

ANALIZA EKONOMICZNA

AFLIBERCEPT (EYLEA®) W LECZENIU CUKRZYCOWEGO OBRZĘKU PLAMKI

Wersja 2.0



Analiza stanowi adaptację dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny analizy ekonomicznej *DME Cost-Effectiveness Model* opracowanej przez IMS Health na zlecenie firmy Bayer.

Dostosowanie modelu do warunków polskich zostało opracowane przez:

HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 12.07.2016

Projekt dostosowano do zapisów rozporządzenia o minimalnych wymaganiach, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego, zgodnie z uwagami zawartymi w piśmie nr OT.4351.41.2016.Aza_AgB_KLa.4. Dostosowanie nie obejmowało innych zmian analizy. Dostosowanie zakończono dnia 27.01.2017.

[Redacted text block]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Bayer Sp. z o.o.

Al. Jerozolimskie 158
02-326 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	8
1. WPROWADZENIE	11
1.1. Cel	11
1.2. Problem zdrowotny	12
1.3. Interwencja oceniana	13
1.4. Komparatory	17
1.4.1. Ranibizumab	19
1.4.2. Fotokoagulacja laserowa	23
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy	25
2. METODYKA	26
2.1. Technika analityczna	26
2.2. Struktura modelu	27
2.3. Populacja docelowa	29
2.4. Porównywane interwencje	29
2.5. Perspektywa analizy	30
2.6. Horyzont czasowy analizy	30
2.7. Efekty zdrowotne	31
2.8. Koszty	32
2.9. [REDAKOWANA]	
2.10. Dyskontowanie	33
2.11. Korekta połowy cyklu	34
2.12. Próg opłacalności	34
2.13. Analiza wrażliwości	34
2.13.1. Probabilistyczna analiza wrażliwości	34
2.13.2. Jednokierunkowa analiza wrażliwości	36
3. DANE ŹRÓDŁOWE	37
3.1. Charakterystyka populacji	37
3.2. Dawkowanie	39
3.3. Efektywność interwencji	42
3.3.1. Porównanie afiberceptu z laserem	42

3.3.2. Porównanie afliberceptu z ranibizumabem	43
3.4. Czas trwania leczenia w programie	47
3.5. Dyskontynuacja leczenia.....	48
3.6. Działania niepożądane.....	51
3.7. Naturalne pogorszenie ostrości wzroku.....	54
3.8. Śmiertelność	54
3.8.1. Śmiertelność naturalna	54
3.8.2. Śmiertelność związana ze ślepotą.....	56
3.9. Użyteczności stanów zdrowia	57
3.9.1. Użyteczności stanów zdrowia zależnych od ostrości wzroku.....	57
3.9.2. Spadek użyteczności związany z występowaniem działań niepożądanych	59
3.10. Koszty.....	61
3.10.1. Koszty interwencji	61
3.10.2. Koszty podania	65
3.10.3. Kwalifikacja do programu lekowego.....	66
3.10.4. Monitorowanie leczenia w programie lekowym	67
3.10.5. Koszt kwalifikacji do zabiegu fotokoagulacji laserowej oraz koszt badań monitorujących.....	69
3.10.6. Koszty leczenia działań niepożądanych.....	71
4. CHARAKTERYSTYKA MODELU.....	73
4.1. Założenia.....	73
4.2. Zasada działania	75
4.2.1. Rodzaj modelu ze względu na uwzględnioną liczbę oczu z DME	75
4.2.2. Fazy modelu związane z naliczaniem efektów zdrowotnych.....	76
4.2.3. Metoda cenzorowania danych	78
4.3. Opcje modelu	78
5. WYNIKI	81
.....	
.....	
.....	
.....	
.....	
.....	
.....	
6. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	94
6.1. Scenariusze analizy wrażliwości.....	94

7. WALIDACJA.....	103
7.1. Walidacja wewnętrzna	103
7.2. Walidacja konwergencji.....	103
7.3. Walidacja zewnętrzna	106
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	107
9. OGRANICZENIA.....	110
10. Dyskusja	113
11. Bibliografia	117
12. Spis tabel i rysunków	122
13. Zgodność z minimalnymi wymaganiami	126
14. ANEKS.....	129
14.1. Strategie wyszukiwania.....	129
14.1.1. Analizy ekonomiczne	129
14.1.2. Użyteczności.....	132
14.1.3. Walidacja zewnętrzna	139
14.2. Metoda wyznaczenia prawdopodobieństwa występowania zdarzeń.....	140
14.3. Metoda kalibracji ilorazu szans zmiany jakości widzenia o BCVA.....	141
14.4. Badanie ankietowe otrzymane od Zamawiającego	143
14.5. Parametry modelu.....	144
14.6. Odnalezione analizy ekonomiczne	151

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Działania niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AFL	Aflibercept
AK	Analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
BCVA	Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (<i>Best Corrected Visual Acuity</i>)
BSE	Lepiej widzące oko (<i>Better Seeing Eye</i>)
CBA	Analiza kosztów-korzyści (<i>Cost-Benefit Analysis</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
CER	Współczynnik kosztów-efektywności (<i>Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRT	Grubość centralnej siatkówki (<i>Central Retinal Thickness</i>)
CUA	Analiz kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Analysis</i>)
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Ratio</i>)
DME	Cukrzycowy obrzęk plamki (<i>Diabetic Macular Edema</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
FE	Oko towarzyszące (<i>Fellow Eye</i>)
FK	Fotokoagulacja laserowa
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)

ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OR	Iloraz szans (<i>Odds Ratio</i>)
PL	Program lekowy
PRN	Podawane w razie potrzeby (<i>Pro re nata</i>)
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RAN	Ranibizumab
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RSS	Umowa podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)
SE	Oko badane (<i>Study Eye</i>)
VA	Ostrość wzroku (<i>Visual Acuity</i>)
VEGF	Czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>)
WSE	Gorzej widzące oko (<i>Worse Seeing Eye</i>)

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności afliberceptu (Eylea®) stosowanego u pacjentów z rozlanym, klinicznie znaczącym obrzękiem plamki (DME) z zajęciem dołka w przebiegu cukrzycy (ORT – postać gąbczasta (rozłana), CME – postać torbielowata lub SRD – postać surowicza), z zaburzeniami widzenia (najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) 0,3-0,8 określona wg tablicy Snellena lub odpowiedni ekwiwalent ETDRS), u dorosłych z $HbA_{1c} \leq 8\%$.

■ Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (przy uwzględnieniu współpłacenia za leki) w dożywotnim horyzoncie czasowym. Głównym komparatorem afliberceptu uwzględnionym w analizie jest fotokoagulacja laserowa (FK). Dodatkowo, pomimo braku refundacji w warunkach polskich, w analizie uwzględniono porównanie afliberceptu z ranibizumabem (RAN) jako lekiem z tej samej grupy terapeutycznej, którego wskazania rejestracyjne obejmują DME.

Analiza polegała na dostosowaniu dostarczonego przez Zamawiającego modelu *DME Cost-Effectiveness Model* do warunków polskich. Skonstruowany na potrzeby analizy model Markowa uwzględnia dożywotni horyzont czasowy oraz miesięczną długość cyklu. Definicja stanów zdrowia uwzględnionych w modelu uzależniona jest od poziomu ostrości wzroku – dla jednego oka zdefiniowano 8 stanów zdrowia. W konsekwencji w modelu uwzględniono 64 stany zdrowia zależne od ostrości wzroku (8x8) oraz jeden stan pochłaniający – zgon pacjenta.

Adaptacja modelu polegała na wprowadzeniu danych wejściowych odpowiadających warunkom polskim. Zaktualizowano dane dotyczące efektywności względnej ranibizumabu, bezpieczeństwa terapii, charakterystyki populacji wejściowej, dawkowania interwencji uwzględnionych w analizie, śmiertelności i kosztów. Dodatkowo, zgodnie z rozporządzeniem o minimalnych wymaganiach, jakie powinny spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego, przeprowadzono aktualizację wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie wyników przeprowadzonego przeglądu systematycznego. Zmodyfikowano również prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami dla afliberceptu i ranibizumabu. Dane dotyczące efektywności i bezpieczeństwa interwencji uwzględnionych w analizie pochodzą z badań włączonych do przeprowadzonej analizy klinicznej odpowiadającej warunkom polskim. Poza powyższymi uzupełnieniami nie ingerowano w strukturę modelu, tj. kod programu oraz formuły zastosowane w obliczeniach.

Koszt afliberceptu uzyskano od Zamawiającego. Pozostałe dane kosztowe pochodzą z wykazu leków refundowanych oraz odpowiednich zarządzeń prezesa NFZ i rozporządzeń Ministra Zdrowia. Użyteczności stanów zdrowia uzależniono od poziomu ostrości wzroku.

■ Wyniki

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski końcowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości w większości przypadków potwierdzają wnioski płynące z analizy podstawowej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1. WPROWADZENIE

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności afliberceptu (Eylea®) stosowanego u pacjentów z rozlanym, klinicznie znamionym obrzękiem plamki (DME) z zajęciem dołka w przebiegu cukrzycy (ORT – postać gąbczasta (rozlana), CME – postać torbielowata lub SRD – postać surowicza), z zaburzeniami widzenia (najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) 0,3-0,8 określona wg tablicy Snellena lub odpowiedni ekwiwalent ETDRS), u dorosłych z $HbA_{1c} \leq 8\%$.

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

Populacja

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z rozlanym, klinicznie znamionym obrzękiem plamki (DME) z zajęciem dołka w przebiegu cukrzycy (ORT – postać gąbczasta (rozlana), CME – postać torbielowata lub SRD – postać surowicza), z zaburzeniami widzenia (najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) 0,3-0,8 określona wg tablicy Snellena lub odpowiedni ekwiwalent ETDRS), z $HbA_{1c} \leq 8\%$. Dodatkowo pacjenci powinni spełniać następujące kryteria:

- brak dominującej błony podsiatkówkowej,
- brak aktywnych włóknisto-naczyniowych trakcji, których obkurczanie się mogłoby wpłynąć na odwarstwienie siatkówki lub miało rokowniczo niekorzystny wpływ na leczenie w programie,
- brak odwarstwienia siatkówki w przebiegu retinopatii cukrzycowej,
- brak krwotoku do ciała szklanego wymagającego leczenia operacyjnego,
- brak neowaskularyzacji tęczówki,
- brak jaskry neowaskularnej,
- uregulowane ciśnienie wewnątrzgałkowe,
- brak zaćmy mającej wpływ na monitorowanie skuteczności leczenia w programie,
- brak istotnych i trwałych zaburzeń siatkówki w plamce nierokujących poprawy po leczeniu anty-VEGF:
 - rozległy zanik fotoreceptorów (w OCT zanik warstw zewnętrznych siatkówki),
 - DRIL w obszarze poddołkowym,
 - makulopatia niedokrwienna.

Interwencja

Aflibercept (AFL) w dawce 2 mg, podawany we wstrzyknięciu doszkliskowym raz na miesiąc przez pięć kolejnych miesięcy, a następnie jedno wstrzyknięcie co 2 miesiące, z możliwością wydłużenia odstępów między dawkami po 12 miesiącach.

Komparatory

- Fotokoagulacja laserowa (FK),
- Ranibizumab (RAN) w dawce 0,5 mg podawany według schematu PRN.

Punkty końcowe

- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- współczynniki kosztów-użyteczności (CUR),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

1.2. Problem zdrowotny

Cukrzycowy obrzęk plamki (diabetic macular edema, DME), który rozwija się w przebiegu retinopatii cukrzycowej (diabetic retinopathy, DR), to zgrubienie siatkówki lub obecność wysięków twardych na obszarze 1DD (disc diameter, średnica tarczy nerwu II) od centrum plamki żółtej, czyli tzw. dołka środkowego. DME powoduje pogorszenie widzenia centralnego, związanego z czytaniem i ostrym widzeniem, i stanowi najczęstszą przyczynę utraty ostrości wzroku związaną z retinopatią cukrzycową.

Pierwotnie DME klasyfikowano dodatkowo jako klinicznie znamienny obrzęk plamki (clinically significant macular edema, CSME), jeśli spełnione było jedno z poniższych kryteriów:

- obrzęk siatkówki w obrębie $\leq 500 \mu\text{m}$ od centrum dołka,
- wysięki twarde w odległości $< 500 \mu\text{m}$ od dołka z towarzyszącym zgrubieniem przyległej siatkówki, które może być poza granicą $500 \mu\text{m}$,
- obrzęk siatkówki zajmujący obszar przynajmniej 1 DD, jeśli któraś jego część znajduje się w odległości $< 1 \text{ DD}$ od centrum dołka.

CSME jest dodatkowo określane jako nie obejmujące lub obejmujące centrum plamki (ciDME) w zależności od tego, czy w przebiegu CSME dochodzi do zajęcia centrum plamki.

Obrzęk plamki może pojawić się w każdym stadium retinopatii, niezależnie od stadium jej zaawansowania. DME (w tym ciDME) wywiera wpływ na widzenie centralne od wczesnych stadiów

retinopatii, zwłaszcza u starszych pacjentów z cukrzycą typu 2, a jego rola w procesie utraty wzroku oraz występowanie w przebiegu i rozwoju chorób siatkówki, są coraz częściej podkreślane. DME prowadzi do zniekształcenia widzianego obrazu i może spowodować znaczny spadek ostrości wzroku, nawet przy braku ciężkiej retinopatii

DME zaczyna dawać objawy w momencie, kiedy obszar zgrubienia siatkówki rozprzestrzeni się na dołek siatkówki. Pacjenci mogą doświadczać metamorfopsji pod postacią zamazanego i falującego obszaru widzenia centralnego, jak również zaburzonego/wyblakłego widzenia barwnego. Chory może również doświadczać zmian we wrażliwości na kontrast, oraz ubytków pola widzenia (mroczki).

Samoistne ustąpienie DME jest bardzo rzadkie i zazwyczaj wtórne do poprawy w zakresie układowych czynników ryzyka DME, takiej jak kontrola glikemii, nadciśnienia czy hipercholesterolemii. Przyporządkowanie konkretnej ostrości wzroku do stopnia zaawansowania DME jest trudne ze względu na fakt, że pacjenci z chorobą w tym samym stadium zaawansowania, mogą wykazywać różne upośledzenie wzroku (lub nawet brak upośledzenia).

Nieleczone DME może prowadzić do ciężkiego pogorszenia ostrości wzroku lub ślepoty, a różne formy retinopatii cukrzycowej (w tym DME i ciDME) stanowią najczęstszą przyczynę ślepoty wśród dorosłych w wieku produkcyjnym, tj. między 20 a 74 rokiem życia. Ok. 50% pacjentów z nieleczonym DME doświadcza pogorszenia widzenia o więcej niż 2 linie w ciągu dwóch lat, a jego nieleczona klinicznie istotna forma (CSME) prowadzi u 29% oczu do znacznego pogorszenia widzenia w ciągu 3 lat.

Celem leczenia u pacjentów z DME, w tym ciDME, jest poprawa lub stabilizacja widzenia. Wybór odpowiedniej metody leczenia zależy od nasilenia i lokalizacji obrzęku, jak również obecności dodatkowych zaburzeń, np. trakcji szklistkowo-siatkówkowej czy błony nasiatkówkowej. Przed dopuszczeniem ranibizumabu do leczenia DME w 2011 roku, laserowa fotokoagulacja naczyń siatkówki (ogniskowa lub „grid”) stanowiła podstawową formę leczenia choroby, choć czynniki anty VEGF i leczenie steroidowe było już stosowane wcześniej na zasadzie off label.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego został przedstawiony w analizie klinicznej Szczegółowy opis problemu zdrowotnego został przedstawiony w analizie klinicznej [1].

1.3. Interwencja oceniana

Charakterystykę afliberceptu określono na podstawie charakterystyki produktu leczniczego [2].

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki oftalmologiczne, środki antyneowaskularyzacyjne, kod ATC: S01LA05.

Postać farmaceutyczna

Roztwór do wstrzykiwań.

Mechanizm działania

Aflibercept to rekombinowane białko fuzyjne złożone z fragmentów domen zewnątrzkomórkowych ludzkich receptorów VEGF 1 i 2, połączonych z fragmentem Fc ludzkiej IgG1. Aflibercept wiąże VEGF-A i PlGF (ang. *placental growth factor*) z większym powinowactwem niż naturalne receptory, przez co hamuje ich wiązanie i aktywację, zmniejszając nowotworzenie naczyń prowadzące do obrzęku.

Wskazania do stosowania

Aflibercept jest wskazany do stosowania u dorosłych w celu leczenia:

- zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki,
- neowaskularnej postaci AMD (wAMD, ang. *age related macular degeneration*),
- zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem plamki żółtej wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki (jej gałęzi BRVO (ang. *branch retinal vein occlusion*) lub żyły środkowej CRVO (ang. *central retinal vein occlusion*)),
- zaburzeń widzenia spowodowanych neowaskularyzacją podsiatkówkową wtórną do krótkowzroczności.

Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka afliberceptu w leczeniu DME wynosi 2 mg (co odpowiada 50 µl roztworu). Leczenie rozpoczyna się od jednego wstrzyknięcia do ciała szklistego na miesiąc w pięciu kolejnych dawkach, a następnie podaje się jedno wstrzyknięcie co dwa miesiące. Nie ma wymogu monitorowania pomiędzy wstrzyknięciami.

Po pierwszych 12 miesiącach leczenia odstęp pomiędzy dawkami można wydłużyć w zależności od parametrów anatomicznych i/lub wzrokowych. Harmonogram monitorowania powinien być określony przez lekarza prowadzącego. Jeśli z oceny parametrów wzrokowych i anatomicznych wynika, że pacjent nie odnosi korzyści z kontynuowania leczenia, aflibercept należy odstawić.

Zabiegi wstrzyknięcia do ciała szklistego muszą być wykonywane przez wykwalifikowanego lekarza, doświadczonego w podawaniu iniekcji do ciała szklistego. Należy zapewnić odpowiednie znieczulenie i jałowość. Bezpośrednio po wstrzyknięciu do ciała szklistego pacjenci powinni być monitorowani pod kątem wzrostu ciśnienia śródgałkowego.

Przeciwwskazania

Do przeciwwskazań należą: nadwrażliwość na substancję czynną aflibercept lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, czynne lub podejrzewanе zakażenie gałki ocznej lub jej okolicy, czynne, ciężkie zapalenie wnętrza gałki ocznej.

Działania niepożądane

Szczegółowe działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 1).

Tabela 1.
Częstość występowania działań niepożądanych afliberceptu

Częstość	Działania niepożądane
Bardzo często ($\geq 1/10$)	Zmniejszona ostrość widzenia, krwotok spojówkowy, ból oka
Często ($\geq 1/100$ do <1/10)	Przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki, odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki, zwyrodnienie siatkówki, krwotok do ciała szklanego, zaćma, zaćma korowa, zaćma jądrowa, zaćma podtorebkowa, nadżerka rogówki, otarcie rogówki, wzrost ciśnienia śródgałkowego, niewyraźne widzenie, męty w ciele szklanym, odłączenie ciała szklanego, ból w miejscu wstrzyknięcia, uczucie obecności ciała obcego w oku, zwiększone łzawienie, obrzęk powieki, krwawienie w miejscu wstrzyknięcia, punktowe zapalenie rogówki, przekrwienie spojówek, przekrwienie gałki ocznej
Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do <1/100)	Nadwrażliwość, zapalenie wnętrza gałki ocznej, odwarstwienie siatkówki, przedarcie siatkówki, zapalenie tęczówki, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, zmętnienia soczewki, ubytek nabłonka rogówki, podrażnienie w miejscu iniekcji, nieprzyjemne uczucie w oku, podrażnienie powieki, rozbłyśki w komorze przedniej, obrzęk rogówki
Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do <1/1000)	Ślepota, zaćma urazowa, zapalenie ciała szklanego, ropostek

a) schorzenia, o których wiadomo, że są związane z wAMD; obserwowane jedynie w badaniach dotyczących wAMD.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:

- reakcje związane z procedurą wstrzyknięcia do ciała szklanego – może wystąpić zapalenie wnętrza gałki ocznej, stan zapalny wewnątrz oka, przedarciowe odwarstwienie siatkówki, przedarcie siatkówki oraz jatrogenne zaćma urazowa; podczas podawania afliberceptu należy stosować odpowiednie techniki aseptyczne oraz monitorować pacjentów przez tydzień po wstrzyknięciu, co pozwoli wcześniej rozpocząć leczenie ewentualnego zakażenia;
- ze względu na obserwowany wzrost ciśnienia śródgałkowego w ciągu 60 minut od wstrzyknięcia do ciała szklanego należy stosować specjalne środki ostrożności u pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną jaskrą (nie należy wstrzykiwać afliberceptu, gdy ciśnienie śródgałkowe wynosi ≥ 30 mmHg), a we wszystkich przypadkach należy monitorować ciśnienie śródgałkowe oraz ukrwienie tarczy nerwu wzrokowego;
- ze względu na fakt, iż aflibercept jest produktem białkowym, może wywoływać odczyny immunologiczne – należy poinstruować pacjentów, by zgłaszali wszelkie objawy podmiotowe i przedmiotowe zapalenia śródgałkowego (ból, światłowstręt, zaczerwienienie), gdyż mogą być to objawy świadczące o nadwrażliwości;

- po wstrzyknięciu doszklistkowym inhibitorów VEGF zgłaszano ogólnoustrojowe działania niepożądane, np. krwotoki i zdarzenia zakrzepowo-zatorowe; istnieje ryzyko, że może mieć to związek z hamowaniem VEGF. U pacjentów, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpił udar mózgu, przemijający napad niedokrwienia mózgu lub zawał serca mięśniowego należy zachować ostrożność w okresie stosowania afliberceptu;
- jednoczesne leczenie obu oczu może spowodować zwiększone narażenie ogólnoustrojowe, co może zwiększyć ryzyko układowych działań niepożądanych;
- należy odstąpić od leczenia pacjentów z przedarciowym odwarstwieniem siatkówki lub otworami plamki w stadium 3 lub 4;
- w razie pęknięcia siatkówki należy wstrzymać się z podaniem dawki i nie wznawiać leczenia do całkowitego wygojenia pęknięcia;
- podawanie leku należy wstrzymać i nie wznawiać leczenia przed kolejną wyznaczoną wizytą w przypadku pogorszenia BCVA o ≥ 30 liter w porównaniu z ostatnią oceną ostrości wzroku lub wylewu podsiatkówkowego obejmującego centrum dołka siatkówki lub jeśli wielkość wylewu obejmuje $\geq 50\%$ całkowitej powierzchni zmiany;
- podawanie leku należy wstrzymać na 28 dni przed lub po wykonanych lub planowanych operacjach wewnątrzgałkowych;
- ograniczone doświadczenie w leczeniu pacjentów z DME w przebiegu T1DM oraz u chorych na cukrzycę z $HbA_{1c} > 12\%$ lub proliferacyjną retinopatią cukrzycową oraz brak doświadczeń u pacjentów z aktywnymi zakażeniami ogólnoustrojowymi, współistniejącymi chorobami oczu (odwarstwienie siatkówki, otwór w plamce) oraz z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym, powinny być brane uwagę przez lekarza.

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Eylea® został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Bayer Pharma AG 22 listopada 2012 r. Rejestrację w leczeniu DME aflibercept uzyskał 6 sierpnia 2014 r.

Status refundacyjny w Polsce

Aktualnie produkt leczniczy Eylea® nie jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu DME; jest natomiast finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego: „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (ICD-10 H35.3)”.

Firma Bayer ubiega się o finansowanie produktu Eylea® w leczeniu DME w ramach programu lekowego.

Wytwórca i preparaty dostępne w Polsce

Eylea® (Bayer Pharma AG).

1.4. Komparatory

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez aflibercept (Eylea®). Zgodnie z zaleceniem wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [3] oceniana interwencja powinna zostać porównana z interwencją (lub interwencjami) spełniającą następujące cechy:

- najczęściej stosowana,
- najtańsza,
- najskuteczniejsza,
- zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Ponadto wytyczne AOTMiT [3] wskazują, że komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim. Zgodnie z treścią Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. wykonując analizę kliniczną, należy przeprowadzić porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną.

Aktualnie, w przypadku chorych z DME obejmującym centrum plamki i zaburzeniami widzenia, wytyczne praktyki klinicznej zalecają przede wszystkim dośzklistkowe iniekcje preparatów anti-VEGF, tj.: afliberceptu, ranibizumabu i bewacyzumabu. Ponadto część wytycznych (PTO, RCO, AOA) wskazuje również, że w przypadku DME obejmującego centrum plamki można rozważyć wykonanie fotokoagulacji laserowej, szczególnie jeśli leki anti-VEGF są niedostępne lub występują przeciwwskazania do ich podania.

Obecnie jedyną formą terapii u pacjentów z DME finansowaną ze środków publicznych w Polsce jest fotokoagulacja laserowa oraz witrektomia. Witrektomię przeprowadza się u pacjentów, u których występuje trakcja szklistkowo-siatkówkowa lub błona nasiatkówkowa, a zatem u pacjentów, którzy nie stanowią populacji docelowej dla afliberceptu. Fotokoagulacja stanowić będzie zatem komparator podstawowy w ramach analiz HTA dla afliberceptu.

Obecnie w Polsce spośród leków zaliczanych do grupy anti-VEGF (oprócz preparatu aflibercept) wskazanie do leczenia pacjentów z DME ma produkt leczniczy Lucentis® (ranibizumab). Ranibizumab jest lekiem o udowodnionej skuteczności w populacji pacjentów z DME i jest rekomendowany przez wytyczne praktyki klinicznej. W związku z powyższym, w ramach analiz HTA, będzie on stanowił dodatkowy komparator (opcjonalny). Zgodnie z ChPL ranibizumab u pacjentów z DME jest stosowany w dawce 0,5 mg według schematu PRN lub T&E, w skojarzeniu lub bez fotokoagulacji laserowej. Fotokoagulacja laserowa jest stosowana jako opcja dodana do leczenia podstawowego, a badania kliniczne wykazały, że laser dodany do ranibizumabu nie zwiększa skuteczności, w związku z tym w ramach analiz zostanie uwzględniony wyłącznie schemat, w którym ranibizumab stosowano w monoterapii, a ewentualną fotokoagulację stosowano wyłącznie jako terapię ratunkową. Schemat T&E jest leczeniem bardziej intensywnym niż schemat PRN, a w randomizowanym badaniu klinicznym wykazano, że cechuje się on nie gorszą skutecznością niż PRN, ale nie wykazano przewagi T&E nad

PRN. Oznacza to, że bezpośredni dowód na wyższą skuteczność RAN względem FK posiada jedynie schemat PRN, natomiast wnioskowanie odnośnie do skuteczności schematu T&E ma charakter pośredni. Wobec powyższego w ramach analiz HTA aflibercept zostanie porównany z ranibizumabem stosowanym w schemacie PRN.

Do grupy preparatów anti-VEGF, oprócz afliberceptu i ranibizumabu, zaliczany jest także bewacyzumab (Avastin®). Produkt ten został zarejestrowany do leczenia nowotworów okrężnicy/odbytnicy, piersi, płuc, nerki, oraz nowotworów żeńskiego układu rozrodczego i nie posiada wskazań z zakresu okulistyki, w tym także DME. Oznacza to, że w leczeniu DME mógłby być stosowany jedynie *off-label*, a terapia odbywałaby się wyłącznie na odpowiedzialność lekarza i miałaby charakter eksperymentu medycznego. Jednocześnie z informacji prasowych opublikowanych w 2009 roku wynika, że URPL wydał ostrzeżenie dotyczące stosowania leku bewacyzumab, w którym jednoznacznie nie rekomenduje stosowania tego leku poza wskazaniem rejestracyjnym (w tym zwłaszcza leczeniu okulistycznym), odnotowano bowiem przypadki ciężkiego zapalenia gałki ocznej w leczeniu wysiękowej postaci AMD, ponadto pojawiły się także doniesienia o całkowitej utracie wzroku po zastosowaniu bewacyzumabu. W ramach wspomnianego komunikatu bezpieczeństwa producent leku – firma Roche, wskazuje, że praktyka dzielenia jednorazowych fiolek leku na mniejsze porcje do podania śródgałkowego może wiązać się z zanieczyszczeniem leku, co w konsekwencji może narazić pacjenta na dodatkowe ryzyko. Ponadto dostępne dowody naukowe (dwie niezależne analizy retrospektywne) wskazują na różnice w zakresie profilu bezpieczeństwa pomiędzy bewacyzumabem a ranibizumabem. Wyniki pierwszej analizy przeprowadzonej w USA, uwzględniającej ponad 140 tys. chorych wprawdzie nie wykazały istotnych różnic w zakresie profilu bezpieczeństwa bewacyzumabu i ranibizumanbu, tym niemniej wyniki tej samej analizy, lecz przeprowadzonej w warstwach, uwzględniającej blisko 41 tys. pacjentów wcześniej nieleczonych wskazały, że stosowanie bewacyzumabu w porównaniu do ranibizumabu wiąże się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka zgonu bez względu na przyczynę oraz wzrostem ryzyka udaru. Wyniki te zostały potwierdzone w ramach drugiej analizy, gdzie stosowanie bewacyzumabu w porównaniu do ranibizumabu wiązało się ze znamienne statystycznie wyższym ryzykiem zgonu, a populacja badana obejmowała blisko 80 tys. chorych. Jednocześnie należy zauważyć iż bewacyzumab pod względem strukturalnym i farmakokinetycznym różni się od cząsteczki ranibizumabu, różnice dotyczą także procesu produkcyjnego – ranibizumab jako produkt okulistyczny musi spełnić odpowiednie w tym zakresie wymagania, znacznie bardziej rygorystyczne, zwłaszcza w zakresie sterylności oraz obecności cząstek zawieszonych aniżeli preparaty przeznaczone do podania dożylnego, czyli takie jak bewacyzumab. Obecność większej ilości cząstek zawieszonych oraz ich większe rozmiary mogą być przyczyną wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego oraz stanów zapalnego oka.

Ponadto dotychczasowa praktyka refundacyjna w Polsce wskazuje, że terapia bewacyzumabem we wskazaniach okulistycznych nie ma charakteru rutynowego, a raczej jest traktowana jako leczenie ratunkowe. Aktualnie preparaty z grupy anti-VEGF finansowane są ze środków publicznych w AMD, przy czym w ramach programu lekowego dostępne są wyłącznie zarejestrowane preparaty tj. aflibercept oraz ranibizumab. Finansowanie bewacyzumabu ze środków publicznych zostało

natomiast ograniczone do chorych z AMD, którzy nie spełniają kryteriów kwalifikacji do leczenia w programie lekowym (świadczenie w ramach JGP B84 – procedura 99.293). Z uwagi na powyższe argumenty uznano, że bewacyzumab nie będzie stanowił komparatora dla afliberceptu w ramach analiz HTA.

Wytyczne zalecają też stosowanie kortykosteroidów (deksametazon, fluocynolon, triamcynolon) podawanych doszkliskowo u pacjentów z DME i pseudofakcją (pierwsza linia leczenia) lub w przypadku braku odpowiedzi na inne terapie (druga lub trzecia linia leczenia). Jednocześnie biorąc pod uwagę fakt, iż finansowanie ze środków publicznych kortykosteroidów w leczeniu DME jest mocno ograniczone nie będą one stanowić komparatora dla afliberceptu.

Podsumowanie wyboru komparatorów przedstawiono poniżej (Tabela 2).

Tabela 2.
Podsumowanie wyboru komparatora

Interwencja	Dostępność w Polsce	Finansowanie w DME	Komparator	Uzasadnienie
Fotokoagulacja laserowa	Tak	Tak	Tak	<ul style="list-style-type: none"> • jedyna finansowana ze środków publicznych opcja w populacji docelowej, • zalecany przez wytyczne u części pacjentów.
Ranibizumab (0,5 PRN)	Tak	Nie	Tak	<ul style="list-style-type: none"> • zalecany przez wytyczne, • terapia o udowodnionej skuteczności, • komparator dodatkowy (niefinansowany).
Bewacyzumab	Tak	Nie	Nie	<ul style="list-style-type: none"> • brak rejestracji w DME, • niefinansowany, • stanowisko URPL: nie zaleca stosowania produktu poza wskazaniem rejestracyjnym.
Steroidy doszkliskowe	Tak	Nie	Nie	<ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z pseudofakcją lub po niepowodzeniu anty-VEGF i lasera, • niefinansowane.
Witrektomia	Tak	Tak	Nie	<ul style="list-style-type: none"> • tylko u pacjentów z VMT, ERM, lub niepowodzeniem innych terapii.

1.4.1. Ranibizumab

Charakterystykę ranibizumabu określono na podstawie charakterystyki produktu leczniczego [8].

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki oftalmologiczne, środki antyneowaskularyzacyjne, kod ATC: S01LA04.

Postać farmaceutyczna

Roztwór do wstrzykiwań.

Mechanizm działania

Ranibizumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko VEGF typu A. Ranibizumab wiąże się z dużym powinowactwem z iforomami VEGF-A zapobiegając wiązaniu VEGF-A z receptorami VEGF 1 i 2. Wiązanie VEGF-A z receptorami prowadzi do proliferacji komórek śródbłonna i powstawania nowych naczyń, jak również przecieku naczyniowego.

Wskazania do stosowania

Ranibizumab jest wskazany do stosowania u dorosłych w celu leczenia:

- zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME),
- neowaskularnej postaci AMD (wAMD),
- zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem plamki żółtej wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki (jej gałęzi BRVO lub żyły środkowej CRVO),
- zaburzeń widzenia spowodowanych neowaskularyzacją podsiatkówkową (CNV) wtórną do patologicznej krótkowzroczności.

Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka ranibizumabu w leczeniu DME wynosi 0,5 mg (co odpowiada 0,05 ml roztworu) w pojedynczym wstrzyknięciu do ciała szklistego. Odstęp pomiędzy wstrzyknięciem dwóch dawek do tego samego oka powinien wynosić co najmniej 4 tyg. Leczenie rozpoczyna się od jednej iniekcji na miesiąc, do czasu uzyskania maksymalnej ostrości wzroku i/lub braku cech aktywności choroby (brak zmian w ostrości wzroku oraz innych objawów przedmiotowych choroby podczas kontynuowania leczenia). U pacjentów z DME początkowo mogą być potrzebne trzy lub więcej kolejne, comiesięczne iniekcje. Następnie odstępy w leczeniu i badaniach kontrolnych powinny być ustalane przez lekarza i być uzależnione od aktywności choroby i/lub parametrów anatomicznych, tzw. schemat PRN (*pro re nata*).

Jeśli z oceny parametrów wzrokowych i anatomicznych wynika, że kontynuacja leczenia nie przynosi poprawy, leczenia powinno być przerwane.

U pacjentów leczonych wg schematu T&E (*treat and extend*), po osiągnięciu maksymalnej ostrości wzroku i/lub braku cech aktywności choroby, odstępy pomiędzy dawkami można stopniowo wydłużać (o nie więcej niż jeden miesiąc), aż do wystąpienia cech aktywności choroby lub pogorszenia widzenia. Jeśli aktywność choroby powróci, należy skrócić odstępy między dawkami.

Ranibizumab można podawać jednocześnie z wykonywaniem FK. W tym przypadku podanie ranibizumabu należy wykonać co najmniej 30 minut po wykonaniu FK.

Zabiegi wstrzyknięcia do ciała szklanego muszą być wykonywane przez wykwalifikowanego lekarza, doświadczonego w podawaniu iniekcji do ciała szklanego. Należy zapewnić odpowiednie znieczulenie i jałowość.

Przeciwwskazania

Do przeciwwskazań należą: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, czynne lub podejrzewane zakażenie oka lub jego okolic, czynne ciężkie zapalenie wnętrza gałki ocznej.

Działania niepożądane

Szczegółowe działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 3).

Tabela 3.
Częstość występowania działań niepożądanych^a ranibizumabu

Częstość	Działania niepożądane
Bardzo często ($\geq 1/10$)	Zapalenie nosogardła, ból głowy, zapalenie ciała szklanego, odłączenia ciała szklanego, krwotok w obrębie siatkówki, zaburzenia widzenia, ból oka, męty w ciele szklanym, krwotok spojówkowy, podrażnienie oka, uczucie obecności ciała obcego w oku, nasilonie łzawienie, zapalenie powiek, suchość oka, przekrwienie oka, świąd oka, ból stawów, zwiększone ciśnienie śródgałkowe
Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Zakażenia układu moczowego ^b , niedokrwistość, nadwrażliwość, lęk, zwyrodnienie siatkówki, zaburzenia siatkówki, odwarstwienie siatkówki, przedarcie siatkówki, odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki, przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki, spadek ostrości wzroku, krwotok do ciała szklanego, zaburzenia ciała szklanego, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie tęczówki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, zaćma, zaćma podtorebkowa, zmętnienie torebki tylnej soczewki, punktowe zapalenie rogówki, otarcie nabłonka rogówki, odczyn zapalny w komorze przedniej, zamazane widzenie, krwotok w miejscu wstrzyknięcia, krwotok w obrębie oka, zapalenie spojówek, alergiczne zapalenie spojówek, wydzielina z oka, fotopsja, światłowstręt, uczucie dyskomfortu w oku, obrzęk powieki, ból powieki, przekrwienie spojówek, kaszel, nudności, reakcje alergiczne (wysypka, pokrzywka, świąd, rumień)
Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Ślepota, zapalenie wnętrza gałki ocznej, wysięk ropny w komorze przedniej oka, wylew krwi do przedniej komory oka, keratopatia, zrosty tęczówki, złogi w rogówce, obrzęk rogówki, fałdy rogówki, ból w miejscu wstrzyknięcia, podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, nieprawidłowe odczucia wewnątrz oka, podrażnienie powieki

a) Działania niepożądane zostały zdefiniowane jako działania niepożądane (u co najmniej 0,5 punktów procentowych pacjentów), które wystąpiły z wyższą częstością (o co najmniej 2 punkty procentowe) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Lucentis w dawce 0,5 mg, niż u pacjentów z grupy kontrolnej (wstrzyknięcie pozorowane lub terapia PDT z werteporfiną).

b) Obserwowane jedynie w badaniach dotyczących DME.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

- reakcje związane z procedurą wstrzyknięcia do ciała szklanego – może wystąpić zapalenie wnętrza gałki ocznej, przedarciowe odwarstwienie siatkówki, rozerwanie siatkówki oraz jatrogenne zaćma urazowa; podczas podawania ranibizumabu należy stosować odpowiednie techniki aseptyczne oraz monitorować pacjentów przez tydzień po wstrzyknięciu, co pozwoli wcześniej rozpocząć leczenie ewentualnego zakażenia;
- ze względu na obserwowany przemijający wzrost ciśnienia śródgałkowego w ciągu 60 minut od wstrzyknięcia do ciała szklanego należy monitorować ciśnienie śródgałkowe oraz ukrwienie tarczy nerwu wzrokowego;

- ze względu na potencjalne właściwości immunogenne nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka wystąpienia nadwrażliwości u pacjentów z DME; należy pouczyć pacjentów aby zgłaszali nasilenie stanu zapalnego wewnątrz oka;
- należy przerwać leczenie pacjentów z przedarciowym odwarstwieniem siatkówki lub otworami plamki w stadium 3 lub 4;
- podawanie leku należy wstrzymać i nie wznawiać leczenia przed kolejną wyznaczoną wizytą w przypadku wystąpienia: pogorszenia BCVA o ≥ 30 liter w porównaniu z ostatnią oceną ostrości wzroku, ciśnienia śródgałkowego ≥ 30 mmHg, rozerwania siatkówki, wylewu podsiatkówkowego obejmującego centrum dołka siatkówki lub jeśli wielkość wylewu obejmuje $\geq 50\%$ całkowitej powierzchni zmiany oraz w przypadku przeprowadzenia lub planowania operacji wewnątrzgałkowej w ciągu 28 dni przed lub po zabiegu;
- ograniczone doświadczenie w leczeniu pacjentów z DME w przebiegu T1DM oraz brak doświadczeń u pacjentów, u których zastosowano wcześniej iniekcje do ciała szklistego, u pacjentów z czynnymi zakażeniami ogólnoustrojowymi, cukrzycową retinopatią proliferacyjną, z współistniejącymi chorobami oczu (odwarstwienie siatkówki, otwór w plamce) oraz u pacjentów z cukrzycą i $HbA_{1c} > 12\%$ oraz z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym, powinny być brane uwagę przez lekarza;
- po iniekcji doszkliskowej inhibitorów VEGF opisywano ogólnoustrojowe działania niepożądane, w tym krwotoki poza okiem oraz tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe; dane dotyczące bezpieczeństwa w leczeniu pacjentów z DME, u których w wywiadzie odnotowano udar lub przemijające napady niedokrwienne są ograniczone, dlatego należy zachować ostrożność w leczeniu tych pacjentów.

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Lucentis® został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego Novartis Europharm Limited 22 stycznia 2007 r. (w leczeniu DME 6 stycznia 2011 r.). Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 24 stycznia 2012 r.

Status refundacyjny w Polsce

Aktualnie produkt leczniczy Lucentis® nie jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu DME; jest natomiast finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego: „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (ICD-10 H35.3)”.

Wytwórca i preparaty dostępne w Polsce

Lucentis® (Novartis Europharm Limited)

1.4.2. Fotokoagulacja laserowa

Mechanizm działania

Laseroterapia siatkówki, czyli fotokoagulacja laserowa (FK) wykonywana w klinicznie znamionym obrzęku plamki, pozwala na zachowanie aktualnej ostrości wzroku. Laseroterapia ogniskowa (*focal*) jest wykorzystywana do koagulacji pojedynczych mikrotętniaków, które są odpowiedzialne za obrzęk plamki. Przeprowadzenie FK typu *grid* ma na celu zmniejszenie zużycia tlenu w siatkówce, poprzez zniszczenie zewnętrznej warstwy fotoreceptorów. Inny postulowany mechanizm działania FK polega na zwiększeniu ciśnienia wewnątrzgałkowego, zmniejszenie produkcji VEGF i zwiększenie fagocytozy przez komórki warstwy barwnika siatkówki (RPE, ang. *retinal pigment epithelium*) oraz komórki glejowe. Komórki RPE na obwodzie ognisk koagulacji mogą modulować produkcję cytokin. FK związana jest z działaniem niszczącym tkanki i fotoreceptorów, a leczenie nie ma na celu poprawy widzenia, a jedynie zachowanie aktualnej ostrości wzroku. W przypadku nowych laserów, tzw. laserów mikropulsowych, możliwe jest uzyskanie poprawy ostrości wzroku.

Rodzaje i protokół FK

Ze względu na sposób przeprowadzenia procedury, można wyróżnić kilka rodzajów FK:

- panfotokoagulacja – polega na laserowaniu całego obszaru siatkówki (za wyjątkiem jej centralnej części) i jest stosowana w ciężkiej nieproliferacyjnej i proliferacyjnej retinopatii cukrzycowej;
- laseroterapia ogniskowa (*focal*) – celowana, bezpośrednia koagulacja miejsc przecieków, tj. mikrotętniaków, znajdujących się w centrum skupisk wysięków twardych;
- laseroterapia typu *grid* – luźna fotokoagulacja obszaru położonego w odległości 2 DD od centrum plamki z oszczędzeniem strefy wokół dołeczka (odstęp między ogniskami powinny wynosić co najmniej jedną średnicę przypalenia).

Możliwa jest również terapia z wykorzystaniem lasera mikropulsowego – w przeciwieństwie do klasycznych form laseroterapii wiązka lasera mikropulsowego nie ma ciągłego charakteru, ale jest podzielona na wiele mikroimpaktów (tj. wiele impulsów o bardzo krótkim czasie ekspozycji). Terapia laserem mikropulsowym pozwala na uzyskanie poprawy ostrości wzroku i czułości kontrastowej siatkówki, a sam laser mikropulsowy nie powoduje powstawania uszkodzeń siatkówki. Dzięki zastosowaniu przerw pomiędzy impulsami brak również efektu termicznego.

Oryginalny protokół przeprowadzenia zabiegu został zaproponowany w badaniu ETDRS. Według niego FK ogniskowa wykorzystywana jest do koagulacji mikrotętniaków i ogniskowych wysięków, znajdujących się w odległości co najmniej 500 µm od centrum plamki (koagulacja w odległości do 300 µm może zostać przeprowadzona w wypadku, gdy ostrość wzroku jest niższa niż 20/40 przy utrzymującej się obecności obrzęku i wysięków). Obszary rozlanego wysięku bez perfuzji, znajdujące się w promieniu 2 DD od centrum plamki są leczone za pomocą FK typu *grid*. Terapia ma na celu

wykonanie przypalenia o umiarkowanej intensywności i średnicy nie większej niż 200 μm – w tym celu wykorzystuje się ogniska o średnicy 50–200 μm , a pomiędzy przypaleniami pozostawia się odstęp o średnicy jednego przypalenia.

Późniejsza modyfikacja protokołu przewiduje wykorzystywanie ognisk o średnicy 50 μm (zarówno przy FK ogniskowej, jak i *grid*). Przy przeprowadzaniu FK typu *grid*, należy pozostawić odstęp o średnicy dwóch przypaleń oraz dążyć do zmniejszenia intensywności przypaleń i uzyskania mniej intensywnych, ledwo widocznych ognisk o barwie lekko szarej. Dopuszczalne jest stosowanie lasera o barwie zielonej lub żółtej.

Wskazania

Panfotokoagulacja jest efektywna w leczeniu zarówno nieproliferacyjnej, jak również proliferacyjnej formy retinopatii cukrzycowej. Leczenie ma na celu zahamowanie lub cofnięcie nowotworzenia naczyń w siatkówce (tj. neowaskularyzacji). FK ogniskowa lub *grid* wykonywana jest w przypadku, gdy występuje ogniskowa lub rozlana forma DME.

Zgodnie z wytycznymi ICO [9], ogniskowa FK zalecana jest w leczeniu mikrotętniaków, które prowadzą do wysięków i są obecne w przebiegu DME. Nie powinno się stosować FK, jeśli obserwowane zmiany znajdują się bliżej niż 300 μm od centrum plamki.

Przeciwwskazania

FK wykonywana jest jedynie w wypadku, gdy zmiany neowaskularyzacyjne są oddalone od centrum plamki, gdyż może prowadzić do powstawania rozległych blizn na siatkówce, co z kolei przyczynia się do trwałej utraty wzroku. Z tego powodu oraz ze względu na fakt istnienia innych, nowszych form leczenia, FK jest obecnie rzadko stosowana. Zgodnie z zaleceniami ICO laseroterapii nie należy stosować w okolicach dużych żył siatkówki, w przypadku obecności krwawień pomiędzy siatkówką a ciałem szklanym lub blizn naczyniówkowo siatkówkowych o ciemnym zabarwieniu lub w obrębie 1 DD (tj. 200–300 μm) od centrum plamki, co ma na celu uniknięcie ryzyka krwawienia lub powstawania dużych mroczków.

Komplikacje

Do komplikacji FK można zaliczyć neowaskularyzację w obrębie naczyniówki, pogorszenie ostrości wzroku, pola widzenia i poczucia kontrastu. Pacjenci powinni być świadomi, że FK prowadzi do powstawania w polu widzenia trwałych mroczków. W wyniku zastosowania lasera, może dojść do uszkodzenia wewnętrznej warstwy włókien nerwowych. Modyfikacja parametrów FK (np. zmniejszenie czasu koagulowania lub użycie żółtej wiązki lasera) może zmniejszyć uszkodzenia siatkówki. U niektórych pacjentów leczonych za pomocą FK może dojść do utraty ostrości wzroku z powodu powikłań cieplnych, takich jak włóknienie podsiatkówkowe lub powiększanie się blizny powstałej po zastosowaniu lasera.

Status refundacyjny w Polsce

FK wykorzystywana w leczeniu pacjentów z DME jest obecnie finansowana w Polsce ze środków publicznych w ramach leczenia szpitalnego (grupa B.84, „Małe zabiegi witreoretinalne”).

1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono na podstawie wyników analizy klinicznej Olewińska 2016 [1], w której dokonano systematycznego przeglądu randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

Wyniki analizy klinicznej wskazują, że stosowanie AFL w porównaniu z FK wiąże się ze zwiększeniem odsetka oczu uzyskujących poprawę o ≥ 10 oraz ≥ 15 liter na tablicy ETDRS oraz ze zmniejszeniem odsetka oczu z pogorszeniem BCVA o ≥ 15 liter na tablicy ETDRS. Stosowanie AFL w porównaniu z FK zwiększa jakość życia związaną z widzeniem do bliży wg kwestionariusza NEI VFQ. Podobnie średnia zmiana grubości centralnej siatkówki (CTR) w przypadku stosowania AFL jest większa w porównaniu do FK.

W porównaniu pośrednim AFL z RAN, w odniesieniu do średniej zmiany CRT oraz do zmiany BCVA wykazano istotnie statystyczną przewagę AFL nad RAN. W pozostałych punktach końcowych uwzględnionych w analizie klinicznej nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy afliberceptem i ranibizumabem.

Ze względu na wykazane istotne statystycznie różnice w punktach końcowych analizowanych w ramach analizy klinicznej, w celu zobrazowania wpływu tych różnic na wyniki końcowe, zdecydowano o wykonaniu analizy kosztów-użyteczności. Dodatkowym argumentem przemawiającym za przeprowadzeniem tego typu analizy jest brak możliwości bezpośredniego porównania afliberceptu z ranibizumabem.

2. METODYKA

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model matematyczny, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnym horyzoncie czasowym.

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0,1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

$$ICUR_{L\ vs\ K} = \frac{koszt_L - koszt_K}{QALY_L - QALY_K}$$

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje wyższą liczbę QALY oraz jest droższa względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje niższą liczbę QALY oraz jest tańsza względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość wyższą od progu opłacalności. Im wyższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym więcej oszczędności będzie generować utrata jednostki efektu zdrowotnego.

Ponadto interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

W analizie kosztów-użyteczności wyznaczona zostaje cena progowa, rozumiana jako cena zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR) będzie równy wysokości przyjętego proggu opłacalności.

Dodatkowo, ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych porównujących bezpośrednio afibercept z ranibizumabem, w analizie wyznaczono współczynniki kosztów-efektywności dla obu terapii:

$$CUR = \frac{\text{koszt}}{QALY}$$

Przez cenę progową opartą na współczynnikach CUR rozumie się cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik CUR technologii wnioskowanej nie jest wyższy od żadnego ze współczynników wyznaczonych dla technologii opcjonalnych.

2.2. Struktura modelu

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o model otrzymany od Podmiotu Odpowiedzialnego (*DME Cost-Effectiveness Model*). Model umożliwia przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności w populacji pacjentów z DME dla porównania afiberceptu z fotokoagulacją laserową oraz ranibizumabem.

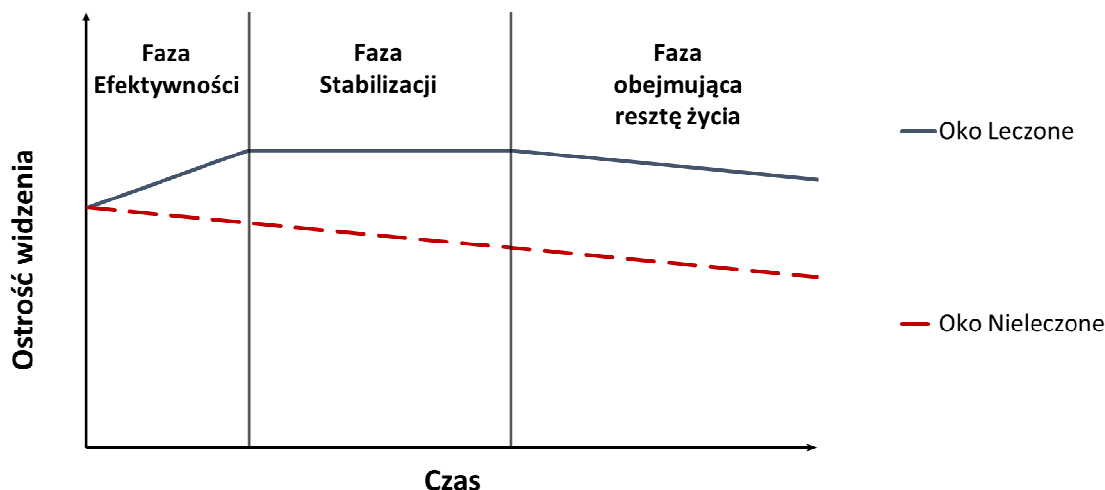
Adaptacja modelu polegała na wprowadzeniu danych wejściowych odpowiadających warunkom polskim. Zaktualizowano dane dotyczące efektywności względnej ranibizumabu, bezpieczeństwa terapii, charakterystyki populacji wejściowej, dawkowania interwencji uwzględnionych w analizie, śmiertelności i kosztów. Dodatkowo, zgodnie z rozporządzeniem o minimalnych wymaganiach, jakie powinny spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego [10], przeprowadzono aktualizację wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie wyników przeprowadzonego przeglądu systematycznego (rozdz. 14.1.2). Zmodyfikowano również prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami dla afiberceptu i ranibizumabu, aby uwzględnić kryteria wykluczenia z terapii zdefiniowane w projekcie programu lekowego dla ALF. Dane dotyczące efektywności i bezpieczeństwa interwencji uwzględnionych w analizie pochodzą z badań włączonych do przeprowadzonej analizy klinicznej odpowiadającej warunkom polskim. Poza powyższymi uzupełnieniami nie ingerowano w strukturę modelu, tj. kod programu oraz formuły zastosowane w obliczeniach.

Niniejsza analizę przeprowadzono w oparciu o matematyczny model Markowa oparty na oszacowanych prawdopodobieństwach poprawy/pogorszenia ostrości widzenia. Ze względu na naliczanie efektów zdrowotnych model podzielono na trzy fazy:

- fazę efektywności, w której może nastąpić poprawa ostrości widzenia w trakcie leczenia,
- fazę podtrzymującą, w której występuje stabilizacja osiągniętych efektów zdrowotnych,
- fazę obejmującą resztę życia, w której naliczany jest naturalny spadek ostrości widzenia.

Schemat modelu przedstawiono na poniższym diagramie (Rysunek 1).

Rysunek 1.
Schemat modelu



W modelu zarówno oko leczone, jak i nieleczone, może znajdować się w jednym z ośmiu stanów ostrości wzroku, zdefiniowanych przez liczbę przeczytanych liter w skali ETDRS. W modelu uwzględniono zmianę ostrości wzroku o co najmniej 10 liter w skali ETDRS (2 linie widzenia w skali Snellena), z racji powszechnego uznawania jej za istotną klinicznie. W niniejszej analizie przyjęto oznaczenie, w którym stan VA1 reprezentuje najlepszy możliwy stan zdrowia, utożsamiany z normalnym widzeniem. Stany VA7 i VA8 symbolizują najgorszą możliwą ostrość widzenia oka, odpowiadającą ślepotcie.

Zestawienie przyjętych w analizie stanów zdrowia w zależności od ostrości widzenia danego oka przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 4).

Tabela 4.
Stany zdrowia odpowiadające ostrości widzenia oka na podstawie skali ETDRS uwzględnione w analizie

Stan	Liczba przeczytanych liter
VA1	86–100
VA2	76–85
VA3	66–75
VA4	56–65
VA5	46–55
VA6	36–45
VA7	26–35 (ślepotą)
VA8	0–25 (ślepotą)

Model charakteryzuje się 65 stanami zdrowia - 64 stany związane są z ostrością wzroku dla każdej kombinacji leczonego oka z nieleczonym (8x8); uwzględniono również jeden absorbujący stan, oznaczający zgon. Długość cyklu w modelu wynosi 1 miesiąc.

W analizie podstawowej w przypadku użyteczności stanów zdrowia zastosowano podejście, w którym jakość życia zdefiniowano jako funkcję obu oczu. W analizie założono, że użyteczność stanu zdrowia pacjenta ze znacznym pogorszeniem ostrości wzroku w jednym oku z zachowaniem ostrości wzroku w drugim oku jest wyższa, niż użyteczność stanu zdrowia pacjenta z umiarkowanym pogorszeniem ostrości wzroku w obu oczach. Szczegółowe informacje na temat sposobu wyznaczania użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia przedstawiono w rozdziale 3.9.

Model wykorzystywany w niniejszej analizie umożliwi obliczenia przy następujących założeniach:

- uwzględnienie występowania DME tylko w jednym oku pacjenta (model jednooczny),
- możliwość wystąpienia DME również w drugim oku pacjenta (model dwuoczny).

W analizie podstawowej wykorzystano model dwuoczny jako lepiej oddający przebieg analizowanego problemu zdrowotnego, natomiast model jednooczny przetestowano w analizie wrażliwości w scenariuszu-J1.

Szczegółową charakterystykę modelu opisano w rozdziale 4.

2.3. Populacja docelowa

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z rozlanym, klinicznie znamionym obrzękiem plamki (DME) z zajęciem dołka w przebiegu cukrzycy (ORT – postać gąbczasta (rozłana), CME – postać torbielowata lub SRD – postać surowicza), z zaburzeniami widzenia (najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) 0,3-0,8 określona wg tablicy Snellena lub odpowiedni ekwiwalent ETDRS), z $HbA1c \leq 8\%$.

Definicja populacji docelowej jest zgodna z kryteriami włączenia pacjentów do terapii zaproponowanymi w projekcie programu lekowego [11].

2.4. Porównywane interwencje

Opłacalność afliberceptu (AFL) oceniono w porównaniu z:

- fotokoagulacją laserową (FK),
- ranibizumabem (RAN) w dawce 0,5 mg podawanym według schematu PRN.

W niniejszej analizie sposób dawkowania AFL oraz RAN podczas pierwszych 12 miesięcy leczenia przyjęto na podstawie charakterystyk produktu leczniczego (oraz dla AFL zgodne z zapisami projektu programu lekowego [11]). Liczbę iniekcji ranibizumabu w pierwszym roku leczenia ustalono na

podstawie danych z badań RESTORE/REVEAL [5, 6, 12–15], natomiast liczbę zabiegów laserowych przyjęto na podstawie danych z badań VIVID/VISTA [16–28].

W tabeli poniżej (Tabela 5) zestawiono schematy dawkowania porównywanych interwencji określone w poszczególnych charakterystykach produktów leczniczych.

Tabela 5.
Schematy dawkowania porównywanych interwencji – na podstawie charakterystyk produktów leczniczych

Lek	Zalecana dawka na iniekcję	Sposób dawkowania w 1. roku	Kontynuacja leczenia po 1. roku	Źródło
Aflibercept	2 mg	1 wstrzyknięcie raz na miesiąc w 5 kolejnych dawkach, następnie wstrzyknięcie co 2 miesiące	Odstęp pomiędzy dawkami ustalony przez lekarza, w zależności od parametrów anatomicznych i/lub wzrokowych	ChPL Eylea [2]
Ranibizumab	0,5 mg	3 lub więcej w kolejnych comiesięcznych iniekcjach, następnie wstrzyknięcie co 2 miesiące	Odstęp pomiędzy dawkami ustalony przez lekarza, w zależności od parametrów anatomicznych i/lub wzrokowych	ChPL Lucentis [8]

Ze względu na brak jednoznacznego określenia liczby iniekcji oraz zabiegów laserowych po pierwszych 12 miesiącach, powyższe informacje uzupełniono bazując na wynikach badania ankietowego przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii otrzymanego od Zamawiającego [29] (patrz rozdział 14.4).

Schematy dawkowania poszczególnych interwencji przyjęte w obliczeniach opisano szczegółowo w rozdziale 3.2.

2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia). Ze względu na zakładany sposób finansowania analizowanych interwencji oraz dla uwzględnionych w modelu kategorii kosztowych nie dochodzi do współpłacenia pacjentów za rozważane leki i procedury medyczne. W związku z powyższym w niniejszej analizie perspektywa płatnika publicznego tożsama jest perspektywie wspólnej płatnika i pacjenta przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Podejście to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych [3].

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym. Wyjściowy wiek kohorty ustalono na podstawie charakterystyki początkowej pacjentów z badań VIVID/VISTA [16–28], który wynosił ok. 63 lata - stąd w obliczeniach uwzględniono 37 lat dalszego życia pacjentów. Założony horyzont czasowy podzielony został na miesięczne cykle. Tak przyjęta długość cyklu pozwala na dokładne

uwzględnienie schematów dawkowania badanych interwencji. Dodatkowym argumentem przemawiającym za przyjęciem takiej długości cyklu jest charakter analizowanej jednostki chorobowej – DME może prowadzić do bardzo szybkiego pogorszenia ostrości wzroku. Przyjęte długości horyzontu czasowego i długości cyklu są spójne z charakterem analizowanej jednostki chorobowej i umożliwiają ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania porównywanych technologii. Powyższe podejście jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych [3].

Dodatkowo w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano następujące scenariusze, dotyczące długości horyzontu czasowego analizy przyjętego na poziomie:

- 5 lat (scenariusz H-1a) – tj. okresu, w którym analizowana w modelu kohorta pacjentów może otrzymywać leczenie,
- 2 lata (scenariusz H-1b) – tj. czasu trwania badań, na podstawie których wyznaczono efektywność AFL w porównaniu z FK – wartość testowana dla porównania AFL z FK,
- 1 rok (scenariusz H-1c) – tj. czasu trwania badań, na podstawie których wyznaczono efektywność AFL w porównaniu z RAN – wartość testowana dla porównania AFL z RAN.

2.7. Efekty zdrowotne

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji wyznaczono w oparciu o wyniki badań włączonych do analizy klinicznej Olewińska 2016 [1]. W niniejszej analizie dla porównania skuteczności afliberceptu ze skutecznością koagulacji laserowej uwzględniono obliczenia wykonane przez autorów dostosowanego modelu ekonomicznego, którzy dysponowali danymi surowymi z badań VIVID/VISTA [16–28]. W analizie uwzględniono następujące punkty końcowe:

- poprawę BCVA o co najmniej 10 liter,
- poprawę BCVA o co najmniej 15 liter,
- pogorszenie BCVA o co najmniej 10 liter,
- pogorszenie BCVA o co najmniej 10 liter,

Bezpieczeństwo interwencji uwzględnionych w analizie oszacowano na podstawie danych z analizy klinicznej Olewińska 2016 [1]. W ramach każdego porównania uwzględniono konserwatywnie działania niepożądane istotnie częściej występujące w przypadku stosowania afliberceptu w porównaniu do komparatora. Ze względu na brak istotnych statystycznie różnic w bezpieczeństwie afliberceptu w porównaniu z ranibizumabem, w przypadku tego porównania nie uwzględniono występowania działań niepożądanych.

Użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono w oparciu o wyniki przeglądu systematycznego baz informacji medycznych dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego.

Jako że stosowane interwencje nie wpływają bezpośrednio na śmiertelność pacjentów z populacji docelowej, do modelowania przeżycia uwzględniono dane dotyczące śmiertelności w populacji ogólnej

Polski prezentowane przez Główny Urząd Statystyczny. Najbardziej aktualne tablice trwania życia dotyczą roku 2014. Korzystając z danych prezentowanych w publikacji Christ 2008 [30] (uwzględnionej w oryginalnym modelu DME), w modelu uwzględniono również ryzyko względne zgonu związanego z najgorszą ostrością widzenia.

Tabela 6.
Podsumowanie źródeł danych o efektach zdrowotnych

Kategoria	Źródło danych
Efektywność	Obliczenia autorów modelu na podstawie danych z VIVID/VISTA [16–28] (AFL, FK) oraz analiza kliniczna Olewińska 2016 [1] (AFL, RAN) – rozdz. 3.3.
Śmiertelność	Tablice trwania życia publikowane przez Główny Urząd Statystyczny (rok 2014) [31], publikacja Christ 2008 [30] – rozdz. 3.8.
Użyteczności stanów zdrowia	Doniesienia naukowe odnalezione w ramach przeglądu systematycznego – rozdz. 3.9.
Występowanie działań niepożądanych	Analiza kliniczna Olewińska 2016 [1] – rozdz. 3.6.

2.8. Koszty

W analizie uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne. Ze względu na przyjętą perspektywę nie uwzględniono kosztów bezpośrednich niemedycznych oraz kosztów pośrednich. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [3] wszystkie wymienione kategorie kosztowe (koszty bezpośrednie medyczne i niemedyczne, koszty pośrednie) powinny zostać uwzględnione w przypadku perspektywy społecznej, perspektywa płatnika obejmuje bowiem jedynie koszty ponoszone przez płatnika publicznego na opiekę zdrowotną, a perspektywa pacjentów dotyczy kosztów leków ponoszonych w przypadku współpłacenia.

W analizie wyszczególniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty interwencji,
- koszty podania leków,
- koszty kwalifikacji do programu lekowego,
- koszty monitorowania leczenia w programie lekowym,
- koszt kwalifikacji do zabiegu fotokoagulacji oraz koszt badań kontrolnych,
- koszty leczenia działań niepożądanych.

Źródła danych kosztowych uwzględnionych w analizie zawarto w tabeli poniżej (Tabela 7).

Tabela 7.
Podsumowanie źródeł danych kosztowych

Kategoria		Źródło danych
Koszty interwencji		Informacje uzyskane od Podmiotu Odpowiedzialnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 roku [32] Program lekowy „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3)” [33] Zarządzenie Prezesa NFZ z dnia 1 czerwca 2016 roku [34] Zarządzenie nr 55/2016/DSOZ [35]
Koszty programowe	Koszty kwalifikacji do programu lekowego	Program lekowy „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3)” [33] Zarządzenie Prezesa NFZ z dnia 1 czerwca 2016 roku [34] Zarządzenie Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 [36]
	Koszty monitorowania	Program lekowy „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3)” [33] Zarządzenie Prezesa NFZ z dnia 1 czerwca 2016 roku [34] Zarządzenie Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 [36]
	Koszty podania leków	Program lekowy „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3)” [33]
Koszt kwalifikacji do zabiegu fotokoagulacji oraz koszt badań kontrolnych		Zarządzenie nr 79/2014/DSOZ [36]
Koszty leczenia działań niepożądanych		Zarządzenie nr 110/2015/BP [37]

2.10. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów. W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [3] oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [10].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano następujące warianty dotyczące stóp dyskontowych:

- 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

2.11. Korekta połowy cyklu

Długość cyklu w modelu (1 miesiąc) umożliwia dobre odwzorowanie schematu dawkowania afiberceptu i ranibizumabu, w których zakłada się dawkowanie leku w odstępach miesięcznych w początkowej fazie, a następnie co 2 miesiące. Biorąc pod uwagę fakt, że koszty związane ze stosowaniem interwencji stanowią często najistotniejszą część analizy z punktu widzenia kosztochłonności porównywanych terapii, nie uwzględniono korekty połowy cyklu zgodnie z założeniami oryginalnego modelu DME.

2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 130 002 zł [38]

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 500 000 zł.

2.13. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od różnych czynników i okoliczności, których nie sposób w obecnej chwili przewidzieć. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

2.13.1. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA) polega na przypisaniu parametrom modelu odpowiednich rozkładów prawdopodobieństwa, a następnie na przeprowadzeniu wielokrotnych symulacji dla zestawów parametrów każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej oraz prostą obrazującą próg opłacalności (130 002 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa:

- dla ilorazów szans poprawy/pogorszenia ostrości wzroku oraz ryzyka względnego zwiększonej śmiertelności dla pacjentów z ślepotą przyjęto rozkład log-normalny; przy obliczaniu przedziałów ufności dla tych parametrów w badaniach klinicznych korzysta się z transformacji logarytmicznej, wobec czego analogiczne założenie przyjmuje się do modelowania niepewności w analizach ekonomicznych, tj. że logarytm naturalny z wymienionych parametrów ma rozkład normalny;
- dla odsetków (dyskontynuacji leczenia, występowania działań niepożądanych, pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki w obu oczach w momencie kwalifikacji, pacjentów u których DME rozwija się we wcześniej zdrowym oku w ciągu roku), prawdopodobieństwa naturalnego pogorszenia ostrości wzroku dla nieleczzonego oka z cukrzycowym obrzękiem plamki oraz oka niedotkniętego DME przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla parametrów kosztowych (z wyłączeniem kosztów interwencji) przyjęto rozkład gamma (przyjmując odchylenie standardowe na poziomie 20% wartości średniej); zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty;
- dla parametrów odpowiadających za dawkowanie analizowanych interwencji, wyznaczających użyteczności stanów zdrowia oraz spadki użyteczności związane z działaniami niepożądanymi przyjęto rozkład normalny. [39]

Wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, odchylenie standardowe wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań. W przypadku odsetków odchylenie standardowe wyznaczono z oparciem o rozkład dwumianowy. W przypadku braku możliwości wyznaczenia wariancji w powyższy sposób, w analizie przyjmowano wartość odchylenia standardowego na poziomie 20% wartości średniej.

2.13.2. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- efektywności ranibizumabu,
- dawkowania,
- występowania DME wyłącznie w jednym oku (model jednooczny),
- odsetka osób dotkniętych DME w obojgu oczach w momencie kwalifikacji do programu lekowego,
- prawdopodobieństwa przerwania terapii,
- częstości występowania działań niepożądanych,
- spadków użyteczności związanych z występowaniem działań niepożądanych,
- kosztów.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 6.

3. DANE ŹRÓDŁOWE

3.1. Charakterystyka populacji

W oryginalnym modelu DME parametry opisujące charakterystykę początkową pacjentów uwzględniają:

- średni wiek pacjentów wraz z odsetkiem kobiet – parametry wpływające na śmiertelność populacji,
- bazową ostrość wzroku w postaci rozkładu pacjentów pomiędzy poszczególne stany zdrowia uwzględnione w modelu.

Charakterystyki początkowe populacji w zakresie średniego wieku i odsetka kobiet zaczerpnięto z badań klinicznych VIVID/VISTA [16–28] zgodnie z oryginalnym modelem DME. Dane określone zostały na podstawie całkowitej populacji pacjentów z badań VIVID/VISTA, niezależnie od stosowanej interwencji. Poniżej przedstawiono wartości zastosowane w obliczeniach analizy.

Tabela 8.
Charakterystyka początkowa populacji pacjentów na podstawie badań VIVID/VISTA

Parametr	Średnia
Wiek [lata]	63
Odsetek kobiet [%]	42,1

Początkowy rozkład ostrości widzenia oka leczonego oszacowano na podstawie danych z badań VIVID/VISTA. W badaniach tych uwzględniono pacjentów w stanach od VA1 do VA8, zaś kryteria kwalifikacji do programu lekowego dotyczącego leczenia cukrzycowego obrzęku plamki umożliwiają leczenie pacjentów afliberceptem, jeśli najlepsza skorygowana ostrość wzroku w leczonym oku wynosi od 0,3 do 0,8 wg tablicy Snellena. Po przeliczeniu na skalę ETDRS oznacza to liczbę przeczytanych liter pomiędzy 82 a 60, co odpowiada stanom zdrowia VA2–VA4. W związku z tym bazowy rozkład ostrości wzroku z badań VIVID/VISTA przeskalowano do stanów zdrowia VA2–VA4.

Należy zauważyć, że nie wszyscy pacjenci ze stanu VA2 (obejmującego ostrość wzroku wyrażoną w liczbie przeczytanych liter z przedziału 76–85) oraz ze stanu VA4 (obejmującego ostrość wzroku wyrażoną w liczbie przeczytanych liter z przedziału 56–65) będą mogli otrzymać leczenie afliberceptem. W związku z tym uzyskany początkowy rozkład pacjentów w stanach VA2–VA4 poddano dalszym obliczeniom, uwzględniając, że jedynie 7/10 pacjentów ze stanu VA2 (7/10 liter z przedziału) oraz 6/10 pacjentów ze stanu VA4 (6/10 liter z przedziału) będzie mogła otrzymać leczenie.

Rozkład ostrości widzenia drugiego oka modelowanej kohorty określono na podstawie danych z badań VIVID/VISTA dotyczących oka nieleczonego.

Poniżej przedstawiono dane źródłowe z badań VIVID/VISTA (Tabela 9) wraz z finalnymi wartościami uwzględnionymi w analizie (Tabela 10).

Tabela 9.
Rozkład początkowy ostrości widzenia w zależności od oka wśród pacjentów w badaniach klinicznych VIVID/VISTA

Oko	VA1	VA2	VA3	VA4	VA5	VA6	VA7	VA8	Total
Leczone	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Nieleczone	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 10.
Rozkład początkowy ostrości widzenia kohorty wejściowej uwzględniony w analizie

Oko	VA1	VA2	VA3	VA4	VA5	VA6	VA7	VA8	Total
Leczone	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Nieleczone	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Opisany powyżej początkowy rozkład oka leczonego dotyczy zarówno modelu dwuocznego, jak i jednoocznego. ■

■ Dodatkowo, w celu zbadania wpływu powyższego założenia na końcowe wyniki, w ramach analizy wrażliwości przyjęto raportowane w badaniach VIVID/VISTA odsetki pacjentów, u których DME rozwinęła się w oku wcześniej zdrowym w czasie pierwszego roku obserwacji.

Podsumowanie wartości odsetka pacjentów z DME w obu oczach w momencie rozpoczęcia leczenia przedstawiono poniżej.

Tabela 11.
Odsetek pacjentów z DME w obu oczach w momencie rozpoczęcia analizy

Scenariusz analizy	Odsetek	Źródło
Scenariusz podstawowy	■	■
Scenariusz B-1	64,7%	Badanie kliniczne VIVID
Scenariusz B-2	24,6%	Badanie kliniczne VISTA

Dodatkowo w modelu dwuocznym za autorami oryginalnego modelu przyjęto założenie, że co roku DME rozwija się u ■ wcześniej niedotkniętych chorobą oczu analizowanej kohorty. Wartości tej nie

testowano w analizie wrażliwości – założenia dotyczące drugiego oka testowane są w ramach modelu jednoocznego, gdzie odsetek ten wynosi 0%.

Tabela 12.
Odsetek pacjentów, u których DME rozwija się w kolejnych latach analizy

Scenariusz analizy	Odsetek	Źródło
Scenariusz podstawowy		

3.2. Dawkowanie

W niniejszej analizie przyjęto dawkowanie afliberceptu zgodne z charakterystyką produktu leczniczego [2] (oraz zgodne z zapisami projektu programu lekowego [11]). Zalecane dawkowanie afliberceptu wynosi 2 mg w postaci comiesięcznych iniekcji doszklistkowych w pięciu kolejnych dawkach, a następnie w odstępach dwumiesięcznych. Po pierwszych 12 miesiącach terapii o odstępach pomiędzy dawkami oraz liczbie dawek decyduje lekarz prowadzący.

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Przejrzano również opublikowane analizy ekonomiczne oceniające aflibercept w leczeniu DME. Wśród odnalezionych publikacji (patrz rozdział 14.6) tylko w analizie Regnier 2015 [46] prezentowano dane dotyczące dawkowania afliberceptu po pierwszym roku terapii. W publikacji Regnier 2015 [46] przyjęto, że pacjent w pierwszym roku otrzymuje 8,5 dawki (na podstawie badań VIVID/VISTA), w drugim - 5,1 dawki (na podstawie badania VISTA), w 3 roku przyjęto takie samo dawkowanie, jak w 2 roku, w 4 roku – 0 dawek (na podstawie założenia przyjętego przez autorów analizy Regnier 2015). Ze względu na fakt, że w analizie Regnier 2015 liczbę iniekcji AFL po pierwszym roku leczenia zaczerpnięto z randomizowanych badań klinicznych oraz oparto na założeniach autorów analizy, wartości te mogą odbiegać od rzeczywistej praktyki klinicznej.

Poniżej (Tabela 13) przedstawiono dane dotyczące dawkowania afliberceptu, ranibizumabu i terapii laserowej uwzględnione w analizie.

Tabela 13.
Średnia roczna liczba iniekcji / zabiegów laserowych przyjętych w analizie

Interwencja	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5	Źródło dla pierwszego roku	Źródło dla pozostałych lat
Analiza podstawowa							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Analiza wrażliwości (scenariusz I-1a)							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
Analiza wrażliwości (scenariusz I-1b)							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.3. Efektywność interwencji

W celu oceny efektywności AFL, FK oraz RAN w oryginalnym modelu DME wyestymowano macierze przejścia pomiędzy stanami uwzględnionymi w modelu. Prawdopodobieństwa przejścia oszacowano przy użyciu pakietu MSM, dostępnego w środowisku R. Dla każdego z ośmiu stanów zmodyfikowano prawdopodobieństwo pozostawania w danym stanie zdrowia uwzględniając dane dotyczące dyskontynuacji terapii oraz śmiertelności pacjentów (przy wykorzystaniu danych dotyczących śmiertelności ogólnej). Prawdopodobieństwo pozostania w danym stanie zdrowia wyznaczono jako różnicę pomiędzy prawdopodobieństwem całkowitym (100%) a prawdopodobieństwami przejścia do pozostałych stanów zdrowia, prawdopodobieństwem zgonu oraz przerwania terapii.

Macierze przejścia dla terapii AFL i dla FK w oryginalnym modelu zostały wyznaczone niezależnie od siebie przy uwzględnieniu danych surowych z badań VIVID/VISTA [16–28]. W dostosowaniu analizy nie zmieniano obliczeń w tym zakresie, za wyjątkiem dostosowania danych o śmiertelności i dyskontynuacji terapii do warunków polskich (patrz rozdz. 3.5 i 3.8.1).

W przypadku porównania AFL z RAN macierz przejścia dla RAN powstała na podstawie przekształcenia macierzy przejścia o odpowiednie wartości ilorazów szans (OR, ang. *odds ratio*). Wartości OR dla tego porównania w analizie polskiej przyjęto na podstawie wartości prezentowanych w analizie klinicznej Olewińska 2016 [1], w której dla ranibizumabu uwzględniono wyniki badań RESTORE/REVEAL [5, 6, 12–15].

3.3.1. Porównanie afliberceptu z laserem

Poniżej (Tabela 14, Tabela 15) przedstawiono macierze przejścia AFL w porównaniu z FK, wykorzystywane w scenariuszu podstawowym niniejszej analizie. Prezentowane przejścia pomiędzy stanami związanymi z ostrością wzroku uwzględniają modyfikację o prawdopodobieństwo dyskontynuacji terapii i prawdopodobieństwo zgonu.

Tabela 14.
Macierz przejścia FK (2 lata) – faza efektywności

		Do							
		VA1	VA2	VA3	VA4	VA5	VA6	VA7	VA8
Z	VA1	■	■	■	■	■	■	■	■
	VA2	■	■	■	■	■	■	■	■
	VA3	■	■	■	■	■	■	■	■
	VA4	■	■	■	■	■	■	■	■
	VA5	■	■	■	■	■	■	■	■
	VA6	■	■	■	■	■	■	■	■
	VA7	■	■	■	■	■	■	■	■
	VA8	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 15.
Macierz przejścia AFL w porównaniu z FK(2 lata) – faza efektywności

		Do							
		VA1	VA2	VA3	VA4	VA5	VA6	VA7	VA8
Z	VA1	■	■	■	■	■	■	■	■
	VA2	■	■	■	■	■	■	■	■
	VA3	■	■	■	■	■	■	■	■
	VA4	■	■	■	■	■	■	■	■
	VA5	■	■	■	■	■	■	■	■
	VA6	■	■	■	■	■	■	■	■
	VA7	■	■	■	■	■	■	■	■
	VA8	■	■	■	■	■	■	■	■

3.3.2. Porównanie afliberceptu z ranibizumabem

W oryginalnym modelu DME w celu oceny efektywności RAN, przy wyznaczaniu macierzy przejść uwzględniono liczbę uzyskanych/utraconych liter, jaką jest w stanie odczytać pacjent. Macierze przejścia pomiędzy stanami wyznaczono na podstawie logarytmów OR poprawy/pogorszenia wzroku. W oryginalnym modelu DME do oceny wartości OR skorzystano z wyników przeprowadzonej metaanalizy sieciowej, w której uwzględniono badania oceniające aflibercept, fotokoagulację laserową, ranibizumab, bewacyzumab i triamcynolon. W niniejszej analizie skorzystano z wyników przeprowadzonej analizy klinicznej [1], uwzględniającej porównanie afliberceptu z fotokoagulacją laserową i ranibizumabem.



[Redacted text block]

W badaniach RESTORE/REVEAL [5, 6, 12–15] nie przedstawiano danych odnośnie pogorszenia ostrości widzenia o co najmniej 10 liter. W związku z tym na potrzeby niniejszej analizy przyjęto brak różnic pomiędzy AFL i RAN w tym punkcie końcowym.

Szczegółowe uzasadnienie przyjętego podejścia wraz z przeprowadzonymi obliczeniami przedstawiono w aneksie (rozdz. 14.3).

W poniższej tabeli przedstawiono średnie logarytmy ilorazów szans poprawy/pogorszenia widzenia dla RAN względem AFL, wykorzystywane w niniejszej analizie (Tabela 16).

Tabela 16.
Średni logarytm ilorazu szans poprawy/pogorszenia ostrości widzenia dla RAN względem AFL

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

W związku z dostępnością danych, w przypadku porównania AFL z FK przyjęto, że długość fazy efektywności wynosi dwa lata. W przypadku RAN możliwe było przeprowadzenie porównania z AFL po 52 tygodniach terapii, w związku z tym w analizie założono, że czas trwania fazy efektywności dla tego porównania wynosi 1 rok. W konsekwencji macierz przejścia dla AFL w przypadku porównania z RAN różni się od macierzy przejścia dla AFL uwzględnionej dla porównania z FK. Poniżej przedstawiono macierz przejścia dla AFL stosowaną w przypadku porównania z RAN (oszacowaną na podstawie danych surowych z badań VIVID/VISTA przy uwzględnieniu okresu obserwacji wynoszącego 52 tygodnie).

Tabela 17.
Macierz przejścia AFL w porównaniu z RAN (1 rok) – faza efektywności

		Do							
		VA1	VA2	VA3	VA4	VA5	VA6	VA7	VA8
+Z	VA1	■	■	■	■	■	■	■	■
	VA2	■	■	■	■	■	■	■	■
	VA3	■	■	■	■	■	■	■	■
	VA4	■	■	■	■	■	■	■	■
	VA5	■	■	■	■	■	■	■	■
	VA6	■	■	■	■	■	■	■	■
	VA7	■	■	■	■	■	■	■	■
	VA8	■	■	■	■	■	■	■	■

Do macierzy przejścia dla afliberceptu zastosowano powyższe wartości OR w następujący sposób:

- w przypadku poprawy lub pogorszenia wzroku o jeden stan: ■, gdzie p oznacza prawdopodobieństwo przejścia z jednego stanu do drugiego,
- w przypadku poprawy lub pogorszenia wzroku o co najmniej dwa stany: ■ lub ■.

W celu uzyskania macierzy z prawdopodobieństwami przejścia pomiędzy stanami dla RAN, korzystając z wyznaczonych powyżej wartości posłużono się formułą:

$$\frac{e^P}{e^{1+P}}$$

gdzie P oznacza, wyznaczone w poprzednim kroku wartości.

Prawdopodobieństwo pozostania w tym samym stanie dla RAN oszacowano jako różnicę między wartością 100% a sumą pozostałych prawdopodobieństw macierzy (z uwzględnieniem odsetka przerywających leczenie i prawdopodobieństwa zgonu).

W dostosowaniu analizy nie zmieniano obliczeń w tym zakresie.

Poniżej (Tabela 18) przedstawiono macierz przejścia dla RAN wykorzystaną w niniejszej analizie. Przedstawiona macierz uwzględnia modyfikację prawdopodobieństw pozostania w danym stanie zdrowia o prawdopodobieństwo dyskontynuacji i prawdopodobieństwo zgonu.

3.4. Czas trwania leczenia w programie

Zgodnie z zapisami projektu programu lekowego leczenie w programie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o przerwaniu leczenia lub o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami przerwania terapii/kryteriami wyłączenia z programu.

Nie później niż 2 miesiące po ostatnim podaniu leku z serii 5 podawanych co miesiąc zastrzyków nasycających odbywa się ocena skuteczności odpowiedzi na terapię przez lekarza prowadzącego, potwierdzona kwalifikacją do dalszego leczenia lub przerwania terapii.

Kryteria oceny odpowiedzi na terapię obejmują:

- poprawę najlepszej skorygowanej ostrości wzroku o co najmniej jedną linię na tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS),
- zmniejszenie grubości siatkówki w dołku o $\geq 10\%$ w stosunku do wartości z badania kwalifikacyjnego (OCT).

Odpowiedź na terapię musi utrzymywać się przez co najmniej 2 miesiące od zaprzestania podawania serii nasycającej leku.

Po 11 zastrzykach Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Cukrzycowego Obrzęku Plamki oceni (z uwzględnieniem kryteriów oceny odpowiedzi na terapię) zasadność dalszego prowadzenia pacjenta w programie lekowym.

Kryteria przerwania terapii obejmują:

- czynne zakażenie oka lub jego okolic;
- zapalenie wnętrza gałki ocznej;
- okres ciąży lub karmienia piersią;
- przedarciowe odwarstwienie siatkówki;
- wystąpienie ogólnoustrojowej choroby uniemożliwiającej leczenie;
- stężenie HbA_{1c} > 8%;
- wystąpienie w trakcie leczenia wskazań do postępowania operacyjnego (witrektomii, jaskry lub operacji zaćmy):
 - dominująca błona przedsiatkówkowa,
 - obecność aktywnych włóknisto-naczyniowych trakcji, których obkurczenie się mogłoby wpłynąć na wystąpienie odwarstwienia siatkówki,
 - odwarstwienie siatkówki w przebiegu retinopatii cukrzycowej,
 - krwotok do ciała szklanego wymagający operacji,
 - neowaskularyzacja tęczówki,
 - jaskra neowaskularna,
 - zaćma mająca wpływ na monitorowanie skuteczności leczenia w programie.

W przypadku ustąpienia zmian opisanych w pkt 1–7 lekarz prowadzący może (nie później niż 6 miesięcy od przerwania wcześniejszego leczenia) włączyć pacjenta z powrotem do programu u (po ponownym spełnieniu kryteriów kwalifikacji do programu).

Pacjent, który nie został ponownie zakwalifikowany do programu w ciągu 6 miesięcy od przerwania wcześniejszego leczenia, zostaje wyłączony z programu.

Kryteria przerwania terapii zdefiniowane w projekcie programu lekowego odbiegają od kryteriów dyskontynuacji leczenia w badaniach VIVID/VISTA [16–28]. W protokole badań nie zdefiniowano ścisłych kryteriów przerwania terapii, natomiast z opublikowanych danych możliwe jest wyodrębnienie odsetka osób utraconych z badania oraz odsetka pacjentów, u których wdrożono leczenie ratunkowe. Zgodnie z protokołem badania, u pacjentów włączane było leczenie ratunkowe w przypadku wystąpienia poniższych zdarzeń po 24 tyg. obserwacji:

- utrata ostrości widzenia o co najmniej 10 liter zmierzona w dwóch kolejnych wizytach monitorujących,
- utrata ostrości widzenia o co najmniej 15 liter w stosunku do najlepszej ostrości widzenia zmierzonej w wcześniejszych wizytach, pod warunkiem, że BCVA w momencie spełnienia wymienionych warunków była nie lepsza niż w okresie włączenia do badania.

Wymienione wyżej kryteria mogą posłużyć do oszacowania odsetka pacjentów z progresją choroby. Należy podkreślić, że kryteria te są bardziej liberalne od kryteriów zdefiniowanych w projekcie programu lekowego. Oznacza to, że w badaniach VIVID/VISTA terapia trwała dłużej, niż będzie to miało miejsce w przypadku finansowania afliberceptu w ramach proponowanego programu lekowego. Struktura oryginalnego modelu DME nie umożliwia uwzględnienia kryteriów przerwania terapii zgodnych z proponowanymi w projekcie programu lekowego. Dodatkowo, uwzględnienie tak zdefiniowanych kryteriów przerwania terapii bez jednoczesnego odzwierciedlenia ich w danych dotyczących efektywności analizowanych interwencji powodowałoby przyjęcie niespójnych danych w zakresie efektywności i kosztów. W związku z tym w ramach niniejszej analizy dyskontynuację leczenia modelowano przy uwzględnieniu kryteriów przerwania terapii przyjętymi na podstawie kryteriów dotyczących włączania leczenia ratunkowego w badaniach VIVID/VISTA. Szczegółowy opis zastosowanych danych przedstawiono w kolejnym rozdziale.

3.5. Dyskontynuacja leczenia

W modelu zbudowanym na potrzeby niniejszej analizy uwzględniono fakt przerywania stosowanego leczenia w trakcie trwania terapii. Odpowiednie wartości prawdopodobieństwa dyskontynuacji leczenia wyznaczono niezależnie dla każdej z analizowanych terapii, przy wykorzystaniu danych raportowanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej Olewińska 2016 [1]. W przypadku pacjentów stosujących aflibercept i fotokoagulację laserową posłużono się danymi z badań klinicznych VIVID/VISTA [16–28], natomiast dla ranibizumabu dane zaczerpnięto z badań RESTORE/REVEAL [5, 6, 12–15].

Wartości prawdopodobieństwa dyskontynuacji leczenia wyznaczono przyjmując założenie, że liczba pacjentów, u których wystąpi przerwanie terapii, będzie równa liczbie osób utraconych z badania pomniejszonej o liczbę zgonów zareportowaną w trakcie obserwacji (zgon znajdował się w kryteriach utraty z badania, a w analizie naliczany jest niezależnie od dyskontynuacji leczenia).

Dane źródłowe, na podstawie których oszacowano odpowiednie wartości, przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 21, Tabela 22).

Tabela 21.
Łączna liczba zgonów oraz pacjentów utraconych w badaniach VIVID/VISTA w pierwszych 100 tyg. obserwacji

Interwencja	Liczba osób utraconych z badania / liczba osób	Liczba zgonów / liczba osób	Źródło
Aflibercept	25/289	10/287	AK Olewińska 2015 [1]
Fotokoagulacja laserowa	31/291	4/287	AK Olewińska 2015 [1]

Tabela 22.
Łączna liczba zgonów oraz pacjentów utraconych w badaniach RESTORE/REVEAL w pierwszych 52 tyg. obserwacji

Interwencja	Liczba osób utraconych z badania / liczba osób	Liczba zgonów / liczba osób	Źródło
Ranibizumab	24/249	3/248	AK Olewińska 2015 [1]

Miesięczne prawdopodobieństwo przerywania terapii fotokoagulacją laserową oszacowano na podstawie powyższych danych zgodnie z metodą opisaną szczegółowo w aneksie (rozdz. 14.2). Otrzymane wartości przedstawiono poniżej (Tabela 26).

W analizie nie przeprowadzono różnicowania prawdopodobieństwa przerywania terapii zgodnie z czasem obserwacji w badaniach (analogicznego, jak w przypadku szacowania efektywności interwencji, to jest uwzględnienia 100 tygodni obserwacji dla porównania AFL z FK oraz 52 tygodni dla porównania AFL z RAN) ze względu na fakt, iż miesięczne prawdopodobieństwo przerywania terapii AFL oszacowane na podstawie danych dotyczących 100 tygodni obserwacji nie odbiega od miesięcznego prawdopodobieństwa uzyskanego na podstawie danych z 52 tygodni obserwacji.

Dodatkowo, w przypadku afliberceptu do powodów dyskontynuacji leczenia włączono także przerwanie leczenia spowodowane progresją choroby. W analizie przyjęto, że odsetek osób stosujących aflibercept, u których wystąpiła progresja choroby powodująca przerwanie leczenia będzie taki sam, jak odsetek pacjentów otrzymujący leczenie ratunkowe wśród pacjentów stosujący AFL w schemacie 2q8 na podstawie badań VIVID/VISTA [16–28].

Analogiczne założenia dotyczące przerywania terapii przyjęto dla ranibizumabu. Prawdopodobnie w przypadku, gdyby finansowanie ze środków publicznych w DME objęło zarówno ranibizumab, jak i aflibercept, zasady finansowania oraz kryteria włączania/wykluczania z terapii oboma lekami będą zbieżne.

Tabele z danymi źródłowymi dotyczącymi leczenia ratunkowego przedstawiono poniżej (Tabela 23).

Tabela 23.

Liczba oczu otrzymujących terapię ratunkową wśród pacjentów stosujących AFL w schemacie 2q8 w badaniach VIVID/VISTA w pierwszych 100 tyg. obserwacji

Interwencja	VISTA	VIVID	Źródło
Aflibercept	13/152	15/135	Brown 2015 [17]

W przypadku afliberceptu liczbę osób, u których zastosowano leczenie ratunkowe po 100 tyg., dodano dodatkowo do liczby osób utraconych z badania i zgodnie z wzorami zamieszczonymi w aneksie (rozdz. 14.2) oszacowano miesięczne prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia.

Z powodu braku analogicznych informacji na temat odsetka oczu otrzymujących leczenie ratunkowe wśród pacjentów stosujących ranibizumab w analizie założono, że jest on równy odsetkowi przyjętemu dla afliberceptu. Na podstawie danych na temat terapii ratunkowej w pierwszych 100 tyg. stosowania AFL oszacowano liczbę przerywających terapię RAN z powodu progresji choroby w ciągu pierwszych 52 tyg., którą dodano do liczb osób utraconych z badań RESTORE/REVEAL. Ostatecznie, na podstawie tak oszacowanej liczby osób, u której nastąpiło przerwanie leczenia w ciągu 52 tyg., wyznaczono miesięczne prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia zgodnie z wzorami zamieszczonymi w aneksie (rozdz. 14.2).

Podsumowanie z wyznaczonymi odsetkami pacjentów przerywających leczenie oraz przyjęte w analizie podstawowej miesięczne prawdopodobieństwa dyskontynuacji leczenia w zależności od stosowanej interwencji przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 24, Tabela 25).

Tabela 24.

Odsetek pacjentów, u których następuje przerwanie leczenia w okresie obserwacji 100 tyg. w zależności od interwencji

Interwencja	Wartość	Błąd standardowy
Aflibercept	24,26%	2,52%
Fotokoagulacja laserowa	16,82%	2,19%
Ranibizumab ^a	13,63%	2,17%

a) po 52 tygodniach

Tabela 25.

Miesięczne prawdopodobieństwa dyskontynuacji leczenia w zależności od interwencji

Interwencja	Wartość
Aflibercept	1,11%
Fotokoagulacja laserowa	1,12%
Ranibizumab	0,73%

Dodatkowo, założenie dotyczące zwiększonego prawdopodobieństwa dyskontynuacji leczenia w przypadku afliberceptu i ranibizumabu na podstawie danych dotyczących leczenia ratunkowego

przetestowano w jednokierunkowej analizie wrażliwości w scenariuszu uwzględniającym jedynie liczbę pacjentów utraconych z badania (scenariusz P-1). Zestawienie wartości miesięcznego prawdopodobieństwa przerwania terapii przyjętych w analizie wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 26).

Tabela 26.
Miesięczne prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia w zależności od stosowanej interwencji w scenariuszu P-1

Interwencja	Wartość
Aflibercept	0,63%
Fotokoagulacja laserowa	0,73%
Ranibizumab	0,68%

3.6. Działania niepożądane

W niniejszej analizie uwzględniono działania niepożądane z analizy klinicznej Olewińska 2016, których częstość występowania była istotnie statystycznie różna dla porównywanych interwencji, przy czym konserwatywnie wzięto pod uwagę jedynie działania niepożądane istotnie częściej występujące w ramieniu afliberceptu.

W porównaniu pośrednim AFL z RAN nie wykazano istotnych statystycznie różnic w bezpieczeństwie terapii, a zatem w przypadku tego porównania w analizie nie uwzględniono występowania działań niepożądanych. Poniżej przedstawiono dane dotyczące częstości występowania działań niepożądanych raportowanych w analizie klinicznej dla porównania AFL z FK.

Tabela 27.
Ryzyko wystąpienia ocznych AE u $\geq 3\%$ pacjentów w badaniach VIVID/VISTA dla porównania AFL vs FK

Punkt końcowy	OB [tyg.]	AFL	FK	RR [95% CI]
		n/N (%)	n/N (%)	
Krwotok spojówkowy	52	73/287 (25)	50/287 (17)	1,46 [1,06; 2,01]
	100	81/287 (28)	60/287 (21)	1,35 [1,01; 1,81]
Punktowe zapalenie rogówki	100	14/287 (5)	5/287 (2)	2,80 [1,02; 7,67]
Krwotok w obrębie siatkówki	100	16/287 (6)	32/287 (11)	0,50 [0,28; 0,89]
Neowaskularyzacja siatkówki	52	2/287 (1)	13/287 (5)	0,15 [0,04; 0,68]
	100	3/287 (1)	18/287 (6)	0,17 [0,05; 0,56]
Nieprawidłowy wynik testu ostrości widzenia	52	9/287 (3)	23/287 (8)	0,39 [0,18; 0,83]
	100	16/287 (6)	30/287 (10)	0,53 [0,30; 0,96]
Krwotok do ciała szklistego	100	7/287 (2)	20/287 (7)	0,35 [0,15; 0,81]
Retinopatia cukrzycowa	100	3/287 (1)	13/287 (5)	0,23 [0,07; 0,80]

W związku z przyjętym założeniem w analizie w przypadku porównania AFL z FK uwzględniono występowanie następujących działań niepożądanych:

- krwotok spojówkowy,
- punktowe zapalenie rogówki.

W niniejszej analizie przyjęto założenie, że każde z analizowanych działań niepożądanych może mieć miejsce niezależnie w jednym, jak i drugim oku pacjenta. Część kohorty, u jakiej wystąpi działanie niepożądane, modelowano na podstawie odsetków oczu poddawanych leczeniu oraz częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych. Dodatkowo w celu ograniczenia prawdopodobieństwa przeszacowania liczby pacjentów, u których wystąpią działania niepożądane, w niniejszej analizie przyjęto, że będą one naliczane wyłącznie w cyklach podczas trwania fazy efektywności i fazy podtrzymującej, to jest maksymalnie do 5. roku analizy. W przypadku wystąpienia danego działania niepożądanego w modelu przypisane zostają związane z nimi koszty (rozdz. 3.10) oraz spadek użyteczności (rozdz. 3.9.2).

Prawdopodobieństwo występowania poszczególnych działań niepożądanych oszacowano na danych z analizy klinicznej Olewińska 2016 [1]. W scenariuszu podstawowym analizy posłużono się danymi z możliwie najdłuższego okresu, w którym raportowano niezbędne informacje zarówno w badaniu VIVID, jak i VISTA, to jest w czasie pierwszych 100 tyg. obserwacji. Odpowiednie wartości prawdopodobieństwa przyjęte w analizie wyznaczono przy użyciu wzorów opisanych szczegółowo w aneksie (rozdz. 14.2).

Zestawienie danych źródłowych wykorzystanych do oszacowania miesięcznego prawdopodobieństwa wystąpienia działań niepożądanych scenariuszu podstawowym niniejszej analizy przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 28).

Tabela 28.
Ryzyko występowania działań niepożądanych na podstawie danych z badań VIVID/VISTA po 100 tyg. terapii

Działanie niepożądane	Liczba pacjentów, u których wystąpiło działanie niepożądane (%)	Liczba pacjentów w badaniu	Błąd standardowy	Źródło
Aflibercept				
Krwotok spojówkowy	81 (28,22%)	287	2,66%	AK Olewińska 2016 [1]
Punktowe zapalenie rogówki	14 (4,88%)	287	1,27%	
Fotokoagulacja laserowa				
Krwotok spojówkowy	60 (20,91%)	287	2,40%	AK Olewińska 2016 [1]
Punktowe zapalenie rogówki	5 (1,74%)	287	0,77%	

Zestawienie wartości miesięcznych wartości prawdopodobieństwa występowania działań niepożądanych zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 29).

Tabela 29.
Miesięczne prawdopodobieństwa występowania działań niepożądanych – analiza podstawowa

Działanie niepożądane	Aflibercept	Fotokoagulacja laserowa
Krwotok spojówkowy	1,32%	0,93%
Punktowe zapalenie rogówki	0,20%	0,07%

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusze (scenariusz D-1a oraz scenariusz D-1b), w których częstość występowania działań niepożądanych wśród pacjentów stosujących aflibercept lub fotokoagulację laserową oszacowano w analogiczny sposób na podstawie danych z badań VIVID/VISTA po 52 tyg. obserwacji oraz wyłącznie na podstawie informacji z badania VIVID po 148 tyg. obserwacji. Zestawienia danych źródłowych i wartości miesięcznego prawdopodobieństwa występowania działań niepożądanych zastosowanych w analizie wrażliwości przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 30, Tabela 31).

Tabela 30.
Ryzyko występowania działań niepożądanych na podstawie danych z badania VIVID/VISTA po 52 i 148 tyg. terapii

Działanie niepożądane	Czas obserwacji	Liczba pacjentów, u których wystąpiło działanie niepożądane (%)	Liczba pacjentów w badaniu	Źródło
Aflibercept				
Krwotok spojówkowy	52 tyg.	73 (25,44%)	287	AK Olewińska 2016 [1]
Punktowe zapalenie rogówki		8 (2,79%)	287	
Krwotok spojówkowy	148 tyg.	39 (28,89%)	135	
Punktowe zapalenie rogówki		11 (8,15%)	135	
Fotokoagulacja laserowa				
Krwotok spojówkowy	52 tyg.	50 (17,42%)	287	AK Olewińska 2016 [1]
Punktowe zapalenie rogówki		3 (1,05%)	287	
Krwotok spojówkowy	148 tyg.	17 (12,78%)	133	
Punktowe zapalenie rogówki		8 (6,02%)	133	

Tabela 31.
Miesięczne prawdopodobieństwa występowania działań niepożądanych – analiza wrażliwości

Scenariusz	Działanie niepożądane	Aflibercept	Fotokoagulacja laserowa
Scenariusz D-1a	Krwotok spojówkowy	2,23%	1,46%
	Punktowe zapalenie rogówki	0,22%	0,08%
Scenariusz D-1b	Krwotok spojówkowy	0,92%	0,37%
	Punktowe zapalenie rogówki	0,23%	0,17%

3.7. Naturalne pogorszenie ostrości wzroku

W analizie uwzględniono naturalne pogorszenie ostrości wzroku. Prawdopodobieństwo naturalnego pogorszenia ostrości wzroku przypisano, za autorami oryginalnego modelu DME, do nielezonego oka z DME oraz do oka bez DME. Wartości prawdopodobieństwa naturalnego spadku ostrości widzenia odpowiadające pogorszeniu zdrowia o 1 stan określono na podstawie danych zawartych w oryginalnym modelu DME. Poniżej przedstawiono wartości uwzględnione w analizie.

Tabela 32.
Prawdopodobieństwo naturalnego spadku ostrości widzenia

Parametr	Wartość
Prawdopodobieństwo miesięczne	■

3.8. Śmiertelność

3.8.1. Śmiertelność naturalna

W analizie do modelowania śmiertelności uwzględniono dane dotyczące populacji ogólnej Polski.

W celu określenia miesięcznego prawdopodobieństwa zgonu pacjentów od chwili osiągnięcia 18. roku życia w analizie wykorzystano dane na temat śmiertelności naturalnej w populacji Polski, zaczerpnięte z tablic trwania życia Głównego Urzędu Statystycznego z roku 2014 [31]. Dane GUS przedstawiające roczne prawdopodobieństwo zgonu obu płci, przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 33, Tabela 34).

Tabela 33.
Śmiertelność naturalna mężczyzn w wieku od 18 lat wzwyż

Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu
18	0,07%	35	0,15%	52	0,75%	69	2,92%	86	11,20%
19	0,09%	36	0,16%	53	0,83%	70	3,12%	87	12,13%
20	0,10%	37	0,18%	54	0,91%	71	3,33%	88	13,11%
21	0,10%	38	0,19%	55	1,00%	72	3,58%	89	14,16%
22	0,10%	39	0,21%	56	1,09%	73	3,84%	90	15,29%
23	0,10%	40	0,23%	57	1,20%	74	4,14%	91	16,48%
24	0,10%	41	0,26%	58	1,30%	75	4,48%	92	17,75%
25	0,10%	42	0,28%	59	1,42%	76	4,85%	93	19,11%
26	0,10%	43	0,31%	60	1,54%	77	5,26%	94	20,54%
27	0,10%	44	0,34%	61	1,66%	78	5,72%	95	22,04%
28	0,11%	45	0,38%	62	1,80%	79	6,23%	96	23,62%

Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu
29	0,11%	46	0,41%	63	1,94%	80	6,79%	97	25,27%
30	0,12%	47	0,46%	64	2,08%	81	7,39%	98	26,99%
31	0,13%	48	0,50%	65	2,23%	82	8,05%	99	28,79%
32	0,13%	49	0,55%	66	2,39%	83	8,76%	100	30,66%
33	0,14%	50	0,61%	67	2,56%	84	9,52%		
34	0,07%	51	0,68%	68	2,73%	85	10,33%		

Tabela 34.
Śmiertelność naturalna kobiet w wieku od 18 lat wzwyż

Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu
18	0,03%	35	0,04%	52	0,30%	69	1,31%	86	8,18%
19	0,03%	36	0,05%	53	0,33%	70	1,41%	87	9,11%
20	0,03%	37	0,06%	54	0,36%	71	1,53%	88	10,13%
21	0,03%	38	0,06%	55	0,40%	72	1,66%	89	11,22%
22	0,03%	39	0,07%	56	0,44%	73	1,81%	90	12,39%
23	0,02%	40	0,08%	57	0,48%	74	1,99%	91	13,65%
24	0,03%	41	0,09%	58	0,53%	75	2,20%	92	15,01%
25	0,03%	42	0,10%	59	0,58%	76	2,46%	93	16,46%
26	0,03%	43	0,11%	60	0,63%	77	2,76%	94	18,00%
27	0,03%	44	0,12%	61	0,69%	78	3,12%	95	19,64%
28	0,03%	45	0,13%	62	0,75%	79	3,53%	96	21,37%
29	0,03%	46	0,15%	63	0,82%	80	4,00%	97	23,19%
30	0,03%	47	0,17%	64	0,89%	81	4,53%	98	25,10%
31	0,03%	48	0,19%	65	0,97%	82	5,13%	99	27,09%
32	0,04%	49	0,21%	66	1,05%	83	5,79%	100	29,17%
33	0,04%	50	0,24%	67	1,13%	84	6,52%		
34	0,03%	51	0,27%	68	1,22%	85	7,31%		

Korzystając z danych rozkładu płci w populacji docelowej (patrz rozdz. 3.1) oraz danych GUS wyznaczono średnie cykliczne prawdopodobieństwo zgonu (wykorzystując formuły podane w rozdziale 14.2). Śmiertelność naliczano osobno dla fazy efektywności i dla fazy podtrzymującej (wyznaczając w pierwszej kolejności średnioroczne prawdopodobieństwo zgonu na podstawie długości fazy i następnie, na tej podstawie, prawdopodobieństwo cykliczne). W fazie obejmującej resztę życia pacjenta prawdopodobieństwa cykliczne wyznaczano na podstawie rocznego prawdopodobieństwa zgonu przy uwzględnieniu wieku pacjenta.

3.8.2. Śmiertelność związana ze ślepotą

W analizie śmiertelność związaną ze ślepotą przyjęto na poziomie przyjmowanym w oryginalnym modelu DME.

Pacjenci, których stan zdrowia tożsamy jest ze ślepotą, narażeni są na wyższe ryzyko zgonu względem populacji ogólnej. W publikacji Christ 2008 [30] oceniano bezpośredni wpływ stopnia uszkodzenia wzroku na zdrowie, niepełnosprawność, śmiertelność oraz pośredni wpływ stopnia uszkodzenia wzroku na śmiertelność poprzez takie czynniki, jak stan zdrowia i niepełnosprawność. W badaniu opisanym w publikacji wzięło udział 135 581 dorosłych z populacji ogólnej Stanów Zjednoczonych. Ankietowani proszeni byli o wskazanie, w jakim stopniu mają uszkodzony wzrok, przy czym wyróżniono trzy stopnie uszkodzenia wzroku:

- ciężki, w przypadku ślepoty w obu oczach,
- częściowy, w przypadku uszkodzenia wzroku w obu oczach, w tym uszkodzenia wzroku w jednym oku oraz ślepoty w drugim lub uszkodzenia wzroku lub ślepoty tylko w jednym oku,
- brak uszkodzenia wzroku w obu oczach.

Niepełnosprawność szacowana była na podstawie dwóch czynników: liczby dni spędzonych w łóżku oraz dni z obniżoną aktywnością w ciągu ostatnich dwóch tygodni. Subiektywnie raportowany stan zdrowia oceniano na podstawie pięciopunktowej skali (doskonały, bardzo dobry, dobry, umiarkowany oraz ubogi).

Dane prezentowane w badaniu Christ 2008 [30] wskazują, że pośredni wpływ częściowego oraz ciężkiego uszkodzenia wzroku na prawdopodobieństwo zgonu poprzez subiektywną ocenę stanu zdrowia zwiększa współczynnik hazardu względnego odpowiednio do 1,07 oraz do 1,17.

W świetle wyników powyższego badania w analizie uwzględniono zwiększenie śmiertelności związane ze ślepotą (stany zdrowia VA7–VA8). Niezależnie od ostrości widzenia w lepiej widzącym oku, w przypadku wystąpienia ślepoty w gorzej widzącym oku naliczone jest zwiększone prawdopodobieństwo zgonu. W analizie przyjęto niższą wartość hazardu względnego do modelowania zwiększonej śmiertelności związanej ze ślepotą. Podejście to jest konserwatywne ze względu na niższe prawdopodobieństwo występowania ślepoty w przypadku stosowania afliberceptu w porównaniu do komparatorów. Poniżej przedstawiono dane zastosowane w obliczeniach analizy.

Tabela 35.
Hazard względny dla śmiertelności związanej ze ślepotą

Parametr	Wartość
Hazard względny dla śmiertelności w przypadku wystąpienia ślepoty	1,07

3.9. Użyteczności stanów zdrowia

W oryginalnym modelu DME użyteczność stanu zdrowia pacjenta uzależniono od ostrości wzroku - wraz ze spadkiem ostrości wzroku spodziewany jest spadek użyteczności stanu zdrowia. Ponadto uwzględniono spadek użyteczności związany z występowaniem działań niepożądanych.

Wybór wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia wyróżnionych w modelu poprzedzono przeglądem systematycznym badań pierwotnych i wtórnych (opis zamieszczono w aneksie, rozdz. 14.1.2).

Autorzy oryginalnego modelu DME zaznaczają, że w ocenie NICE pomiar użyteczności przy pomocy kwestionariusza EQ-5D może wiązać się z niedoszacowaniem wpływu poprawy BCVA na jakość życia związaną ze zdrowiem. Podobne wnioski płyną z publikacji Poku 2013 [47], w której opisano systematyczny przegląd doniesień naukowych dotyczących użyteczności stanów zdrowia u pacjentów z retinopatią cukrzycową, cukrzycowym obrzękiem plamki oraz zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem. Z tego względu w niniejszej analizie nie brano pod uwagę publikacji, w których dokonano oceny jakości życia za pomocą EQ-5D.

3.9.1. Użyteczności stanów zdrowia zależnych od ostrości wzroku

W scenariuszu podstawowym analizy zależność wartości użyteczności stanu zdrowia od ostrości wzroku oszacowano w oparciu o rezultaty opublikowane w artykule Czoski-Murray 2009 [48]. Jak zaznaczają autorzy oryginalnego modelu, badanie Czoski-Murray 2009 zostało ocenione przez NICE jako jedno z lepszych opracowań pomocnych do oceny użyteczności stanów zdrowia związanych z poziomem ostrości widzenia u osób dotkniętych chorobami oczu. Badanie opisane we wzmiankowanej publikacji dotyczyło oceny jakości życia związanej ze zwyrodnieniem plamki żółtej (AMD, ang. *age-related macular degeneration*). W ramach przeglądu systematycznego publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia w analizowanej jednostce chorobowej odnaleziono również doniesienia naukowe wskazujące na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą osób ze zwyrodnieniem plamki żółtej oraz grupą osób z retinopatią cukrzycową w odniesieniu do wartości użyteczności stanów zdrowia zależnych od ostrości wzroku [49, 50]. Można zatem przyjąć, że ocena jakości życia dotycząca AMD będzie reprezentatywna również dla populacji chorych z DME.

Badanie opisane w doniesieniu Czoski-Murray 2009 przeprowadzono w grupie 104 osób z populacji ogólnej Wielkiej Brytanii. Badanym osobom zakładano soczewki kontaktowe symulujące efekt osłabienia ostrości wzroku związany ze zwyrodnieniem plamki żółtej. Następnie badanych proszono o wykonanie pięciu czynności związanych z codziennym funkcjonowaniem. Użyteczność symulowanego stanu widzenia oceniano przy pomocy metody TTO (metoda handlowania czasem, ang. *time trade-off*). W oparciu o uzyskane dane autorzy publikacji dokonali estymacji parametrów regresji liniowej opisującej zależność wartości użyteczności od ostrości wzroku w lepiej widzącym oku (wyrażonej w skali logMAR). Rozważano dwa modele: skorygowany i nieskorygowany do wieku.

W otrzymanym modelu regresji wiek okazał się być parametrem nieistotnym statystycznie, zatem do oszacowania użyteczności w modelu dostosowanym do warunków polskich wybrano model nieskorygowany do wieku (autorzy oryginalnego modelu oparli obliczenia na modelu skorygowanym do wieku).

W tabeli poniżej zestawiono wartości współczynników regresji liniowej wykorzystanej w niniejszej analizie (Tabela 36).

Tabela 36.
Wartości współczynników regresji liniowej opisującej użyteczność w zależności od VA – Czoski-Murray 2009

Parametr	Średnia (Błąd standardowy)
Stała	0,828 (0,039)
VA (logMAR)	-0,359 (0,045)

Korzystając z powyższej regresji liniowej wyznaczono wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w niniejszym modelu (Tabela 37).

Tabela 37.
Wartości użyteczności dla poziomów ostrości widzenia uwzględnionych w analizie

Stan zdrowia	Liczba czytanych liter na tablicy ETDRS	LogMAR ^a	Wartość użyteczności U(stan zdrowia)
VA1	86–100	-0,16	0,885
VA2	76–85	0,09	0,796
VA3	66–75	0,29	0,724
VA4	56–65	0,49	0,652
VA5	46–55	0,69	0,580
VA6	36–45	0,89	0,508
VA7	26–35	1,09	0,437
VA8	0–25	1,45	0,307

a) wartość średnia przypisana do danego przedziału liter czytanych na tablicy ETDRS

W analizie uzależniono wartości użyteczności od ostrości widzenia zarówno w lepszym (BSE), jak i w gorszym oku (WSE). W tym celu przyjęto proporcjonalną zależność między użytecznościami BSE oraz WSE. Za autorami oryginalnego modelu DME założono, że zmianę użyteczności wynikającą ze zmiany ostrości wzroku w WSE wyznacza 30% zmiany użyteczności wynikającej z analogicznej zmiany ostrości widzenia w BSE. W związku z powyższym zmiana użyteczności związana ze zmianą ostrości widzenia w WSE w zależności od zmiany ostrości widzenia w obu oczach dana jest poniższym wzorem:

$$\Delta WSE = \Delta 2E \cdot \left(\frac{1}{1 + \frac{1}{30\%}} \right),$$

gdzie:

- $\Delta 2E$ – zmiana użyteczności związana ze zmianą ostrości widzenia w obu oczach,
- ΔWSE – zmiana użyteczności związana ze zmianą ostrości widzenia w WSE.

Na potrzeby obliczeń w oryginalnym modelu DME przyjęto ponadto założenie, że wzór regresji liniowej z publikacji Czoski-Murray 2009 [48] opisuje zależność użyteczności stanu zdrowia od ostrości widzenia jednakowej dla obu oczu (por. Tabela 36 i Tabela 37). Finalna funkcja użyteczności \hat{u} zależna od ostrości widzenia w BSE oraz WSE dana jest zatem następującą formułą:

$$\hat{u}(BSE, WSE) = u(BSE) - (u(BSE) - u(WSE)) \cdot \frac{30\%}{130\%}$$

W poniższej tabeli zestawiono finalne wartości użyteczności zależnej od stanu zdrowia w BSE oraz WSE wykorzystane w analizie (Tabela 38).

Tabela 38.
Użyteczność stanu zdrowia jako funkcja ostrości widzenia w BSE i WSE – wartości wykorzystane w analizie

Wartość użyteczności $\hat{u}(BSE, WSE)$		BSE							
		VA1	VA2	VA3	VA4	VA5	VA6	VA7	VA8
WSE	VA1	0,885							
	VA2	0,865	0,796						
	VA3	0,848	0,779	0,724					
	VA4	0,832	0,763	0,707	0,652				
	VA5	0,815	0,746	0,691	0,636	0,580			
	VA6	0,798	0,729	0,674	0,619	0,564	0,508		
	VA7	0,782	0,713	0,658	0,602	0,547	0,492	0,437	
	VA8	0,752	0,683	0,628	0,573	0,517	0,462	0,407	0,307

3.9.2. Spadek użyteczności związany z występowaniem działań niepożądanych

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono publikacji umożliwiających ocenę spadku użyteczności związanego z występowaniem działań niepożądanych uwzględnionych w modelu w populacji pacjentów z DME. Z tego względu w analizie wartości spadków użyteczności związanych z występowaniem działań niepożądanych określono na podstawie danych z oryginalnego modelu DME. Jako że w oryginalnym modelu DME uwzględniono inne działania niepożądane, niż w analizie dostosowanej do warunków polskich, w obliczeniach uwzględniono konserwatywnie najwyższą wartość spadku użyteczności związanego z występowaniem działań niepożądanych związanych z okiem. Poniżej przedstawiono wartości spadków użyteczności uwzględnione w oryginalnym modelu DME.

Tabela 39.
Spadki użyteczności związane z występowaniem działań niepożądanych na podstawie oryginalnego modelu DME

Działanie niepożądane	Spadek użyteczności
Zaćma	■
Zapalenie wnętrza gałki ocznej	■
Odwartwienie siatkówki	■
Krwotok do ciała szklistego	■
Nadciśnienie śródgałkowe	■
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	■

W tabeli poniżej (Tabela 40) zestawiono dane dotyczące spadku użyteczności związanego z występowaniem działań niepożądanych uwzględnione w analizie.

Tabela 40.
Spadki użyteczności związane z występowaniem działań niepożądanych – analiza podstawowa

Działanie niepożądane	Spadek użyteczności	Źródło
Krwotok spojówkowy	■	Założenie
Punktowe zapalenie rogówki	■	Założenie

W analizie zgodnie z metodyką oryginalnego modelu DME wartości spadków użyteczności związanych z występowaniem działań niepożądanych są odejmowane od wyników QALY w proporcji odpowiadającej częstości występowania działań niepożądanych. Zgodnie z publikacją źródłową, na podstawie której oszacowano wartość przyjmowaną w obliczeniach (Gower 2010 [51]), finalna wartość stanu zdrowia pacjenta z daną ostrością wzroku, u którego wystąpiło działanie niepożądane, powinna być wyznaczona jako iloczyn wartości użyteczności związanej z daną ostrością wzroku i wartości użyteczności związanej z wystąpieniem danego działania niepożądanego. W analizie dostosowanej do warunków polskich nie przeprowadzono powyższej modyfikacji ze względu na jej złożoność obliczeniową. Aby zbadać wpływ konserwatywnych założeń dotyczących spadków użyteczności związanych z występowaniem działań niepożądanych, w analizie wrażliwości (scenariusz U-1) przeprowadzono obliczenia przy braku uwzględnienia spadków użyteczności.

Tabela 41.
Spadki użyteczności związane z występowaniem działań niepożądanych – scenariusz U-1 analizy wrażliwości

Działanie niepożądane	Spadek użyteczności	Źródło
Krwotok spojówkowy	0	Założenie
Punktowe zapalenie rogówki	0	Założenie

3.10. Koszty

Poniżej przedstawiono wartości parametrów kosztowych uwzględnionych w analizie. Szczegółowy opis przeprowadzonej analizy kosztów przedstawiono w analizie wpływu na budżet [52].

3.10.1. Koszty interwencji

Koszt afiberceptu

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Koszt ranibizumabu

W poniższej tabeli (Tabela 46) przedstawiono cenę ranibizumabu wyznaczoną na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2016 roku [32].

Tabela 46.
Cena ranibizumabu wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia aktualnego na dzień 1 lipca 2016 roku

Substancja czynna	Kod EAN	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa
Ranibizumab	5909990000005	Lucentis, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.	3 562,81 zł	3 740,95 zł

[REDACTED]

[Redacted content]

Poniżej przedstawiono zestawienie danych kosztowych dla ranibizumabu uwzględnionych w analizie.

Tabela 47.
Efektywna cena ranibizumabu na podstawie komunikatów DGL

Wariant	Źródło kosztu	Cena hurtowa brutto	
		Za opakowanie	
Bez RSS	Obwieszczenia MZ	3 740,95 zł	
Z RSS	Komunikaty DGL (październik 2015-marzec 2016)	2 962,48 zł	

Koszt fotokoagulacji laserowej

W Polsce jedyną terapią stosowaną w DME finansowaną ze środków publicznych jest fotokoagulacja laserowa. Zabieg ten może być przeprowadzony ambulatoryjnie lub w ramach hospitalizacji. Koszty przeprowadzenia zabiegu fotokoagulacji laserowej określono na podstawie:

- zarządzenia 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 [36] (Tabela 48),
- zarządzenia Nr 55/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 czerwca 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [35] (Tabela 49).

Tabela 48.
Koszt fotokoagulacji laserowej – opieka ambulatoryjna

Kod produktu	Procedura	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia
5.31.00.0000048	Fotokoagulacja (laser) zmiany naczyńiówki/siatkówki	jedno oko	36	313,49 zł
5.31.00.0000080		oboje oczu	72	626,99 zł

Koszt punktu NFZ oszacowano na podstawie kontraktów zawartych na 2016 r. przez NFZ ze świadczeniodawcami w ramach świadczeń w okulistyce, jako średnią wartość punktu ważoną wielkością poszczególnych kontraktów

Tabela 49.
Koszt fotokoagulacji laserowej – hospitalizacja

Kod produktu	Kod JGP	Nazwa JGP	Typ hospitalizacji	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia
5.51.01.0002084	B84	Małe zabiegi witreoretinalne	Hospitalizacja	16		832,00 zł
			Hospitalizacja planowana	15	52 zł	780,00 zł
			Leczenie jednego dnia	13		676,00 zł

Z danych publikowanych w ramach statystyk JGP [50] wynika, że w 2015 roku przeprowadzono w Polsce 1288 zabiegów fotokoagulacji laserowej w trybie hospitalizacji, brak jest natomiast danych dotyczących liczby zabiegów FK wykonanych w ambulatorium W analizie ze względu na brak danych założono, że 50% zabiegów fotokoagulacji laserowej przeprowadzanych jest w trybie ambulatoryjnym, zaś pozostałe zabiegi przeprowadzane są w ramach hospitalizacji. Koszt w ramach hospitalizacji obliczono jako średnią z trzech typów hospitalizacji (hospitalizacja, hospitalizacja planowana, „leczenie jednego dnia”) (Tabela 50).

Tabela 50.
Koszt fotokoagulacji laserowej uwzględniony w analizie

Tryb	Koszt [zł]
Ambulatoryjny	313,49
Hospitalizacja	762,67
Średnia	538,08

Jako że odsetek zabiegów przeprowadzonych w ramach opieki ambulatoryjnej nie został oparty na publikowanych danych, w analizie wrażliwości założono, że u wszystkich pacjentów fotokoagulacja

laserowa przeprowadzana jest w trybie hospitalizacji. Nie przeprowadzono analizy wrażliwości zakładającej przeprowadzanie zabiegów FK jedynie w trybie ambulatoryjnym ze względu na odnalezienie dowodów świadczących o nieprawidłowości takiego założenia. W poniższej tabeli zestawiono koszty uwzględnione w analizie podstawowej oraz w analizie wrażliwości (Tabela 51).

Tabela 51.
Jednorazowe koszty fotokoagulacji laserowej uwzględnione w analizie

Scenariusz analizy	Koszt [zł]
Analiza podstawowa	538,08
Analiza wrażliwości (scenariusz K-1)	762,67

3.10.2. Koszty podania

Koszt podania afliberceptu i ranibizumabu w DME oszacowano na podstawie kosztu podania wymienionych leków w leczeniu AMD. Na podstawie Zarządzenia Nr 42/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 czerwca 2016 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [56] podanie leków może odbywać się w ramach hospitalizacji związanej z wykonaniem programu, hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu lub w ramach przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu.(Tabela 52).

Tabela 52.
Jednostkowe koszty podania leków

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena za punkt NFZ	Koszt podania
5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	9		468,00 zł
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	9	52 zł	468,00 zł
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2		104,00 zł

Zabieg iniekcji doszklistkowej wykonywany jest na sali operacyjnej, trwa około 10 minut (całkowity pobyt pacjenta na oddziale to około dwie godziny) [57] i przeprowadzany jest przez wykwalifikowanego lekarza okulistę [2], dlatego w niniejszej analizie założono, że podanie leków rozliczane jest w ramach świadczenia „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu”. Koszty podania uwzględnione w analizę zestawiono w tabeli (Tabela 53).

Tabela 53.
Koszt podanie leków uwzględniony w analizie

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena za punkt NFZ	Koszt podania
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	9	52zł	468,00 zł

3.10.3. Kwalifikacja do programu lekowego

Zgodnie z projektem programu lekowego [11] badania przy kwalifikacji do programu obejmują:

- badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku na tablicach Snellena lub ETDRS,
- OCT (optyczna koherentna tomografia),
- fotografię dna oka,
- angiografię fluoresceinową lub angio-OCT,
- konsultację diabetologiczną lub lekarza chorób wewnętrznych z wynikiem badania HbA_{1c} i oceną wyrównania ciśnienia tętniczego, funkcji nerek oraz obecności innych powikłań cukrzycy.

Oprócz konsultacji diabetologicznej (lub lekarza chorób wewnętrznych), pozostałe badania kwalifikacyjne są analogiczne, jak w przypadku kwalifikacji do programu lekowego „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (IDC-10 H35.3)”. W związku z powyższym koszty przeprowadzenia badań kwalifikujących do programu oszacowano na podstawie wyceny związanej z programem leczenia AMD, zgodnie z Zarządzeniem Nr 42/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 czerwca 2016 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [56]. (Tabela 54)

Tabela 54.
Koszty kwalifikacji do programu dla AMD

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena za punkt NFZ	Koszt kwalifikacji
5.08.07.0000014	kwalifikacja do leczenia neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD)	6,25	52	325,00 zł

Dodatkowo uwzględniono koszt konsultacji diabetologicznej rozliczanej w ramach świadczenia specjalistycznego 1-go typu zgodnie z Zarządzeniem 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 [36] (Tabela 55). Średnia wartość punktu oszacowana została na podstawie umów zawartych przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na 2016 rok, ważona wielkością poszczególnych kontraktów.

Tabela 55.
Koszt konsultacji diabetologicznej

Kod świadczenia	Kategoria kosztowa	Wycena średnia [pkt]	Cena punktu [zł]	Koszt NFZ [zł]
5.30.00.0000001	Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	8,71	30,48

W poniższej tabeli zestawiono koszty badań kwalifikacyjnych do proponowanego programu lekowego (Tabela 56). Koszty te przypisywane są pacjentom stosującym aflibercept i ranibizumab.

Tabela 56.
Koszty kwalifikacji do programu uwzględnione w analizie

Kategoria	Koszt
Koszty kwalifikacji do programu (analogicznie jak w AMD)	325,00 zł
Koszt konsultacji diabetologicznej	30,48 zł
Razem	355,48 zł

3.10.4. Monitorowanie leczenia w programie lekowym

Zgonie z projektem programu lekowego [11] monitorowanie pacjentów w programie polega na przeprowadzeniu przed każdym podaniem afliberceptu (w dniu podania leku lub w terminie do 7 dni przed jego podaniem), zgodnie z harmonogramem dawkowania w pierwszych 12 miesiącach leczenia, następujących badań:

- badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku na tablicach Snellena lub ETDRS,
- OCT (optyczna koherentna tomografia),
- opcjonalnie – fotografia dna oka,
- opcjonalnie – angiografia fluoresceinowa lub angio – OCT.

Następnie po pierwszych 12 miesiącach leczenia harmonogram monitorowania powinien być określony przez lekarza prowadzącego. Dodatkowo od momentu kwalifikacji do programu co 6 miesięcy powinna odbywać się konsultacja diabetologiczna lub lekarza chorób wewnętrznych.

Tak samo jak w przypadku badań kwalifikujących do programu lekowego, badania monitorujące w programie lekowym dla DME są analogiczne, jak w AMD (jedyna różnica to konsultacja diabetologiczna lub lekarza chorób wewnętrznych w przypadku leczenia DME). W związku z powyższym koszty przeprowadzenia badań monitorujących związanych z leczeniem w proponowanym programie lekowym oszacowano na podstawie wyceny związanej z leczeniem w programie dla AMD zgodnie z Zarządzeniem Nr 42/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 czerwca 2016 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [56].

[Redacted content]

Tabela 57.
Koszty roczne monitorowania

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia					
5.08.08.0000078	Diagnostyka w programie leczenia neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD)					

Dodatkowo uwzględniono koszt konsultacji diabetologicznej rozliczanej w ramach świadczenia specjalistycznego 1-go typu zgodnie z Zarządzeniem 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 [36]. Na podstawie zapisów projektu programu lekowego przyjęto, że konsultacja diabetologiczna odbywa się dwa razy w roku (Tabela 58).

Tabela 58.
Koszty roczne konsultacji diabetologicznych

Kod zakresu świadczeń/grupa JGP	Kategoria kosztowa	Wycena średnia [pkt]	Cena punktu	Liczba wizyt w roku	Koszt jednej wizyty
5.30.00.0000001	Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	8,71 zł	2	30,48 zł

Średnia wartość punktu oszacowana została na podstawie umów jakie zawarł płatnik publiczny ze świadczeniodawcami na 2016 rok, ważona wielkością poszczególnych kontraktów

W poniższej tabeli zestawiono całkowite koszty monitorowania leczenia uwzględnione w analizie (Tabela 59).

Tabela 59.
Koszty roczne monitorowania leczenia uwzględnione w analizie

Kategoria	Koszt
Koszty konsultacji diabetologicznych	60,96 zł
Razem	2 407,86 zł

3.10.5. Koszt kwalifikacji do zabiegu fotokoagulacji laserowej oraz koszt badań monitorujących

Na podstawie Wytycznych Polskiego Towarzystwa Okulistycznego [59] w leczeniu DME przeprowadza się następujące badania przedmiotowe :

- ostrości wzroku,
- ocenę odcinka przedniego w lampie szczelinowej,
- pomiar ciśnienia śródgałkowego (tonometria),
- gonioskopię,
- badanie dna oka po rozszerzeniu źrenic,
- OCT przed pierwszą iniekcją i po każdej kolejnej iniekcji,
- angiografię fluoresceinową.

W niniejszej analizie założono, że właśnie takie badania przeprowadzane są w celu kwalifikacji pacjenta do zabiegu fotokoagulacji laserowej, jak również w ramach badań kontrolnych po zabiegu. Na podstawie Zarządzenia 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 [36] oszacowano koszty poszczególnych badań. Średnią wartość punktu oszacowano na podstawie umów zawartych przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na 2016 rok, ważoną wielkością poszczególnych kontraktów.

W analizie przyjęto, że w czasie wizyty okulistycznej (rozliczanej w ramach świadczenia specjalistycznego 1-go typu) zostanie przeprowadzone badanie ostrości wzroku oraz ocena odcinka przedniego w lampie szczelinowej. Koszt świadczenia przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 60).

Tabela 60.
Koszt wizyty okulistycznej (badanie ostrości wzroku oraz ocena przedniego w lampie szczelinowej)

Kod świadczenia	Kategoria kosztowa	Wartość punktowa	Cena punktu	Koszt jednej wizyty
5.30.00.0000001	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	8,71 zł	30,48 zł

Koszt tonometrii, gonioskopii oraz badanie dna oka został oszacowany na podstawie wyceny świadczenia specjalistycznego 2-go typu (konieczne wykazanie co najmniej trzech procedury z listy

W1 – wszystkie trzy badania są procedurami z listy W1). Koszty wyżej wymienionych badań zestawiono w tabeli (Tabela 61).

Tabela 61.
Koszt tonometrii, gonioskopii i badania dna oka

Kod świadczenia	Kategoria kosztowa	Wartość punktowa	Cena punktu	Koszt jednej wizyty
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7,0	8,71 zł	60,96 zł

Badanie OCT (optyczna koherentna tomografia) jest procedurą z listy W3, zatem rozliczane jest jako świadczenie specjalistyczne 3-typu (konieczne wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W3) (Tabela 62).

Tabela 62.
Koszt OCT

Kod świadczenia	Kategoria kosztowa	Wartość punktowa	Cena punktu	Koszt jednej wizyty
5.30.00.0000013	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	13,0	8,71 zł	113,21 zł

Angiografia fluoresceinowa jest procedurą z listy W12 i rozliczana w ramach świadczenia 8-go typu (konieczne wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W12) (Tabela 63).

Tabela 63.
Koszt angiografii fluoresceinowej

Kod świadczenia	Kategoria kosztowa	Wartość punktowa	Cena punktu	Koszt jednej wizyty
5.30.00.0000047	W47 Świadczenie pierwszorazowe 8-go typu	24,5	8,71 zł	213,35 zł

W analizie założono, że w przypadku kwalifikacji pacjentów z DME do zabiegu fotokoagulacji laserowej przeprowadzana jest również konsultacja diabetologiczna (analogicznie jak w przypadku stosowania AFL i FK). W poniższej tabeli oszacowano łączny koszt badań (Tabela 64) przeprowadzanych w ramach kwalifikacji do zabiegu fotokoagulacji laserowej.

Tabela 64.
Łączny koszt badań

Badanie	Koszt jednorazowy [zł]
Badanie ostrości wzroku, ocena odcinka przedniego w lampie szczelinowej	30,48
Tonometria, goniometria, badania dna oka	60,96
OCT	113,21
Angiografia fluoresceinowa	213,35
Konsultacja diabetologiczna	30,48

Badanie	Koszt jednorazowy [zł]
Razem	448,47

Oszacowany koszt jest wyższy niż koszt kwalifikacji do programu lekowego (patrz 3.10.3), dlatego w analizie konserwatywnie przyjęto, że koszt kwalifikacji do zabiegu fotokoagulacji laserowej będzie równy kosztowi kwalifikacji do programu lekowego. Koszt oszacowany w powyższej tabeli (Tabela 64) został rozważony w ramach analizy wrażliwości.

W poniższej tabeli zestawiono koszty kwalifikacji do fotokoagulacji laserowej (Tabela 65).

Tabela 65.
Koszty kwalifikacji do zabiegu fotokoagulacji laserowej uwzględnione w analizie

Scenariusz analizy	Koszt kwalifikacji do FK
Analiza podstawowa	355,48 zł
Analiza wrażliwości (scenariusz K-2)	448,47 zł

Na podstawie wytycznych Polskiego Towarzystwa Okulistycznego [59] pacjenci z DME poddani laseroterapii są kontrolowani co 3 miesiące. W związku z tym w analizie założono wykonywanie 4 wizyt monitorujących w roku. Przyjęto założenie, że koszt jednej wizyty monitorującej będzie taki sam jak koszt kwalifikacji do zabiegu (w czasie kwalifikacji i wizyt kontrolnych przeprowadzone są takie same badania). Zatem roczny koszt monitorowania będzie czterokrotnością kosztu kwalifikacji do zabiegu. W analizie podstawowej przyjęto, że koszt kwalifikacji do FK będzie taki sam jak koszt kwalifikacji do programu lekowego, natomiast w analizie wrażliwości będzie wynosił 448,47 zł (oszacowanie na podstawie listy wykonywanych badań, patrz Tabela 64).

W poniższej tabeli zestawiono roczne koszty monitorowania pacjentów po zabiegu fotokoagulacji uwzględnione w analizie (Tabela 66).

Tabela 66.
Roczny koszt monitorowania pacjentów po FK uwzględniony w analizie

Scenariusz analizy	Roczny koszt monitorowania po FK
Analiza podstawowa	1 421,91 zł
Analiza wrażliwości (scenariusz K-2)	1 793,89 zł

3.10.6. Koszty leczenia działań niepożądanych

W analizie uwzględniono występowanie krwotoku spojówkowego oraz punktowego zapalenia rogówki (patrz rozdz. 3.6). Na podstawie Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych [60] do każdego z wymienionych działań niepożądanych dopasowano odpowiedni kod

ICD–10, następnie na podstawie kodu ICD–10 i statystyk JGP wybrano odpowiednie wskazanie kierunkowe [61] (Tabela 67). Na podstawie Zarządzenia Nr 110/2015/BP Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2015 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [37] oszacowano koszty poszczególnych działań niepożądanych uwzględnionych w analizie (Tabela 68, Tabela 69).

Tabela 67.
Kody ICD–10 przypisane do działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Przypisany kod ICD–10	Wskazanie kierunkowe
Krwotok spojówkowy	H11.3-wylew spojówkowy	B98 - Leczenie zachowawcze okulistyczne
Punktowe zapalenie rogówki	H16-zapalenie rogówki	B98 - Leczenie zachowawcze okulistyczne

Tabela 68.
Koszt świadczenia „Leczenie zachowawcze okulistyczne”

Grupa JGP	Nazwa świadczenia	Kod produktu	Wycena punktowa - hospitalizacja	Cena punktu	Koszt hospitalizacji zwykłej
B98	Leczenie zachowawcze okulistyczne	5.51.01.0002098	42	52 zł	2184,00 zł

Tabela 69.
Koszty leczenia działań niepożądanych uwzględnione w analizie

Działanie niepożądane	Koszt jednorazowy
Krwotok spojówkowy	2 184 zł
Punktowe zapalenie rogówki	2 184 zł

4. CHARAKTERYSTYKA MODELU

4.1. Założenia

- W celu przeprowadzenia obliczeń odpowiadających warunkom polskim dostosowano oryginalny model DME.
- Skonstruowany model to kohortowy model Markowa uwzględniający dożywni horyzont czasowy oraz cykl długości miesiąca.
- W modelu uwzględnione jest niezależne naliczanie ostrości widzenia w obu oczach pacjenta.
- W analizie za autorami oryginalnego modelu DME założono, że naturalny spadek ostrości widzenia w oku nieleczonym dotkniętym DME jest taki sam, jak w przypadku oka wolnego od DME.
- W modelu uwzględnione są trzy fazy: faza efektywności, w której naliczane są efekty terapeutyczne, faza podtrzymująca, w której występuje stabilizacja uzyskanych efektów leczenia oraz faza obejmująca resztę życia, w której naliczany jest stopniowy spadek ostrości widzenia.
- Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu perspektywy płatnika publicznego oraz łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Wyniki analizy z obu perspektyw są tożsame.
- Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z rozlanym, klinicznie znamionym obrzękiem plamki z zajęciem dołka w przebiegu cukrzycy (ORT – postać gąbczasta (rozlana), CME – postać torbielowata lub SRD – postać surowicza), z zaburzeniami widzenia (BCVA 0,3-0,8 określona wg tablicy Snellena lub odpowiedni ekwiwalent ETDRS), z $HbA_{1c} \leq 8\%$.
- Interwencją ocenianą jest aflibercept (preparat Eylea®). Głównym komparatorem w analizie jest fotokoagulacja laserowa, zaś dodatkowym komparatorem (nierefundowanym ze środków publicznych w Polsce w analizowanym wskazaniu) jest ranibizumab. W przypadku ranibizumabu przeprowadzono porównanie pośrednie przez wspólną grupę referencyjną – fotokoagulację laserową.
- Wielkość dawki afliberceptu i ranibizumabu określono w oparciu o zapisy odpowiednich charakterystyk produktu leczniczego. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- Efekty zdrowotne uwzględnione w modelu obejmują poprawę/pogorszenie wzroku o ≥ 10 liter i o ≥ 15 liter w skali ETDRS.

- Efektywność afliberceptu i fotokoagulacji laserowej oparto na wynikach badań klinicznych VIVID/VISTA [16–28], korzystając z wartości parametrów z oryginalnego modelu DME bazujących na danych surowych.
- Efektywność ranibizumabu oszacowano na podstawie wyników analizy klinicznej w zakresie ilorazów szans poprawy/pogorszenia wzroku o ≥ 10 liter i o ≥ 15 liter w skali ETDRS uzyskanych za pomocą porównania pośredniego. Dane dotyczące efektywności względnej ranibizumabu zmodyfikowano w sposób umożliwiający odzwierciedlenie różnic między afliberceptem i ranibizumabem w zakresie średniej zmiany BCVA.
- Ze względu na dostępność danych w przypadku porównania z FK efekty zdrowotne naliczane są przez dwa lata, zaś w porównaniu z ranibizumabem efekty zdrowotne naliczane są przez rok.
- W przypadku pacjentów z ramienia FK, u których DME wykształciło się w oku nieleczonym, przyjęto leczenie tego oka za pomocą FK. W przypadku pacjentów z ramienia AFL i RAN iniekcje doszkliskowe stosowane są w oczach nieleczonych, u których wykształciło się DME i które spełniają kryteria kwalifikacji do programu lekowego. Ze względów obliczeniowych w pozostałych oczach nie jest stosowany żaden rodzaj leczenia.
- W analizie konserwatywnie uwzględniono działania niepożądane, których częstość występowania była istotnie statystycznie wyższa w przypadku stosowania AFL w porównaniu z komparatorami. Różnice istotne statystycznie występowały jedynie w przypadku porównania AFL z FK.
- W analizie założono, że działania niepożądane mogą wystąpić przez cały okres stosowania leczenia tj. fazę efektywności i fazę podtrzymującą, ze stałym natężeniem.
- Wartości użyteczności stanów zdrowia wyznaczono na podstawie regresji liniowej zależności wykorzystującej ostrość widzenia w BSE i WSE raportowanej w publikacji Czoski-Murray 2009 [48].
- W analizie założono, że cukrzycowy obrzęk plamki nie zwiększa ryzyka zgonu. Śmiertelność pacjentów, których ostrość widzenia nie spełnia kryteriów ślepoty oszacowano na podstawie wartości z tablic trwania życia w Polsce [31].
- Prawdopodobieństwo zgonu wśród osób ze ślepotą oszacowano na podstawie publikacji Christ 2008 [30].
- W analizie przyjęto, że długość stosowania leczenia wynosi maksymalnie 5 lat.
- W modelu uwzględniono poniższe kategorie kosztowe: koszty interwencji, koszty podania leków, koszty kwalifikacji, koszty monitorowania leczenia i koszty leczenia działań niepożądanych
- Niezbędne dane kosztowe oszacowano na podstawie wykazu leków refundowanych, zarządzeń Prezesa NFZ oraz komunikatów DGL
- Dyskontowanie kosztów oraz efektów zdrowotnych przyjęto odpowiednio na poziomie 5% oraz 3,5%.

4.2. Zasada działania

Skonstruowany model Markowa uwzględnia stany zdrowia zdefiniowane na podstawie ostrości widzenia. Dla jednego oka wyróżniono 8 stanów zdrowia (VA1–A8), z których VA1 reprezentuje najlepszą możliwą ostrość widzenia, zaś kolejne stany różnią się o co najmniej 10 liter w skali ETDRS (szczegółowy opis stanów zdrowia przedstawiono w rozdz. 2.2). W oryginalnym modelu DME istnieje możliwość przeprowadzenia obliczeń przy uwzględnieniu występowania DME w jednym oku (tzw. model jednooczny) oraz przy uwzględnieniu możliwości występowania DME również w drugim oku pacjenta (tzw. model dwuoczny). W niniejszej analizie w scenariuszu podstawowym uwzględniono model dwuoczny jako lepiej odzwierciedlający analizowany problem zdrowotny. W konsekwencji w analizie wyróżnionych jest 64 stany zdrowia związane z ostrością widzenia. Dodatkowo w analizie uwzględniono śmiertelność.

4.2.1. Rodzaj modelu ze względu na uwzględnioną liczbę oczu z DME

Model jednooczny

W modelu jednoocznym 100% oczu badanych dotkniętych jest DME i zostaje włączone do terapii w momencie rozpoczęcia analizy. W każdym z kolejnych cykli analizy wyznaczana zostaje ostrość wzroku w oku leczonym kohorty wejściowej oraz odsetek osób otrzymujących leczenie w oku dotkniętym DME, zgodnie z efektywnością stosowanej interwencji i prawdopodobieństwem dyskontynuacji. Dodatkowo w każdym cyklu modelu ustalona jest niezależnie ostrość widzenia oka nieleczzonego, w którym nie występuje DME (zgodnie z naturalnym spadkiem ostrości wzroku). W przypadku oka niedotkniętego DME założono brak możliwości poprawy ostrości wzroku. Prawdopodobieństwo pogorszenia wzroku o 1 stan zdrowia przyjęto za autorami oryginalnego modelu na podstawie danych o naturalnym spadku ostrości wzroku (rozdz. 3.6).

Na podstawie ostrości wzroku w oku leczonym oraz w oku nieleczonym kohorty wejściowej w każdym cyklu analizy wyznaczane zostają odsetki kohorty znajdujące się w jednym z 65 stanów w modelu, do których przypisane zostają odpowiednie koszty oraz użyteczności stanu zdrowia w zależności od wybranych zestawów danych.

Dodatkowo, na podstawie odsetka pacjentów otrzymujących leczenie naliczane zostają działania niepożądane, do których przypisane zostają odpowiednie koszty i spadki użyteczności. Szczegóły informacje na temat naliczania działań niepożądanych, związanych z nimi kosztów oraz spadków użyteczności przedstawiono w rozdziałach 3.6 oraz 3.9.

Wyniki analizy dla wartości parametrów uwzględnionych w analizie z wykorzystaniem modelu jednoocznego przedstawiono w jednokierunkowej analizie wrażliwości w scenariuszu J-1.

Model dwuoczny

W modelu dwuocznym założono, że u części pacjentów z kohorty włączonej do analizy, DME występuje w obu oczach w momencie rozpoczęcia terapii lub DME może wystąpić w drugim oku w dowolnym momencie w horyzoncie czasowym analizy. Oczy leczone modelowane są niezależnie, dodatkowo modelowane są oczy nieleczone jak w modelu jednoocznym. W analizie podstawowej uwzględniono model dwuoczny jako dokładniej odzwierciedlający charakter analizowanej jednostki chorobowej.

4.2.2. Fazy modelu związane z naliczaniem efektów zdrowotnych

Ze względu na naliczanie efektów zdrowotnych model podzielony jest na trzy fazy:

- fazę efektywności, w której może nastąpić poprawa ostrości widzenia w trakcie leczenia,
- fazę podtrzymującą, w której występuje stabilizacja osiągniętych efektów zdrowotnych,
- fazę obejmującą resztę życia, w której naliczany jest naturalny spadek ostrości widzenia.

Poniżej przedstawiono opis poszczególnych faz uwzględnionych w modelu.

Faza efektywności

Początkowym etapem modelu jest faza efektywności, w której 100% kohorty wejściowej rozpoczyna leczenie oka zarażonego DME. W analizie za autorami oryginalnego modelu DME przyjęto, że tylko w tej fazie u pacjentów wystąpić może poprawa ostrości widzenia w oku leczonym związana ze stosowaniem terapii. Ponadto, długość fazy efektywności nie jest równa długości leczenia (leczenie stosowane jest u pacjentów również w fazie podtrzymującej). Zależy ona od wyboru komparatora i wynosi 1 rok (w przypadku porównania z RAN) oraz 2 lata (gdzie komparatorem jest FK). Wybór długości fazy efektywności podyktowany został dostępnością danych dla poszczególnych porównań uwzględnionych w analizie.

Podczas fazy efektywności oraz w trakcie leczenia w każdym cyklu modelu mogą wystąpić następujące zdarzenia:

- ostrość wzroku utrzyma się na tym samym poziomie (pozostanie w tym samym stanie zdrowia),
- poprawa ostrości wzroku o 10 do 14 liter (poprawa o 1 stan zdrowia),
- poprawa ostrości wzroku o co najmniej 15 liter (poprawa o co najmniej 2 stany zdrowia),
- pogorszenie ostrości wzroku o 10 do 14 liter (pogorszenie o 1 stan zdrowia),
- pogorszenie ostrości wzroku o co najmniej 15 liter (pogorszenie o co najmniej 2 stany zdrowia),
- przerwanie leczenia,
- zgon.

Po przerwaniu terapii podczas fazy efektywności w każdym cyklu modelu mogą wystąpić następujące zdarzenia:

- utrzymanie ostrości wzroku na niezmiennym poziomie (pozostanie w tym samym stanie zdrowia),
- pogorszenie widzenia o 10 do 14 liter (pogorszenie o 1 stan zdrowia),
- zgon.

Odpowiednie prawdopodobieństwa poprawy/pogorszenia ostrości wzroku w zależności od stosowanej interwencji przedstawiono szczegółowo w rozdziale 3.3. Prawdopodobieństwo pogorszenia wzroku w oku nieleczonym (oraz po przerwaniu leczenia) przedstawiono w rozdziale 3.7.

Faza podtrzymująca

Uzyskana poprawa ostrości widzenia u pacjentów leczonych afliberceptem włączonych do badań klinicznych VIVID/VISTA utrzymywała się odpowiednio do 24 i 36 miesięcy. Podobna prawidłowość występowała również w badaniach dotyczących ranibizumabu. W związku z powyższym w niniejszej analizie założono, że po początkowej intensywnej fazie leczenia i uzyskiwania efektów zdrowotnych ostrość widzenia leczonych pacjentów będzie utrzymywać się przez pewien okres czasu na stałym poziomie. Oznacza to, że przez cały czas trwania fazy podtrzymującej pacjenci pozostają w tym samym stanie zdrowia związanym z ostrością wzroku (za wyjątkiem wystąpienia zgonu).

W modelu zbudowanym na potrzeby niniejszej analizy przyjęto, że faza podtrzymująca trwać będzie do 5 roku horyzontu czasowego analizy tj. 3 lata w przypadku, gdy komparatorem jest laser lub 4 lata, gdy komparatorem jest ranibizumab. Powyższe podejście, w którym w środkowym okresie modelowania następuje stabilizacja uzyskanych efektów zdrowotnych, zostało zaakceptowane w zagranicznych agencjach oceny technologii medycznej (w tym NICE) [43].

Faza obejmująca resztę życia

Badana kohorta pacjentów po zakończeniu fazy podtrzymującej przypisana zostaje do ostatniego modelowanego okresu – fazy obejmującej resztę życia. Finalny etap modelowania charakteryzuje się przerwaniem stosowania interwencji oraz stopniową utratą ostrości widzenia u osób cierpiących na DME związaną z naturalną progresją choroby. W niniejszej analizie założono, że podczas jednego cyklu w czasie trwania fazy obejmującej resztę życia u modelowanej kohorty może nastąpić:

- utrzymanie poziomu ostrości widzenia (pozostanie w tym samym stanie zdrowia),
- pogorszenie ostrości widzenia o 1 stan zdrowia,
- zgon.

Prawdopodobieństwo utrzymania ostrości widzenia wyznaczono jako różnicę pomiędzy wartością 100% i prawdopodobieństwem pogorszenia ostrości widzenia o 1 stan zdrowia oraz prawdopodobieństwem zgonu w danym cyklu.

4.2.3. Metoda cenzorowania danych

W badaniach VIVID/VISTA [16–28] od 24 tygodnia terapii u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na terapię włączane było leczenie ratunkowe. U pacjentów stosujących aflibercept jako leczenie ratunkowe stosowana była fotokoagulacja laserowa, zaś pacjentom stosującym fotokoagulację laserową podawano aflibercept. Leczenie ratunkowe zastosowano u 4%–8% pacjentów z ramienia afliberceptu i u 32% pacjentów stosujących fotokoagulację laserową. Ze względu na możliwość zniekształcenia wyników klinicznych w związku ze stosowanym leczeniem ratunkowym, w oryginalnym modelu DME uwzględniono cenzorowanie danych pacjentów, u których zastosowano leczenie ratunkowe. Zastosowano dwie metody cenzorowania danych:

- metoda LOCF (*last observation carried forward*), w której zakładane jest uzupełnienie danych ostatnią notowaną obserwacją, co oznacza, że pacjentowi, któremu włączone zostało leczenie ratunkowe, przypisywany jest stan zdrowia odnotowany w ostatniej obserwacji przed zastosowaniem leczenia ratunkowego,
- brak uzupełniania danych uciętych – w tym przypadku zakładany jest stopniowy spadek ostrości widzenia od momentu włączenia leczenia ratunkowego w badaniach klinicznych.

Ze względu na zapisy projektu programu lekowego [11] w analizie w warunkach polskich obliczenia przeprowadzono przy zastosowaniu braku uzupełniania danych uciętych. W modelu dostosowanym do warunków polskich pacjenci, u których w badaniach VIVID/VISTA zastosowano leczenie ratunkowe, przerywają terapię, a zatem brak uzupełniania danych uciętych stanowi dobre odzwierciedlenie takiego postępowania.

4.3. Opcje modelu

Model zaimplementowany z wykorzystaniem języka programowania VBA w obrębie aplikacji Microsoft Excel® pozwala na przeprowadzanie symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych dla porównywanych interwencji. W scenariuszu podstawowym analizy wykorzystywane są domyślne wartości oraz zakresy zmienności uwzględnionych parametrów. Wyodrębniono ponadto szereg opcji, z pomocą których użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych przy różnych założeniach. Dostępne opcje opisano w dalszej części rozdziału. W poniższej tabeli przedstawiono zawartość arkusza kalkulacyjnego (Tabela 70).

Tabela 70.
Opis arkuszy pliku obliczeniowego analizy

Arkusz	Charakterystyka
Cover	Strona tytułowa.
METHODS	Prezentacja graficzna struktury modelu Markowa zaimplementowanego w analizie.
Schem	Arkusz zawierający schemat modelowania ostrości widzenia w modelu w zależności od fazy analizy.

Arkusz	Charakterystyka
EXECUTIVE SUMMARY	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę domyślnych wartości parametrów modelu, takich jak charakterystyki początkowe populacji, stopa dyskontowa, horyzont czasowy. Dodatkowo na arkuszu przedstawiono podsumowanie wyników analizy.
Cost_Input	Zestawienie danych kosztowych wykorzystanych w analizie.
Utilities_Input	Zestawienie danych źródłowych o użytecznościach wyróżnionych stanów zdrowia.
Tx_Input	Zestawienie danych źródłowych odnośnie dawkowania leków, występowania działań niepożądanych oraz spadków użyteczności z nimi związanych.
RESULTS	Zestawienie wyników analizy deterministycznej.
Costs	Zestawienie wyników kosztowych analizy deterministycznej.
QALYs	Zestawienie wyników dotyczących efektywności w analizie deterministycznej.
PSA	Arkusz umożliwiający użytkownikowi przeprowadzenie probabilistycznej analizy wrażliwości.
PH	Arkusz wyświetlający bieżące wartości parametrów, ustalone w oparciu o wybrane ustawienia w zakładce „EXECUTIVE SUMMARY”.
Markov - Aflibercept	Arkusz z obliczeniami modelu Markowa dla pacjentów stosujących aflibercept.
Markov – RBN 0.5PRN	Arkusz z obliczeniami modelu Markowa dla pacjentów stosujących ranibizumab.
Markov - Laser	Arkusz z obliczeniami modelu Markowa dla pacjentów stosujących fotokoagulację laserową.
OR – Calculation	Arkusz pomocniczy, na którym wyznaczono OR poprawy widzenia 10-14 liter dla ranibizumabu względem afliberceptu dostosowujący wyniki modelu do wyników badań RESTORE/REVEAL.
Utility regression models	Arkusz pomocniczy z obliczeniami służącymi do określenia wartości użyteczności stanów zdrowia w oparciu o publikację Czoski-Murray 2009.
Mortality	Arkusz pomocniczy zawierający dane GUS z prawdopodobieństwem przeżycia dla populacji polskiej oraz obliczenia niezbędne do wyznaczenia prawdopodobieństw przeżycia kohorty wejściowej
CBH	Arkusz pomocniczy z zestawieniem bieżących ustawień opcji wybieranych za pomocą listy.
1 yr transition matrices	Arkusz pomocniczy zawierający wszystkie macierze dotyczące efektywności leczenia.

Arkusz EXECUTIVE SUMMARY umożliwia wprowadzenie zmian w następujących domyślnych wartościach parametrów analizy:

- średni wiek kohorty,
- rozkład ostrości widzenia poszczególnych oczu kohorty,
- wybór komparatora,
- długość horyzontu czasowego,
- wysokość stóp dyskontowych dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- uwzględnienie występowania DME jednym lub obojgu oczu (model jednooczny/dwuoczny),
- źródła danych odnośnie odsetka oczu dotkniętych DME w obu oczach w momencie włączenia do leczenia,
- dane odnośnie efektywności interwencji,
- iloraz szans poprawy widzenia o 10–14 liter dla RAN vs AFL,
- źródła danych dotyczących dawkowania,
- zwiększony odsetek dyskontynuacji z leczenia dla AFL i RAN,
- źródło danych dotyczących działań niepożądanych dla AFB i FK,

- uwzględnienia spadków użyteczności związanych z działaniami niepożądanymi,
- cenę afliberceptu [REDACTED],
- cenę ranibizumabu - [REDACTED]
- wysokości progu opłacalności.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
 [REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted]	■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	■	[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]	■	[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]	■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	■	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted content]

[Redacted content]

6. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

6.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Wartości parametrów podlegające zmianom w poszczególnych scenariuszach jednokierunkowej analizy wrażliwości zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 80). W obrębie każdego scenariusza parametry nieprzedstawione w poniższym zestawieniu przyjmują takie wartości, jak w analizie podstawowej.

Scenariusze U-1, K-1 i K-2 dotyczą jedynie porównania afliberceptu z fotokoagulacją laserową.

Tabela 80.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Parametr	Wartość	Wartość podstawowa
U-1

K-1

K-2

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

a) w analizie wrażliwości przy zmianie wartości kosztu kwalifikacji zmieniany jest również oszacowany na jego podstawie koszt monitorowania

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[Redacted content]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

7. WALIDACJA

7.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

7.2. Walidacja konwergencji

W celu porównania wyników modelu skonstruowanego na potrzeby niniejszej analizy z wynikami innych modeli ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego przeprowadzono przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (opisany szczegółowo w aneksie – 14.1.1).

W niniejszym rozdziale opisano odnalezione analizy ekonomiczne (zestawione w formie tabelarycznej w aneksie – 14.6) z wyszczególnieniem tych publikacji, które obejmowały interwencje pokrywające się ze schematami uwzględnionymi w niniejszej analizie, co umożliwiło walidację wyników modelu.

Publikacja Deger 2015 [62] dotyczy analizy kosztów-użyteczności dla tureckiej populacji dorosłych pacjentów z DME. Oceniano efekty zdrowotne afliberceptu w porównaniu do ranibizumabu. Na potrzeby analizy Deger 2015 [62] skonstruowano model Markowa, który podzielono na trzy oddzielne fazy (efektywności, fazę podtrzymującą, fazę obejmującą resztę życia), związane z typowymi zmianami w ostrości widzenia u leczonych pacjentów z DME. Model charakteryzuje się 64 stanami, dla każdej kombinacji leczonego oka z nieleczonym (8x8) oraz dodatkowo z jednego absorbującego stanu, oznaczającego zgon. Analizę Deger 2015 [62] przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Tabela 85.
Wyniki modelu Deger 2015 – walidacja konwergencji

Parametr	Wyniki Deger 2015			
	Aflibercept	Ranibizumab		
QALY	7,343	7,295		



W publikacji Kourlaba 2016 [63] populację docelową stanowili dorośli pacjenci z DME, obejmującym centrum plamki z BCVA 78–39 liter, u pacjentów z cukrzycą 1 lub 2 typu. Celem analizy było porównanie kosztów oraz efektywności ranibizumabu (0,5 mg w schemacie PRN) z afliberceptem. Analiza została przeprowadzona w oparciu o model Markowa, w którym przyjęto 3-miesięczne cykle. Model składał się z 8 stanów zdrowia, opartych o skalę ostrości widzenia oraz z jednego absorbującego stanu, związanego ze zgonem pacjenta. Analizę Kourlaba 2016 [63] przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym. Założenia przyjęte w publikacji Kourlaba 2016 [63] są zbliżone do założeń niniejszej analizy.

Tabela 86.
Wyniki modelu Kourlaba 2016 – walidacja konwergencji

Parametr	Wyniki Kourlaba 2016			
	Aflibercept	Ranibizumab PRN		
QALY	8,54	8,59		

Efektywność ranibizumabu w modelu Kourlaba 2016 określono na podstawie wyników badania REVEAL, zaś dla pozostałych interwencji przeprowadzono metaanalizę sieciową. Kryteria włączenia badań do metaanalizy były różne od zdefiniowanych w analizie klinicznej. W konsekwencji wartości efektywności względnej zastosowane w analizie Kourlaba 2016 prowadzą do odmiennych wniosków dotyczących efektywności względnej afliberceptu i ranibizumabu. Należy podkreślić, że analiza Kourlaba 2016 była finansowana przez firmę Novartis, producenta ranibizumabu.

W analizie Klimes 2015 [64] populację docelową stanowili dorośli pacjenci z DME. Celem analizy było porównanie kosztów oraz efektywności ranibizumabu z afliberceptem oraz ranibizumabu z laserem. Analiza została przeprowadzona w oparciu o kohortowy model Markowa, składający się z 8 stanów zdrowia (opartych na ostrości widzenia) oraz zgonu, związanego z dożywotnim horyzontem czasowym. Dodatkowo w analizie nie uwzględniono pacjentów leczących jedno i drugie oko jednocześnie. W celu dokonania porównania, w niniejszej analizie wykorzystano wyniki modelu jednoocznego, a wartości stopy dyskontowej (3,0%) przyjęto na takim samym poziomie, jak w publikacji Klimes 2015 [64].

Tabela 87.
Wyniki modelu Klimes 2015 – walidacja konwergencji

Parametr	Wyniki Klimes 2015			[REDACTED]		
	Aflibercept	Ranibizumab	Laser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
QALY	7,502	7,589	7,022	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

a) gdy komparatorem jest laser
b) gdy komparatorem jest ranibizumab

[REDACTED]

W publikacji Regnier 2015 [46] model zaprojektowany został w formie modelu Markowa, w którym przyjęto 3-miesięczne cykle. Model składał się z 8 stanów zdrowia, opartych o skalę ostrości widzenia oraz z jednego absorbującego stanu, związanego ze zgonem pacjenta. Populację docelową analizy stanowili dorośli pacjenci z DME. Celem analizy było porównanie kosztów oraz efektywności afliberceptu z ranibizumabem w dawce 0,5 mg, podawanym według schematu PRN. Analizę Regnier 2015 [46] przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Tabela 88.
Wyniki modelu Regnier 2015 – walidacja konwergencji

Parametr	Wyniki Regnier 2015		[REDACTED]	
	Aflibercept	Ranibizumab PRN	[REDACTED]	[REDACTED]
QALY	8,54	8,59	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

W modelu Haig 2014 [65] porównano opłacalność ranibizumabu PRN względem afliberceptu w warunkach UK. Oszacowana różnica w QALY wyniosła 0,05 na korzyść ranibizumabu. Oszacowane różnice w QALY i w kosztach są równe wynikom prezentowanym w publikacji Regnier 2015. Doniesienia te najprawdopodobniej opisują tę samą analizę.

W analizie Ross 2016 [66] populację docelową stanowili dorośli pacjenci z DME, z badanym okiem z ostrością widzenia (wg tablic Snellena) od 20/32 do 20/320. W modelu założono roczny horyzont czasowy. Celem analizy było porównanie kosztów-efektywności afliberceptu z ranibizumabem oraz

bewacyzumabu z ranibizumabem. Ze względu na niezgodność horyzontu czasowego publikacja nie została włączona do analizy porównawczej.

Celem analizy Branco 2015 [67] było porównanie kosztów-efektywności afliberceptu z ranibizumabem. Populację docelową analizy stanowili dorośli pacjenci z DME. Założono 15-letni horyzont czasowy. Analiza Branco 2015 została zaprojektowana w formie modelu Markowa. W modelu wyodrębniono 8 stanów zdrowia ostrości wzroku, zdefiniowanych przez skalę ETDRS. W publikacji nie prezentowano wyników QALY i w związku z tym nie została ona włączona do analizy porównawczej.

W publikacji Smiddy 2012 [68] przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy kosztów-konsekwencji dla porównania terapii stosowanych w leczeniu DME. Ze względu na formę analizy nie przeprowadzono jej porównania z wynikami niniejszej analizy.

7.3. Walidacja zewnętrzna

W celu przeprowadzenia walidacji zewnętrznej przeszukano systematycznie bazę PubMed (w tym Medline) pod kątem odnalezienia badań obserwacyjnych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami modelu.

Strategię przeszukania badań obserwacyjnych dotyczących populacji docelowej analizy zaprezentowano w rozdziale 14.1.3.

Nie zidentyfikowano badań umożliwiających przeprowadzenie odpowiedniego porównania.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9. OGRANICZENIA

1. Analizę przeprowadzono w oparciu o dostarczony przez Zamawiającego model *DME Cost-Effectiveness Model*. Wszystkie ograniczenia oryginalnego modelu DME wpływają na ograniczenia niniejszej analizy.
2. Analizę przeprowadzono w oparciu o badania odnalezione w ramach przeprowadzonej równoległe analizy klinicznej. Wszelkie ograniczenia analizy klinicznej stanowią ograniczenia niniejszego opracowania.
3. Badania włączone do analizy klinicznej służące do oceny efektywności analizowanych interwencji zostały przeprowadzone w populacji odmiennej od wnioskowanej. Badania dla AFL przeprowadzono w populacji pacjentów z DME wtórnym do cukrzycy, obejmującym centrum plamki z BCVA 73–24 liter. Populacja uwzględniona w niniejszej analizie obejmuje pacjentów z BCVA 82–60 liter, a zatem częściowo pokrywa się z populacją badań VIVID/VISTA.
4. Ocenę efektywności kosztowej ALF względem RAN dokonano w oparciu o wyniki porównania pośredniego, przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej, z uwagi na brak randomizowanych badań klinicznych porównujących bezpośrednio wymienione interwencje.
5. Dane dotyczące względnej efektywności ranibizumabu zostały zmodyfikowane w sposób, który umożliwia odzwierciedlenie różnic w średniej zmianie BCVA pomiędzy AFL i RAN raportowanych w przeprowadzonej analizie klinicznej.
6. Długość fazy efektywności jest różna w zależności od wyboru komparatora dla AFL. W przypadku porównania z ranibizumabem faza efektywności wynosi 1 rok, gdyż jest to najdłuższy możliwy okres, w jakim dostępne dane pozwalają na zastosowanie porównania pośredniego pomiędzy terapiami. W przypadku porównania z fotokoagulacją laserową, dla którego faza efektywności trwa 2 lata, dodatkowym ograniczeniem jest fakt, że macierz odpowiadająca za modelowanie tego okresu wyznaczona została na podstawie danych dotyczących 100 tygodni terapii (co stanowi niepełne dwa lata).
8. Dane odnośnie średniej liczby iniekcji oraz zabiegów laserowych ocenianych interwencji w pierwszym roku terapii zaczerpnięto z badań klinicznych VIVID/VISTA (dla AFL oraz FK) oraz RESTORE/REVEAL (dla RAN). W praktyce klinicznej średnia liczba stosowanych dawek będzie prawdopodobnie niższa.

10. Kryteria przyjęte do oceny odsetka pacjentów przerywających terapię (określone na podstawie wyników badań VIVID/VISTA) są bardziej liberalne od kryteriów zdefiniowanych w projekcie programu lekowego. Oznacza to, że w badaniach VIVID/VISTA terapia trwała dłużej, niż będzie to miało miejsce w przypadku finansowania afliberceptu w ramach proponowanego programu lekowego. Struktura oryginalnego modelu DME nie umożliwia uwzględnienia kryteriów przerywania terapii zgodnych z proponowanymi w projekcie programu lekowego. Dodatkowo, uwzględnienie tak zdefiniowanych kryteriów przerywania terapii bez jednoczesnego odzwierciedlenia ich w danych dotyczących efektywności analizowanych interwencji powodowałoby przyjęcie niespójnych danych w zakresie efektywności i kosztów.
11. W analizie konserwatywnie dla każdego porównania uwzględniono występowanie działań niepożądanych, dla których wykazano istotne statystycznie różnice na niekorzyść afliberceptu. W przypadku porównania z fotokoagulacją laserową uwzględniono występowanie dwóch działań niepożądanych, zaś w przypadku porównania z ranibizumabem nie uwzględniono występowania działań niepożądanych.
12. W oryginalnym modelu DME przyjęto, że pierwszy rok ma 52 tygodnie i składa się z 13 cykli, każdy po 4 tygodnie. Spowodowane to zostało faktem, że badania RESTORE/REVAL oraz VIVID/VISTA raportowały dane odnośnie efektywności klinicznej dokładnie dla pacjentów po pierwszych 52 tyg. badania. W kolejnych latach analizy długość cyklu wynosi 1 miesiąc (12 cykli w roku). Założenie to ma znikomy wpływ na wyniki analizy.
13. W przypadku modelu dwuocznego, część oczu pacjentów, u których DME rozwinie się w drugim oku z ostrością widzenia niespełniającą kryteriów włączenia do programu lekowego, nie otrzymuje leczenia do końca horyzontu czasowego analizy. Założenie to wynika z ograniczeń oryginalnego modelu tj. niemożliwości poprawnego wyznaczenia momentu, w którym powyżsi pacjenci spełnią kryteria włączenia do programu lekowego bez znaczącej ingerencji w strukturę i założenia dostosowywanego modelu.
14. W analizie założono, że u pacjentów stosujących AFL i RAN, u których DME rozwinie się w drugim oku, a ostrość widzenia drugiego oka nie umożliwia kwalifikacji do programu lekowego, nie jest stosowane żadne leczenie. Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną w takim przypadku u pacjenta powinna zostać zastosowana fotokoagulacja laserowa. Założenie to wynika z ograniczeń oryginalnego modelu, który uniemożliwia leczenie jednej kohorty pacjentów dwoma różnymi interwencjami w jednym oku, bez istotnej ingerencji w strukturę modelu.
15. Łączny rozkład ostrości widzenia w obojgu oczach analizowanej kohorty przybliżony został za pomocą ilorazu kartezyjańskiego ostrości widzenia poszczególnych oczu. Podejście takie wiąże się prawdopodobnie z niewielkim przeszacowaniem odsetka osób, u których ostrość wzroku w jednym

oku jest bardzo wysoka, z kolei w drugim bardzo niska i odwrotnie. Ograniczenie to nie powinno mieć jednak istotnego wpływu na wyniki analizy.

16. Spadek ostrości widzenia związany z naturalnym przebiegiem choroby przyjęto na takim samym poziomie, jak spadek ostrości widzenia w oku niedotkniętym DME, zgodnie z założeniami oryginalnego modelu DME.
17. W analizie przerywanie leczenia po wystąpieniu progresji. Odsetek pacjentów z progresją choroby oszacowano na podstawie odsetka pacjentów raportowanego w badaniach VIVID/VISTA, u których włączono leczenie ratunkowe. Kryteria włączenia leczenia ratunkowego nie są zbieżne z proponowanymi kryteriami wykluczenia z programu lekowego.
18. Ze względu na brak danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia w zależności od ostrości widzenia dla populacji z DME, użyteczności ustalono na podstawie danych dla populacji z AMD.
19. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono publikacji umożliwiających ocenę spadku użyteczności związanego z wystąpieniem działań niepożądanych uwzględnionych w modelu w populacji pacjentów z DME. W analizie wartości spadków użyteczności związanych z występowaniem działań niepożądanych określono na podstawie wartości uwzględnionych w oryginalnym modelu DME.
20. Analizę kosztów zaczerpnięto z przeprowadzonej równoległej analizy wpływu na budżet. Wszelkie ograniczenia wymienionej analizy w tym zakresie dotyczą również niniejszej analizy.

10. DYSKUSJA

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności afliberceptu (Eylea®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu dorosłych z cukrzycowym obrzękiem plamki. Analiza polegała na dostosowaniu dostarczonego przez Zamawiającego modelu *DME Cost-Effectiveness Model* do warunków polskich. Analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. W modelu wyodrębniono 64 stany zdrowia związane z ostrością wzroku (8 stanów dla jednego oka) oraz zgon pacjentów. Struktura modelu jest podobna do struktury modeli odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego analiz ekonomicznych dotyczących afliberceptu stosowanego w DME. Analiza bazująca na modelu dostosowywanym do warunków polskich została oceniona przez brytyjską Agencję HTA [43]. W ocenie NICE struktura oryginalnego modelu DME jest odpowiednia do modelowania analizowanego problemu zdrowotnego, zaś sam model pozwala na wiarygodne oszacowanie opłacalności afliberceptu. Dyskusje podnoszone w raporcie z oceny oryginalnego modelu DME w głównej mierze dotyczyły dawkowania afliberceptu i ranibizumabu.

Głównym ograniczeniem niniejszej analizy jest rozbieżność definicji populacji docelowej z kryteriami włączania pacjentów do badań VIVID/VISTA. W badaniach tych uwzględniano pacjentów z BCVA 24–73 litery, podczas gdy projekt programu lekowego dopuszcza leczenie pacjentów z BCVA 60–82. Populacja docelowa niniejszej analizy jest zatem populacją o lepszym profilu widzenia, niż pacjenci włączani do badań VIVID/VISTA. Wyniki analizy w podgrupach przeprowadzonej w ramach analizy ekonomicznej wskazują na względnie stały efekt terapeutyczny AFL, niezależnie od wyodrębnionej podgrupy ze względu na ostrość widzenia. Można zatem przyjąć, iż w populacji docelowej korzyści kliniczne ze stosowania AFL będą zbliżone do tych uzyskanych w populacji badań uwzględnionych na potrzeby analizy klinicznej i ekonomicznej.

Kolejną rozbieżnością modelu oraz projektu programu lekowego jest definicja odpowiedzi na leczenie oraz kryteria przerwania terapii. W ramach analizy terapia jest kontynuowana niezależnie od odpowiedzi na leczenie do momentu przerwania terapii. Przerwanie terapii modelowane jest zgodnie z danymi z badań VIVID/VISTA dotyczącymi odsetka pacjentów utraconych z badania powiększonego o odsetek pacjentów, u których niezbędne było włączenie leczenia ratunkowego. Kryteria włączenia leczenia ratunkowego w badaniach VIVID/VISTA nie pokrywają się z kryteriami wykluczenia z programu lekowego, są łagodniejsze od kryteriów wykluczenia z programu. Oznacza to, że w badaniach VIVID/VISTA terapia trwała dłużej, niż będzie to miało miejsce w przypadku finansowania afliberceptu w ramach proponowanego programu lekowego. Struktura oryginalnego modelu DME nie umożliwia uwzględnienia kryteriów przerwania terapii zgodnych z proponowanymi w projekcie programu lekowego. Dodatkowo, uwzględnienie tak zdefiniowanych kryteriów przerwania terapii bez jednoczesnego odzwierciedlenia ich w danych dotyczących efektywności analizowanych interwencji powodowałoby przyjęcie niespójnych danych w zakresie efektywności i kosztów.

Analiza poprzedzona została analizą kliniczną, w ramach której przeprowadzono przegląd systematyczny dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa afliberceptu. Głównym komparatorem afliberceptu uwzględnionym w analizie była fotokoagulacja laserowa. Dodatkowo, pomimo braku refundacji w warunkach polskich, w analizie uwzględniono porównanie afliberceptu z ranibizumabem jako lekiem z tej samej grupy terapeutycznej, którego wskazania rejestracyjne obejmują DME.

W modelu dane dotyczące efektywności afliberceptu i fotokoagulacji laserowej pochodzą z oryginalnego modelu DME, którego autorzy bazowali na wynikach surowych badań VIVID/VISTA [16–28] (jedynych badań dotyczących afliberceptu uwzględnionych w przeprowadzonej analizie klinicznej). W oryginalnym modelu DME dane dotyczące efektywności ranibizumabu zaczerpnięto z przeprowadzonej metaanalizy sieciowej, uwzględniającej dodatkowe interwencje nieujęte w analizie klinicznej przeprowadzonej w warunkach polskich. W związku z tym dane dotyczące względnej efektywności ranibizumabu (w porównaniu z AFL) zostały zmienione w stosunku do danych z oryginalnego modelu DME.

Dane dotyczące względnej efektywności ranibizumabu zostały zmodyfikowane w sposób, który umożliwia odzwierciedlenie różnic w średniej zmianie BCVA pomiędzy AFL i RAN raportowanych w przeprowadzonej analizie klinicznej. [REDACTED]

Mając na uwadze stanowisko analityków AOTMiT zawarte w piśmie stanowiącym podstawę aktualizacji analiz HTA dla afliberceptu, w analizie klinicznej przeprowadzonej w warunkach polskich uwzględniono dodatkowo (w ramach analizy wrażliwości) wyniki badania VIVID EAST [69], które nie zostało ujęte w danych dotyczących efektywności afliberceptu i fotokoagulacji laserowej uwzględnionych w modelu. Uzyskane w analizie klinicznej wyniki analizy wrażliwości są spójne z wynikami analizy głównej i potwierdzają skuteczność kliniczną afliberceptu w leczeniu DME oraz wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa terapii. Jako że w analizie ekonomicznej skuteczność modelowana jest w oparciu o dane surowe pacjentów z badań VIVID/VISTA, nie przeprowadzono modyfikacji wartości efektywności tak, aby uwzględnić dodatkowo wyniki badania VIVID EAST.

W niniejszej analizie przyjęto dawkowanie afliberceptu zgodne z charakterystyką produktu leczniczego (oraz zgodne z zapisami projektu programu lekowego). Zalecane dawkowanie afliberceptu wynosi

2 mg w postaci comiesięcznych iniekcji doszklistkowych w pięciu kolejnych dawkach, a następnie w odstępach dwumiesięcznych. Po pierwszych 12 miesiącach terapii o odstępie pomiędzy dawkami oraz liczbie dawek decyduje lekarz prowadzący. [REDACTED]

Temat dawkowania AFL był szeroko dyskutowany w ocenie NICE [43]. Finalnie w opinii NICE do oceny dawkowania AFL w drugim roku terapii powinny zostać przyjęte dane z badań VIVID/VISTA ze względu na brak innych opublikowanych danych w tym zakresie, zaś podejście zrównania dawki ranibizumabu i afliberceptu w drugim roku terapii powinno zostać uwzględnione w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości.

W analizie konserwatywnie dla każdego porównania uwzględniono występowanie działań niepożądanych, dla których wykazano istotne statystycznie różnice na niekorzyść afliberceptu. W przypadku porównania z fotokoagulacją laserową uwzględniono występowanie dwóch działań niepożądanych, zaś w przypadku porównania z ranibizumabem nie uwzględniono występowania działań niepożądanych.

Wykorzystane w analizie dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia zaczerpnięte zostały z publikacji Czoski-Murray 2009 [48]. Opisane we wzmiankowanej publikacji dotyczyło oceny jakości życia związanej z AMD. Jak zaznaczają autorzy oryginalnego modelu, badanie Czoski-Murray 2009 zostało ocenione przez NICE jako jedno z lepszych opracowań pomocnych do oceny użyteczności stanów zdrowia związanych z poziomem ostrości widzenia u osób dotkniętych chorobami oczu.

W ramach przeglądu systematycznego publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia w analizowanej jednostce chorobowej odnaleziono również doniesienia naukowe wskazujące na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą osób ze zwyrodnieniem plamki żółtej oraz grupą osób z retinopatią cukrzycową w odniesieniu do wartości użyteczności stanów zdrowia zależnych od ostrości wzroku. W związku z tym przyjęto, że ocena jakości życia dotycząca AMD będzie reprezentatywna również dla populacji chorych z DME.

Wyniki inkrementalne w zakresie QALY uzyskane w odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego analizach ekonomicznych nie są jednoznaczne. Część opublikowanych analiz wskazuje na przewagę afliberceptu względem ranibizumabu (Deger 2015 [62], oszacowana różnica w dożywotnim horyzoncie czasowym wynosi 0,05 na korzyść afliberceptu; dodatkowo różnice na korzyść afliberceptu raportowano w publikacji Ross 2016 [66] i Branco 2015 [67]). W analizach finansowanych przez firmę Novartis (producenta preparatu Lucentis®) raportowane wyniki wskazywały na przewagę ranibizumabu względem afliberceptu. [REDACTED]

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że aflibercept stanowi kosztowo-efektywną opcję terapeutyczną w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu dorosłych z cukrzycowym obrzękiem plamki.

11. BIBLIOGRAFIA

1. ██████████ Analiza kliniczna. Aflibercept (Eylea®) w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki. HTA Consulting (2016).
2. Charakterystyka produktu leczniczego. Eylea. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002392/WC500135815.pdf (24.6.2016).
3. (2009) Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA). AOTMiT Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytoczne_hta/2009/Wytoczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf.
4. EMA. ChPL ranibizumab (Lucentis). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000715/WC500043546.pdf.
5. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, Sutter F, Simader C, Burian G, Gerstner O, Weichselberger A, RESTORE study group. (2011) The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 118(4):615–625.
6. Ishibashi T, Li X, Koh A, Lai TYY, Lee F-L, Lee W-K, Ma Z, Ohji M, Tan N, Cha SB, Shamsazar J, Yau CL, REVEAL Study Group. (2015) The REVEAL Study: Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy in Asian Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 122(7):1402–1415.
7. Prünte C, Fajnkuchen F, Mahmood S, Ricci F, Hatz K, Studnička J, Bezlyak V, Parikh S, Stubbings WJ, Wenzel A, Figueira J, Group and the RS. (2015) Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: the RETAIN study. *Br J Ophthalmol* 2015–307249.
8. Charakterystyka produktu leczniczego. Lucentis. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000715/WC500043546.pdf (24.6.2016).
9. Wytoczne ICO. ICO guidelines for diabetic eye care. 2014. Dostęp: <http://www.icoph.org/downloads/ICOGuidelinesforDiabeticEyeCare.pdf> (4.7.2016).
10. 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. Dostęp: <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625> (10.6.2016).
11. Projekt programu lekowego „Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME) (ICD-10 H36.0)”.
12. Mitchell P, Bressler N, Tolley K, Gallagher M, Petrillo J, Ferreira A, Wood R, Bandello F, RESTORE Study Group. (2013) Patient-reported visual function outcomes improve after ranibizumab treatment in patients with vision impairment due to diabetic macular edema: randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 131(10):1339–1347.
13. NCT00687804: A 12 Month Core Study to Assess the Efficacy and Safety of Ranibizumab (Intravitreal Injections) in Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema and a 24 Month Open-label Extension Study (RESTORE). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00687804?term=00687804&rank=1>.
14. Novartis. Raport, badanie CRFB002D2301 (RESTORE) i CRFB002D2301E1 (RESTORE extension). Dostęp: <https://www.novctrd.com/CtrdWeb/displaypdf.nov?trialresultid=7803>.
15. NCT00989989: Efficacy and Safety of Ranibizumab (Intravitreal Injections) in Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema (REVEAL). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00989989?term=REVEAL+AND+lucentis&rank=1>.
16. Korobelnik J-F, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, Midena E, Kaiser PK, Terasaki H, Marcus DM, Nguyen QD, Jaffe GJ, Slakter JS, Simader C, Soo Y, i in. (2014) Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 121(11):2247–2254.
17. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Holz FG, Boyer DS, Midena E, Heier JS, Terasaki H, Kaiser PK, Marcus DM, Nguyen QD, Jaffe GJ, Slakter JS, Simader C, Soo Y, i in. (2015) Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 100-Week Results From the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology* 122(10):2044–2052.
18. Rekomendacja finansowa CADTH - aflibercept. 2015. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0401_Eylea-CRVO_May-11-15.pdf.

19. NCT01363440: Study of Intravitreal Aflibercept Injection (IAI; EYLEA®; BAY86-5321) in Patients With Diabetic Macular Edema (VISTA DME). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01363440?term=VISTA-DME&rank=3>.
20. Do DV. Intravitreal Aflibercept Injection (IAI) for Diabetic Macular Edema (DME): 148-Week Results from VISTA and VIVID. Program Number: 2081 Poster Board Number: B0313. maj 2016.
21. Do DV, Nguyen QD, Vitti R, Berliner AJ, Gibson A, Saroj N, Soo Y, Boyer DS. (2016) Intravitreal Aflibercept Injection in Diabetic Macular Edema Patients with and without Prior Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment: Outcomes from the Phase 3 Program. *Ophthalmology* 123(4):850–857.
22. Brown D. (2014) Vision and diabetic retinopathy severity score (DRSS) following intravitreal aflibercept injection (IAI) in diabetic macular edema (DME) patients with hemoglobin A1C (HbA1c) levels \leq 8% and $>$ 8% at baseline. *Diabetes* 63:A93.
23. Evans M, Katz TA, Crane M. (2015) Effects of baseline haemoglobin A1c and on-treatment blood pressure on outcomes in the VIVID-DME and VISTA-DME studies.235.
24. Ogura Y, Feltgen N, Korobelnik J-F. (2015) Effect of Baseline Central Retinal Thickness (CRT) and Best Corrected Visual Acuity (BCVA) on treatment outcomes with intravitreal aflibercept injection (IAI) or macular laser photocoagulation in Diabetic Macular Edema (DME). *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 56.:
25. Lorenz K, VIVID-DME and VISTA DME study investigators. (2014) Evaluation of intravitreal aflibercept for treatment of Diabetic Macular Edema: Visual Acuity Subgroups in VIVID-DME and VISTA-DME. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 55.:
26. Midena E, Korobelnik J-F. (2014) Impact of baseline visual acuity on visual and anatomical outcomes in patients with diabetic macular edema (DME) treated with intravitreal aflibercept (IVT-AFL) data from the VIVID/VISTA-DME studies. (14th Euretina Congress-London 2014). *Euretina Society of Retina Specialist*.
27. NCT01331681: Intravitreal Aflibercept Injection in Vision Impairment Due to DME (VIVID-DME). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01331681?term=VIVID-DME&rank=1>.
28. (2016) Raport z badania VIVID. Results Synopsis for trial 91745. Bayer HealthCare Dostęp: http://trialfinder.bayerscheringpharma.de/html/pdf/91745_Study_Synopsis_CTP.pdf.
29. UK Physician survey.
30. Christ SL, Lee DJ, Lam BL, Zheng DD, Arheart KL. (2008) Assessment of the effect of visual impairment on mortality through multiple health pathways: structural equation modeling. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 49(8):3318–3323.
31. Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2014 r. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2014-r-,2,9.html> (16.6.2016).
32. Obwieszczenie z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2016 r. | Ministerstwo Zdrowia. Dostęp: <http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne/obwieszczenie-z-dnia-29-czerwca-2016-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-dzien-1-lipca-2016/> (4.7.2016).
33. Program lekowy „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3)”.
34. Zarządzenie Nr 41/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 czerwca 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-412016dsoz,6480.html> (4.7.2016).
35. Zarządzenie Nr 55/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 czerwca 2016 r. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-552016dsoz,6494.html> (4.7.2016).
36. 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. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-792014dsoz,6342.html> (4.7.2016).
37. Zarządzenie Nr 110/2015 Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2015 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1102015bp,6461.html> (4.7.2016).
38. Główny Urząd Statystyczny / Informacje sygnałne / Komunikaty i Obwieszczenia / Lista komunikatów i obwieszczeń / Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012-2014 na poziomie województw (NTS2) i podregionów (NTS3). Dostęp: <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2012-2014-na-pozomie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,3.html> (26.1.2017).

63. Kourlaba G, Relakis J, Mahon R, Kalogeropoulou M, Pantelopoulou G, Kousidou O, Maniadakis N. (2016) Cost-utility of ranibizumab versus aflibercept for treating Greek patients with visual impairment due to diabetic macular edema. *Cost Eff Resour Alloc* 14:7.
64. Klimes J, Regnier SA, Mahon R, Budek T, Dostal F, Skalicky D, Depta J. (2015) Cost Effectiveness Analysis of Ranibizumab Compared to Aflibercept and Laser Intervention In Treatment of Diabetic Macular Edema (Dme) In The Czech Republic. *Value Health* 18(7):A419.
65. Haig J, Regnier SA, Malcom W, Xue W. (2014) Cost-Effectiveness of Ranibizumab Verse Aflibercept in Treatment of Treatment of Visual Impairment Due to Diabetic Macular Oedema (Dmo). *Value Health* 17(7):A609.
66. Ross EL, Hutton DW, Stein JD, Bressler NM, Jampol LM, Glassman AR, Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. (2016) Cost-effectiveness of Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab for Diabetic Macular Edema Treatment: Analysis From the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Comparative Effectiveness Trial. *JAMA Ophthalmol*.
67. Castelo Branco A, Eriksson M, Nilsson J. (2015) Cost-Effectiveness Analysis of Intravitreal Aflibercept In Diabetic Macular Oedema In Sweden. *Value Health* 18(7):A420–421.
68. Smiddy WE. (2012) Clinical applications of cost analysis of diabetic macular edema treatments. *Ophthalmology* 119(12):2558–2562.
69. NCT01783886. Efficacy and Safety of VEGF Trap Eye in Diabetic Macular Edema (DME) With Central Involvement (VIVID EAST). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01783886>.
70. PubMed - NCBI. Dostęp: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (16.6.2016).
71. ISPOR Scientific Presentations Database. Dostęp: http://www.ispor.org/research_study_digest/research_index.asp (16.6.2016).
72. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/> (4.7.2016).
73. CEA Registry Website. Dostęp: <https://research.tufts-nemc.org/cear4/> (16.6.2016).
74. The National Institute for Health and Care Excellence. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/> (16.6.2016).
75. CADTH. Dostęp: <https://www.cadth.ca/> (16.6.2016).
76. Pershing S, Enns EA, Matesic B, Owens DK, Goldhaber-Fiebert JD. (2014) Cost-effectiveness of treatment of diabetic macular edema. *Ann. Intern. Med.* 160(1):18–29.
77. Brown MM, Brown GC, Sharma S, Busbee B, Brown H. (2001) Quality of life associated with unilateral and bilateral good vision. *Ophthalmology* 108(4):643–647; discussion 647–648.
78. Brown MM, Brown GC, Sharma S, Landy J. (2003) Health care economic analyses and value-based medicine. *Surv Ophthalmol* 48(2):204–223.
79. Clarke PM, Simon J, Cull CA, Holman RR. (2006) Assessing the impact of visual acuity on quality of life in individuals with type 2 diabetes using the short form-36. *Diabetes Care* 29(7):1506–1511.
80. Gonder JR, Walker VM, Barbeau M, Zaour N, Zachau BH, Hartje JR, Li R. (2014) Costs and Quality of Life in Diabetic Macular Edema: Canadian Burden of Diabetic Macular Edema Observational Study (C-REALITY). *J Ophthalmol* 2014:939315.
81. Hollands H, Lam M, Pater J, Albiani D, Brown GC, Brown M, Cruess AF, Sharma S. (2001) Reliability of the time trade-off technique of utility assessment in patients with retinal disease. *Can. J. Ophthalmol.* 36(4):202–209.
82. Hui MM, Wakefield D, Patel I, Cvejic E, J McCluskey P, H Chang J. (2016) Visual Functioning and Health-related Quality-of-Life are Compromised in Patients with Uveitis. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 1–6.
83. Matza LS, Rousculp MD, Malley K, Boye KS, Oglesby A. (2008) The longitudinal link between visual acuity and health-related quality of life in patients with diabetic retinopathy. *Health Qual Life Outcomes* 6:95.
84. Mitchell P, Annemans L, Gallagher M, Hasan R, Thomas S, Gairy K, Knudsen M, Onwordi H. (2012) Cost-effectiveness of ranibizumab in treatment of diabetic macular oedema (DME) causing visual impairment: evidence from the RESTORE trial. *Br J Ophthalmol* 96(5):688–693.
85. Prescott G, Sharp P, Goatman K, Scotland G, Fleming A, Philip S, Staff R, Santiago C, Borooah S, Broadbent D, Chong V, Dodson P, Harding S, Leese G, Megaw R, i in. (2014) Improving the cost-effectiveness of photographic screening for diabetic macular oedema: a prospective, multi-centre, UK study. *Br J Ophthalmol* 98(8):1042–1049.
86. Real FJ, Brown GC, Brown MM. (2008) The effect of comorbidities upon ocular and systemic health-related quality of life. *Br J Ophthalmol* 92(6):770–774.
87. Sampson CJ, Tosh JC, Cheyne CP, Broadbent D, James M. (2015) Health state utility values for diabetic retinopathy: protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 4:15.
88. Scanlon PH, Loftus J, Starita C, Stratton IM. (2015) The use of weighted health-related Quality of Life scores in people with diabetic macular oedema at baseline in a randomized clinical trial. *Diabet. Med.* 32(1):97–101.
89. Sharma S, Brown GC, Brown MM, Hollands H, Shah GK. (2000) The cost-effectiveness of grid laser photocoagulation for the treatment of diabetic macular edema: results of a patient-based cost-utility analysis. *Curr Opin Ophthalmol* 11(3):175–179.

90. Sharma S, Oliver-Fernandez A, Liu W, Buchholz P, Walt J. (2005) The impact of diabetic retinopathy on health-related quality of life. *Curr Opin Ophthalmol* 16(3):155–159.
91. Smiddy WE. (2011) Economic considerations of macular edema therapies. *Ophthalmology* 118(9):1827–1833.
92. Stein JD, Newman-Casey PA, Kim DD, Nwanyanwu KH, Johnson MW, Hutton DW. (2013) Cost-effectiveness of various interventions for newly diagnosed diabetic macular edema. *Ophthalmology* 120(9):1835–1842.
93. Tosh J, Brazier J, Evans P, Longworth L. (2012) A review of generic preference-based measures of health-related quality of life in visual disorders. *Value Health* 15(1):118–127.
94. Lloyd A, Nafees B, Gavriel S, Rousculp MD, Boye KS, Ahmad A. (2008) Health utility values associated with diabetic retinopathy. *Diabet. Med.* 25(5):618–624.
95. Heintz E, Wiréhn A-B, Peebo BB, Rosenqvist U, Levin L-Å. (2012) QALY weights for diabetic retinopathy--a comparison of health state valuations with HUI-3, EQ-5D, EQ-VAS, and TTO. *Value Health* 15(3):475–484.
96. Brown MM, Brown GC, Sharma S, Busbee B. (2003) Quality of life associated with visual loss: a time tradeoff utility analysis comparison with medical health states. *Ophthalmology* 110(6):1076–1081.
97. Sharma S, Brown GC, Brown MM, Shah GK, Snow K, Brown H, Hollands H. (2000) Converting visual acuity to utilities. *Can. J. Ophthalmol.* 35(5):267–272.
98. Shah VA, Gupta SK, Shah KV, Vinjamaram S, Chalam KV. (2004) TTO utility scores measure quality of life in patients with visual morbidity due to diabetic retinopathy or ARMD. *Ophthalmic Epidemiol* 11(1):43–51.
99. Sharma S, Oliver-Fernandez A, Bakal J, Hollands H, Brown GC, Brown MM. (2003) Utilities associated with diabetic retinopathy: results from a Canadian sample. *Br J Ophthalmol* 87(3):259–261.
100. Sharma S, Brown GC, Brown MM, Hollands H, Robins R, Shah GK. (2002) Validity of the time trade-off and standard gamble methods of utility assessment in retinal patients. *Br J Ophthalmol* 86(5):493–496.
101. Brown MM, Brown GC, Sharma S, Shah G. (1999) Utility values and diabetic retinopathy. *Am. J. Ophthalmol.* 128(3):324–330.

12. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1.	Częstość występowania działań niepożądanych afliberceptu	15
Tabela 2.	Podsumowanie wyboru komparatora	19
Tabela 3.	Częstość występowania działań niepożądanych ^a ranibizumabu	21
Tabela 4.	Stany zdrowia odpowiadające ostrości widzenia oka na podstawie skali ETDRS uwzględnione w analizie	28
Tabela 5.	Schematy dawkowania porównywanych interwencji – na podstawie charakterystyk produktów leczniczych	30
Tabela 6.	Podsumowanie źródeł danych o efektach zdrowotnych	32
Tabela 7.	Podsumowanie źródeł danych kosztowych	33
Tabela 8.	Charakterystyka początkowa populacji pacjentów na podstawie badań VIVID/VISTA	37
Tabela 9.	Rozkład początkowy ostrości widzenia w zależności od oka wśród pacjentów w badaniach klinicznych VIVID/VISTA	38
Tabela 10.	Rozkład początkowy ostrości widzenia kohorty wejściowej uwzględniony w analizie	38
Tabela 11.	Odsetek pacjentów z DME w obu oczach w momencie rozpoczęcia analizy	38
Tabela 12.	Odsetek pacjentów, u których DME rozwija się w kolejnych latach analizy	39
Tabela 13.	Średnia roczna liczba iniekcji / zabiegów laserowych przyjętych w analizie	41
Tabela 14.	Macierz przejścia FK (2 lata) – faza efektywności	43
Tabela 15.	Macierz przejścia AFL w porównaniu z FK(2 lata) – faza efektywności	43
Tabela 16.	Średni logarytm ilorazu szans poprawy/pogorszenia ostrości widzenia dla RAN względem AFL	44
Tabela 17.	Macierz przejścia AFL w porównaniu z RAN (1 rok) – faza efektywności	45
Tabela 18.	Macierz przejścia RAN (1 rok) – faza efektywności	46
Tabela 19.	Średni logarytm szans poprawy/pogorszenia ostrości widzenia dla ranibizumabu - analiza wrażliwości (scenariusz O-1)	46
Tabela 20.	Macierz przejścia RAN (1 rok) – faza efektywności, analiza drażliwości (scenariusz O-1)	46
Tabela 21.	Łączna liczba zgonów oraz pacjentów utraconych w badaniach VIVID/VISTA w pierwszych 100 tyg. obserwacji	49
Tabela 22.	Łączna liczba zgonów oraz pacjentów utraconych w badaniach RESTORE/REVEAL w pierwszych 52 tyg. obserwacji	49
Tabela 23.	Liczba oczu otrzymujących terapię ratunkową wśród pacjentów stosujących AFL w schemacie 2q8 w badaniach VIVID/VISTA w pierwszych 100 tyg. obserwacji	50
Tabela 24.	Odsetek pacjentów, u których następuje przerwanie leczenia w okresie obserwacji 100 tyg. w zależności od interwencji	50
Tabela 25.	Miesięczne prawdopodobieństwa dyskontynuacji leczenia w zależności od interwencji	50
Tabela 26.	Miesięczne prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia w zależności od stosowanej interwencji w scenariuszu P-1	51
Tabela 27.	Ryzyko wystąpienia ocznych AE u $\geq 3\%$ pacjentów w badaniach VIVID/VISTA dla porównania AFL vs FK	51
Tabela 28.	Ryzyko występowania działań niepożądanych na podstawie danych z badań VIVID/VISTA po 100 tyg. terapii	52
Tabela 29.	Miesięczne prawdopodobieństwa występowania działań niepożądanych – analiza podstawowa	53
Tabela 30.	Ryzyko występowania działań niepożądanych na podstawie danych z badania VIVID/VISTA po 52 i 148 tyg. terapii	53
Tabela 31.	Miesięczne prawdopodobieństwa występowania działań niepożądanych – analiza wrażliwości	53
Tabela 32.	Prawdopodobieństwo naturalnego spadku ostrości widzenia	54
Tabela 33.	Śmiertelność naturalna mężczyzn w wieku od 18 lat wwyż	54

Tabela 34.	Śmiertelność naturalna kobiet w wieku od 18 lat wzwyż	55
Tabela 35.	Hazard względny dla śmiertelności związanej ze ślepotą	56
Tabela 36.	Wartości współczynników regresji liniowej opisującej użyteczność w zależności od VA – Czoski-Murray 2009	58
Tabela 37.	Wartości użyteczności dla poziomów ostrości widzenia uwzględnionych w analizie	58
Tabela 38.	Użyteczność stanu zdrowia jako funkcja ostrości widzenia w BSE i WSE – wartości wykorzystane w analizie	59
Tabela 39.	Spadki użyteczności związane z występowaniem działań niepożądanych na podstawie oryginalnego modelu DME	60
Tabela 40.	Spadki użyteczności związane z występowaniem działań niepożądanych – analiza podstawowa	60
Tabela 41.	Spadki użyteczności związane z występowaniem działań niepożądanych – scenariusz U-1 analizy wrażliwości	60



Tabela 46.	Cena ranibizumabu wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia aktualnego na dzień 1 lipca 2016 roku	62
Tabela 47.	Efektywna cena ranibizumabu na podstawie komunikatów DGL	63
Tabela 48.	Koszt fotokoagulacji laserowej – opieka ambulatoryjna	64
Tabela 49.	Koszt fotokoagulacji laserowej – hospitalizacja	64
Tabela 50.	Koszt fotokoagulacji laserowej uwzględniony w analizie	64
Tabela 51.	Jednorazowe koszty fotokoagulacji laserowej uwzględnione w analizie	65
Tabela 52.	Jednostkowe koszty podania leków	65
Tabela 53.	Koszt podanie leków uwzględniony w analizie	66
Tabela 54.	Koszty kwalifikacji do programu dla AMD	66
Tabela 55.	Koszt konsultacji diabetologicznej	67
Tabela 56.	Koszty kwalifikacji do programu uwzględnione w analizie	67
Tabela 57.	Koszty roczne monitorowania	68
Tabela 58.	Koszty roczne konsultacji diabetologicznych	68
Tabela 59.	Koszty roczne monitorowania leczenia uwzględnione w analizie	69
Tabela 60.	Koszt wizyty okulistycznej (badanie ostrości wzroku oraz ocena przedniego w lampie szczelinowej)	69
Tabela 61.	Koszt tonometrii, gonioskopi i badania dna oka	70
Tabela 62.	Koszt OCT	70
Tabela 63.	Koszt angiografii fluoresceinowej	70
Tabela 64.	Łączny koszt badań	70
Tabela 65.	Koszty kwalifikacji do zabiegu fotokoagulacji laserowej uwzględnione w analizie	71
Tabela 66.	Roczny koszt monitorowania pacjentów po FK uwzględniony w analizie	71
Tabela 67.	Kody ICD–10 przypisane do działań niepożądanych	72
Tabela 68.	Koszt świadczenia „Leczenie zachowawcze okulistyczne”	72
Tabela 69.	Koszty leczenia działań niepożądanych uwzględnione w analizie	72
Tabela 70.	Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy	78

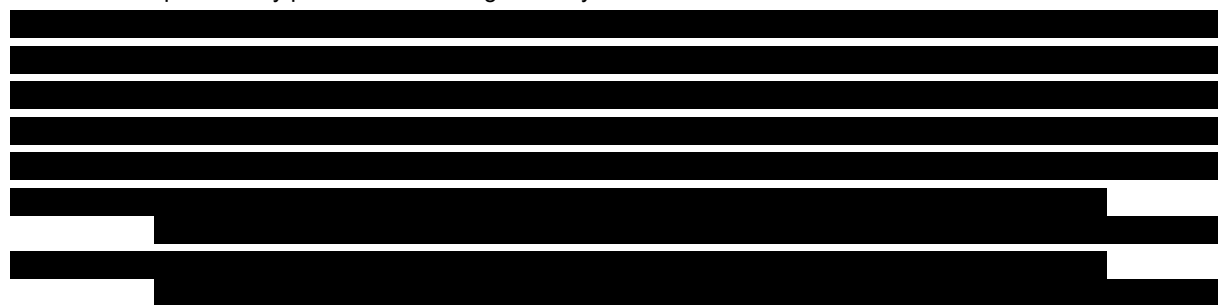
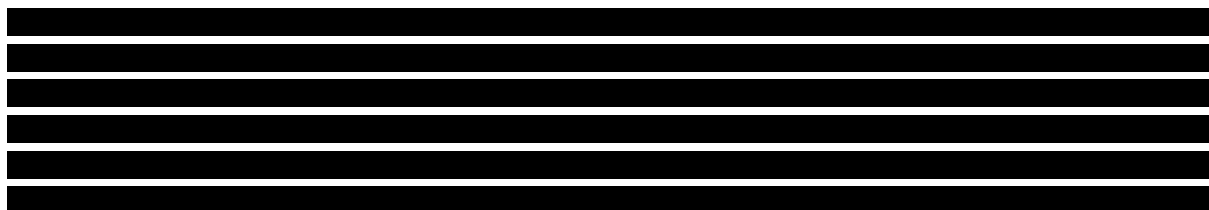


Tabela 80. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	94
Tabela 85. Wyniki modelu Deger 2015 – walidacja konwergencji	103
Tabela 86. Wyniki modelu Kourlaba 2016 – walidacja konwergencji	104
Tabela 87. Wyniki modelu Klimes 2015 – walidacja konwergencji	105
Tabela 88. Wyniki modelu Regnier 2015 – walidacja konwergencji	105
Tabela 89. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	126
Tabela 90. Kryteria włączenia i wykluczenia – analizy ekonomiczne dotyczące badanej interwencji	129
Tabela 91. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących analiz ekonomicznych w bazie PubMed	129
Tabela 92. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazach CEAR, CADTH i AOTMiT	130
Tabela 93. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazie NICE	130
Tabela 94. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazie ISPOR	131
Tabela 95. Publikacje odrzucone na poziomie analizy pełnych tekstów wraz z powodem ich odrzucenia – analizy ekonomiczne	131
Tabela 96. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z DME	133
Tabela 97. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z DME – baza PubMed	133
Tabela 98. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z DME – baza CEAR	134
Tabela 99. Publikacje odrzucone na etapie analizy pełnych tekstów – przegląd użyteczności stanów zdrowia związanych z DME	134
Tabela 100. Użyteczności stanów zdrowia związanych z DME raportowane w publikacjach odnalezionych w ramach analizy	136
Tabela 101. Kryteria włączenia i wykluczenia – badania obserwacyjne dotyczące badanej interwencji	139
Tabela 102. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących badań obserwacyjnych w bazie PubMed	140
Tabela 103. Efektywność ALF i RAN – poprawa/pogorszenie ostrości wzroku o 10–14 liter	141
Tabela 106. Wyniki modelu w zakresie średniej zmiany BCVA po 100 tygodniach terapii dla porównania AFL z FK	143
Tabela 107. Wartości parametrów przyjęte w modelu ekonomicznym	144
Tabela 108. Parametry analizy - macierze przejścia w modelu	149
Tabela 109. Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego	151

Spis wykresów



Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat modelu	28
Rysunek 2. Diagram procesu selekcji publikacji dotyczących modeli ekonomicznych.....	132
Rysunek 3. Diagram procesu selekcji publikacji dotyczących użyteczności.....	139

13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 89.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Rozdz. 3 (str. 37)
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 5.2 (str. 81)
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 5.3 (str. 86) Rozdz. 6 (str. 94)
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. 14.1.1 (str. 129)
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 55.2.1 (str. 81) Rozdz. 5.2.2 (str. 83)
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	Rozdz. 5.2.1 (str. 81) Rozdz. 5.2.2 (str. 83)
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości prognozy, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdz. 5.2.1 (str. 81) Rozdz. 5.2.2 (str. 83)
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Tabela 8 - Tabela 69
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 4 (str. 73)
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	TAK
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nie dotyczy
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy
§ 5.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Wymaganie		Rozdział / Strona / Tabela
instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	
§ 5.6		
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	Rozdz. 5.2 (str. 83, str. 85)
	2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)	Rozdz. 5.2 (str. 83, str. 85)
	3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	Rozdz. 5.2 (str. 83, str. 85)
§ 5.7		
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.		Rozdz. 2.10 (str. 33)
§ 5.8		
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).		Rozdz. 14.1.2 (str. 132)
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:		
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań		Tabela 80
2. uzasadnienie zakresów zmienności		Tabela 80
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej		Rozdz. 6.2 (str. 95)
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:		
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		Rozdz. 2.5 (str. 30)
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		Rozdz. 2.5 (str. 30)
§ 5.11		
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.		Rozdz. 2.6 (str. 30)

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.12	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdz. 14.1.1 (str. 129) Rozdz. 14.1.2 (str. 132)
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 11 (str. 117)
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 11 (str. 117)

14. ANEKS

14.1. Strategie wyszukiwania

14.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu zidentyfikowania publikacji dotyczących analiz ekonomicznych odpowiadających rozpatrywanemu problemowi zdrowotnemu (cukrzycowy obrzęk płamki (DME)) w populacji docelowej analizy dokonano przeszukania systematycznego w bazie PubMed (w tym Medline) [70]. Poszukiwano publikacji, w których ocenianą interwencją stanowił aflibercept. Kryteria włączenia zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 90).

Tabela 90.
Kryteria włączenia i wykluczenia – analizy ekonomiczne dotyczące badanej interwencji

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Analizy ekonomiczne • Interwencja oceniana – aflibercept • Populacja dorosłych z cukrzycowym obrzękiem płamki (DME) wtórnym do cukrzycy, obejmującym centrum płamki z BCVA 73–24 liter 	<ul style="list-style-type: none"> • Populacja rasy innej niż kaukaska • Prezentacja wyłącznie wyników kosztowych bez przedstawienia wyników zdrowotnych

Strategię przeszukania opracowań dotyczących analizowanego problemu zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 91).

Tabela 91.
Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących analiz ekonomicznych w bazie PubMed

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik
1.	[REDACTED]	[REDACTED]
2.	[REDACTED]	[REDACTED]
3.	[REDACTED]	[REDACTED]
4.	[REDACTED]	[REDACTED]
5.	[REDACTED]	[REDACTED]
6.	[REDACTED]	[REDACTED]
7.	[REDACTED]	[REDACTED]
8.	[REDACTED]	[REDACTED]
9.	[REDACTED]	[REDACTED]
10.	[REDACTED]	[REDACTED]

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik
11.	[REDACTED]	■
12.	[REDACTED]	■
13.	[REDACTED]	■
14.	[REDACTED]	■
15.	[REDACTED]	■
16.	[REDACTED]	■
[REDACTED]		

Dodatkowo przeszukano pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego następujące strony internetowe:

- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [71],
- AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [72],
- CEAR (*Cost-Effectiveness Analyses Registry*) [73],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [74],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [75].

Bazy CEAR, CADTH oraz AOTMiT przeszukano za pomocą odpowiednich słów kluczowych odnoszących się do nazwy interwencji.

Tabela 92.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazach CEAR, CADTH i AOTMiT

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników		
		CEAR	CADTH	AOTMiT
#1	aflibercept	1	11	3
Data przeszukania: 16 czerwca 2016				

W celu przeszukania bazy NICE użyto słów kluczowych związanych z nazwą interwencji oraz jednostki chorobowej.

Tabela 93.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazie NICE

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	aflibercept and diabetic macular edema	94
Data przeszukania: 16 czerwca 2016		

Bazę ISPOR przeszukano za pomocą odpowiednich słów kluczowych odnoszących się do nazwy interwencji. Dodatkowo wykorzystano filtry dotyczące rodzaju analizy (Topic) oraz jednostki chorobowej (Disease/Disorder).

Tabela 94.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazie ISPOR

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	aflibercept Filtry Topic: Cost Studies Disease/Disorder: Eye Disorders	21
Data przeszukania: 16 czerwca 2016		

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono 160 artykułów spełniających kryteria wymienione powyżej (Tabela 90). Na podstawie analizy abstraktów odrzuconych zostało 145 publikacji. Jedna publikacja została odrzucona po przeczytaniu pełnych tekstów. Na podstawie analizy referencji nie włączono żadnej dodatkowej publikacji. W tabeli poniżej (Tabela 95) przedstawiono odrzucone pozycje wraz z powodem ich odrzucenia.

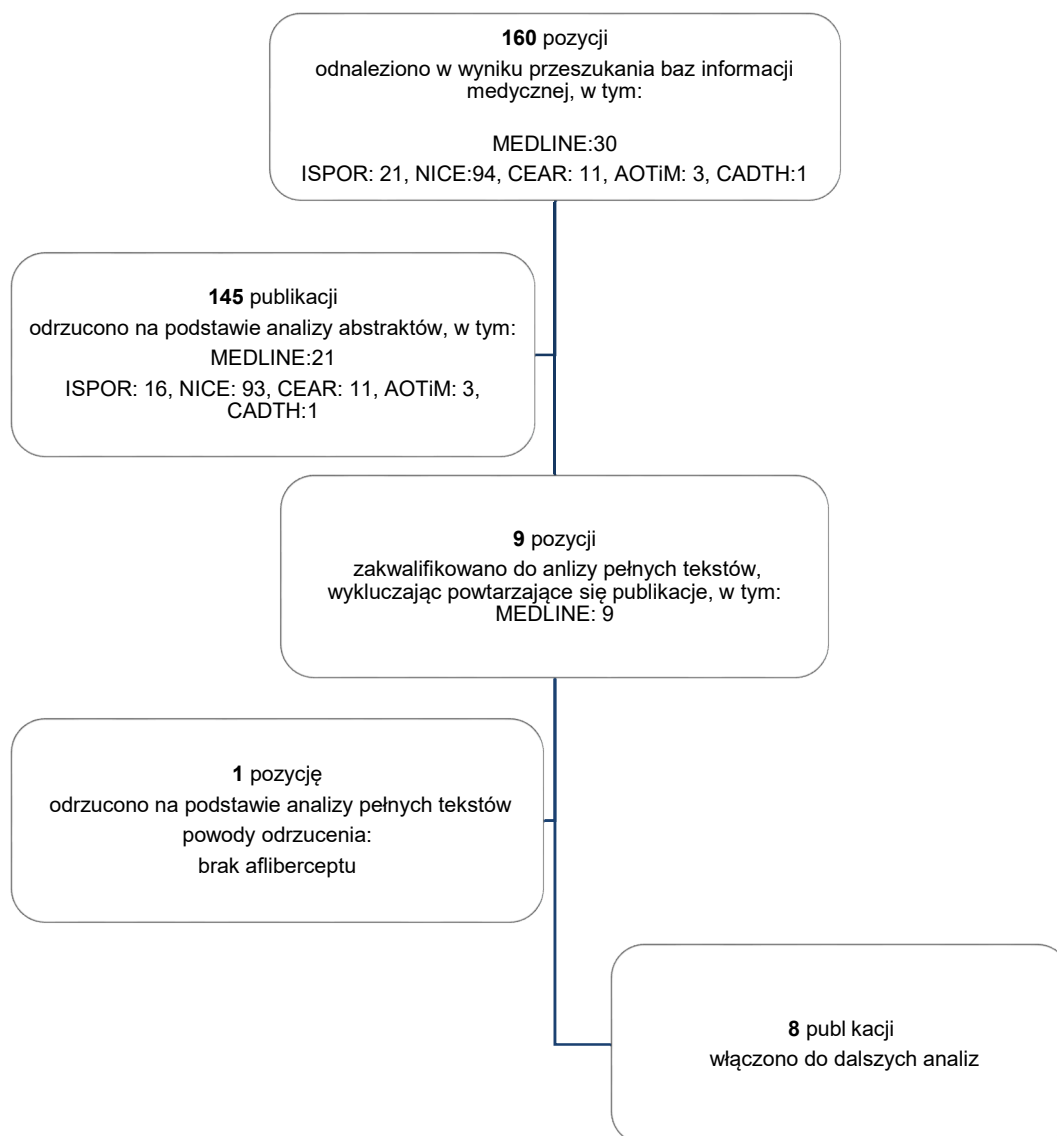
Tabela 95.
Publikacje odrzucone na poziomie analizy pełnych tekstów wraz z powodem ich odrzucenia – analizy ekonomiczne

Lp.	Publikacja	Powód odrzucenia
#1	Pershing 2014 [76]	Brak afliberceptu

Po uwzględnieniu powtarzających się publikacji, ostatecznie w analizie uwzględniono 8 artykułów. Spis włączonych do analizy artykułów zamieszczono w rozdziale 14.6 (Tabela 109).

Proces selekcji badań – liczbę doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji – przedstawiono na poniższym diagramie (Rysunek 2).

Rysunek 2.
Diagram procesu selekcji publikacji dotyczących modeli ekonomicznych



14.1.2. Użyteczności

W celu zidentyfikowania publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu analizowanej jednostki chorobowej dokonano systematycznego przeszukania bazy informacji medycznej PubMed (w tym Medline). Poszukiwano publikacji, w których pomiar jakości życia przeprowadzono w populacji pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki lub retinopatią cukrzycową (DR, ang. *diabetic retinopathy*), lub dokonano pomiaru preferencji w populacji ogólnej. W ramach przeszukania akceptowano również analizy ekonomiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego, w których podano źródła danych dla użyteczności uwzględnionych w obliczeniach. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia publikacji zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 96).

Tabela 96.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z DME

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Badanie przeprowadzone w populacji chorych z cukrzycowym obrzękiem plamki lub retinopatią cukrzycową, lub populacji ogólnej (dotyczące wskazanych jednostek chorobowych). • Ocena jakości życia dla stanów uwzględnionych w modelu. • Użyteczności stanów zdrowia uzyskane za pomocą bezpośrednich metod pomiaru (TTO lub SG) lub pośrednich (instrumenty generyczne). • Badanie przeprowadzone w populacji rasy kaukaskiej zamieszkującej Europę, Amerykę Północną lub Australię. 	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania wtórne (w przypadku dostępu do publikacji źródłowych). • Populacja istotnie różniąca się od populacji analizy. • Brak danych dotyczących jakości życia pacjentów. • Brak użyteczności dla stanów przyjętych w modelu. • Brak możliwości implementacji danych w modelu.

Strategię przeszukania opracowań dotyczących użyteczności stanów zdrowia zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 97.
Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z DME – baza PubMed

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik
1.	[REDACTED]	[REDACTED]
2.	[REDACTED]	[REDACTED]
3.	[REDACTED]	[REDACTED]
4.	[REDACTED]	[REDACTED]
5.	[REDACTED]	[REDACTED]
6.	[REDACTED]	[REDACTED]
7.	[REDACTED]	[REDACTED]
8.	[REDACTED]	[REDACTED]
9.	[REDACTED]	[REDACTED]
10.	[REDACTED]	[REDACTED]
11.	[REDACTED]	[REDACTED]
12.	[REDACTED]	[REDACTED]
13.	[REDACTED]	[REDACTED]
14.	[REDACTED]	[REDACTED]
15.	[REDACTED]	[REDACTED]
Data przeszukania: 15 czerwca 2016		

Proces weryfikacji doniesień naukowych został przeprowadzony dwuetapowo, niezależnie przez dwóch analityków. Pierwszy etap weryfikacji polegał na selekcji opracowań na podstawie abstraktów. Do następnego etapu włączono publikacje dotyczące użyteczności stanów zdrowia związanych z analizowanym problemem zdrowotnym. Wykluczono opracowania niezwiązane z użytecznościami stanów zdrowia uwzględnionymi w modelu lub dotyczące populacji nieodpowiadającej populacji badanej w niniejszej analizie. W przypadku wystąpienia niezgodnych opinii między analitykami na

poszczególnych etapach weryfikacji doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego analityka.

W wyniku zastosowania powyższej strategii w bazie PubMed odnaleziono 60 publikacji, z których po pierwszym etapie weryfikacji do dalszej analizy włączono 20 pełnych tekstów. W kolejnym etapie artykuły, będące przeglądami systematycznymi, wykorzystano w celu odnalezienia dodatkowych referencji, w wyniku czego do analizy włączono 5 kolejnych publikacji.

Dodatkowo, zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [3], przeszukano bazę CEAR (*Cost-Effectiveness Analysis Registry* [73]), gdzie odnaleziono 5 publikacji dotyczących użyteczności związanych z DME. Strategię wyszukiwania zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 98). Do etapu analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 5 doniesień naukowych. We wszystkich włączonych publikacjach wartości użyteczności pochodziły z innych prac, w związku z czym przeanalizowano badania źródłowe.

Tabela 98.
Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z DME – baza CEAR

L.p.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
1.	diabetic macular edema	3
2.	diabetic macular oedema	2
Data przeszukania: 16 czerwca 2016		

Spośród publikacji zakwalifikowanych do analizy pełnych tekstów odrzucono 20 pozycji. Spis wykluczonych doniesień wraz z powodem odrzucenia zestawiono poniżej w formie tabelarycznej.

Tabela 99.
Publikacje odrzucone na etapie analizy pełnych tekstów – przegląd użyteczności stanów zdrowia związanych z DME

Publikacja	Powód odrzucenia
Brown 2001 [77]	Brak poszukiwanego wskaźnika
Brown 2003 [78]	Dane zaczerpnięte z innej publikacji
Clarke 2006 [79]	Brak poszukiwanego wskaźnika
Gonder 2014 [80]	Brak poszukiwanego wskaźnika
Hollands 2001 [81]	Brak poszukiwanego wskaźnika
Hui 2016 [82]	Brak poszukiwanego wskaźnika
Matza 2008 [83]	Brak poszukiwanego wskaźnika
Mitchell 2012 [84]	Analiza ekonomiczna, dane dotyczące użyteczności zaczerpnięte z innej publikacji
Pershing 2014 [76]	Analiza ekonomiczna, dane dotyczące użyteczności zaczerpnięte z innej publikacji
Poku 2013 [47]	Przeгляд systematyczny, dostęp do publikacji źródłowych
Prescott 2014 [85]	Analiza ekonomiczna, brak informacji dotyczących metodyki wyznaczenia QALY

Publikacja	Powód odrzucenia
Real 2008 [86]	Brak poszukiwanego wskaźnika
Sampson 2015 [87]	Brak poszukiwanego wskaźnika
Scanlon 2015 [88]	Brak poszukiwanego wskaźnika
Sharma 2000 [89]	Analiza ekonomiczna, dane dotyczące użyteczności zaczerpnięte z innej publikacji
Sharma 2005 [90]	Dane zaczerpnięte z innej publikacji
Smiddy 2011 [91]	Dane zaczerpnięte z innej publikacji
Smiddy 2012 [68]	Dane zaczerpnięte z innej publikacji
Stein 2013 [92]	Analiza ekonomiczna, dane dotyczące użyteczności zaczerpnięte z innej publikacji
Tosh 2012 [93]	Przegląd systematyczny, dostęp do publikacji źródłowych

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę opracowań włączonych do dalszej analizy (Tabela 100). Żadna z odnalezionych publikacji nie obejmowała wyłącznie populacji z DME i tylko w jednym artykule (Lloyd 2008 [94]) opisano badanie przeprowadzone na populacji ogólnej, której przedstawiono opis stanów zdrowia związanych z retinopatią cukrzycową. W większości odnalezionych publikacji dokonano analizy użyteczności stanu zdrowia względem ostrości wzroku w lepiej widzącym oku.

W dziesięciu publikacjach pomiaru użyteczności dokonano za pomocą metod bezpośrednich: TTO (metoda handlowania czasem) lub SG (metoda loterii). W większości badań, w których oceny jakości życia dokonano za pomocą TTO, wartość użyteczności malała wraz z pogorszeniem ostrości wzroku w BSE. W przypadku pomiaru użyteczności metodą loterii zależność taką zaobserwowano tylko w badaniu opisanym w publikacji Lloyd 2008 [94], w grupie badanych z populacji ogólnej.

Dwa artykuły (Heintz 2012 [95] oraz Lloyd 2008 [94]) dotyczyły pomiaru użyteczności metodą pośrednią przy użyciu kwestionariuszy EQ-5D oraz HUI-3. W publikacji Heintz 2012 [95] – w której dokonano porównania wyników uzyskanych za pomocą kwestionariuszy EQ-5D, HUI-3 oraz metodą TTO – sformułowano wniosek, że kwestionariusz HUI-3 stanowi najbardziej wrażliwy instrument do określenia różnic w pomiarze jakości życia w odniesieniu do ostrości widzenia u pacjentów z DR lub DME. Niemniej jednak wyniki uzyskane za pomocą wymienionych pośrednich metod pomiaru wskazywały na preferowanie stanów związanych z gorszą ostrością wzroku względem stanów z lepszą ostrością wzroku. Autorzy publikacji wskazali także na większą korelację wartości użyteczności stanów zdrowia z ostrością wzroku w gorzej widzącym niż lepiej widzącym oku. Te wnioski pozostają w sprzeczności z badaniem opisanym w publikacji Brown 2003 [96], w którym istotną statystycznie zależność między pogorszeniem ostrości widzenia a spadkiem użyteczności zaobserwowano w przypadku BSE, natomiast nie stwierdzono jej dla WSE.

Ponadto w publikacji Sharma 2000 [97] oraz Brown 1999 [49] raportowano wyniki analizy zależności wartości użyteczności od ostrości wzroku w lepiej widzącym oku, przeprowadzonej na podstawie

wyników pomiaru użyteczności za pomocą metody TTO na grupie 237 osób z różnymi schorzeniami oczu. Zgodnie z uzyskanymi rezultatami, użyteczność stanu zdrowia dana jest następującą formułą: $użyteczność = 0,374 \cdot x + 0,514$, gdzie x oznacza ostrość wzroku w lepiej widzącym oku wyrażoną w skali dziesiętnej.

Tabela 100.
Użyteczności stanów zdrowia związanych z DME raportowane w publikacjach odnalezionych w ramach analizy

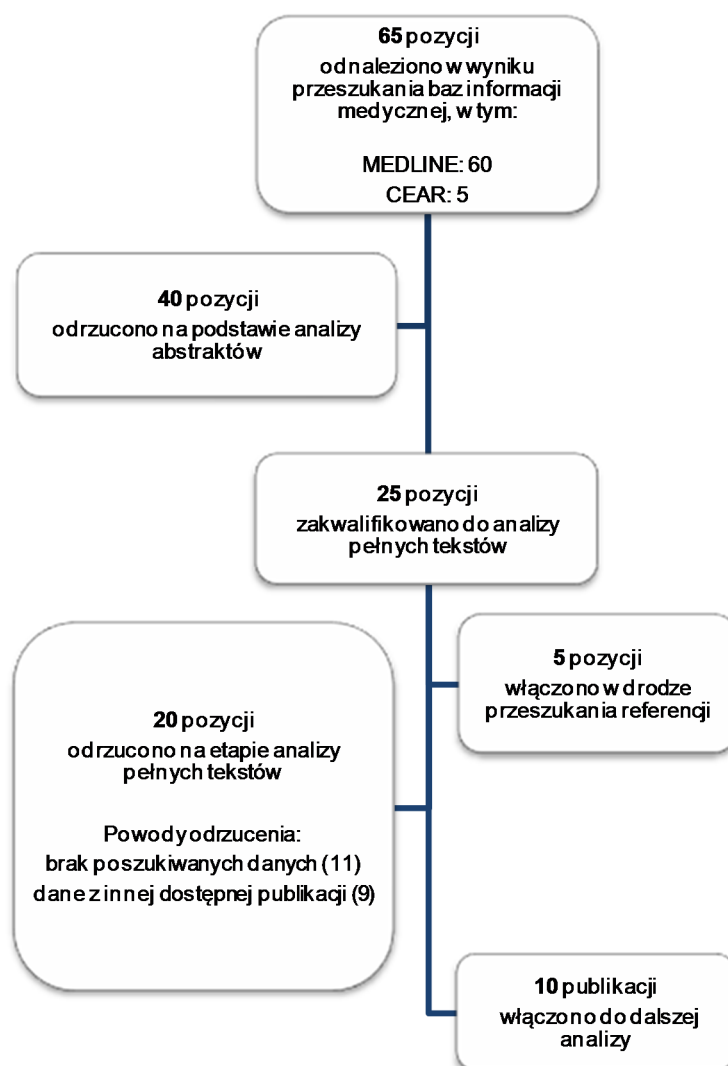
Publikacja	Kraj	Badana populacja	Wielkość próby	Punkt odniesienia	Metoda pomiaru użyteczności	Wyniki Średnia (SD), [95% CI]
Heintz 2012 [95]	Szwecja	DR i DME	152	BCVA (lepiej widzące oko)	HUI-3	20/10-20/25: 0,83 [0,79; 0,86] 20/32-20/63: 0,81 [0,71; 0,91] 20/80-20/160: 0,53 [0,37; 0,7] ≤20/200: 0,4 [0,28; 0,52]
					EQ-5D	20/10-20/25: 0,78 [0,73; 0,82] 20/32-20/63: 0,84 [0,72; 0,97] 20/80-20/160: 0,54 [0,34; 0,75] ≤20/200: 0,63 [0,48; 0,77]
					TTO	20/10-20/25: 0,82 [0,78; 0,85] 20/32-20/63: 0,79 [0,68; 0,9] 20/80-20/160: 0,85 [0,67; 1,03] ≤20/200: 0,62 [0,49; 0,75]
					HUI-3	20/10-20/25: 0,82 [0,78; 0,86] 20/32-20/63: 0,9 [0,81; 1] 20/80-20/160: 0,81 [0,66; 0,95] ≤20/200: 0,51 [0,4; 0,62]
					EQ-5D	20/10-20/25: 0,77 [0,72; 0,82] 20/32-20/63: 0,87 [0,76; 0,98] 20/80-20/160: 0,78 [0,61; 0,96] ≤20/200: 0,66 [0,53; 0,79]
Lloyd 2008 [94]	Wielka Brytania	DR	122	BCVA (lepiej widzące oko)	EQ-5D	6/6-6/9: 0,75 (0,23) 6/12-6/18: 0,5 (0,3) 6/24-6/36: 0,68 (0,29) 6/60-6/120: 0,53 (0,47) liczenie palców - ruchy ręki: 0,34 (0,36)
					HUI-3	6/6-6/9: 0,78 (0,22) 6/12-6/18: 0,3 (0,38) 6/24-6/36: 0,61 (0,35) 6/60-6/120: 0,52 (0,5) liczenie palców - ruchy ręki: 0,37 (0)
					SG (wypełnione przez 48 osób z badanej grupy)	6/6-6/9: 0,81 (0,2) 6/12-6/18: 0,69 (0,27) 6/24-6/36: 0,7 (0,26) 6/60-6/120: 0,67 (0,26) liczenie palców - ruchy ręki: 0,58 (0,31)
					SG	6/6-6/9: 0,83 (0,16) 6/12-6/18: 0,75 (0,2) 6/24-6/36: 0,68 (0,23) 6/60-6/120: 0,63 (0,23) liczenie palców - ruchy ręki: 0,58 (0,26)
		Populacja ogólna (stany związane z DR opisane za pomocą winiet)	150	Ostrość wzroku opisana za pomocą winiet		

Publikacja	Kraj	Badana populacja	Wielkość próby	Punkt odniesienia	Metoda pomiaru użyteczności	Wyniki Średnia (SD), [95% CI]
Shah 2004 [98]	USA	DR, AMD	136	BCVA (lepiej widzące oko)	TTO	20/20-20/40: 0,88 (0,185) 20/50-20/100: 0,9 (0,14) 20/200 - brak percepcji światła: 0,76 (0,226)
Brown 2003 [96]	USA	Różne schorzenia oczu (w tym ok. 34% DR)	500	BCVA (lepiej widzące oko)	TTO	20/20-20/25 : 0,88 (0,15) 20/30-20/50 : 0,81 (0,21) 20/60-20/100 : 0,72 (0,21) 20/200 - brak percepcji światła: 0,61 (0,19)
Sharma 2003 [99]	Kanada	DR	221	BCVA (lepiej widzące oko)	TTO	6/7,5 lub lepiej: 0,881 (0,19) 6/9-6/15: 0,786 (0,22) 6/18-6/30: 0,728 (0,26) 6/60-6/120: 0,73 (0,22) liczenie palców - brak percepcji światła: 0,478 (0,47)
Brown 2002 [50]	USA	DR, AMD	333 (DR)	BCVA (lepiej widzące oko)	TTO	20/20-20/25: 0,86 (0,17) 20/30-20/40: 0,8 (0,19) 20/50-20/100: 0,77 (0,18) ≤20/200: 0,6 (0,19)
Sharma 2002 [100]	Kanada	Różne schorzenia oczu (w tym ok. 33% DR)	323	BCVA (lepiej widzące oko)	TTO	6/7,5 lub lepiej: 0,908 [0,875; 0,942] 6/9-6/15: 0,797 [0,762; 0,833] 6/18-6/30: 0,708 [0,653; 0,764] 6/60-6/120: 0,621 [0,555; 0,687] liczenie palców - brak percepcji światła: 0,473 [0,323; 0,624]
Sharma 2000 [97]	USA	Różne schorzenia oczu (w tym ok. 39% DR)	237	BCVA (lepiej widzące oko)	TTO	Raportowano współczynniki regresji: użyteczność=0,374·x+0,514, gdzie x - ostrość wzroku w lepiej widzącym oku, wyrażona w skali dziesiętnej
Brown 1999 [101]	USA	DR	95	BCVA (lepiej widzące oko)	TTO	20/20-20/25: 0,85 [0,75; 0,95] 20/30-20/50: 0,78 [0,72; 0,84] 20/60-20/100: 0,78 [0,7; 0,86] 20/200-20/400: 0,64 [0,53; 0,75] liczenie palców - ruchy ręki: 0,59 [0,23; 0,95]
					SG	20/20-20/25: 0,9 [0,83; 0,97] 20/30-20/50: 0,92 [0,88; 0,96] 20/60-20/100: 0,84 [0,72; 0,96] 20/200-20/400: 0,71 [0,58; 0,84] liczenie palców - ruchy ręki: 0,7 [0,29; 1,11]

Publikacja	Kraj	Badana populacja	Wielkość próby	Punkt odniesienia	Metoda pomiaru użyteczności	Wyniki Średnia (SD), [95% CI]
Brown 1999 [49]	USA	Różne schorzenia oczu (w tym ok. 33% DR)	325	BCVA (lepiej widzące oko)	TTO	20/20: 0,92 (0,13) 20/25: 0,87 (0,19) 20/30: 0,84 (0,19) 20/40: 0,8 (0,22) 20/50: 0,77 (0,2) 20/70: 0,74 (0,21) 20/100: 0,67 (0,21) 20/200: 0,66 (0,23) 20/300: 0,63 (0,16) 20/400: 0,54 (0,17) liczenie palców: 0,52 (0,29) ruchy ręki - brak percepcji światła: 0,35 (0,29)
					SG	20/20: 0,96 (0,06) 20/25: 0,92 (0,15) 20/30: 0,91 (0,18) 20/40: 0,89 (0,17) 20/50: 0,83 (0,15) 20/70: 0,8 (0,25) 20/100: 0,82 (0,22) 20/200: 0,8 (0,21) 20/300: 0,78 (0,21) 20/400: 0,59 (0,19) liczenie palców: 0,65 (0,26) ruchy ręki - brak percepcji światła: 0,49 (0,37)
		Różne schorzenia oczu	237	BCVA (lepiej widzące oko)	TTO	Raportowano współczynniki regresji: użyteczność=0,37·x+0,514, gdzie x - ostrość wzroku w lepiej widzącym oku, wyrażona w skali dziesiętnej Analizę przeprowadzono na pierwszych 237 pacjentach włączonych do badania

Poniżej w formie diagramu przedstawiono proces selekcji badań z wyszczególnieniem liczby opracowań wykluczonych na poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów (Rysunek 3).

Rysunek 3.
Diagram procesu selekcji publikacji dotyczących użyteczności



14.1.3. Walidacja zewnętrzna

W celu przeprowadzenia walidacji zewnętrznej przeszukano systematycznie bazę PubMed (w tym Medline) [70] pod kątem odnalezienia badań obserwacyjnych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami modelu. Kryteria włączenia zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 101).

Tabela 101.
Kryteria włączenia i wykluczenia – badania obserwacyjne dotyczące badanej interwencji

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Badania obserwacyjne • Populacja dorosłych z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) wtórnym do cukrzycy, obejmującym centrum plamki z BCVA 73–24 liter 	<ul style="list-style-type: none"> • Populacja rasy innej niż kaukaska

Strategię przeszukania opracowań dotyczących analizowanego problemu zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 102).

W ramach analizy przeprowadzono dodatkową walidację wyników z wynikami uwzględnionych badań klinicznych. Przeprowadzono walidacja doprowadziła do modyfikacji wartości parametrów efektywności dla porównania AFL z RAN. Proces przeprowadzonej walidacji przedstawiono w rozdziale 14.3.

Tabela 102.
Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących badań obserwacyjnych w bazie PubMed

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik
1.	(epidemiol* OR cross-section OR cross-sectional OR register OR longitudinal OR population-based OR "population based" OR prospective OR retrospective OR registry OR registries OR observational OR database) AND (phase-IV OR "phase IV" OR "phase 4" OR phase-4 OR "post marketing")	2 142
2.	"macular edema"[Mesh]	4989
3.	"macular oedema"[All Fields]	1454
4.	diabetes OR "diabetes mellitus" OR diabet*	583 688
5.	(#2 OR #3) AND #4	2 656
6.	DME OR DMO	2 713
7.	"diabetic maculopathy"[All Fields]	384
8.	"diabetic retinopathy"[All Fields]	25 859
9.	"diabetic retinopathy"[Mesh]	20 133
10.	"clinically significant macular edema"[All Fields]	304
11.	"clinically significant macular oedema"[All Fields]	116
12.	CSME OR CSMO	225
13.	#2 OR #3 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	31 149
14.	#1 AND #13	4
Data przeszukania: 17 czerwca 2016		

14.2. Metoda wyznaczenia prawdopodobieństwa występowania zdarzeń

Aby przeliczyć prawdopodobieństwo występowania zdarzeń w czasie na prawdopodobieństwo w cyklu modelu, skorzystano z przekształceń opisanych poniżej.

W pierwszej kolejności prawdopodobieństwo w danym czasie przekształcono na stopę r zgodnie z poniższą formułą:

$$r = -\frac{\ln(1 - p)}{T}$$

gdzie p oznacza prawdopodobieństwo wystąpienia pewnego zdarzenia w czasie T , zaś T to określony przedział czasu (w latach).

W kolejnym kroku otrzymaną stopę przekształcono na prawdopodobieństwo:

$$P = 1 - \exp(-rt)$$

gdzie t oznacza długość cyklu (w latach).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

14.5. Parametry modelu

Poniżej przedstawiono wartości parametrów przyjmowane w analizie podstawowej wraz z przyjmowanymi zakresami zmienności oraz rozkładami prawdopodobieństwa.

Tabela 107.
Wartości parametrów przyjęte w modelu ekonomicznym

Parametr	Wartość	Min	Max	Rozkład	Wartość	Wartość
...
...
...
...
...
...
...
...
...
...
...
...
...

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

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

a) dla rozkładu normalnego średnia i odchylenie standardowe; dla rozkładu log-normalnego logarytm ze średniej i odchylenie standardowe; współczynniki alfa i beta dla pozostałych
 b) błąd standardowy

Tabela 108.
Parametry analizy - macierze przejścia w modelu

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

14.6. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 109.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, perspektywa analizy	Wyniki			Stopa dyskontowa	
						AFL	RAN	AFL vs RAN		
Ross 2016 [66]	Pacjenci z DME	afibercept vs ranibizumab	CUA	1 rok	USA	QALY	0,869	0,857	0,012	Koszty – 3%, efekty zdrowotne – 3%
						Koszty (US\$)	26 100	18 600	7 500	
						ICER (US\$/QALY)	648 000			
Kourlaba 2016 [63]	Pacjenci z DME	ranibizumab PRN vs afibercept	Model Markowa, CUA	Dożywni, 3 miesiące	Grecja, płatnika publicznego	RAN PRN	AFL	RAN PRN vs AFL	Koszty – 3,5%, efekty zdrowotne – 3,5 %	
						QALY	8,59	8,54		0,05
						Koszty (€)	12 180	15 004		2 824
						ICER (€/QALY)	Dominująca			
						NMB (€)	3 984			
Deger 2015 [62]	Pacjenci z DME	afibercept vs ranibizumab	Model Markowa, CUA	Dożywni, Brak danych	Turcja, płatnika publicznego	AFL	RAN	AFL vs RAN	Brak danych	
						QALY	7,343	7,295		0,048
						Koszty (TL)	15 315	14 791		524
						ICER (TL/QALY)	10,866			
Branco 2015 [67]	Pacjenci z DME	afibercept vs ranibizumab	Model Markowa, CUA	15 lat, Brak danych	Szwecja, społeczna	AFL vs RAN			Brak danych	
						Inkrementalne QALY	0,041			
						Inkrementalne Koszty (€)	563			
						ICER (€/QALY)	13,8221			

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, perspektywa analizy	Wyniki					Stopa dyskontowa	
						RAN	AFL	laser	RAN vs			
Klimes 2015 [64]	Pacjenci z DME	ranibizumab vs laser, ranibizumab vs aflibercept	Kohortowy model Markowa, CUA	Dożywni, Brak danych	Czechy, płatn ka publicznego				AFL	laser	3%	
						QALY	7,589	7,502	7,022	0,087		0,567
						Koszty (€)	7 110	9 562	1 490	2 452		5 620
						ICER (€/QALY)			Dominująca	9,918		
Regnier 2015 [46]	Pacjenci z DME	aflibercept vs ranibizumab PRN	Model Markowa, CUA	Dożywni, 3 miesiące	UK, płatn ka publicznego		AFL	RAN PRN	RAN PRN vs AFL		Koszty – 3,5%, efekty zdrowotne – 3,5 %	
						QALY	8,54	8,59	0,05			
						Koszty (£)	25 859	20 019	-5 841			
						NMB (£)	6 768					
Haig 2014 [65]	Pacjenci z DME	ranibizumab PRN vs aflibercept	Model Markowa, CUA	Dożywni, 3 miesiące	UK, płatn ka publicznego		RAN PRN vs AFL			Koszty – 3,5%, efekty zdrowotne – 3,5 %		
						QALY	-0,05					
						Koszty (£)	-5 841					
Smiddy 2012 [68]	Pacjenci z DME	laser, ranibizumab, afl bercept 2q8	CBA	1 rok, brak danych	Brak danych		AFL	RAN	FK	Brak danych		
						Roczne koszty (\$)	15 785	21 265 ^a	1 785			
						Roczne koszty (\$)/QALY	1 870	21 709 ^b	7 600			
							18 300 ^a					
							18 700 ^b					

TL – Lira Turecka, NMB – korzyść pieniężna netto, a) DRCCR - Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, b) READ - Ranibizumab for Edema of the mAcula in Diabetes study