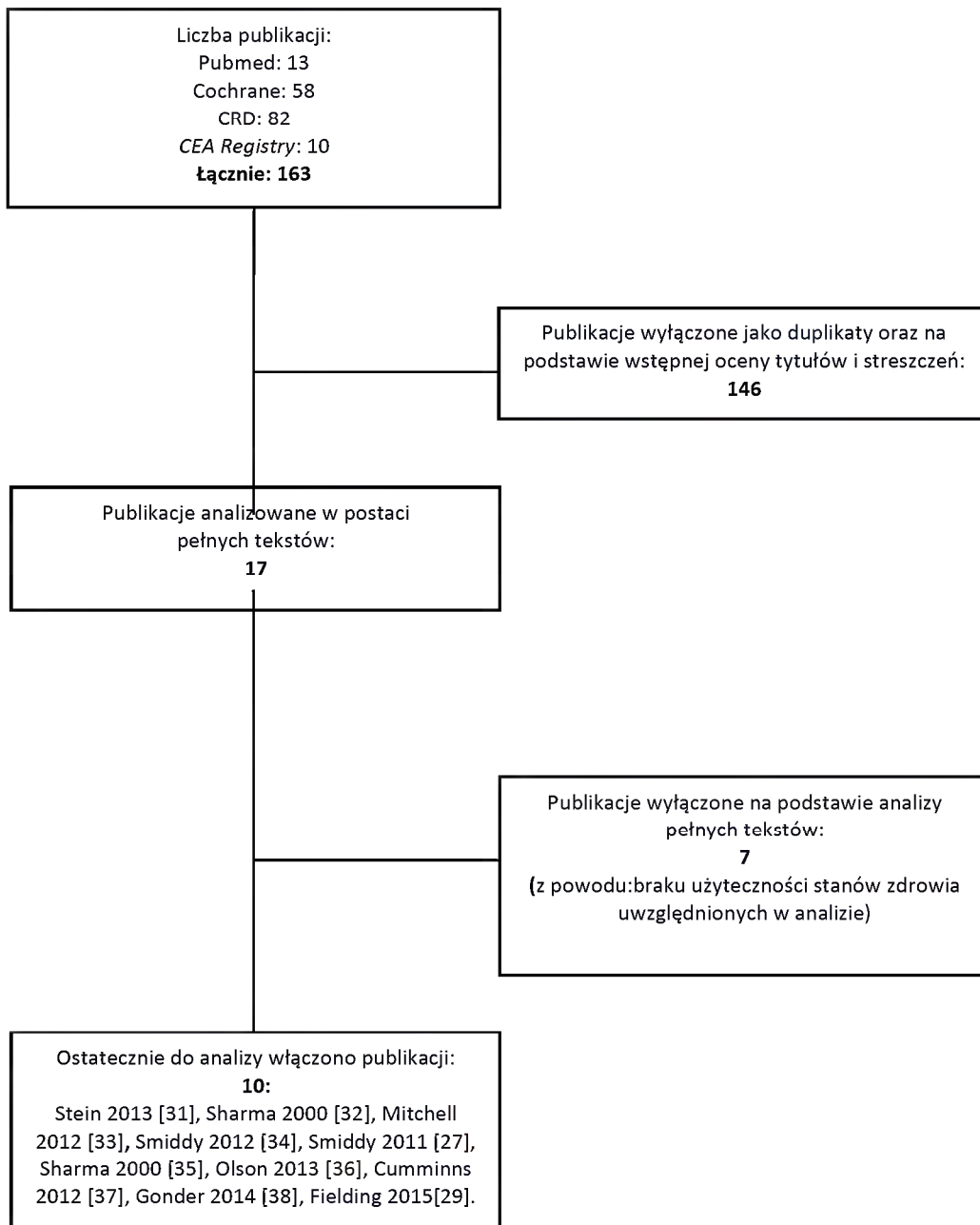
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	(diabetic macular edema)	29
2	MeSH DESCRIPTOR Macular Edema EXPLODE ALL TREES	80
3	(diabetic)	1367
4	#2 AND #3	51
5	(diabetic macular oedema)	29
6	(diabetic macula oedema)	0
7	(diabetic macula edema)	1
8	(diabetic retina macula edema)	0
9	(diabetic retina macula oedema)	0
10	(DME)	28
11	#1 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	82

Tabela 71. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CEA Registry (wyszukiwanie zakończone 23.10.2015 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników dla kategorii „Articles”	Liczba wyników dla kategorii „Utility weights”
1.	diabetic macular edema	3	22
2.	diabetic macula edema	0	0
3.	DME	6	23
4.	diabetic macula oedema	0	0
5.	diabetic macular oedema	1	8
6.	diabetic retina macula oedema	0	0
7.	diabetic retina macula edema	0	0

2.4.1. Diagram wyszukiwania użyteczności

Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy użyteczności



2.4.2. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu

Tabela 72. Analizy użyteczności włączone do przeglądu.

Publikacja	Opis
Stein 2013 [31]	<p>Cel: Celem pracy jest określenie najbardziej opłacalnej opcji leczenia pacjentów z nowo zdiagnozowaną CSDME (Clinically-significant Diabetic Macular Edema). Porównano na zasadzie koszty-efektywność następujące opcje terapeutyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fotokoagulacja laserowa (L) • fotokoagulacja laserowa + iniekcja ranibizumabu (L+R) • fotokoagulacja laserowa + iniekcja bevacyzumabu (L+B) • fotokoagulacja laserowa + iniekcja triamcynolonu (L+T). <p>Metodyka: Na podstawie modelu Markowa, w 25-letnim horyzoncie czasowym (przybliżony czas trwania życia dla 57-letnich pacjentów z cukrzycą), porównano koszty i efekty zdrowotne (HRQL) wśród nowo zdiagnozowanych pacjentów z CSDME leczonych: L, L+R, L+B, L+T. Stany zdrowia pacjentów przyjęto w zależności od BCVA. Dane pochodzą z DRCRnet, Medicare Fee Schedule oraz literatury medycznej.</p> <p>Populacja: Kohorta pacjentów z nowo zdiagnozowaną CSDME o średnim wieku 57 lat.</p> <p>Wyniki (użyteczności): Głównym celem leczenia było poprawienie lub utrzymanie BCVA. Mierzono ją za pomocą QALY (1,00 pełne zdrowie, 0,00 śmierć). Wartości użyteczności dla każdego z poziomu BCVA pochodziły z badania Brown 2003 [39], odpowiednio zmodyfikowane, uwzględniając dane dotyczące działań niepożądanych pochodzące z różnych publikacji. Wartości użyteczności wynosiły odpowiednio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • $\geq 20/25$ liter (na tablicy Snellena) - 0.92 • 20/32–20/40 liter (na tablicy Snellena) - 0.82 • 20/50–20/63 liter (na tablicy Snellena) - 0.77 • 20/80–20/100 liter (na tablicy Snellena) - 0.67 • 20/125–20/160 liter (na tablicy Snellena) - 0.66 • $\leq 20/200$ liter (na tablicy Snellena) - 0.60
Sharma 2000 [32]	<p>Cel: Analiza koszty-efektywność, pacjenci leczeni fotokoagulacją laserową (L) lub obserwowani (brak aktywnego leczenia).</p> <p>Metodyka: Drzewo decyzyjne skonstruowane za pomocą TreeAge, dla populacji pacjentów z obuocznym DME. Pacjenci leczeni metodą fotokoagulacji laserowej (LAS) w jednym oku lub bez leczenia (NT). Pacjenci zostali włączeni do modelu w jednym z wielu możliwych stanów początkowych (ostrość wzroku $>20/20$, 20 / 20-20 / 25, 20 / 30-20 / 40, 20 / 50-20 / 60 i $<20/60$) i zostały im przypisane prawdopodobieństwa znaczącej utraty wzroku (doubling of the visual angle) lub jej braku na podstawie 3-letnich danych z badania ETDRS. Wyniki z 3 roku leczenia były ekstrapolowane w horyzoncie 40 lat, przy wykorzystaniu analizy NPV (net present value) i rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5%.</p> <p>Użyteczności zostały uzyskane z ankiety przeprowadzonej wśród 100 pacjentów z retinopatią cukrzycową przy pomocy TTO (Time-Trade-Off; narzędzie pomagające określić jakość życia pacjenta) Średnie użyteczności zostały przypisane do każdego początkowego stanu ostrości widzenia, w zależności od tego, czy kąt widzenia podwoił się, czy nie. Koszty otrzymano z danych refundacji Medicare. Należą do nich wszystkie koszty związane z terapią laserową: koszty konsultacji ambulatoryjnych, fotokoagulacja, angiografia fluoresceinowa</p> <p>Populacja: Pacjenci z obuocznym DME (średnia wieku 47 lat) z DME.</p> <p>Wyniki (użyteczności): Wartości użyteczności związane z ostrością widzenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • $\geq 20/20$ liter na tablicy Snellena - 1,00 (VA not doubled*) oraz 0,80 (VA doubled**) • 20/20–20/25 liter na tablicy Snellena – 0,85 (VA not doubled*) oraz 0,78 (VA doubled**) • 20/30–20/40 liter na tablicy Snellena – 0,78 (VA not doubled*) oraz 0,78 (VA doubled**) • 20/50–20/60 liter na tablicy Snellena – 0,75 (VA not doubled*) oraz 0,72 (VA doubled**) • $< 20/60$ liter na tablicy Snellena – 0,72 (VA not doubled*) oraz 0,59 (VA doubled**) <p>* brak podwojonego kąta widzenia (brak znaczącej utraty wzroku) ** podwojony kąt widzenia (znacząca utrata wzroku)</p>
Mitchell 2012 [33]	<p>Cel: Ocena opłacalności ranibizumabu (występującego w monoterapii lub w połączeniu z terapią laserową, w porównaniu z laseroterapią w leczeniu cukrzycowego obrzęku płamki żółtej (DME) powodującego zaburzenia widzenia.</p> <p>Metodyka: Na podstawie modelu Markowa obliczono koszty i zmiany w BCVA w 15-letnim horyzoncie czasowym, z 3 miesięczną długością cyklu, ponadto została zastosowana korekta połowy cyklu. Koszty i QALYS zostały zdyskontowane na poziomie 3,5% w skali roku. BCVA zostało podzielone na 8 stanów zdrowotnych na podstawie ilości przeczytanych liter w skali ETDRS (w leczonym oku). Użyteczności zostały obliczone na podstawie danych z EQ-5D (RESTORE). Średnia użyteczność została obliczona dla każdego stanu zdrowia w zależności od lezonego oka (67,2% WSE pacjentów).</p> <p>Populacja: Pacjenci z DME z badania RESTORE, o średniej wieku 63 lata.</p> <p>Wyniki (użyteczności):</p>

Publikacja	Opis																																				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stan zdrowia zdefiniowany przez BCVA (ilość przeczytanych liter w leczonym oku)</th> <th>RESTORE (średnia wartość użyteczności, SE) (populacja pacjentów z DME)</th> <th>Lloyd et al 2008 (populacja pacjentów z retinopatią cukrzycową)</th> <th>Brown et al 1999 (populacja pacjentów z retinopatią cukrzycową)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>86-100</td><td>0,860 (0,034)</td><td>0,830</td><td>0,839</td></tr> <tr><td>76-85</td><td>0,860 (0,014)</td><td>0,750</td><td>0,839</td></tr> <tr><td>66-75</td><td>0,813 (0,012)</td><td>0,750</td><td>0,783</td></tr> <tr><td>56-65</td><td>0,802 (0,012)</td><td>0,715</td><td>0,783</td></tr> <tr><td>46-55</td><td>0,770 (0,018)</td><td>0,680</td><td>0,732</td></tr> <tr><td>36-45</td><td>0,760 (0,027)</td><td>0,680</td><td>0,681</td></tr> <tr><td>26-35</td><td>0,681 (0,053)</td><td>0,530</td><td>0,630</td></tr> <tr><td>0-25</td><td>0,547 (0,083)</td><td>0,340</td><td>0,579</td></tr> </tbody> </table>	Stan zdrowia zdefiniowany przez BCVA (ilość przeczytanych liter w leczonym oku)	RESTORE (średnia wartość użyteczności, SE) (populacja pacjentów z DME)	Lloyd et al 2008 (populacja pacjentów z retinopatią cukrzycową)	Brown et al 1999 (populacja pacjentów z retinopatią cukrzycową)	86-100	0,860 (0,034)	0,830	0,839	76-85	0,860 (0,014)	0,750	0,839	66-75	0,813 (0,012)	0,750	0,783	56-65	0,802 (0,012)	0,715	0,783	46-55	0,770 (0,018)	0,680	0,732	36-45	0,760 (0,027)	0,680	0,681	26-35	0,681 (0,053)	0,530	0,630	0-25	0,547 (0,083)	0,340	0,579
Stan zdrowia zdefiniowany przez BCVA (ilość przeczytanych liter w leczonym oku)	RESTORE (średnia wartość użyteczności, SE) (populacja pacjentów z DME)	Lloyd et al 2008 (populacja pacjentów z retinopatią cukrzycową)	Brown et al 1999 (populacja pacjentów z retinopatią cukrzycową)																																		
86-100	0,860 (0,034)	0,830	0,839																																		
76-85	0,860 (0,014)	0,750	0,839																																		
66-75	0,813 (0,012)	0,750	0,783																																		
56-65	0,802 (0,012)	0,715	0,783																																		
46-55	0,770 (0,018)	0,680	0,732																																		
36-45	0,760 (0,027)	0,680	0,681																																		
26-35	0,681 (0,053)	0,530	0,630																																		
0-25	0,547 (0,083)	0,340	0,579																																		
Smiddy 2012 [34]	<p>Cel: Analiza koszty- użyteczności, dla wybranych badań (RCT z 6 miesięcy oraz 1 rokiem obserwacji) dla każdej z następujących strategii: historii naturalnej (Nie Tx); ogniskowej lasera (LAS); triamcynolonu (TA); bevacizumab (BEV); ranibizumab (RAN) i Aflibercept (AFL). W stosownych przypadkach, wyodrębniono również podgrupy: słaba ostrość wzroku (20 / 200-20 / 320) i pseudofakia.</p> <p>Metodyka: Ilość zyskanych linii (zakładając 1 linia= 5 liter) zostały oszacowane na podstawie 1 roku leczenia. Założono, że zyskanie linii widzenia w BSE odpowiada 0.03 QALY.</p> <p>Populacja: Średni wiek pacjentów na początku badania: LAS: 52, IVTA: 63, BEV (PACORES): 60, BEV (BOLT): 65, RAN (DRCR): 63, RAN (READ): 62, AFL (2q4): 62, AFL (2q4 for 3 doses then q8): 63.</p> <p>Subpopulacja pacjentów ze słabą ostrością wzroku: LAS: 63, IVTA: 63 Subpopulacja z pseudofakią: LAS: 63, IVTA+laseroterapia: 62, RAN: 63</p> <p>Wyniki: Ilość zyskanych linii widzenia: LAS: 0,26, IVTA: 0,42 (IVTA= intravitreal triamcinolone), BEV (PACORES): 2,02, BEV (BOLT): 2,1, RAN (DRCR): 1,46, RAN (READ): 1,79, AFL (2q4): 1,9, AFL (2q4 -3 dawki, później q8): 1,4</p> <p>Subpopulacja pacjentów ze słabą ostrością wzroku: LAS: 1,4, IVTA: 3,0 Subpopulacja z pseudofakią: LAS: 0,8 IVTA+laseroterapia: 1,6 RAN: 1,5</p>																																				
Smiddy 2011 [27]	<p>Cel: Porównanie kosztów i korzyści zdrowotnych pacjentów z DME oraz BRVO i CRVO na podstawie wybranych badań (RCT z 6 miesięcy, 1 rokiem obserwacji) dla każdego z następujących strategii: historii naturalnej (Nie Tx), lasera (LAS); triamcynolonu (TA); deksametazonu (DEX); pegaptanib (PEG); bevacizumab (BEV); ranibizumab (RAN) oraz witrektomii (VIT).</p> <p>Metodyka: Ilość zyskanych linii (zakładając 1 linia= 5 liter) zostały oszacowane na podstawie 1 roku leczenia. Założono, że zyskanie linii widzenia w BSE odpowiada 0.03 QALY.</p> <p>Populacja: Średni początkowy wiek w zależności od strategii: LAS: 52, TA: 63, DEX: 63, PEG: 62, BEV (PACORES): 60, BEV (BOLT): 65, RAN (DRCR): 63, RAN (ZOBACZ): 62, VIT: 66</p> <p>Wyniki: Ilość zyskanych linii widzenia: LAS: 0,26, TA: 0,42, DEX: 0,4, PEG: 1,00, BEV (PACORES): 2,02, BEV (BOLT): 2,1, RAN (DRCR): 1,46, RAN (READ): 1,79, VIT: 1,43.</p>																																				
Sharma 2000 [35]	<p>Cel: Określenie związku pomiędzy ostrością widzenia w BSE, a użytecznością wśród pacjentów z chorobami oczu.</p> <p>Metodyka: Podczas rozmowy z pacjentami szukano zależności pomiędzy wartościami użyteczności, a utratą ostrości widzenia. Pacjenci zostali włączeni jeżeli utrata wzroku została ustalona jako wtórna.</p> <p>Populacja: Badanie na populacji z różnymi schorzeniami wzroku: Z 237 pacjentów 93 (39.2%) pacjentów z retinopatią cukrzycową, 80 (33.8%) pacjentów z zwyrodnieniem siatkówki związanej z wiekiem, 23 (9.7%) pacjentów z dystrofią siatkówki (retinal dystrophy), 22 (9.3%) pacjentów z RVO, 12 (5.1%) pacjentów z zaćmą, 5 (2.1%) pacjentów z CME (torbielowaty obrzęk siatkówki), i 2 (0.8%) pacjentów z jaskrą. Średnia wieku 68,4 lata.</p> <p>Wyniki (użyteczności): Wykorzystano równania pozwalające przekształcać zdolność widzenia w BSE do wartości użyteczności (U):</p> <ol style="list-style-type: none"> Równanie z jedną zmienną: $U = (0.374)(\text{ostrość widzenia w BSE}) + 0.514$ Dwuzmienne równanie: $U = (0.362)(\text{ostrość widzenia w BSE}) + (0.0346)(\text{czas trwania utraty wzroku}) + 0.4$ <p>Wartości użyteczności przeliczone z hipotetycznymi ostrościami wzroku w BSE:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Ostrość wzroku (tablica Snellena)</th> <th rowspan="2">Ostrość wzroku (w systemie dziesiętnym)</th> <th colspan="2">Wartości użyteczności</th> </tr> <tr> <th>Równanie z jedną zmienną</th> <th>Równanie z dwoma zmiennymi*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>20/40</td> <td>0,500</td> <td>0,701</td> <td>0,650</td> </tr> </tbody> </table>	Ostrość wzroku (tablica Snellena)	Ostrość wzroku (w systemie dziesiętnym)	Wartości użyteczności		Równanie z jedną zmienną	Równanie z dwoma zmiennymi*	20/40	0,500	0,701	0,650																										
Ostrość wzroku (tablica Snellena)	Ostrość wzroku (w systemie dziesiętnym)			Wartości użyteczności																																	
		Równanie z jedną zmienną	Równanie z dwoma zmiennymi*																																		
20/40	0,500	0,701	0,650																																		

Publikacja	Opis						
	20/60	0,333	0,638	0,590			
	20/80	0,250	0,607	0,560			
	20/100	0,200	0,588	0,542			
	20/200	0,100	0,551	0,505			
	*Założono średni czas trwania utraty wzroku - 2 lata (średnia pacjentów z próby)						
	<p>Cel: Analiza typu koszty-żyteczność.</p> <p>Metodyka: Wykorzystano mikrosymulacyjny model Markowa. Badanie przeprowadzono dla oceny opłacalności alternatywnych dróg do badań przesiewowych dla chorób plamki przy użyciu różnych kombinacji fotograficznych, automatyzacji, ostrości wzroku i OCT.</p> <p>Populacja: 3540 pacjentów z objawami retinopatii cukrzycowej w rejonie plamki żółtej.</p> <p>Wyniki (użyteczności): W analizie podstawowej uwzględniono użyteczności wyznaczone metodą Standard Gamble (metoda pomiaru użyteczności za pomocą loterii). Szczegóły w poniższej tabeli.</p>						
Olson 2013 [36]	Ostrość wzroku (ETDRS)	Wartości użyteczności na podstawie metody pomiaru użyteczności za pomocą loterii (ang. Standard Gamble) W nawiasach podano odchylenie standardowe (SD)		Wartości użyteczności na podstawie kwestionariusza EQ-5D (SD)			
	BSE ≥ 74 letters	0,83 (0.16)		0.75 (0.23)			
	BSE 60–73 letters	0.75 (0.20)		0.50 (0.30)			
	BSE 46–59 letters	0.68 (0.23)		0.68 (0.29)			
	BSE 36–45 letters	0.65 (0.23)*		0.605 (0.39)*			
	BSE 24–35 letters	0.63 (0.23)		0.53 (0.47)			
	BSE < 24 letters	0.58 (0.26)		0.34 (0.36)			
	*Wnioskowane na podstawie interpolacji pomiędzy wartościami użyteczności stanu o jeden wzwyż oraz poniżej						
	<p>Cel: Analiza efektywności klinicznej oraz kosztowo-efektywnej dla substancji czynnej <i>fluocinolon acetonid</i>, podawanemu doszkliskowo, w leczeniu przewlekłego cukrzycowego obrzęku plamki żółtej</p> <p>Metodyka: W modelu występuje 13 stanów zdrowia (zdefiniowanych poprzez 5 literowe przedziały zgodnie ze skalą ETDRS w leczonym oku) oraz 14 stan – śmierć. W modelu brak rozróżnienia czy BSE czy WSE jest leczone.</p> <p>Populacja: Pacjenci z zaburzeniami widzenia oraz przewlekłym DME. Model zakłada 15 letni horyzont czasowy o kwartalnej długości cyklu.</p> <p>Wyniki (użyteczności): Początkowo wartości użyteczności zaczerpnięto z publikacji <i>Brown 2000</i>, po uwagach ze strony ERG źródłem użyteczności została publikacja <i>Heintz 2012</i> (wyznaczono średnią ważoną HRQoL dla WSE i BSE). Szczegóły przedstawia poniższa tabela.</p>						
Cummins 2012 [37]	Ostrość wzroku (BCVA)	WSE		BSE			
		n	EQ-5D	95% CI	n	EQ-5D	95% CI
	20/10-20/25	99	0.77	0.72-0.82	114	0.78	0.73-0.82
	20/32-20/63	22	0.87	0.76-0.98	17	0.84	0.72-0.97
	20/80-20/160	8	0.78	0.61-0.96	6	0.54	0.34-0.75
	≤20/200	23	0.66	0.53-0.79	15	0.63	0.48-0.77
	<p>Cel: Analiza kosztów i jakości życia pacjentów z DME (Kanada).</p> <p>Metodyka: Pacjenci byli obserwowani przez okres 6 miesięcy, co miesiąc odbywała się telefoniczna rozmowa z pacjentem, a w miesiącach 0, 3, 6 analizowano jego kartę choroby (medical chart reviews). Ostrość wzroku w WSE była oceniana w miesiącu 0 i 6. Używano kwestionariuszy: NEI VFQ-25 (National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire) oraz EQ-5D. Jakość życia oceniano w miesiącach 0, 3, 6.</p> <p>Populacja: 145 pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki. Średnia wieku pacjentów to 63,7 lat z czego 52% stanowili mężczyźni, a 72% pacjentów miało oboczne DME.</p> <p>Wyniki (użyteczności):</p> <ul style="list-style-type: none"> Ostrość widzenia normalna/umiarkowana (VA 20/10 to >20/80) – 0,78 Ostrość widzenia średnia (VA ≤ 20/80 to >20/200) – 0,80 Ostrość widzenia słaba (VA ≤ 20/200) – 0,77. 						
Gonder 2014 [38]	<p>Cel: Analiza efektywności klinicznej oraz kosztowo-efektywnej dla substancji czynnej <i>afibercept</i> w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki żółtej.</p> <p>Metodyka: Wykorzystano model Markowa (cykl miesięczny). Występuje osiem stanów zdrowia, zdefiniowanych za pomocą ostrości wzroku (co 10 liter w skali ETDS) wzajemnie wykluczających się. Każdy pacjent ma przynajmniej jedno oko dotknięte schorzeniem cukrzycowego obrzęku plamki.</p> <p>Populacja: Populacja dorosłych chorych na DME pacjentów. U 46,5 % pacjentów zdiagnozowane jest oboczne</p>						
Fielding 2015 [29]							

Publikacja	Opis			
	DME na początku badania.			
	Wyniki (użyteczności): Wykorzystano dane pochodzące z następujących badań: <i>Brown 1999, Brown 2000, Czoski-Murray.</i>			
	Ostrość wzroku (BCVA)	Czoski Murray	Brown 1999	Brown 2000
	86+	0.856	0.839	0.890
	76-85	0.764	0.839	0.890
	66-75	0.690	0.783	0.810
	56-65	0.617	0.783	0.690
	46-55	0.543	0.732	0.558
	36-45	0.469	0.681	0.545
	26-35	0.396	0.630	0.520
	0-25	0.263	0.579	0.460

3. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (dawniej Agencja Oceny Technologii Medycznych). Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
2. 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.).
3. 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.
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.64)
5. Charakterystyka produktu leczniczego – produkt leczniczy Ozurdex®
6. Proponowany program lekowy: „ Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem siatkówki (DME) (ICD-10 H 35.8)”
7. Instytut Arcana Sp. z o.o. Badanie ankietowe dotyczące zastosowanie deksametazonu w implantacji doszkliskowej (Ozurdex®) w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem siatkówki DME. Kraków, grudzień 2015. Praca nieopublikowana.
8. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego. Zasady postępowania w cukrzycowym obrzęku siatkówki. Stan na dzień 10 czerwca 2014
<http://pto.com.pl/uploads/guidelines/8/files/Wytyczne-PTO-DME-2014.pdf>
9. Ministerstwo Zdrowia, Leki w Polsce, Informator o lekach, <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search>.
10. Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Załącznik nr 5a Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych.
11. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach na rok 2015. <http://www.nfz.gov.pl/>
12. Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 85/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 8 grudnia 2015 r., Załącznik nr 1k do zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r. Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe).
13. Charakterystyka produktu leczniczego, Iluvien, 190 mikrogramów, implant do ciała szklistego w aplikatorze.
14. Boyer D, Yoon Y, Belford R. i wsp., Three-Year, Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Diabetic Macular Edema, *Ophthalmology*. 2014 Oct;121(10):1904-14.
15. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2015.86).
16. Dexamethasone intravitreal implant for the treatment of diabetic macular oedema, Economic model for the treatment of DME, data on file.
17. ██████████. Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Ozurdex® (deksametazon) w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem siatkówki (DME), Instytut Arcana, Kraków 2016.
18. Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Załącznik nr 5a Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych.
19. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2013. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Kliniczna* 2013, tom 2, supl. A. ISSN 2084-4441
20. Sieradzki J [red]. *Cukrzyca*. Tom 2. Gdańsk, 2007.
21. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014

22. Załącznik nr 8 do zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014
23. Mackiewicz J, Jasielska M. Krwotok do ciała szklistego. <http://okulistyka.mp.pl/chorobyoczu/chorobysiatkowki/show.html?id=95524>
24. Kutra B. Retinopatia cukrzycowa. <http://cukrzyca.mp.pl/powiklania/show.html?id=66475>
25. Kiejna A, Rybakowski J, Czech M, Faluta T, Pachocki R. Ocena prospektywna przebiegu depresji i jej nawrotów. Skutki kliniczne, społeczne i ekonomiczne – doniesienie tymczasowe. *Psychiatria Polska* 2001, tom XXXV, numer 2 strony 181–186.
26. Lozano Lopez V, Serrano Garcia M, Sarmiento Mantolan C et al. A cost-effectiveness study of dexamethasone implants in macular edema. *Socieda Espanola de Oftalmologia*. 2015;9 0(1):14–21
27. Smiddy W.E. Economic Considerations of Macular Edema Therapies. *Ophthalmology*. 2011 September ; 118(9): 1827–1833
28. Edwards S., Wakefield V. et al. Dexamethasone intravitreal implant for diabetic macular oedema. 2015.
29. Fielding S, Cummins E, Cruickshank M et al. Aflibercept for treating diabetic macular oedema. Aberdeen HTA Group 2015.
30. Cavusoglu Sezen S, Dokuyucu O, Saylan M, Burke C, Mahon R, Keskinaslan A. Cost-effectiveness of Ranibizumab vs. Dexamethasone Implant In Diabetic Macular Edema. *Value in health* 18 (2015) 335 –766.
31. Stein J, Newman-Casey P, Kim D et al. Cost-Effectiveness of Various Interventions for Newly Diagnosed Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2013 September ; 120(9): 1835–1842.
32. Sharma S, Brown G, Brown M, Hollands H, Shah G. The cost-effectiveness of grid laser photocoagulation for the treatment of diabetic macular edema: results of a patient-based cost-utility analysis. *Ophthalmology* 2000, 11:175–179.
33. Mitchell P, Annemans L, Gallagher M et al. Cost-effectiveness of ranibizumab in treatment of diabetic macular oedema (DME) causing visual impairment: evidence from the RESTORE trial. *Br J Ophthalmol* 2012;96:688 – 693.
34. Smiddy W.E. Clinical Applications of Cost Analysis of Diabetic Macular Edema Treatments. *Ophthalmology* 2012;119:2558–2562
35. Sharma S. Brown G, Brown M. Converting visual acuity to utilities. *Can J. Ophthalmol* 2000;35:267-72.
36. Olson J, Sharp P, Goatman K, Prescott G et al. Improving the economic value of photographic screening for optical coherence tomography-detectable macular oedema: a prospective, multicentre, UK study. *Health Technology Assessment*. Volume 17. Issue 51 November 2013.
37. Cummins E, Shyangdan D, Royle P, Johnston R, Ho V, Briscoe S, Lois N, Waugh N. Fluocinolone acetonide intravitreal implant for the treatment of chronic diabetic macular oedema: A Single Technology Appraisal. Warwick Evidence, 2012.
38. Gonder J, Walker V, Barbeau M et al. Costs and Quality of Life in Diabetic Macular Edema: Canadian Burden of Diabetic Macular Edema Observational Study (C-REALITY). *Journal of Ophthalmology* Volume 2014, Article ID 939315 9 pages.
39. Brown M, Brown G, Sharma S, Landy J. Health Care Economic Analyses and Value-Based Medicine. *Survey of Ophthalmology* Volume 48 number 2 March–April 2003.
40. Lloyd AJ, Loftus J, Turner M, et al. Psychometric validation of the Visual Function Questionnaire-25 in patients with diabetic macular edema. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2013; 11:10.
41. NFZ- Statystyka JGP <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/KatalogJGP.aspx>
42. Beck R.W. Three-year Follow Up of a Randomized Trial Comparing Focal/Grid Photocoagulation and Intravitreal Triamcinolone for Diabetic Macular Edema. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. National Institutes of Health. *Arch Ophthalmol*. 2009 March ; 127(3): 245–251
43. Beck R.W. A Randomized Trial Comparing Intravitreal Triamcinolone Acetonide and Focal/Grid Photocoagulation for Diabetic Macular Edema. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. *Ophthalmology*. 2008 September; 115(9): 1447–145010.
44. Ockrim Z, Sivaprasad S, Falk S. i wsp. Intravitreal triamcinolone versus laser photocoagulation for persistent diabetic macular oedema, *Br J Ophthalmol* 2008;92:795–799.

45. Csaky KG, Richman EA and Ferris FL, 3rd. Report from the NEI/FDA Ophthalmic Clinical Trial Design and Endpoints Symposium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008; 49(2):479-89.
46. Guillard M, Erginay A, Dupas B, et al. Symmetry of anatomic and functional response in bilateral diabetic macular edema treated with ranibizumab. Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) Annual Meeting. Orlando, United States. 4-8 May 2014. Abstract 608.
47. Allergan Inc. MEAD Economic Confidential Data. 2014.
48. Tan JS, Wang JJ and Mitchell P. Influence of diabetes and cardiovascular disease on the long-term incidence of cataract: the Blue Mountains eye study. *Ophthalmic Epidemiol.* 2008; 15(5):317-27.
49. Główny Urząd Statystyczny, Tablice trwania życia 2014, <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html>
50. Hirai FE, Tielsch JM, Klein BE, et al. Ten-year change in vision-related quality of life in type 1 diabetes: Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* 2011; 118(2):353-8.
51. Mulnier HE, Seaman HE, Raleigh VS, et al. Mortality in people with type 2 diabetes in the UK. *Diabet Med.* 2006; 23(5):516-21.
52. Cummins E, Waugh N, Lois n, Shyangdan D. Ranibizumab for diabetic macular oedema: report for NICE rapid review. August 2012.
53. Brown G, Vision and quality-of-life, *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1999; 97: 473–511.
54. Brown G, Sharma S, Brown M, Kistler J, Utility values and age-related macular degeneration, *Arch Ophthalmol.* 2000 Jan;118(1):47-51.
55. Czoski-Murray C, Carlton J, Brazier J, Young T, Papo NL, Kang HK. Valuing condition-specific health states using simulation contact lenses. *Value Health* 2009 Jul;12(5):793-9.
56. Edwards SJ, Wakefield V, Mavranouzouli I, Karner C, Marceniuk G, Azuara-Blanco A. Dexamethasone intravitreal implant for diabetic macular oedema : A Single Technology Appraisal. *BMJ-TAG*, 2014.

4. SPIS TABEL

Tabela 1. Definicja stanów modelu w zależności od ostrości widzenia danego oka	13
Tabela 2. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu: parametry ogólne	17
Tabela 3. Wyjściowe odsetki pacjentów w zależności od liczby i charakterystyki leczonych oczu.....	17
Tabela 4. Wyjściowy rozkład pacjentów w stanach zdrowotnych modelu.....	18
Tabela 5. Grupy oczu w zależności od prawdopodobieństw przejść.....	18
Tabela 6. Prawdopodobieństwa przejść w modelu: naturalny przebieg choroby (po zakończeniu leczenia deksametazonem).....	19
Tabela 7. Prawdopodobieństwa przejść w modelu: oczy bez cukrzycowego obrzęku siatkówki	20
Tabela 8. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.	22
Tabela 9. Odsetki oczu fakijnych	23
Tabela 10. Kalkulacja kosztu jednostkowego za opakowanie produktu leczniczego Ozurdex®	24
Tabela 11. Średnia liczba iniekcji deksametazonu w kolejnych latach terapii	25
Tabela 12. Koszt jednostkowy iniekcji produktu Ozurdex®	25
Tabela 13. Koszt jednostkowy i roczny iniekcji triamcynolonem	25
Tabela 14. Zestawienie badań diagnostycznych i kontrolnych przeprowadzanych w ramach projektowanego programu lekowego.....	26
Tabela 15. Wycena punktowa i koszt jednostkowy wizyt ambulatoryjnych	27
Tabela 16. Diagnostyka i monitorowanie w programie lekowym: zużycie zasobów i koszt całkowity	27
Tabela 17. Diagnostyka i monitorowanie w programie lekowym: zużycie zasobów i koszt całkowity	28
Tabela 18. Monitorowanie pacjentów z grupy watch&wait: zużycie zasobów i koszt całkowity	29
Tabela 19. Procedury zabiegowe stosowane w leczeniu działań niepożądanych.	29
Tabela 20. Koszt substancji czynnych stosowanych w leczeniu zwiększonego ciśnienia śródgałkowego.	31
Tabela 21. Koszt leków używanych w leczeniu zwiększonego ciśnienia śródgałkowego.	33
Tabela 22. Konsultacja okulistyczna związana z farmakoterapią zwiększonego ciśnienia śródgałkowego.	33
Tabela 23. Zwiększone ciśnienie śródgałkowe – procedury zabiegowe	33
Tabela 24. Dawkowanie oraz ceny leków stosowanych w leczeniu krwotoku do ciała szklanego.	34
Tabela 25. Konsultacja okulistyczna związana z farmakoterapią krwotoku w ciele szklanym.....	34
Tabela 26. Roczne koszty farmakoterapii wylewów krwi do ciała szklanego (w przeliczeniu na jednego pacjenta)	34
Tabela 27. Koszty leczenia zabiegowego w wyniku krwotoku do ciała szklanego	35
Tabela 28. Koszt całkowity leczenia krwotoku do ciała szklanego.....	35
Tabela 29. Koszty leczenia zabiegowego w wyniku zaćmy.....	35
Tabela 30. Koszt całkowity leczenia zaćmy.....	35
Tabela 31. Koszty leczenia zabiegowego odwarstwienie siatkówki.	35
Tabela 32. Koszt całkowity leczenia odwarstwienia siatkówki.	36
Tabela 33. Koszty leczenia zapalenia wnętrza gałki ocznej.	36
Tabela 34. Koszt całkowity leczenia zapalenia wnętrza gałki ocznej.	36
Tabela 35. Koszty laski dla niewidomych.....	37
Tabela 36. Wartość punktowa porady specjalistycznej W12 udzielonej pacjentowi w ramach poradni specjalistycznej.....	37
Tabela 37. Łączne koszty leczenia pacjenta dotkniętego ślepotą.....	37

Tabela 38. Analiza kosztów stanowiących następstwo epizodów depresji - dane źródłowe - Kiejna, [25].	38
Tabela 39. Analiza kosztów stanowiących następstwo epizodów depresji na podstawie publikacji Kiejna [25].	38
Tabela 40. Szacowania średniej wyceny punktowej hospitalizacji związanej z wykonaniem zabiegu alloplastyki stawu biodrowego.	39
Tabela 41. Użyteczności BSE: dane wykorzystane w wariantach analizy	40
Tabela 42. Odsetki pacjentów kontynuujących leczenie deksametazonem [14]	41
Tabela 43. Odsetki pacjentów kontynuujących leczenie triamcynolonem [42]	42
Tabela 44. Odsetki pacjentów kontynuujących leczenie triamcynolonem na podstawie Ockrim 2008 [44]	42
Tabela 45. Zdarzenia niepożądane związane z iniekcjami deksametazonu – odsetek pacjentów [14]	43
Tabela 46. Zdarzenia niepożądane związane z iniekcjami triamcynolonu – odsetek pacjentów DRCRN 2008;[43]	43
Tabela 47. Zestawienie kosztów dla porównania deksametazon vs obserwacja (brak leczenia)	45
Tabela 48. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania deksametazon vs obserwacja (brak leczenia)	45
Tabela 49. Wyniki analizy koszty-użyteczność dla porównania deksametazon vs obserwacja.	47
Tabela 50. Parametry testowane w jednokierunkowej analizie wrażliwości	47
Tabela 51. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, bez uwzględnienia RSS	48
Tabela 52. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, bez uwzględnienia RSS	49
Tabela 53. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania deksametazon vs obserwacja.	50
Tabela 54. Wyniki analizy minimalizacji kosztów, porównanie: deksametazon vs triamcynolon.	51
Tabela 55. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, porównanie deksametazon vs triamcynolon – brak uwzględnienia RSS	53
Tabela 56. Wielokierunkowa analiza wrażliwości dla porównania deksametazon vs triamcynolon - bez RSS	55
Tabela 57. Jednokierunkowa analiza wrażliwości - porównanie deksametazon vs triamcynolon - z uwzględnieniem RSS	57
Tabela 58. Wielokierunkowa analiza wrażliwości dla porównania deksametazon vs triamcynolon – z uwzględnieniem RSS	58
Tabela 59. Walidacja zewnętrzna modelu: porównanie wyników badania MEAD dla ramienia sham z rezultatami badania WESDR	62
Tabela 60. Liczba pacjentów w zależności od zmian ostrości widzenia w kolejnych cyklach modelu: deksametazon	65
Tabela 61. Liczba pacjentów w zależności od zmian ostrości widzenia w kolejnych cyklach modelu: obserwacja	67
Tabela 62. Ryzyko zgonu w populacji ogólnej [GUS]	69
Tabela 63. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Medline</i> przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 07.10.2015 r.)	70
Tabela 64. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Cochrane</i> (wyszukiwanie zakończone 07.10.2015 r.)	71
Tabela 65. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Embase</i> (wyszukiwanie zakończone 07.10.2015 r.)	71
Tabela 66. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>CRD</i> (wyszukiwanie zakończone 07.10.2015 r.)	72
Tabela 67. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu	74
Tabela 68. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>Pubmed</i> (wyszukiwanie zakończone 23.10.2015 r.)	79
Tabela 69. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>Cochrane</i> (wyszukiwanie zakończone 23.10.2015 r.)	79
Tabela 70. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>CRD</i> (wyszukiwanie zakończone 23.10.2015 r.)	80
Tabela 71. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>CEA Registry</i> (wyszukiwanie zakończone 23.10.2015 r.)	80
Tabela 72. Analizy użyteczności włączone do przeglądu	82

5. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW

Nie można odnaleźć pozycji dla spisu ilustracji.

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne	73
Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy użyteczności	81