

ANALIZA EKONOMICZNA

RANIBIZUMAB (LUCENTIS®) W LECZENIU CUKRZYCOWEGO OBRZĘKU PLAMKI

Wersja 1.0



Analiza stanowi adaptację dostarczonej przez Zamawiającego analizy ekonomicznej „Lucentis® (ranibizumab) w leczeniu chorób plamki. Analiza ekonomiczna. Tom II. Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki u dorosłych”. 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: 21.04.2017

Kierownik projektu:

██████████

Autorzy:

██████████

metodyka analizy, analiza danych, opracowanie tekstu analizy, dostosowanie aplikacji obliczeniowej do warunków polskich

██████████

metodyka analizy, analiza danych, opracowanie tekstu analizy

██████████

koordynacja prac, metodyka analizy

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

Kontrola obliczeń:

████████████████████

Korekta językowa:

██████████

Kontrola merytoryczna:

██████████

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:

Novartis Poland Sp. z o.o.

ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

████████████████████

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	8
1. WPROWADZENIE	11
1.1. Cel	11
1.2. Problem zdrowotny	12
1.3. Interwencja oceniana	15
1.4. Komparatory	16
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy	18
2. METODYKA	20
2.1. Technika analityczna	20
2.2. Struktura modelu	21
2.3. Populacja docelowa	23
2.4. Porównywane interwencje	24
2.5. Perspektywa analizy	24
2.6. Horyzont czasowy analizy	24
2.7. Efekty zdrowotne	24
2.8. Koszty	26
2.9. [REDAKOWANE]	26
2.10. Dyskontowanie	27
2.11. Korekta połowy cyklu	27
2.12. Próg opłacalności	28
2.13. Analiza wrażliwości	28
3. DANE ŹRÓDŁOWE	30
3.1. Charakterystyka populacji	30
3.2. Dawkowanie	31
3.3. Efektywność interwencji	32
3.4. Czas trwania leczenia w programie	36
3.5. Dyskontynuacja leczenia	36
3.6. Zdarzenia niepożądane	37
3.7. Naturalny proces zmian ostrości wzroku	37
3.8. Śmiertelność	38

3.9. Użyteczności stanów zdrowia	41
3.10. Koszty.....	45
3.10.1. Koszty interwencji	45
3.10.2. Koszty podania	48
3.10.3. Kwalifikacja do programu lekowego	49
3.10.4. Monitorowanie leczenia w programie lekowym	50
3.10.5. Koszt kwalifikacji do zabiegu fotokoagulacji laserowej oraz koszt badań monitorujących.....	52
3.10.6. Koszt braku leczenia (koszt monitorowania po zakończonym leczeniu)	56
4. CHARAKTERYSTYKA MODELU.....	58
4.1. Założenia.....	58
4.2. Zasada działania	59
4.3. Opcje modelu	59
5. WYNIKI	61
■ [REDAKTOWANE]	61
■ [REDAKTOWANE]	61
■ [REDAKTOWANE]	61
■ [REDAKTOWANE]	62
■ [REDAKTOWANE]	63
■ [REDAKTOWANE]	63
■ [REDAKTOWANE]	65
6. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	68
6.1. Scenariusze analizy wrażliwości	68
6.2. Wyniki.....	69
■ [REDAKTOWANE]	69
■ [REDAKTOWANE]	70
7. WALIDACJA.....	72
7.1. Walidacja wewnętrzna	72
7.2. Walidacja konwergencji.....	72
7.3. Walidacja zewnętrzna	74
PODSUMOWANIE I WNIOSKI.....	75
8. OGRANICZENIA.....	77
9. DYSKUSJA	79
10. BIBLIOGRAFIA	81

11. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	85
12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	88
ANEKS A.....	91
A.1. Strategie wyszukiwania.....	91
A.1.1. Analizy ekonomiczne	91
A.1.2. Użyteczności.....	94
A.1.3. Walidacja zewnętrzna	101
A.2. Porównanie danych dotyczących skuteczności interwencji w analizie klinicznej i ekonomicznej	102
A.3. Parametry modelu.....	103
A.4. Odnalezione analizy ekonomiczne	104

INDEKS SKRÓTÓW

AFL	Aflibercept
AMD	Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (<i>Age-related Macular Degeneration</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
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>)
ETDRS	Tablice badania ostrości wzroku
FK	Fotokoagulacja laserowa
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HbA_{1c}	Hemoglobina glikowana (<i>Glycated Hemoglobin</i>)

HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
JGP	Jednorodne grupy pacjentów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
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>)
■	■
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 ranibizumabu (Lucentis®) 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} ≤ 8%.

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

■ Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia). 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. Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym. 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} ≤ 8%. Komparatorem ranibizumabu uwzględnionym w analizie jest fotokoagulacja laserowa (FK).

Analiza polegała na dostosowaniu dostarczonego przez Zamawiającego modelu *Lucentis_DME_R_T* do warunków polskich. Skonstruowany na potrzeby analizy model Markowa uwzględnia dożywotni horyzont czasowy oraz trzymiesięczną długość cyklu. Definicja stanów zdrowia uwzględnionych w modelu uzależniona jest od poziomu ostrości wzroku – dla jednego oka zdefiniowano 8 stanów zdrowia zależnych od ostrości wzroku oraz jeden stan pochłaniający – zgon pacjenta.

Adaptacja modelu polegała na dostosowaniu wartości parametrów kosztowych do aktualnych warunków polskich, modernizacji w sposobie szacowania śmiertelności w populacji docelowej analizy wraz z wprowadzeniem najnowszych danych odnośnie prawdopodobieństwa przeżycia osób z populacji generalnej, a także aktualizacji wartości użyteczności stanów zdrowia w oparciu o przeprowadzony przegląd systematyczny (opis przeszukania przedstawiono w aneksie, rozdz. A.1.2). Dodatkowo strukturę modelu dostosowano do zapisów projektu programu lekowego dla ranibizumabu stosowanego w DME. Tam, gdzie było to niezbędne, przeprowadzono modyfikację formuł obliczeniowych tak, aby odzwierciedlały one zakładany sposób postępowania z pacjentem.

Koszt RAN określono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia. Pozostałe dane kosztowe pochodzą z odpowiednich zarządzeń prezesa NFZ i rozporządzeń Ministra Zdrowia. Użyteczności stanów zdrowia uzależniono od poziomu ostrości wzroku.

[Redacted text]

■ Wyniki

Wyniki kliniczne

[Redacted text]

Wyniki ekonomiczne przy uwzględnieniu proponowanej umowy podziału ryzyka

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Wyniki ekonomiczne przy braku uwzględnienia proponowanej umowy podziału ryzyka

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1. WPROWADZENIE

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności ranibizumabu (Lucentis®) 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 łącznie wszystkie następujące kryteria:

1. brak dominującej błony podsiatkówkowej;
2. brak aktywnych włókniasto-naczyniowych trakcji, których obkurczenie się mogłoby wpłynąć na odwarstwienie siatkówki lub miało rokowniczo niekorzystny wpływ na leczenie w programie;
3. brak odwarstwienia siatkówki w przebiegu retinopatii cukrzycowej;
4. brak krwotoku do ciała szklistego wymagającego leczenia operacyjnego;
5. brak neowaskularyzacji tęczówki;
6. brak jaskry neowaskularnej;
7. uregulowane ciśnienie wewnątrzgałkowe;
8. brak zaćmy mającej wpływ na monitorowanie skuteczności leczenia w programie;
9. brak istotnych i trwałych zaburzeń siatkówki w plamce nierokujących poprawy po leczeniu anty-VEGF:
 - a. rozległy zanik fotoreceptorów (w OCT zanik warstw zewnętrznych siatkówki),
 - b. DRIL w obszarze poddołkowym,
 - c. makulopatia niedokrwienna;
10. zgoda pacjenta na wykonanie iniekcji doszkliskowych.

Interwencja

Ranibizumab (RAN) w dawce 0,5 mg, podawany we wstrzyknięciu doszkliskowym raz na miesiąc do czasu uzyskania maksymalnej ostrości wzroku lub braku cech aktywności choroby tj. brak zmian w ostrości wzroku oraz innych objawów przedmiotowych choroby podczas kontynuowania leczenia. Następnie odstępy między podaniem kolejnych dawek ustalane są przez lekarza prowadzącego i powinny być uzależnione od aktywności choroby, ocenianej na podstawie ostrości wzroku lub parametrów anatomicznych.

Komparatory

- Fotokoagulacja laserowa (FK).

Punkty końcowe

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

1.2. Problem zdrowotny

Cukrzycowy obrzęk plamki (DME, ang. *diabetic macular edema*) jest powikłaniem występującym w przebiegu retinopatii cukrzycowej. Cechuje się nagromadzeniem płynu surowiczego i lipidów w centralnej części siatkówki tj. plamce żółtej – odpowiedzialnej za ostre i precyzyjne widzenie – w wyniku zwiększonej przepuszczalności naczyń. [1]

Powszechnie przyjęta definicja DME zakłada obecność obrzęku lub wysięków twardych na obszarze około 1 DD (średnica tarczy nerwu wzrokowego) od centrum plamki, tzn. w promieniu 1500 µm od centrum dołeczka. [1]

DME może wystąpić na każdym etapie rozwoju retinopatii cukrzycowej. Zgodnie z międzynarodową klasyfikacją chorób ICD-10, przyjmuje oznaczenie H 35.8. [1]

Pierwszą metodą klasyfikacji DME były kryteria zaproponowane przez ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*), które różnicują schorzenie na klinicznie istotne (CSME, ang. *Clinically Significant Macular Edema*) lub klinicznie nieistotne. Termin CSME opracowano w celu charakterystyki stopnia zaawansowania zmian oraz ustalenia wskazań do laseroterapii. [1]

Zgodnie z kryteriami ETDRS CSME stwierdzenia na podstawie poniższych kryteriów:

- obrzęk siatkówki w obszarze do 500 µm od centrum dołeczka,
- wysięki twarde w odległości <500 µm od dołeczka z towarzyszącym zgrubieniem przyległej siatkówki, w odległości mogącej przekroczyć 500 µm od dołeczka,

- obrzęk siatkówki zajmujący obszar $\geq 1500 \mu\text{m}$ (1DD), jeśli którakolwiek jego część leży w odległości $\leq 1500 \mu\text{m}$ (1DD) od centrum dołeczka. [1]

DME, podobnie jak retinopatia, rozwija się jako powikłanie cukrzycy i posiada podobne do cukrzycy czynniki ryzyka. Do najważniejszych z nich zalicza się hiperglikemię, nadciśnienie i hiperlipidemię. [1]

W tabeli poniżej zestawiono najważniejsze czynniki związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia retinopatii i/lub DME. [1]

Tabela 1.
Czynniki związane ze zwiększonym ryzykiem występowania retinopatii i/lub DME

Czynniki ryzyka	Wyższe ryzyko rozwoju
Etniczne	<ul style="list-style-type: none"> • rasa czarna (<i>non-hispanic black</i>)
Genetyczne	<ul style="list-style-type: none"> • homozygotyczny polimorfizm w genie kodującym reduktazę metylenotetrahydrofolianową u pacjentów z niewystarczającą kontrolą T2DM, • polimorfizm genów kodujących erytropoetynę, śródbłonkową syntazę tlenu azotu i VEGF-A
Nieprawidłowa funkcja, nefropatia	<ul style="list-style-type: none"> • niskie stężenie białka w surowicy
Hiperglikemia	<ul style="list-style-type: none"> • utrzymujące się przewlekłe wysokie poziomy cukru we krwi, • niewystarczająca kontrola glukemiczna
Nadciśnienie	<ul style="list-style-type: none"> • podwyższone ciśnienie
Dyslipidemia	<ul style="list-style-type: none"> • nieprawidłowy poziom cholesterolu i trójglicerydów, • stosowanie statyn
Cukrzyca	<ul style="list-style-type: none"> • dłuższy okres trwania cukrzycy, • cukrzyca w wieku dorosłym, • stosowanie glitazonu
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • otyłość, • stan zapalny, • dojrzewanie, • ciąża, • częste spożywanie alkoholu, • siedzący tryb życia, • niedokrwistość, • bezdech senny

Obrzęk siatkówki dopóki nie obejmuje dołka, może przebiegać bezobjawowo, a zmiany w oku można zauważyć dopiero przy dokładniejszych badaniach. Z kolei rozprzestrzenienie zgrubienia siatkówki na dołek siatkówki (fovea) na ogół manifestuje się wystąpieniem następujących objawów DME:

- pogorszenie ostrości wzroku,
- falisty obraz,
- załamane linie prostych,
- plamy przed oczami (nieruchome podczas poruszania okiem). [1]

Dodatkowo mogą wystąpić również objawy takie jak:

- zniekształcenie obrazu,

- zmętnienie ciała szklanego (męty),
- zmieniona wrażliwość na kontrast,
- podwójne widzenie,
- światłowstręt i zaburzenia widzenia barwnego. [1]

Charakterystycznymi objawami DME są trudności w czytaniu z czasem prowadzące do całkowitej niemożności czytania, a także poszarpane, zamazane pole widzenia. [1]

Pogorszenie ostrości wzroku jest związane bezpośrednio z obrzękiem plamki i nasila się, gdy przecieki składników osocza z naczyń krwionośnych do siatkówki stają się przewlekłe. Zaobserwowano, że w ciągu dwóch lat około 50% oczu z DME z zajęciem dołka traci ≥ 2 linie w badaniu ostrości wzroku (VA, ang. *visual acuity*). Jeszcze gorsze rokowanie mają pacjenci, u których do obrzęku plamki dochodzi przerwanie kapilar w okolicach dołka, choć samo w sobie powoduje dużego pogorszenia ostrości wzroku. Może to powodować powstawanie depozytów lipidowych, które mimo tego iż przeważnie przemijają, mogą być destrukcyjne dla oka. Duże złogi lipidowe zwykle wskazują na małe prawdopodobieństwo przywrócenia funkcji wzroku. [1]

Wczesne wykrycie zmian o charakterze DME i podjęcie leczenia daje szansę na zahamowanie progresji choroby i utrzymanie widzenia lub poprawę jego jakości. Zmiany ostrości widzenia mogą ulec progresji do nieodwracalnych przy stosunkowo nielicznych objawach. Znaczny postęp DME prowadzi zwykle do postępującej utraty wzroku. W badaniach wykazano, że DME stopniowo przyczynia się do utraty widzenia, gdzie 14-letnia częstość występowania zaburzeń wzroku ($<20/40$) i ślepoty ($<20/200$) osiągnęła 50% i 19% dla chorych z DME, podczas gdy odsetek ten u osób bez DME wynosił odpowiednio 16% i 4%. W przypadku nieleczzonego CSDME w ciągu 3 lat u około 29% oczu dojdzie do znacznego pogorszenia widzenia. Samoistne ustąpienie DME występuje bardzo rzadko i jest zwykle wtórne do poprawy czynników ryzyka takich jak: kontrola glikemii, nadciśnienie lub hipercholesterolemia. [1]

DME wraz z obniżeniem ostrości widzenia może wpływać na obniżenie jakości życia związanej m.in. z domenami takimi, jak funkcjonowanie w społeczeństwie czy niezależność. Na podstawie badania porównującego pacjentów z DME i T2DM z pacjentami z retinopatią w przebiegu T1DM wykazano obniżoną jakość życia związaną z wzrokiem (*vision-related quality of life* – VR QoL) w niemal wszystkich domenach wśród pacjentów z T2DM. Pogorszenie to dotyczyło domen takich jak: zdrowie ogólne (średnia $42 \pm SE 4,4$) dla pacjentów z DME vs $60 \pm 1,0$ dla pacjentów z T1DM), widzenie ogólne ($64 \pm 2,8$ vs $79 \pm 0,7$), aktywność związana z widzeniem do bliży ($60 \pm 4,0$ vs $87 \pm 0,7$) i do dali ($67 \pm 4,9$ vs $86 \pm 0,7$), prowadzenie pojazdów ($39 \pm 6,6$ vs $85 \pm 0,9$), widzenie peryferyjne ($76 \pm 4,5$ vs $89 \pm 0,9$), widzenie kolorów ($77 \pm 4,5$ vs $95 \pm 0,6$), pełnienie ról społecznych ($61 \pm 4,4$ vs $92 \pm 0,7$), niezależność od osób trzecich ($67 \pm 5,9$ vs $92 \pm 0,7$), funkcjonowanie w społeczeństwie ($74 \pm 4,9$ vs $95 \pm 0,5$) oraz zdrowie psychiczne ($56 \pm 4,4$ vs $85 \pm 0,7$), gdzie wartość wyższa oznacza lepszą jakość życia. [1]

Celem leczenia DME jest poprawa lub stabilizacja widzenia. Obecnie dostępne metody leczenia obejmują:

- iniekcje anty-VEGF,
- laseroterapię,
- witrektomię,
- terapię złożoną,
- kortykosteroidoterapię miejscową. [1].

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

1.3. Interwencja oceniana

Ranibizumab (Lucentis®) jest lekiem należącym do grupy leków oftalmologicznych, środków antyneowaskularyzacyjnych (kod ATC: S01LA05). Jego wskazania do stosowania obejmują dorosłych pacjentów w celu leczenia:

- zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem siatkówki (DME),
- neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia siatkówki związanego z wiekiem (AMD),
- zaburzeń widzenia spowodowanych neowaskularyzacją naczyń siatkówki (CNV),
- zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem siatkówki wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki (RVO) tj. zakrzepie żyły środkowej siatkówki (CRVO) lub jej gałęzi (BRVO). [1]

Zalecana dawka produktu leczniczego Lucentis® wynosi 0,5 mg (co odpowiada 0,5 ml wstrzykniętego leku) w pojedynczym wstrzyknięciu do ciała szklistego. Odstęp pomiędzy wstrzyknięciem dwóch dawek do tego samego oka powinien wynosić co najmniej 4 tygodnie. Leczenie rozpoczyna się od jednej iniekcji na miesiąc, aż do uzyskania maksymalnej ostrości wzroku i/lub braku cech aktywności choroby, tj. braku zmian w ostrości wzroku oraz innych objawów przedmiotowych choroby podczas kontynuowania leczenia. U pacjentów z DME początkowo mogą być potrzebne trzy lub więcej kolejnych, comiesięcznych iniekcji. Następnie odstępy w leczeniu i badaniach kontrolnych powinny być ustalone przez lekarza i powinny być uzależnione od aktywności choroby, ocenianej na podstawie ostrości wzroku i/lub parametrów anatomicznych tj. schemat PRN (*pro re nata*). W przypadku braku poprawy w trakcie kontynuacji leczenia, leczenie powinno być przerwane. [1]

U pacjentów leczonych według schematu T&E (*treat-and-extend*), po osiągnięciu maksymalnej ostrości wzroku i/lub braku cech aktywności choroby, odstępy pomiędzy dawkami można stopniowo wydłużać, aż do wystąpienia cech aktywności choroby lub pogorszenia widzenia. Jeśli aktywność choroby nawróci, odstępy pomiędzy dawkami należy odpowiednio skracać. [1]

Ranibizumab można podawać jednocześnie z wykonywaniem fotokoagulacji laserowej. W tym przypadku podanie ranibizumabu należy wykonać co najmniej 30 minut po wykonaniu fotokoagulacji laserowej. [1]

Zabieg wstrzyknięcia leku należy przeprowadzać w warunkach jałowych. Przed wstrzyknięciem leku należy zastosować odpowiednie znieczulenie i miejscowy środek bakteriobójczy o szerokim spektrum działania do dezynfekcji skóry wokół oka, powieki i powierzchni gałki ocznej. [1]

Produkt leczniczy Lucentis® został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Novartis Europharm Limited 22 stycznia 2007 roku, natomiast w leczeniu DME 21 października 2010 roku. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 24 stycznia 2012 r. [1]

Aktualnie produkt leczniczy Lucentis® nie jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu DME, natomiast jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego *Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia płamki związanego z wiekiem (ICD-10 H35.3)*. W teorii pacjenci z DME mogliby również otrzymywać ranibizumab w ramach hospitalizacji rozliczanej zgodnie z grupą B84 „Małe zabiegi witreoretinalne”, przy czym wycena tej grupy dla hospitalizacji jednego dnia (13 pkt, co odpowiada 676 zł) nie umożliwia pokrycia kosztów iniekcji ranibizumabu. [1]

Wytwórca i preparaty dostępne w Polsce: Lucentis (Novartis Pharma GMBH, Niemcy). [1]

Szczegółowy opis interwencji ocenianej przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [1].

1.4. Komparatory

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez ranibizumab (Lucentis®). Zgodnie z zaleceniem wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [2] 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 [2] wskazują, że komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim. Zgodnie z treścią Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. [3] wykonując analizę kliniczną, należy przeprowadzić porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną.

W analizie technologii ocenianą porównano z fotokoagulacją laserową, zgodnie z podejściem przyjętym w przeprowadzonej równolegle analizie problemu decyzyjnego [1] i analizie klinicznej [4]. Uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono tamże.

Fotokoagulacja laserowa

Fotokoagulacja laserowa związana jest z działaniem niszczącym tkanki i fotoreceptory, a leczenie nie ma na celu poprawy widzenia, a jedynie zachowanie aktualnej ostrości wzroku. Wewnętrzna warstwa włókien neuronów może zostać uszkodzona podczas penetracji lasera. Nieustannie powstają nowe ulepszone technologie laserowe w celu redukcji uszkodzeń siatkówki. W ostatnich latach powstał laser mikroimpulsowy, którego działanie polega na zmniejszeniu czasu trwania ekspozycji lasera. Selektywne uszkodzenie komórek RPE może prowadzić do poprawy równowagi czynników angiogennych i uwolnienia cytokin. [1]

Rodzaje i protokół FK: wyróżniamy trzy podstawowe formy fotokoagulacji:

- panfotokoagulacja: polega na laserowaniu całego obszaru siatkówki, z wyjątkiem rejonu centralnego. Stosowana w ciężkiej retinopatii cukrzycowej nieproliferacyjnej i proliferacyjnej. Ma na celu zatrzymanie lub regresję nowotworzenia naczyniowego w obrębie siatkówki, tarczy nerwu wzrokowego lub tęczówki.
- fotokoagulacja ogniskowa: stosowana w CSME, polega na celowanej fotokoagulacji mikrotętniaków w plamce. Ma na celu wywołanie wycofania się obrzęku siatkówki i towarzyszących mu wysięków twardych. U pacjentów z CSME stosowanie tej metody zmniejsza ryzyko pogorszenia widzenia o co najmniej 50%.
- fotokoagulacja typu „grid”: stosowana w rozlanym obrzęku plamki. Zabieg polega na luźnej fotokoagulacji obszaru położonego w odległości 2 DD od centrum plamki. [1]

Protokół laseroterapii CSME według ETDRS (laser o świetle zielonym):

- konieczne aktualne badanie angiograficzne,
- bezpośrednia fotokoagulacja mikrotętniaków i innych anomalii naczyniowych w odległości co najmniej 500 μm od centrum i w promieniu 2 DD, ogniskami o średnicy od 50 do 100 μm o umiarkowanej intensywności,
- jeżeli CSME utrzymuje się po 4 miesiącach od wykonania laseroterapii, stosuje się powtórna laseroterapię, przy czym dopuszcza się ogniska w odległości 300 μm od centrum. [1]

Późniejsze modyfikacje dotyczące protokołu laseroterapii w CSME według ETDRS:

- zdecydowana przewaga ognisk o średnicy 50 μm ,
- używanie niskiej mocy lasera - ogniska mają być mniej intensywne, o barwie lekko szarej,
- dopuszcza się dodatkowo używanie lasera o barwie żółtej,
- wykonanie angiografii fluorescencyjnej jest opcjonalne. [1]

Zgodnie z wytycznymi ICO, ogniskowa fotokoagulacja laserowa zalecana jest w leczeniu mikrotętniaków, które prowadzą do wysięków i są obecne w przebiegu DME. W przypadku obecności zmian w odległości mniejszej niż 300 μm od centrum plamki nie powinno się stosować fotokoagulacji laserowej. [1]

Fotokoagulacja ogniskowa lub typu „grid” wskazana jest również u pacjentów z ogniskową lub rozlaną postacią DME, z kolei panfotokoagulacja u pacjentów z retinopatią proliferacyjną wysokiego ryzyka, ciężką retinopatią nieproliferacyjną oraz nowotwórstwem naczyniowym na tęczówce lub kącie przesączania. [1]

Przeciwwskazania: makulopatia niedokrwienna, zmiany neowaskularne w bliskiej odległości od centrum siatkówki, krwawienie pomiędzy siatkówką a ciałem szklistym, blizny naczyniówkowo-siatkówkowe o ciemnym zabarwieniu (lub w obrębie 1 DD od centrum siatkówki). [1]

Do komplikacji związanych z fotokoagulacją w siatkówce można zaliczyć:

- obrzęk siatkówki nakładający się na już istniejący,
- odłączenie naczyniówki i zamknięcie kąta przez rotację ciała rzęskowego przy zbyt intensywnej fotokoagulacji,
- powiększenie się blizn z powodu zaniku nabłonka barwnikowego siatkówki,
- pęknięcie błony Brucha (w przypadku zastosowania małych przypaleń o zbyt dużej mocy),
- neowaskularyzację podsiatkówkową jako wynik uszkodzenia błony Brucha,
- błona nasiatkówkowa (rzadziej zwłóknienie podsiatkówkowe),
- neuropatia nerwu wzrokowego (zbyt bliska odległość przypaleń od tarczy). [1]

Wystąpienie powikłań cieplnych tj. włóknienie podsiatkówkowe lub powiększenie się blizn może skutkować utratą ostrości wzroku. Ponadto do powikłań po laseroterapii można zaliczyć przejściowe zjawisko olśnienia, przejściową utratę akomodacji, fotspsje oraz nasilenia zaburzeń widzenia barwnego (niebiesko-żółte). [1]

Fotokoagulacja laserowa wykorzystywana w leczeniu pacjentów z DME jest obecnie finansowana w Polsce ze środków publicznych w ramach leczenia szpitalnego (grupa B84, „Małe zabiegi witreoretinalne”). [1]

1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

W niniejszej analizie wartości parametrów dotyczących efektywności uwzględnione w analizie określono, zgodnie z modelem oryginalnym, na podstawie danych surowych z badań RESTORE i DRCR.net Protocol I.

Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej [4] wskazują, że stosowanie RAN w porównaniu z FK wiąże się ze zwiększeniem odsetka oczu uzyskujących poprawę o ≥ 5 , ≥ 10 oraz ≥ 15 liter na tablicy ETDRS oraz ze zmniejszeniem odsetka oczu z pogorszeniem BCVA o ≥ 5 , ≥ 10 oraz ≥ 15 liter na tablicy ETDRS. Stosowanie RAN w porównaniu z FK zwiększa jakość życia mierzoną wg kwestionariusza NEI VFQ. Ranibizumab w porównaniu z fotokoagulacją laserową prowadzi do istotnie statystycznie większej redukcji grubości siatkówki w polu centralnym (CRT) w 12. miesiącu leczenia.

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.

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, *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.

2.2. Struktura modelu

Analizę ekonomiczną oparto na dostarczonym przez Podmiot Odpowiedzialny:

1. modelu (*Lucentis_DME_R_T*), który umożliwia przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności w populacji pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki dla porównania bezpośredniego terapii ranibizumabem z fotokoagulacją laserową, oraz
2. raportu „Lucentis® (ranibizumab) w leczeniu chorób plamki. Analiza ekonomiczna. Tom II. Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki u dorosłych” [5], w której szczegółowo opisano założenia dotyczące przeprowadzanego modelowania.

Adaptacja modelu polegała na dostosowaniu wartości parametrów kosztowych do aktualnych warunków polskich, modernizacji w sposobie szacowania śmiertelności w populacji docelowej analizy wraz z wprowadzeniem najnowszych danych odnośnie prawdopodobieństwa przeżycia osób z populacji generalnej, a także aktualizacji wartości użyteczności stanów zdrowia w oparciu o przeprowadzony przegląd systematyczny (opis przeszukania przedstawiono w aneksie, rozdz. A.1.2). Dodatkowo strukturę modelu dostosowano do zapisów projektu programu lekowego dla ranibizumabu stosowanego w DME. Tam, gdzie było to niezbędne, przeprowadzono modyfikację formuł obliczeniowych tak, aby odzwierciedlały one zakładany sposób postępowania z pacjentem.

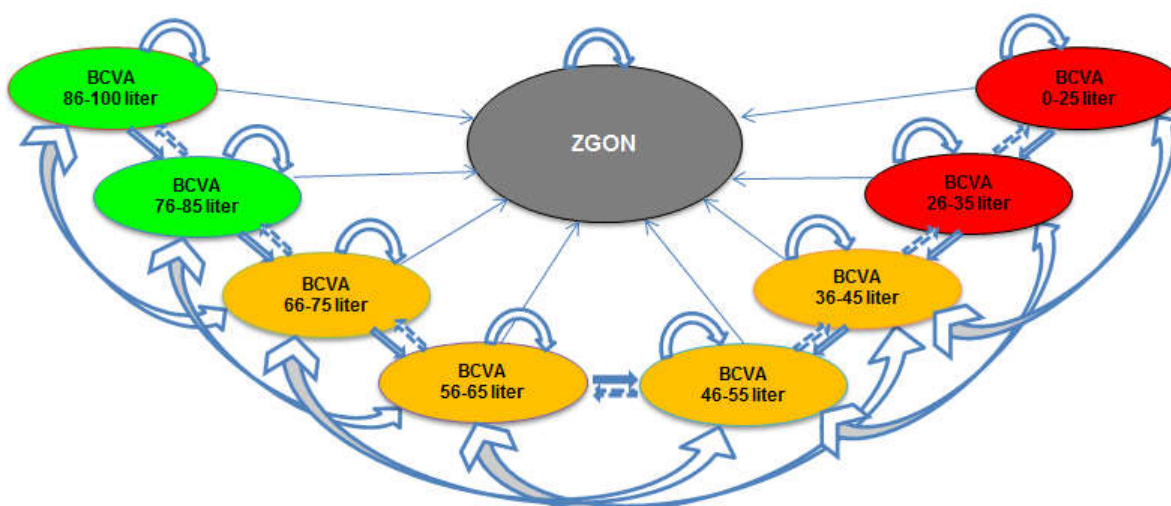
Modelowanie wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym, za autorami modelu oryginalnego. Przyjęto, że dożywni horyzont czasowy zamyka się w momencie osiągnięcia przez chorych wieku stu lat (wieku tego dożywa niewielki procent populacji początkowej). Do określenia prawdopodobieństwa zgonu zależnego od wieku wykorzystano dane z tablic trwania życia, publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny (GUS) [6]. Dane te zostały skorygowane tak, aby uwzględniały wyższą śmiertelność u chorych na cukrzycę, u których wystąpiło DME (w tym celu wykorzystano dane z badań Hirai 2008 [7] oraz Pildava 2014 [8]).

Przyjęta w modelu długość cyklu wynosi 3 miesiące, w modelowaniu uwzględniono korektę połowy cyklu. Zgodnie z uzasadnieniem autorów modelu oryginalnego, długość cyklu została wybrana ze względu na dostępność danych jednostkowych, użytych w modelu, które pokazywały zmianę ostrości wzroku u chorych w interwałach 3-miesięcznych.

Wyniki analizy opłacalności oszacowano w oparciu o wyniki modelu Markowa. W modelu tym uwzględniono dziewięć stanów: osiem stanów zdrowia zróżnicowanych pod względem zawartych w nim granic przedziału BCVA. Dziewiątym stanem uwzględnionym w modelu jest Zgon.

Na poniższym rysunku przedstawiono strukturę modelu Markowa z zaznaczonymi możliwymi przejściami. Na schemacie zaznaczono osiem stanów zdrowotnych wyznaczonych w zależności od BCVA, w następujących granicach: BCVA 0-25; BCVA 26-35; BCVA 36-45; BCVA 46-55; BCVA 56-65; BCVA 66-75; BCVA 76-85; BCVA 86-100. W przypadku najgorszego i najlepszego stanu zdrowia przedział BCVA obejmował odpowiednio 25 liter (5 linii tekstu) i 15 liter (3 linie tekstu), w przypadku pozostałych stanów przedziały BCVA obejmowały 10 liter (2 linie tekstu). Model zakłada możliwość przejścia między poszczególnymi stanami z określonym na podstawie wyników badań prawdopodobieństwem. W każdym cyklu możliwe jest przejście do sąsiedniego stanu zdrowia – pogorszenie lub polepszenie o jeden stan, możliwe jest też pogorszenie lub polepszenie zdrowia o dwa stany, chory może też pozostać w dotychczasowym stanie, może też przejść do stanu Zgon, który jest stanem absorbującym modelu.

Rysunek 1.
Schemat modelu



Im wyższy wynik BCVA, tym stan chorego jest lepszy. Chorzy znajdujący się w stanach BCVA 0-35 (0-25 i 26-35) są praktycznie niewidomi, chorzy w stanach BCVA 36-65 mają trudności z czytaniem i rozpoznawaniem twarzy, chorzy z BCVA powyżej 66 mogą prowadzić samochód, a nawet czytać drobny druk. W analizie założono, że do leczenia włączani są pacjenci z przedziałów 76–85 liter, 66–75 liter oraz 56–65 liter, więc z przedziałów odpowiadającym kryteriom kwalifikacji do programu (58–80 liter).

W zapisach proponowanego programu lekowego w przypadku pacjentów, którzy znajdują się w stanach BCVA < 0,3 (w modelu w stanie BCVA niższym niż 56–65 liter) zaprzestane jest podawanie leku. Jeżeli BCVA < 0,3 utrzymuje się przez dwa miesiące pacjenci są wyłączani z programu. Również pacjenci, u których BCVA pogorszy się o 2 lub więcej linii w porównaniu z BCVA uzyskaną w momencie

kwalifikacji i utrzymuje się dłużej niż dwa miesiące, są wyłączeni z programu. Ze względu na strukturę modelu nie ma możliwości śledzenia, jak długo dany pacjent znajduje się w danym stanie BCVA oraz jaka zmiana ostrości wzroku u niego nastąpiła. Dlatego przyjęto konserwatywnie, że terapia będzie kontynuowana, kiedy ostrość wzroku w oku leczonym jest niższa niż 58 liter (<0,3 według tablicy Snellena), ale nie niższa niż 35 liter (zatem leczeni są również pacjenci, którzy znajdują się w stanach BCVA 46–55 oraz 36–45 liter). Podejście to związane jest z charakterem danych dotyczących efektywności interwencji – w badaniu RESTORE w przypadku przerwania leczenia (niezależnie od przyczyny) efektywność określana jest za pomocą metody LOCF (ang. *last observation carried forward*). W związku z tym przerwanie leczenia z powodu progresji choroby powoduje uwzględnienie ostatniej obserwowanej ostrości wzroku przed wystąpieniem progresji, co oznacza nieprzerywanie naliczania efektywności interwencji.

Dla stanów zdrowia obejmujących BCVA 0–35 liter założono, że oznaczają one ślepotę i w konsekwencji nie uwzględniono możliwości dalszego pogarszania ostrości wzroku (jak również jej polepszenia). W konsekwencji w analizie założono, że pacjenci w stanach zdrowia obejmujących BCVA 0–35 liter mogą przejść jedynie do stanu Zgon (nie mogą zmienić stanu zdrowia zdefiniowanego względem BCVA).

Model zakłada, że terapii poddawane będzie jedno oko – lepiej lub gorzej widzące. BCVA modelowano w ten sam sposób zarówno dla oka lepiej widzącego (BSE – ang. *better-seeing eye*), jak i dla oka gorzej widzącego (WSE - ang. *worse-seeing eye*). Dla takiej samej wartości BCVA w leczonym oku jakość życia pacjenta może mieć inną wartość w zależności od tego czy poziom BCVA dotyczy oka lepiej, czy gorzej widzącego. W obliczeniach analizy przyjęto, że [REDACTED] populacji docelowej będzie stosować terapię dla oka BSE, natomiast [REDACTED] dla WSE - zgodnie z charakterystyką pacjentów włączonych do leczenia w badaniu RESTORE. Poszczególnym stanom modelu (stanom zdrowia chorych) przypisywano jakość życia i koszty, na tej podstawie określono całkowite QALY i koszty dla obu terapii oraz ich wartości inkrementalne i współczynnik ICUR.

Szczegóły dotyczące poszczególnych elementów modelowania przedstawiono w kolejnych rozdziałach.

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 HbA_{1c} ≤ 8%. Definicja populacji docelowej jest zgodna z kryteriami włączenia pacjentów do terapii zaproponowanymi w projekcie programu lekowego [9].

2.4. Porównywane interwencje

Opłacalność ranibizumabu (RAN) oceniano w porównaniu z fotokoagulacją laserową (FK).

W niniejszej analizie sposób dawkowania RAN przyjęto na podstawie zapisów projektu programu lekowego [9]. Liczbę iniekcji ranibizumabu ustalono na podstawie danych z badania RESTORE (publikacja Mitchell 2011 [10]) oraz badań opisujących przedłużenie badania na drugi i trzeci rok (Bailey 2012 [11], Lang 2013 [12]), natomiast liczbę zabiegów laserowych przyjęto na podstawie danych z badania RESTORE (publikacja Mitchell 2011 [10]) oraz badania DRCR.net (publikacja Beck 2009 [13]). Wszystkie wymienione dane zostały ustalone przez autorów modelu oryginalnego.

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). 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. Przyjęte podejście jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych [2].

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym, zgodnie z założeniami modelu oryginalnego. Wybór długości horyzontu czasowego analizy wynika z faktu, że dla rozpatrywanego problemu zdrowotnego różnice w jakości życia chorych, związane z poprawą widzenia dla chorych leczonych ranibizumabem będą obserwowana przez całe dalsze życie chorego.

Dodatkowo w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym przyjęto horyzont czasowy na poziomie 3 lat (scenariusz H-1) tj. okres, w którym analizowana w modelu kohorta pacjentów może otrzymywać leczenie.

2.7. Efekty zdrowotne

W modelu oryginalnym wartości parametrów dotyczących efektywności uwzględnione w analizie określono, zgodnie z modelem oryginalnym, na podstawie danych surowych z badań RESTORE i DRCR.net Protocol I. Wyniki badania RESTORE posłużyły do określenia efektywności ranibizumabu przez 3 lata leczenia oraz fotokoagulacji laserowej w pierwszym roku terapii. Wyniki badania DRCR.net Protocol I zostały wykorzystane do określenia efektywności fotokoagulacji laserowej

w drugim i trzecim roku leczenia. W ramach dostosowania analizy nie ingerowano w dane dotyczące efektywności interwencji, pomimo uwzględnienia w analizie klinicznej dodatkowych źródeł danych. Podejście takie uzasadnione jest zbieżnością wniosków płynących z analizy klinicznej oraz z danych dotyczących efektywności interwencji uwzględnionych w analizie ekonomicznej – ranibizumab charakteryzuje się wyższą skutecznością oraz zbliżonym profilem bezpieczeństwa. Korzystanie z danych surowych pozwala na przeprowadzenie dokładniejszego modelowania, niż pozwalają na to wyniki publikowane w formie zagregowanej (wartości średnie etc.).

W celu dodatkowego uzasadnienia rozbieżności w uwzględnionych źródłach danych pomiędzy analizą kliniczną i analizą ekonomiczną, w ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono porównanie danych dotyczących skuteczności leczenia. Wyniki przeprowadzonego porównania przedstawiono w aneksie (rozd. A.2).

W scenariuszu podstawowym analizy ekonomicznej wykorzystano dane dotyczące podgrupy pacjentów z HbA_{1c}, natomiast w analizie klinicznej zaprezentowano wyniki w populacji ogólnej. Różnica pomiędzy analizami spowodowana jest nieopublikowaniem miar rozrzutu dla wyników skuteczności leczenia w subpopulacji pacjentów z HbA_{1c} w badaniach włączonych do AK, która uniemożliwiała syntezę i metaanalizę danych.

W niniejszej analizie modelowanie skuteczności ranibizumabu i fotokoagulacji laserowej oparto o punkt końcowy, który zgodnie z wynikami przeglądu oceny jakości życia chorych ma bezpośrednie przełożenie na jakość życia chorych. Ocenionym punktem końcowym jest zmiana ostrości wzroku na tablicy ETDRS w oku leczonym. Nie modelowano występowania zdarzeń niepożądanych i kosztów z nimi związanych – uznano je za nieróżniące dla porównywanych technologii (patrz. rozdz. 3.6).

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

Do określenia prawdopodobieństwa zgonu związanego z wiekiem wykorzystano dane z tablic trwania życia, publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny (GUS) [6]. Dane te zostały skorygowane tak, aby uwzględniały wyższą śmiertelność u chorych na cukrzycę, u których wystąpiło DME. W tym celu wykorzystano dane z odnalezionych badań (Hirai 2008 [7] oraz Pildava 2014 [8]).

Tabela 2.
Podsumowanie źródeł danych o efektach zdrowotnych

Kategoria	Źródło danych
Efektywność	Obliczenia autorów modelu na podstawie danych z badania RESTORE i DRCR.net
Śmiertelność	Tablice trwania życia publikowane przez Główny Urząd Statystyczny (rok 2014) [6], Hirai 2008 [7], Pildava 2014 [8]
Użyteczności stanów zdrowia	Badania odnalezione w ramach przeglądu systematycznego – rozdz. 3.9
Występowanie zdarzeń niepożądanych	Analiza kliniczna [4]

2.8. Koszty

W analizie uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne. Ze względu na przyjętą perspektywę nie uwzględniono kosztów bezpośrednich niemedyceńskich oraz kosztów pośrednich. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [2] wszystkie wymienione kategorie kosztowe (koszty bezpośrednie medyczne i niemedyceńskie, 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,
- koszt braku leczenia (koszt monitorowania po zakończonym leczeniu).

Źródła danych kosztowych uwzględnionych w analizie zawarto w tabeli poniżej (Tabela 3).

Tabela 3.
Podsumowanie źródeł danych kosztowych

Kategoria		Źródło danych
Koszty interwencji		Obwieszczenie MZ [15] Zarządzenie nr 1/2017/DOSZ [16] Zarządzenie nr 62/2016/DSOZ [17] Statystyki JGP [18]
Koszty programowe	Koszty kwalifikacji do programu lekowego	Zarządzenie nr 100/2016/DGL [19] Zarządzenie Nr 1/2017/DSOZ [16]
	Koszty monitorowania	Zarządzenie nr 119/2016/DGL [20] Zarządzenie Nr 1/2017/DSOZ [16]
	Koszty podania leków	Zarządzenie nr 100/2016/DGL [19]
Koszt kwalifikacji do zabiegu fotokoagulacji oraz koszt badań kontrolnych		Wytyczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego [21] Zarządzenie nr 62/2016/DSOZ [17]
Koszt braku leczenia (koszt monitorowania po zakończonym leczeniu)		Zarządzenie nr 62/2016/DSOZ [17]

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 [2] oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [3].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano następujące stopy dyskontowe 0% dla kosztów i 0% efektów zdrowotnych.

2.11. Korekta połowy cyklu

Korekta połowy cyklu w modelu Markowa polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone są tak jakby pacjenci przechodzili na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie tej korekty ma znaczenie szczególnie w przypadku modeli z długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla początku/końca cyklu.

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 3 miesiące, a zatem jest względnie długa, wobec czego uwzględniono korektę połowy cyklu, zgodnie z założeniami oryginalnego modelu.

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 [22], 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. [23]

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 rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje 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 1 000 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 (trójkąt) 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 (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariację wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla parametrów zwiększonego ryzyka względnego zgonu populacji z DME w stosunku do da, ilorazu szans, hazardu względnego przyjęto rozkład lognormalny; 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 proporcji, prawdopodobieństw przejść 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 przyjęto rozkład gamma; 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; alternatywnie dla parametrów kosztowych można przyjąć rozkład lognormalny, który ma zbliżone własności do rozkładu gamma;
- dla parametrów wyznaczających dawkowanie interwencji, użyteczności przyjęto rozkład normalny; [24]

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,
- ścieżek leczenia,
- efektywności ranibizumabu oraz fotokoagulacji laserowej,
- użyteczności,
- kosztów.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 5.

3. DANE ŹRÓDŁOWE

3.1. Charakterystyka populacji

W modelu dostarczonym przez Zamawiającego parametry opisujące charakterystykę początkową pacjentów uwzględniają:

- średni wiek pacjentów wraz z odsetkiem mężczyzn – 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 badania klinicznego RESTORE (publikacja Mitchell 2011 [10]) zgodnie z modelem otrzymanym od Zamawiającego. Dane określone zostały na podstawie całkowitej populacji pacjentów z badania, niezależnie od stosowanej interwencji. Poniżej przedstawiono wartości zastosowane w obliczeniach analizy.

Tabela 4.
Charakterystyka początkowa populacji pacjentów na podstawie publikacji Mitchell 2011 [10]

Parametr	Średnia	SE
Wiek [lata]	63	0,60
Odsetek mężczyzn [%]	58,26%	2,65%

Początkowy rozkład ostrości widzenia zaczerpnięto z badania klinicznego RESTORE zgodnie z modelem otrzymanym od Zamawiającego. W badaniu uwzględniono pacjentów w przedziałach do 36–45 liter do 76–85 liter, zaś kryteria kwalifikacji do programu lekowego dotyczącego DME umożliwiają leczenie pacjentów ranibizumabem, 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 80 a 58. W związku z tym bazowy rozkład ostrości wzroku z badania RESTORE przeskalowano do przedziałów zawierających 58 oraz 80 liter. (tj. 56–65 liter do 76–85 liter).

Należy zauważyć, że nie wszyscy pacjenci z przedziału 56–65 liter oraz z przedziału 76–85 liter będą mogli otrzymać leczenie ranibizumabem. W związku z tym uzyskany początkowy rozkład pacjentów w podanych przedziałach poddano dalszym obliczeniom, uwzględniając, że jedynie 8/10 pacjentów z przedziału 56–65 liter (8/10 liter z przedziału) oraz 5/10 pacjentów z przedziału 76–85 (5/10 liter z przedziału) będzie mogła otrzymać leczenie.

Poniżej przedstawiono dane źródłowe z badania RESTORE (Tabela 5) wraz z finalnymi wartościami uwzględnionymi w analizie (Tabela 6).

Tabela 5.
Początkowy udział chorych w poszczególnych stanach w oryginalnym modelu

BCVA (liczba liter)	86-100	76-85	66-75	56-65	46-55	36-45	26-35	<25
Odsetek chorych	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 6.
Rozkład początkowy ostrości widzenia kohorty wejściowej uwzględniony w analizie

BCVA (liczba liter)	86-100	76-85	66-75	56-65	46-55	36-45	26-35	<25
Odsetek chorych	■	■	■	■	■	■	■	■

3.2. Dawkowanie

W niniejszej analizie dawkowanie ranibizumabu przyjęto zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [25] oraz zapisami projektu programu lekowego [9]. Zalecane dawkowanie ranibizumabu wynosi 0,5 mg w postaci comiesięcznych iniekcji doszkliskowych do czasu uzyskania maksymalnej ostrości wzroku lub braku cech aktywności choroby tj. braku zmian w ostrości wzroku oraz innych objawów przedmiotowych choroby podczas kontynuowania leczenia. Następnie odstępy między podaniem kolejnych dawek ustala lekarz prowadzący i powinny być one uzależnione od aktywności choroby ocenianej na podstawie ostrości wzroku lub parametrów anatomicznych.

Średnią liczbę iniekcji ranibizumabu określono na podstawie danych z badania RESTORE [10] oraz badań opisujących wyniki pacjentów włączonych do badania RESTORE w drugim oraz trzecim roku leczenia [11, 12]. Średnia liczba dawek ranibizumabu w pierwszym roku wynosiła około 7 podań na pacjenta. Średnia ta odnosi się do wszystkich pacjentów leczonych RAN w pierwszym roku badania bez względu na to, czy kontynuowali oni leczenie w kolejnych dwóch latach. W kolejnych latach średnia liczba iniekcji na pacjenta wynosiła 3,9 oraz 2,9 w drugim i trzecim roku odpowiednio.

Badanie RESTORE [14] pozwoliło również na określenie liczby zabiegów fotokoagulacji laserowej w pierwszym roku leczenia. W grupie poddawanej leczeniu laserem w monoterapii wykonano średnio 2,1 zabiegów na rok na pacjenta w pierwszym roku. W kontynuacji badania RESTORE [12] wszyscy pacjenci w drugim i trzecim roku otrzymywali iniekcje ranibizumabu bez względu na to, jak leczeni byli w pierwszym roku obserwacji, niewielka część pacjentów poddawana była również zabiegom laserowym. W drugim roku średnia liczba zabiegów fotokoagulacji laserowej na jednego pacjenta wynosiła 0,13. Ze względu na to, że główną interwencją był RAN, a zabiegi FK były wykonywane według schematu PRN (i zapewne liczba zabiegów nie odzwierciedla rzeczywistej praktyki w sytuacji, gdy FK stosowana jest jako interwencja podstawowa), wartość ta nie została wykorzystana w analizie.

Na podstawie badania DRCCR.net [13] porównującego m.in. leczenie ranibizumabem i fotokoagulacją w ciągu trzech lat leczenia wykonano średnio 3,1 zabiegów fotokoagulacji laserowej na pacjenta. W pierwszym roku badania RESTORE wykonano średnio 2,1 zabiegów fotokoagulacji laserowej – na podstawie różnicy przyjęto, że na drugi i trzeci rok terapii będzie przypadało średnio 0,5 zabiegu fotokoagulacji laserowej. W poniższej tabeli zestawiono wykorzystane w analizie wartości wraz z źródłami danych.

Tabela 7.
Średnia roczna liczba iniekcji / zabiegów laserowych przyjętych w analizie

Interwencja	Rok 1 [SE]	Rok 2 [SE]	Rok 3 [SE]	Źródło dla pierwszego roku	Źródło dla pozostałych lat
RAN	7	3,9	2,9	RESTORE [14]	Przedłużenie badania RESTORE [11, 12]
FK	2,1	0,5	0,5	RESTORE [14]	DRCCR.net [13]

3.3. Efektywność interwencji

Prawdopodobieństwa przejścia w modelu pomiędzy poszczególnymi stanami w modelu określono zgodnie z definicją stanów zdrowia w odpowiednich przedziałach według wartości BCVA.

W modelu przyjęto, że terapia może trwać trzy lata (założenie jak w oryginalnym modelu). W przypadku terapii ranibizumabem prawdopodobieństwa przejść w tym okresie określono na podstawie 36-miesięcznych wyników badania RESTORE (wliczając wyniki przedłużenia badania obejmującego drugi i trzeci rok terapii). W przypadku fotokoagulacji laserowej badanie RESTORE posłużyło do określenia prawdopodobieństw przejścia w pierwszym roku, a wyniki badania DRCCR.net Protocol I (publikacje Elman 2010 [26], Elman 2011 [27], Elman 2012 [28] i Beck 2009 [13]) zostały wykorzystane do określenia prawdopodobieństw przejścia w drugim i trzecim roku.

Arkusze modelu (stanowiącego część analizy ekonomicznej) zawierają macierze przedstawiające liczbę chorych, którzy po danym 3-miesięcznym interwale czasowym znajdowali się w danym stanie zdrowia (przedziale liter BCVA) w zestawieniu ze stanem zdrowia na początku danego interwału. Arkusze modelu zawierają po dwanaście macierzy dla każdej z porównywanych interwencji (terapii ranibizumabem oraz fotokoagulacji laserowej), w kolejnych 3-miesięcznych interwałach odpowiadających 3-miesięcznym cyklom modelu w okresach 0–3; 4–6; 7–9; ...; 28–30; 31–33; 34–36 miesięcy.

Przykład macierzy dla terapii ranibizumabem w okresie 0–3 miesięcy przedstawiono poniżej (Tabela 8).

Tabela 8.

Macierz przedstawiająca liczbę chorych, którzy w ciągu pierwszych 3 miesięcy terapii osiągnęli dany stan zdrowia, w zestawieniu z początkowym stanem zdrowia, dla terapii ranibizumabem

BCVA (litery)		Stan początkowy							
		86-100	76-85	66-75	56-65	46-55	36-45	26-35	0-25
Stan końcowy	86-100	■	■	■	■	■	■	■	■
	76-85	■	■	■	■	■	■	■	■
	66-75	■	■	■	■	■	■	■	■
	56-65	■	■	■	■	■	■	■	■
	46-55	■	■	■	■	■	■	■	■
	36-45	■	■	■	■	■	■	■	■
	26-35	■	■	■	■	■	■	■	■
	0-25	■	■	■	■	■	■	■	■

Powyższa macierz uwzględnia kryterium kwalifikacji do programu lekowego dotyczące ostrości wzroku w oku leczonym, zatem nie uwzględniono w niej pacjentów, którzy znajdowali się w stanie początkowym w przedziałach 0–25, 26–5, 36–45, 46–55 oraz 86–100. Zestawienie liczb pacjentów pozwoliło na określenie macierzy prawdopodobieństw przejść pomiędzy poszczególnymi stanami bezpośrednio wykorzystywanej w modelu. Prawdopodobieństwa przejść z danego stanu początkowego do stanu końcowego obliczono jako iloraz liczby chorych znajdujących się w danym stanie na koniec 3-miesięcznego interwału (uwzględniając tylko chorych, którzy wcześniej byli w rozpatrywanym stanie początkowym) i całkowitej liczby chorych znajdujących się w rozpatrywanym stanie początkowym na początku 3-miesięcznego interwału czasowego. Macierz prawdopodobieństw przejść pomiędzy poszczególnymi stanami, określoną na podstawie macierzy przedstawionej w tabeli (Tabela 8) przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 9).

Tabela 9.

Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami modelu dla terapii ranibizumabem w okresie 0–3 miesięcy

BCVA (litery)		Stan początkowy							
		86-100	76-85	66-75	56-65	46-55	36-45	26-35	0-25
Stan końcowy	86-100	■	■	■	■	■	■	■	■
	76-85	■	■	■	■	■	■	■	■
	66-75	■	■	■	■	■	■	■	■
	56-65	■	■	■	■	■	■	■	■
	46-55	■	■	■	■	■	■	■	■
	36-45	■	■	■	■	■	■	■	■
	26-35	■	■	■	■	■	■	■	■
	0-25	■	■	■	■	■	■	■	■

Analogiczny sposób wyznaczania prawdopodobieństwa przejścia wykonano dla obu porównywanych terapii, dla każdego 3-miesięcznego cyklu w okresie pierwszych 3 lat modelowania. Uzyskane macierze zastosowane w obliczeniach analizy przedstawione zostały w pliku obliczeniowym analizy (zakładki *ranibizumab trial data*, *ranibizumab yr 2&3*, *Laser trial data* oraz *laser yr 2&3*).

W ramach analizy podstawowej przyjęto efektywności interwencji dla populacji docelowej na podstawie danych w subpopulacji pacjentów z $HbA_{1c} < 8\%$ w ramach badania RESTORE. Natomiast w ramach analiz wrażliwości rozważono efektywności uzyskane przez populację ogólną badania RESTORE (scenariusz E-2a), podgrupę pacjentów z rozlanym DME (scenariusz E-2b), podgrupę pacjentów leczonych wcześniej FK (scenariusz E-2c) oraz podgrupę pacjentów nieleczonych wcześniej FK (scenariusz E-2d). Szczegółowe zestawienia danych, na podstawie których oszacowano kolejne macierze przejścia, przedstawiono w pliku obliczeniowym na zakładce *TP library*.

Podsumowanie z przyjętym scenariuszami analizy wrażliwości w zakresie efektywności przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 10).

Tabela 10.
Zestawy danych dotyczące efektywności interwencji uwzględnione w analizie

Scenariusz analizy	Populacja	Opcja w modelu
Scenariusz podstawowy	Pacjenci z $HbA_{1c} < 8\%$	$HbA_{1c} < 8\%$
Analiza wrażliwości I (scenariusz E-2a)	Populacja ogólna z badania RESTORE	RESTORE (all)
Analiza wrażliwości II (scenariusz E-2b)	Pacjenci z rozlanym DME	Diffuse DME
Analiza wrażliwości III (scenariusz E-2c)	Pacjenci leczeni wcześniej FK	Previous laser
Analiza wrażliwości IV (scenariusz E-2d)	Pacjenci wcześniej nieleczeni FK	No previous laser

W kolejnych macierzach korekcie podano przedziały BCVA 0–35 liter (ostrość wzroku poniżej 0,1). Dla stanów zdrowia obejmujących BCVA 0–35 liter założono, że oznaczają one ślepotę i w konsekwencji nie uwzględniono możliwości dalszego pogarszania ostrości wzroku (jak również jej polepszenia). W konsekwencji w analizie założono, że pacjenci w stanach zdrowia obejmujących BCVA 0–35 liter mogą przejść jedynie do stanu Zgon (nie mogą zmienić stanu zdrowia zdefiniowanego względem BCVA).

Dla przedziałów 36–45 oraz 46–55 w analizie podstawowej przyjęto założenie, że pacjenci, którzy będą w tym stanie zdrowia nadal będą otrzymywać leczenie. W zapisach proponowanego programu lekowego w przypadku pacjentów, którzy znajdują się w stanach $BCVA < 0,3$ (w modelu w stanie BCVA niższym niż 56–65 liter) zaprzestane jest podawanie leku. Jeżeli $BCVA < 0,3$ utrzymuje się przez dwa miesiące pacjenci są wyłączani z programu. Również pacjenci, u których BCVA pogorszy się o 2 lub więcej linii w porównaniu z BCVA uzyskaną w momencie kwalifikacji i utrzymuje się dłużej niż dwa miesiące, są wyłączeni z programu. Ze względu na strukturę modelu nie ma możliwości śledzenia, jak długo dany pacjent znajduje się w danym stanie BCVA oraz jaka zmiana ostrości wzroku u niego nastąpiła. Dlatego przyjęto konserwatywnie, że terapia będzie kontynuowana, kiedy ostrość wzroku w

oku leczonym jest niższa niż 58 liter (<0,3 według tablicy Snellena), ale nie niższa niż 35 liter (zatem leczeni są również pacjenci, którzy znajdą się w stanach BCVA 46–55 oraz 36–45 liter). Podejście to związane jest z charakterem danych dotyczących efektywności interwencji – w badaniu RESTORE w przypadku przerwania leczenia (niezależnie od przyczyny) efektywność określana jest za pomocą metody LOCF (ang. *last observation carried forward*). W związku z tym przerwanie leczenia z powodu progresji choroby powoduje uwzględnienie ostatniej obserwowanej ostrości wzroku przed wystąpieniem progresji, co oznacza nieprzerwanie naliczania efektywności interwencji.

W modelu dodatkowo naliczona została dyskontynuacja leczenia. W przypadku wystąpienia progresji choroby przyjętej na poziomie wartości odsetków pacjentów, którzy zostali wyłączeni z badania RESTORE (szczegóły rozdz.3.5) naliczono dodatkowe koszty związane z przejściem na terapię fotokoagulacją laserową, przy zachowaniu dotychczasowej efektywności RAN. Powyższe podejście można uznać za konserwatywne, ponieważ macierze efektywności interwencji wykorzystane w analizie oszacowane zostały metodą LOCF (*last observation carried forward*), a więc zawierają informację o pacjentach, którzy przegrali leczenie (przypisując pacjentom utraconym z badania efektywność z ostatniego punktu czasowego, w którym otrzymali leczenie/sprawdzany był ich stan zdrowia). W celu oszacowania uzyskanych efektów zdrowotnych w sposób najbardziej dokładny, macierze wyznaczone metodą LOCF powinny stosowane być dla wszystkich pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania RESTORE.

W analizie wrażliwości rozważono również inne ścieżki leczenia pacjentów w celu jak najdokładniejszego oszacowania możliwego zakresu wyników analizy. W pierwszym z nich, scenariuszu E-1a, przetestowano wpływ na wyniki analizy założenia, w którym w przeciwieństwie do scenariusza podstawowego, wszyscy pacjenci po utracie ostrości widzenia do poziomu mniej niż 0,3 według tablicy Snellena (58 liter) i większej niż 35 liter przejdą na terapię FK (przy zachowaniu dotychczasowej efektywności).

Z kolei dla scenariusza E-1b, dyskontynuacja leczenia RAN związana z przejściem na terapię FK występować będzie wyłącznie wśród pacjentów z ostrością widzenia powyżej 0,3 wg tablicy Snellena. Pacjenci z ostrością widzenia pomiędzy 35 a 55 liter (stany zdrowia utożsamiane z ostrością widzenia pomiędzy 0,3 wg tablicy Snellena, a stanami oznaczającymi ślepotę) przerywają terapię RAN i rozpoczyna się u nich naturalny proces spadku ostrości widzenia tj. prawdopodobieństwo samodzielnej poprawy ostrości wzroku o jeden stan wyniesie [] prawdopodobieństwo samodzielnego pogorszenia ostrości wzroku o jeden stan wyniesie [] a z prawdopodobieństwem [] nie nastąpi zmiana ostrości wzroku (założenie na podstawie danych z badania WESDR zgodnie z modelem oryginalnym) (patrz rozdz. 3.7).

Dodatkowo przyjęto, zgodnie z założeniami autorów oryginalnego modelu, że po 3 latach od rozpoczęcia leczenia u wszystkich pacjentów zaczyna następować powyższy naturalny proces zmian ostrości wzroku (patrz. rozdz. 3.7).

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 wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.

Kryteria wyłączenia obejmują:

1. nadwrażliwość na ranibizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
2. brak współpracy pacjenta z lekarzem prowadzącym (niezgłaszanie się z powodów nieuzasadnionych na określone przez program minimum 2 kolejne punkty kontrolne),
3. wystąpienie działań niepożądanych związanych z lekiem uniemożliwiających jego dalsze stosowanie,
4. progresja choroby definiowana jako:
 - a. pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) do wartości $< 0,3$ według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) utrzymujące się dłużej niż 2 miesiące, lub
 - b. pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) o 2 lub więcej linii na tablicach Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) utrzymujące się dłużej niż 2 miesiące w porównaniu z ostrością wzroku w najlepszej korekcji (BCVA) uzyskaną w momencie kwalifikacji do programu, lub
 - c. rozległy zanik fotoreceptorów (w OCT zanik warstw zewnętrznych siatkówki), lub
 - d. rozwój w przebiegu leczenia DRIL w obszarze poddołkowym, lub
 - e. wystąpienie makulopatii niedokrwiennej.

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 przyjęto zgodnie z metodyką autorów oryginalnego modelu na podstawie danych raportowanych w badaniu RESTORE [14]. Zgodnie z danymi przerywanie leczenia może nastąpić po każdym cyklu leczenia (po każdym trzech miesiącach). W modelu założono, że w przypadku rezygnacji z terapii ranibizumabem chorzy rozpoczynają leczenie z wykorzystaniem fotokoagulacji laserowej. Natomiast pacjenci rezygnujący z zabiegów fotokoagulacji laserowej nie otrzymują żadnego leczenia, naliczane im są koszty monitorowania po leczeniu (patrz. rozdz. 3.10.6). W poniższej tabeli przedstawiono odpowiednie wartości prawdopodobieństwa dyskontynuacji leczenia z podziałem na stosowane terapie (Tabela 11).

Tabela 11.
Prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia

Okres	Ranibizumab	Fotokoagulacja laserowa
3. miesiąc	■	■

Okres	Ranibizumab	Fotokoagulacja laserowa
6. miesiąc	■	■
9. miesiąc	■	■
12. miesiąc	■	■
24. miesiąc i kolejne	■	■

3.6. Zdarzenia niepożądane

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w ramach analizy klinicznej [4] wykazała, że w porównaniu RAN vs FK zdarzeniem występującym istotnie statystycznie częściej w grupie RAN było krwawienie podspojówkowe. W tym przypadku zdarzenie to określono jako inne niż ciężkie, więc zgodnie z przyjętymi normami założono, że leczenie nie będzie konieczne. Wystąpiła również istotna statystycznie różnica między częstością występowania zdarzeń niepożądanych ogółem związanych z leczeniem i/lub procedurą (inne niż ciężkie). Również w tym przypadku przyjęto, że nie występuje konieczność leczenia tych zdarzeń.

W przypadku pozostałych elementów analizy bezpieczeństwa nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości ich występowania pomiędzy grupą RAN a grupą FK.

Z przedstawionych wyżej powodów nie modelowano występowania zdarzeń niepożądanych i kosztów z nimi związanych – uznano je za nieróżniące dla porównywanych technologii.

3.7. Naturalny proces zmian ostrości wzroku

Po trzecim roku analizy (tj. po zakończeniu terapii zarówno ranibizumabem, jak i fotokoagulacją laserową), przyjęto, że dla wszystkich pacjentów rozpocznie się naturalny proces zmian ostrości wzroku, tj. prawdopodobieństwo samoistnej poprawy wyniesie ■, prawdopodobieństwo samoistnego pogorszenia wyniesie ■ a z prawdopodobieństwem ■ nie nastąpi zmiana ostrości wzroku (założenie na podstawie danych z badania WESDR zgodnie z modelem oryginalnym). W poniższej tabeli zestawiono wykorzystane wartości (Tabela 12).

Tabela 12.
Prawdopodobieństwo naturalnych zmian ostrości wzroku

Parametr	Wartość
Prawdopodobieństwo samoistnej poprawy ostrości wzroku o jedna linię	■
Prawdopodobieństwo samoistnej pogorszenia ostrości wzroku o jedna linię	■
Prawdopodobieństwo braku zmiany ostrości wzroku	■

3.8. Śmiertelność

Śmiertelność pacjentów z DME wykorzystaną w analizie oszacowano na podstawie:

- danych GUS dotyczących śmiertelności ogólnej w 2015 roku z podziałem na wiek i płeć [6],
- publikacji Pildava 2014 [8] raportującej iloraz ryzyka zgonu pacjentów z cukrzycą względem populacji ogólnej,
- publikacji Hirai 2008 [24] raportującej ryzyko zgonu u chorych z DME względem chorych na cukrzycę bez DME.

Na podstawie danych GUS dotyczących śmiertelności z podziałem na płeć [6] oraz odsetka kobiet i mężczyzn uwzględnionych w analizie (patrz rozdz. Tabela 4) oszacowano śmiertelność ogólną w rozważanej populacji.

W kolejnym kroku obliczeń wykorzystano dane dotyczące ryzyka względnego (RR, ang. *relative risk*; ryzyko względne) zgonu pacjentów z cukrzycą względem populacji ogólnej. Nie odnaleziono polskich danych raportujących RR, w związku z powyższym w analizie wykorzystano odnalezione dane z łotewskiego badania Pildava 2014 [8]. Uznano, że są to najlepsze dostępne dane stanowiące przybliżenie dla populacji polskiej. Badanie Pildava 2014 miało na celu oszacowanie śmiertelności w populacji pacjentów z cukrzycą oraz porównanie tej śmiertelności ze śmiertelnością w populacji ogólnej. Badaniem objęto wszystkich pacjentów z zarejestrowaną cukrzycą w latach 2000–2012. Do określenia śmiertelności ogólnej wykorzystano oficjalne dane opublikowane na stronie Głównego Biura Statystycznego na temat liczby ludności Łotwy oraz dane z bazy Centrum Zapobiegania i Kontroli Chorób na temat liczby osób, które zmarły w latach 2000–2012. Oszacowane przez autorów badania wyniki dotyczące zależności śmiertelności wśród pacjentów z cukrzycą względem populacji ogólnej z podziałem na wiek oraz płeć przedstawiono poniżej. Dodatkowo uwzględniono odsetek kobiet i mężczyzn w populacji ogólnej i na jego podstawie określono iloraz ryzyka w populacji ogólnej niniejszej analizy (Tabela 13).

Tabela 13.
Dane dotyczące ryzyka zgonu (RR) w cukrzycy względem populacji ogólnej

Grupa wiekowa	RR		
	Mężczyźni	Kobiety	Ogółem ^a
<20	2,37	2,47	2,41
20-29	4,47	11,34	7,34
30-39	4,33	6,67	5,31
40-49	2,47	3,42	2,87
50-59	1,62	2,25	1,88
60-69	1,34	1,99	1,61
70-79	1,30	1,65	1,45
80+	1,04	1,12	1,07

a) obliczenia własne z wykorzystaniem odsetka kobiet i mężczyzn uwzględnionego w analizie

Śmiertelność w populacji ogólnej skorygowano na podstawie badania Pildava 2014 o parametr RR dla zgonu wśród pacjentów z cukrzycą względem populacji ogólnej otrzymując śmiertelność w populacji chorych na cukrzycę. (Tabela 14)

Tabela 14.
Śmiertelność w populacji chorych na cukrzycę

Kategoria wiekowa	Śmiertelność		Kategoria wiekowa	Śmiertelność		Kategoria wiekowa	Śmiertelność	
	W populacji ogólnej	W populacji z cukrzycą		W populacji ogólnej	W populacji z cukrzycą		W populacji ogólnej	W populacji z cukrzycą
18	0,05%	0,12%	46	0,34%	0,97%	74	3,59%	5,19%
19	0,06%	0,14%	47	0,37%	1,07%	75	3,92%	5,66%
20	0,06%	0,47%	48	0,42%	1,19%	76	4,29%	6,20%
21	0,07%	0,48%	49	0,46%	1,32%	77	4,71%	6,81%
22	0,07%	0,48%	50	0,51%	0,96%	78	5,19%	7,51%
23	0,06%	0,47%	51	0,56%	1,06%	79	5,73%	8,28%
24	0,06%	0,47%	52	0,62%	1,16%	80	6,32%	6,78%
25	0,07%	0,49%	53	0,68%	1,28%	81	6,96%	7,48%
26	0,07%	0,50%	54	0,75%	1,41%	82	7,67%	8,23%
27	0,07%	0,52%	55	0,82%	1,55%	83	8,42%	9,04%
28	0,07%	0,54%	56	0,90%	1,70%	84	9,24%	9,91%
29	0,08%	0,56%	57	0,99%	1,86%	85	10,10%	10,84%
30	0,08%	0,43%	58	1,08%	2,03%	86	11,03%	11,84%
31	0,09%	0,45%	59	1,18%	2,21%	87	12,02%	12,90%
32	0,09%	0,49%	60	1,28%	2,06%	88	13,08%	14,04%
33	0,10%	0,52%	61	1,39%	2,24%	89	14,21%	15,25%
34	0,11%	0,57%	62	1,50%	2,42%	90	15,41%	16,54%
35	0,12%	0,61%	63	1,62%	2,62%	91	16,72%	17,94%
36	0,13%	0,67%	64	1,75%	2,82%	92	18,10%	19,43%
37	0,14%	0,73%	65	1,88%	3,03%	93	19,57%	21,00%
38	0,15%	0,79%	66	2,02%	3,25%	94	21,12%	22,67%
39	0,16%	0,87%	67	2,16%	3,48%	95	22,74%	24,41%
40	0,18%	0,52%	68	2,31%	3,72%	96	24,45%	26,25%
41	0,20%	0,57%	69	2,47%	3,98%	97	26,24%	28,17%
42	0,22%	0,64%	70	2,65%	3,83%	98	28,10%	30,17%
43	0,25%	0,71%	71	2,84%	4,11%	99	30,04%	32,25%
44	0,27%	0,78%	72	3,06%	4,43%	100	32,05%	34,40%
45	0,30%	0,87%	73	3,31%	4,78%	-	-	-

W kolejnym kroku wykorzystano publikację Hirai 2008 [7], w której raportowano zwiększenie ryzyka zgonu u chorych z DME względem chorych na cukrzycę bez DME. Ryzyko zgonu u chorych na cukrzycę z DME względem chorych na cukrzycę bez DME wynosiło 1,27 [7]. Publikacji Hirai 2008 dotyczy populacji amerykańskiej, jednak ze względu na brak danych dotyczących populacji Polski zdecydowano się na wykorzystanie danych z tej publikacji w niniejszej analizie.

Dane dotyczące śmiertelności w populacji z cukrzycą (Tabela 14) skompilowano z odsetkiem pacjentów z DME wśród pacjentów z cukrzycą (na podstawie publikacji Bandurska-Stankiewicz 2011 [31] wykorzystanej w analizie wpływu na budżet [32]) oraz wartością ryzyka względnego z publikacji Hirai 2008. Oszacowaną śmiertelność wśród pacjentów z DME wykorzystaną w analizie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15.
Śmiertelność w populacji DME wykorzystana w analizie

Kategoria wiekowa	Śmiertelność	Kategoria wiekowa	Śmiertelność	Kategoria wiekowa	Śmiertelność	Kategoria wiekowa	Śmiertelność
18	0,15%	39	1,08%	60	2,56%	81	9,30%
19	0,18%	40	0,64%	61	2,78%	82	10,24%
20	0,58%	41	0,71%	62	3,01%	83	11,25%
21	0,60%	42	0,79%	63	3,25%	84	12,33%
22	0,60%	43	0,88%	64	3,50%	85	13,49%
23	0,59%	44	0,97%	65	3,77%	86	14,73%
24	0,59%	45	1,09%	66	4,04%	87	16,05%
25	0,61%	46	1,20%	67	4,33%	88	17,46%
26	0,63%	47	1,34%	68	4,63%	89	18,97%
27	0,65%	48	1,48%	69	4,95%	90	20,58%
28	0,67%	49	1,64%	70	4,76%	91	22,32%
29	0,69%	50	1,19%	71	5,11%	92	24,17%
30	0,53%	51	1,31%	72	5,51%	93	26,13%
31	0,57%	52	1,45%	73	5,95%	94	28,19%
32	0,61%	53	1,59%	74	6,46%	95	30,37%
33	0,65%	54	1,75%	75	7,04%	96	32,65%
34	0,70%	55	1,92%	76	7,71%	97	35,03%
35	0,76%	56	2,11%	77	8,48%	98	37,52%
36	0,83%	57	2,31%	78	9,34%	99	40,11%
37	0,90%	58	2,52%	79	10,30%	100	100,00%
38	0,99%	59	2,75%	80	8,43%	-	-

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.

Wybór wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia wyróżnionych w modelu poprzedzono przeglądem systematycznym badań pierwotnych i wtórnych (opis zamieszczono w aneksie, rozdz. A.1.2).

W scenariuszu podstawowym analizy zależność wartości użyteczności stanu zdrowia od ostrości wzroku oszacowano w oparciu o wyniki opublikowane w artykule Czoski-Murray 2009 [33]. 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. [34] 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 (Brown 1999 [35], Brown 2002 [36]). 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).

W tabeli poniżej zestawiono wartości współczynników regresji liniowej wykorzystanej w niniejszej analizie (Tabela 16).

Tabela 16.
Wartości współczynników regresji liniowej opisującej użyteczność w zależności od ostrości wzroku – Czoski-Murray 2009

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

Korzystając z powyższej regresji wyznaczono wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w niniejszym modelu (Tabela 17).

Tabela 17.
Wartości użyteczności dla poziomów ostrości widzenia uwzględnionych w analizie w lepiej widzącym oku (BSE)

Liczba czytanych liter na tablicy ETDRS	LogMAR ^a	Użyteczność
86–100	-0,16	0,885
76–85	0,09	0,796
66–75	0,29	0,724
56–65	0,49	0,652
46–55	0,69	0,580
36–45	0,89	0,508
26–35	1,09	0,437
0–25	1,45	0,307

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

Przedstawione powyżej wartości zaimplementowano w modelu jako użyteczności stanów zdrowia związanych z ostrością wzroku w lepiej widzącym oku (BSE). Dodatkowo w skonstruowanym modelu uwzględniono także użyteczności stanów zdrowia związanych z ostrością wzroku w gorzej widzącym oku (WSE). Badanie Czoski-Murray 2009 nie dostarcza danych na temat jakości życia w WSE, stąd danych poszukiwano w badaniach odnalezionych w ramach przeszukania (aneks rozdz. A.1.2).

Odnalezione w przeprowadzonym przeglądzie badania skupiają się głównie na ocenie jakości życia zależnej od ostrości wzroku w oku lepiej widzącym (BSE). W badaniu Brown 1999 podjęto próbę wykonania pomiaru dla oka gorzej widzącego (WSE), ale wynik należy uznać za mało wiarygodny, gdyż wartość jakości życia uzyskana w badaniu nie jest skorelowana z ostrością wzroku. Jakość życia określona metodą TTO osiąga maksimum wynoszące 0,95 w przedziale 20/200–20/400 (ok. 36–21 liter), podczas gdy racjonalne wydawałoby się osiągnięcie maksimum jakości życia dla najlepszej ostrości wzroku. Tymczasem dla najlepszego z analizowanych stanów, czyli dla przedziału 20/40–20/50 (ok. 71–66 liter) jakość życia wynosi 0,86. Ponadto różnica między jakością życia dla stanu najlepszej ostrości wzroku 0,86 (CI: 0,78; 0,94) a jakością dla stanu najgorszej ostrości wzroku 0,81 (CI: 0,67; 0,95) nie jest istotna statystycznie. W publikacji Heintz 2012 [37], również uwzględniającej ocenę jakości życia dla oka gorzej widzącego, uzyskane wyniki 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. W obliczu opisanych ograniczeń w analizie nie uwzględniono wyników badania Brown 1999 oraz Heinz 2012, które pozwoliłyby na bezpośrednie uwzględnienie zależności jakości życia związanej z BCVA w BSE i WSE.

W obliczu braku wiarygodnych danych umożliwiających określenie zależności jakości życia związanej z BCVA w BSE i WSE w obliczeniach przyjęto założenia oryginalnego modelu, gdzie na podstawie

wyników badania RESTORE określono, że zysk w terapii WSE był o 30% niższy niż w przypadku terapii BSE. W analizie jakość życia związaną z BCVA w WSE uwzględniono za pomocą modelowania, zgodnie z założeniami przedstawionymi poniżej, przyjętymi przez autorów modelu oryginalnego.

Przyjęto, że dla BCVA 86–100 liter w WSE zaciera się granica między BSE i WSE. Kiedy ostrość wzroku w WSE osiąga najlepszy stan, w obrębie którego drobne różnice w liczbie liter można uznać za nieistotne, podział na BSE i WSE właściwie przestaje być zasadny. W związku z tym, jakość życia związana z ostrością wzroku dla najlepszego stanu modelu powinna być taka sama dla BSE i WSE. Zgodnie z wynikami uzyskanymi na podstawie publikacji Czoski-Murray 2009, przedstawionymi wyżej, dla najlepszego stanu ostrości wzroku w WSE przyjęto jakość życia wynoszącą 0,885.

Należy również stwierdzić, że generalnie dla stanów BCVA innych niż najlepszy, taka sama ostrość wzroku w oku gorzej widzącym wiąże się z wyższą jakością życia niż w przypadku oka lepiej widzącego. W przypadku WSE obniżenie ostrości wzroku do pewnej zadanej wartości jest mniej uciążliwe (niższe obniżenie ogólnej jakości życia), gdyż występuje rekompensata ze strony BSE. W przypadku BSE obniżenie ostrości wzroku do pewnej zadanej wartości jest bardziej uciążliwe, gdyż dotyczy oka wiodącego (rekompensata ze strony WSE nie jest możliwa). W efekcie, terapia BSE może powodować większy niż w przypadku WSE wzrost jakości życia dla porównywalnych początkowych i końcowych stanów BCVA.

Punktem wyjściowym w oszacowaniach jakości życia w WSE były publikacje odnalezione w ramach przeprowadzonego przeszukania, w których podane były wartości dla użyteczności dla najlepszej oraz najgorszej ostrości wzroku w BSE. Łącznie zidentyfikowano 12 pozycji, z czego w analizie nie uwzględniono wyników publikacji Sharma 2000 [38] ze względu na brak konkretnych wartości (podane tylko współczynniki regresji) oraz publikacji Heintz 2012 [37] i Shah 2004 [39], w których najlepsza ostrość wzroku nie wiązała się z najwyższą jakością życia. Finalnie jakość życia w WSE oceniono na podstawie wyników pozostałych 9 badań. Na podstawie każdej z publikacji obliczono różnicę między jakością życia w najlepszym oraz najgorszym stanie BCVA w BSE. Następnie na jej podstawie policzono analogiczną wartość dla WSE (przy uwzględnieniu 30% zmniejszenia zysku w terapii WSE względem BSE opisanego powyżej). Wartości z publikacji Brown 1999 [40] zaczerpnięto wprost z publikacji Mitchell 2012 [14], gdzie zostały wprowadzone zmiany w stosunku do opublikowanych pierwotnie danych w celu konwersji zakresów ostrości wzroku, jakie zdefiniowano w modelu. Analogicznie postąpiono w przypadku publikacji Lloyd 2008 [41]. Otrzymane wartości uśredniono i uzyskaną w ten sposób wartość różnicy między stanem maksymalnej i minimalnej ostrości wzroku w WSE wykorzystano w analizie. Wykorzystanie wszystkich wartości z badań w porównaniu wartości tylko na podstawie publikacji Czoski-Murray 2009 zawiąza użyteczności w gorzej widzącym oku (różnica w publikacji Czoski-Murray wynosi 0,405, natomiast średnia różnica z wszystkich publikacji to 0,278). Wykorzystane dane oraz oszacowaną wartość przedstawiono w tabeli (Tabela 18).

Tabela 18.
Oszacowanie wielkości różnicy między jakością życia dla maksymalnej i minimalnej wartości BCVA w WSE

Publikacja	Jakość życia w BSE		Różnica w jakości życia	
	Max BCVA	Min BCVA	max BCVA vs min BCVA	
			BSE	WSE ^a
Lloyd 2008 [41]	0,830	0,340	0,490	0,343
Brown 2003 [42]	0,880	0,610	0,270	0,189
Sharma 2003 [43]	0,881	0,478	0,403	0,282
Brown 2002 [36]	0,860	0,600	0,260	0,182
Sharma 2002 [44]	0,908	0,473	0,435	0,305
Brown 1999 [40]	0,839	0,579	0,260	0,182
Brown 1999 [35]	0,920	0,350	0,570	0,399
Czoski-Murray 2009 [33]	0,885	0,307	0,578	0,405
Mitchell 2012 [14]	0,860	0,547	0,313	0,219
	Średnia			0,278

a) przyjęto, że różnica w jakości życia w zależności od BCVA w WSE jest o 30% niższa niż w BSE

Wykorzystane w modelu wartości jakości życia w zależności od BCVA w WSE przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 19). W obliczeniach uwzględniono, że zgodnie z powyższymi obliczeniami różnica między jakością życia w najlepszym i najgorszym stanie wynosi 0,278. Przyjęto założenie, że jakość życia w stanach pośrednich maleje liniowo.

Tabela 19.
Jakość życia w zależności od ostrości wzroku w WSE

Liczba czytanych liter na tablicy ETDRS w WSE	Użyteczność
100-86	0,885
85-76	0,845
75-66	0,805
65-56	0,766
55-46	0,726
45-36	0,686
35-26	0,646
<25	0,607

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości dla BSE wykorzystano użyteczności na podstawie badania RESTORE (publikacja Mitchell 2012 [14]) oraz dwóch publikacji raportowanych w badaniu Mitchell 2012: Lloyd 2008 [41] oraz Brown 1999 [40] i analogicznie policzono użyteczności dla WSE jak w analizie podstawowej. Dodatkowo rozważono scenariusz, w którym użyteczności na podstawie publikacji Czoski-Murray 2009 dla BSE są takie same, jak dla WSE. W poniższej tabeli zestawiono wykorzystane w analizie dane (Tabela 20).

Tabela 20.
Jakość życia uwzględniona w analizie

Liczba czytanych liter na tablicy ETDRS w WSE	Analiza podstawowa		Mitchell 2012 (scenariusz U-1a)		Lloyd 2008 (scenariusz U-1b)		Brown 1999 (scenariusz U-1c)		Czoski-Murray 2009 (scenariusz U-1d)	
	BSE	WSE	BSE	WSE	BSE	WSE	BSE	WSE	BSE	WSE
100-86	0,885	0,885	0,860	0,860	0,830	0,830	0,839	0,839	0,885	0,885
85-76	0,796	0,845	0,860	0,820	0,750	0,790	0,839	0,799	0,796	0,796
75-66	0,724	0,805	0,813	0,780	0,750	0,750	0,783	0,759	0,724	0,724
65-56	0,652	0,766	0,802	0,741	0,715	0,711	0,783	0,720	0,652	0,652
55-46	0,58	0,726	0,770	0,701	0,680	0,671	0,732	0,680	0,58	0,58
45-36	0,508	0,686	0,760	0,661	0,680	0,631	0,681	0,640	0,508	0,508
35-26	0,437	0,646	0,681	0,621	0,530	0,591	0,63	0,600	0,437	0,437
<25	0,307	0,607	0,547	0,582	0,340	0,552	0,579	0,561	0,307	0,307

3.10. Koszty

3.10.1. Koszty interwencji

Koszt ranibizumabu

Koszt RAN określono na podstawie aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [15]. Urzędowa cena zbytu leku wynosi 3 562,81 zł za opakowanie zawierające jedną fiolkę 10 mg/ml roztworu do wstrzykiwań.

Tabela poniżej (Tabela 21) przedstawia urzędową cenę zbytu produktu leczniczego Lucentis® oraz kalkulację ceny hurtowej brutto za opakowanie jednostkowe.

Tabela 21.
Cena ranibizumabu

Nazwa leku	Opakowanie	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto
Lucentis®	roztwór do wstrzykiwań; 10 mg/ml; 1 fio ka	3 562,81 zł	3740,95 zł



[Redacted content]

Ranibizumab refundowany jest w ramach programu lekowego *Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3)* od maja 2015 roku. Rozliczanie wielkości zużycia ranibizumabu budziło wątpliwości ze względu na różnice w wielkości fiołki i wielkości dawki przypadającej na pacjenta. Jedna fiołka preparatu Lucentis® zawiera 2,3 mg, zaś podczas pojedynczej iniekcji podawane jest 0,5 mg leku. Nie jest możliwe pełne zużycie fiołki na pacjentów ze względu na niepodzielność całkowitej wielkości fiołki i wielkości dawki ranibizumabu.

W piśmie Konsultanta Wojewódzkiego Wojewody Pomorskiego w dziedzinie okulistyki dr n. med. Macieja Gawęckiego do Dyrektora Pomorskiego Oddziału Narodowego Funduszu Zdrowia pani Małgorzaty Paszkiewicz z dnia 1 września 2015 r. [46] pojawia się informacja, że konsultanci otrzymali z Ministerstwa Zdrowia oraz centrali NFZ zalecenie podziału fiołki leku Eylea® oraz Lucentis® na dwie dawki. Pismo dotyczy praktyki w leczeniu AMD, jednak ze względu na takie samo dawkowanie i sposób stosowania ranibizumabu zarówno w AMD, jak i w projekcie programu lekowego dla DME, wydaje się zasadne przyjęcie założenia, że analogiczna praktyka będzie stosowana w leczeniu DME. W związku z powyższym rozumowaniem do wyznaczenia kosztu pojedynczej iniekcji ranibizumabu przyjęto połowę ceny hurtowej brutto.

Poniżej przedstawiono zestawienie danych kosztowych dla ranibizumabu uwzględnionych w analizie (Tabela 23).

Tabela 23.
Cena ranibizumabu uwzględniona w analizie

Wariant	Źródło kosztu	Za opakowanie	Za dawkę
[Redacted]	Obwieszczenia MZ	3 740,95 zł	1 870,48 zł

Wariant	Źródło kosztu	Za opakowanie	Za dawkę
█	█	█	█

Koszt fotokoagulacji laserowej

Zabieg fotokoagulacji laserowej może być przeprowadzony ambulatoryjnie lub w ramach hospitalizacji. Koszty przeprowadzenia zabiegu fotokoagulacji laserowej określono na podstawie:

- zarządzenia Nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [17] (Tabela 24),
- zarządzenia Nr 1/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia z dnia 2 stycznia 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne [16] (Tabela 25).

Tabela 24.
Koszt fotokoagulacji laserowej – opieka ambulatoryjna

Kod produktu	Procedura	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia
5.31.00.0000048	Fotokoagulacja (laser) zmiany naczyńówki/siatkówki	jedno oko	36	312,19 zł
5.31.00.0000080		oboje oczu	72	624,38 zł

Koszt punktu NFZ oszacowano na podstawie kontraktów zawartych na 2017 r. przez NFZ ze świadczeniodawcami w ramach świadczeń w okulistyce, jako średnią wartość punktu ważoną wielkością poszczególnych kontraktów

Tabela 25.
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
Średnia						762,67 zł

Z danych publikowanych w ramach statystyk JGP [18] 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 26).

Tabela 26.
Koszt fotokoagulacji laserowej uwzględniony w analizie

Tryb	Koszt
Ambulatoryjny	312,19 zł
Hospitalizacja	762,67 zł
Średnia	537,43 zł

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 27).

Tabela 27.
Jednorazowe koszty fotokoagulacji laserowej uwzględnione w analizie

Scenariusz analizy	Koszt
Analiza podstawowa	537,43 zł
Analiza wrażliwości (scenariusz K-1)	762,67 zł

3.10.2. Koszty podania

Koszt podania ranibizumabu w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki oszacowano na podstawie kosztu podania Lucentisu® w leczeniu AMD. Na podstawie Zarządzenia Nr 100/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia z dnia 21 września 2016 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe) [19] 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 28).

Tabela 28.
Jednostkowe koszty podania leków w programie lekowym dotyczącym AMD

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia
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) [47] i przeprowadzany jest przez wykwalifikowanego lekarza okulistę, posiadającego doświadczenie w wykonywaniu wstrzykiwań do ciała szklistego [25]. W związku z tym 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 29).

Tabela 29.
Koszt podanie leków uwzględniony w analizie

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	9	52 zł	468,00 zł

3.10.3. Kwalifikacja do programu lekowego

Zgodnie z projektem programu lekowego [9] badania przy kwalifikacji do programu obejmują:

1. badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku na tablicach Snellena lub ETDRS,
2. OCT (optyczna koherentna tomografia),
3. fotografię dna oka,
4. angiografię fluoresceinową lub angio-OCT,
5. konsultacja diabetologiczna lub lekarza chorób wewnętrznych.

Oprócz konsultacji diabetologicznej, 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 100/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 września 2016 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [19] (Tabela 30).

Tabela 30.
Koszty kwalifikacji do programu lekowego dotyczącego leczenia AMD

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

Dodatkowo uwzględniono koszt konsultacji diabetologicznej lub lekarza chorób wewnętrznych rozliczanej w ramach świadczenia specjalistycznego 1-go typu zgodnie z Zarządzeniem Nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie

określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [17] (Tabela 31). Średnia wartość punktu oszacowana została na podstawie umów zawartych przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na 2017 rok, ważona wielkością poszczególnych kontraktów.

Tabela 31.
Koszt konsultacji diabetologicznej

Kod świadczenia	Kategoria kosztowa	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia
5.30.00.0000001	Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	8,67 zł	30,35 zł

W poniższej tabeli przedstawiono koszt badań kwalifikacyjnych do proponowanego programu lekowego (Tabela 32).

Tabela 32.
Koszty kwalifikacji do programu uwzględnione w analizie

Kategoria	Koszt
Koszty kwalifikacji do programu na podstawie kosztu kwalifikacji do AMD	325,00 zł
Koszt konsultacji diabetologicznej	30,35 zł
Razem	355,35 zł

3.10.4. Monitorowanie leczenia w programie lekowym

Zganie z projektem programu lekowego [9] monitorowanie pacjentów w programie polega na przeprowadzeniu przed każdym podaniem ranibizumabu (w dniu podania leku lub w terminie do 7 dni przed jego podaniem), zgodnie z harmonogramem dawkowania oraz nie rzadziej niż raz na 2 miesiąc (tj. nie rzadziej niż co 62 dni), następujących badań:

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

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 proponowanym 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 119/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu

Zdrowia z dnia 8 grudnia 2016 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [20].

Koszt monitorowania związany jest z liczbą podań leku. W związku z powyższym w oszacowaniu omawianych kosztów próbowano uwzględnić różnice w liczbie podań ranibizumabu w pierwszym roku leczenia w zależności od wskazania. W przypadku leczenia AMD liczba podań w pierwszych 13 miesiącach leczenia na podstawie publikacji Heier 2012 [48] wynosi 12,1 dawki. W opisanej publikacji RAN podawano co miesiąc, natomiast w programie lekowym dla AMD leczenie RAN zaczyna się od jednej dawki podawanej co miesiąc, następnie odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami uzależnione są od aktywności choroby. Zatem prezentowana w publikacji wartość wydaje się zawyżona i nie została uwzględniona. Z powodu braku innych danych dotyczących liczby dawek RAN w pierwszym roku leczenia we wskazaniu AMD, zdecydowano się przyjąć założenie, że koszt monitorowania w programie DME będzie taki sam jak koszt świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD)”. W poniższej tabeli zestawiono wykorzystaną w analizie wartość (Tabela 33).

Tabela 33.
Koszty roczne monitorowania

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa w AMD (ryczałt roczny)	Koszt punktu	Koszt świadczenia
5.08.08.0000078	Diagnostyka w programie leczenia neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD)	39,36	52 zł	2 046,72zł

Dodatkowo uwzględniono koszt konsultacji diabetologicznej rozliczanej w ramach świadczenia specjalistycznego 1-go typu zgodnie z Zarządzeniem Nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [17]. Na podstawie zapisów projektu programu lekowego przyjęto, że konsultacja diabetologiczna odbywa się dwa razy w roku (Tabela 34).

Tabela 34.
Koszty roczne konsultacji diabetologicznych

Kod zakresu świadczeń/grupa JGP	Kategoria kosztowa	Wartość punktowa	Koszt punktu	Liczba wizyt w roku	Koszt świadczenia
5.30.00.0000001	Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	8,67 zł	2	60,70 zł

Średnia wartość punktu oszacowana została na podstawie umów, jakie zawarł płatnik publiczny ze świadczeniodawcami na 2017 rok, ważona wielkością poszczególnych kontraktów

W poniższej tabeli przedstawiono koszty monitorowania leczenia uwzględnione w analizie (Tabela 35).

Tabela 35.
Koszty roczne monitorowania leczenia uwzględnione w analizie

Kategoria	Koszt
Koszty diagnostyki w programie leczenia zaburzeń widzenia spowodowanych DME	2 046,72 zł
Koszty konsultacji diabetologicznych	60,70 zł
Razem	2 107,42 zł

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

Zgodnie z Wytycznymi Polskiego Towarzystwa Okulistycznego [21] w leczeniu DME przeprowadza się następujące badania podmiotowe:

1. typ cukrzycy,
1. czas trwania cukrzycy,
2. kontrola glikemii (HbA_{1c}), ciśnienia tętniczego i poziomu lipidów,
3. wywiad ogólny (choroby układu sercowo – naczyniowego, choroby nerek, neuropatie, stopa cukrzycowa, niedokrwistość, ciąża),
4. stosowane leki,
5. wywiad okulistyczny.

oraz badania przedmiotowe:

1. ostrości wzroku,
2. ocena odcinka przedniego w lampie szczelinowej,
3. pomiar ciśnienia śródgałkowego (tonometria),
4. gonioskopię,
5. badanie dna oka po rozszerzeniu źrenic,
6. angiografię fluoresceinową,
7. OCT.

W niniejszej analizie założono, że właśnie takie badania przeprowadzane są w celu kwalifikacji pacjenta do zabiegu fotokoagulacji laserowej. Na podstawie Zarządzenia Nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [17] oszacowano koszty poszczególnych badań. Średnią wartość punktu oszacowano na podstawie umów zawartych przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na 2017 rok, ważoną wielkością poszczególnych kontraktów.

W analizie założono, że podczas jeden wizyty specjalistycznej (rozliczanej w ramach świadczenia specjalistycznego 1-go typu) zostaną określone podstawowe informacje o chorobie (tj. typ cukrzycy, czas trwania cukrzycy, stosowane leki) oraz zostanie przeprowadzony wywiad ogólny (choroby układu

sercowo- naczyniowego, choroby nerek, neuropatie, stopa cukrzycowa, niedokrwistość, ciąża). Koszt świadczenia oszacowano w poniższej tabeli. (Tabela 36)

Tabela 36.
Koszt wizyty specjalistycznej

Badanie	Świadczenie	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia
Typ cukrzycy					
Czas trwania cukrzycy					
Wywiad ogólny (choroby układu sercowo-naczyniowego, choroby nerek, neuropatie, stopa cukrzycowa, niedokrwistość, ciąża)	W11 - świadczenie specjalistyczne 1-go typu	5.30.00.0000001	3,5	8,67 zł	30,35 zł
Stosowane leki					

W analizie przyjęto, że w czasie wizyty okulistycznej (rozliczanej w ramach świadczenia specjalistycznego 1-go typu) zostanie przeprowadzony wywiad okulistyczny, badanie ostrości wzroku oraz ocena odcinka przedniego w lampie szczelinowej. Koszt świadczenia oszacowano w poniższej tabeli (Tabela 37).

Tabela 37.
Koszt wizyty okulistycznej (wywiad okulistyczny, badanie ostrości wzroku oraz ocena przedniego w lampie szczelinowej)

Badanie	Świadczenie	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia
Wywiad okulistyczny	W11 - świadczenie specjalistyczne 1-go typu	5.30.00.0000001	3,5	8,67 zł	30,35 zł
Ostrość wzroku					
Ocena odcinka przedniego w lampie szczelinowej					

Koszty tonometrii, gonioskopii, badania dna oka, kontroli glikemii oraz kontroli lipidów zostały oszacowane na podstawie wyceny świadczenia specjalistycznego 3-go typu (konieczne wykazanie co najmniej 3 procedur z listy W1 oraz co najmniej jednej procedury z listy W2). Koszty wyżej wymienionych badań zestawiono w tabeli (Tabela 38).

Tabela 38.
Koszt tonometrii, gonioskopii i badania dna oka

Badanie	Lista	Świadczenie	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia
Kontrola glikemii (HbA_{1c})	W1	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	5.30.00.0000013	13	8,67 zł	112,73 zł
Kontrola poziomu lipidów	W2					
Pomiar ciśnienie śródgałkowego	W1					
Gonioskopia	W1					

Badanie	Lista	Świadczenie	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia
Badanie dna oka po rozszerzeniu źrenic	W1					

Badanie OCT (optyczna koherentna tomografia) oraz kontrola ciśnienia tętniczego są procedurami z listy W3, zatem rozliczane są jako świadczenie specjalistyczne 3-typu (konieczne wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W3) (Tabela 39).

Tabela 39.
Koszt OCT i kontroli ciśnienia tętniczego

Badanie	Lista	Świadczenie	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia
OCT	W3	W13				
Kontrola ciśnienia tętniczego	W3	Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	5.30.00.0000013	13	8,67 zł	112,73 zł

Angiografia fluoresceinowa jest procedurą z listy W18 i rozliczana w ramach świadczenia 8-go typu (konieczne wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W12) (Tabela 40).

Tabela 40.
Koszt angiografii fluoresceinowej

Badanie	Lista	Świadczenie	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia
Angiografia fluoresceinowa	W12	W18 Świadczenie specjalistyczne 8-go typu	5.30.00.0000018	22	8,67 zł	190,78 zł

W poniższej tabeli oszacowano łączny koszt badań (Tabela 41) przeprowadzanych w ramach kwalifikacji do zabiegu fotokoagulacji laserowej.

Tabela 41.
Łączny koszt badań

Badanie	Koszt świadczenia
Typ cukrzycy, czas trwania cukrzycy, wywiad ogólny (choroby układu sercowo-naczyniowego, choroby nerek, neuropatie, stopa cukrzycowa, niedokrwistość, ciąża), stosowane leki	30,35 zł
Wywiad okulistyczny, badanie ostrości wzroku, ocena odcinka przedniego w lampie szczelinowej	30,35 zł
Kontrola glikemii, kontrola poziomu lipidów, tonometria, goniometria, badania dna oka	112,73 zł
OCT, kontrola ciśnienia tętniczego	190,78 zł
Angiografia fluoresceinowa	112,73 zł
Razem	476,96 zł

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 41) został rozważony w ramach analizy wrażliwości.

W poniższej tabeli zestawiono koszty kwalifikacji do fotokoagulacji laserowej (Tabela 42)

Tabela 42.
Koszty kwalifikacji do zabiegu fotokoagulacji laserowej uwzględnione w analizie

Scenariusz analizy	Koszt kwalifikacji do FK
Analiza podstawowa	355,35 zł
Analiza wrażliwości (scenariusz K-2)	476,96 zł

W celu oszacowania kosztu monitorowania pacjenta po zabiegu fotokoagulacji laserowej przyjęto założenie, że koszt jednej wizyty monitorującej będzie obejmował tylko badania przedmiotowe określone przez PTO. W tabeli poniżej zestawiono badania uwzględnione do oszacowania kosztu jednej wizyty monitorującej (Tabela 43).

Tabela 43.
Wycena badań uwzględnionych do oszacowania wizyty monitorującej

Badanie	Lista	Świadczenie	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia
Ostrość wzroku	-					
Ocena odcinka przedniego w lampie szczelinowej	W6	W11 - świadczenie specjalistyczne I typu	5.30.00.0000001	3,5	8,67 zł	30,35 zł
Pomiar ciśnienie śródgałkowe	W1					
Gonioskopia	W1	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	5.30.00.0000012	7	8,67 zł	60,70 zł
Badanie dna oka po rozszerzeniu źrenic	W1					
Angiografia fluoresceinowa	W12	W18 Świadczenie specjalistyczne 8-go typu	5.30.00.0000018	22	8,67 zł	190,78 zł
OCT	W3	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	5.30.00.0000013	13	8,67 zł	112,73 zł
Razem						394,57 zł

Na podstawie wytycznych Polskiego Towarzystwa Okulistycznego [21] pacjenci z DME poddani laseroterapii są kontrolowani co 3 miesiące. W związku z tym w analizie założono wykonywanie 4 wizyt monitorujących w roku. W poniższej tabeli przedstawiono roczny koszt monitorowania

Tabela 44.
Roczny koszt monitorowania pacjentów po FK

Parametr	Roczny koszt monitorowania po FK
Koszt jednej wizyty monitorującej	394,57 zł
Liczba wizyt w ciągu roku	4
Roczny koszt monitorowania	1 578,29 zł

W analizie przyjęto założenie, że koszty monitorowania wszystkich pacjentów po zabiegu fotokoagulacji laserowej, u których zabieg wykonywany był w pierwszym roku analizy, naliczane są również w roku drugim oraz trzecim, w ramach kontynuacji leczenia.

W ramach analizy wrażliwości rozważono scenariusz, w którym koszt monitorowania pacjentów po zabiegu fotokoagulacji laserowej jest taki sam jak w przypadku monitorowania w programie.

Tabela 45.
Roczny koszt monitorowania pacjentów po FK uwzględniony w analizie

Parametr	Roczny koszt monitorowania po FK
Analiza podstawowa	1 578,29 zł
Analiza wrażliwości (scenariusz K-2)	2 107,42 zł

3.10.6. Koszt braku leczenia (koszt monitorowania po zakończonym leczeniu)

W analizie przyjęto, że chorzy po zakończeniu terapii nadal będą monitorowani. W ramach monitorowania po leczeniu wykonywane będą badania okulistyczne z oceną ostrości wzroku na tablicach Snellena oraz OCT. W analizie przyjęto, że badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku rozliczana będzie w ramach świadczenia specjalistycznego 1-go typu, natomiast OCT w ramach świadczenia specjalistycznego 3-go typu (analogicznie jak w przypadku szacowania kosztów monitorowania po zabiegu FK). W poniższej tabeli przedstawiono koszty monitorowania pacjentów po skończeniu leczenia uwzględnione w analizie. (Tabela 37).

Tabela 46.
Koszt monitorowania po zakończeniu leczenia uwzględnione w analizie.

Badanie	Świadczenie	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia
Ostrość wzroku	W11 - świadczenie specjalistyczne 1-go typu	5.30.00.0000001	3,5	8,67 zł	30,35 zł
OCT	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	5.30.00.0000013	13	8,67 zł	112,73 zł
Razem					143,09 zł

Analogicznie jak w przypadku monitorowania po zabiegu fotokoagulacji laserowej założono, że wizyty monitorujące będą odbywać się co trzy miesiące, zatem w roku odbędą się 4 wizyty. Oszacowany roczny koszt wizyt monitorujących po zakończonym leczeniu przedstawiono w tabeli (Tabela 47).

Tabela 47.
Roczny koszt monitorowania pacjentów po zakończonym leczeniu uwzględniony w analizie

Parametr	Roczny koszt monitorowania po FK
Koszt jednej wizyty monitorującej	143,09 zł
Liczba wizyt w ciągu roku	4
Roczny koszt monitorowania	572,35 zł

4. CHARAKTERYSTYKA MODELU

4.1. Założenia

- W celu przeprowadzenia obliczeń odpowiadających warunkom polskim dostosowano oryginalny model DME (*Lucentis_DME_R_T*) dostarczony przez Podmiot Odpowiedzialny.
- Skonstruowany model to kohortowy model Markowa uwzględniający dożywotni horyzont czasowy oraz cykl długości 3 miesięcy.
- Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z rozlanym, klinicznie znamionym obrzękiem plamki, z ostrością wzorku w najlepszej korekcji (BCVA) w leczonym oku 0,3–0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) z $HbA_{1c} \leq 8\%$.
- Interwencją ocenianą jest ranibizumab (preparat Lucentis®). Komparatorem w analizie jest fotokoagulacja laserowa.
- W analizie przyjęto, że długość stosowania leczenia wynosi maksymalnie 3 lata.
- W modelu założono, że terapii poddane będzie jedno oko – lepiej lub gorzej widzące.
- Wielkość dawki ranibizumabu określono w oparciu o zapisy projektu programu lekowego oraz charakterystyki produktu leczniczego. Liczbę iniekcji RAN oraz liczbę zabiegów FK w ciągu trzech lat terapii określono na podstawie danych z badania RESTORE.
- Efektywność ranibizumabu i fotokoagulacji laserowej oparto na wynikach badań klinicznych RESTORE i DRRCR.net, korzystając z wartości parametrów z oryginalnego modelu DME bazujących na danych surowych.
- Efekty zdrowotne uwzględnione w modelu obejmują poprawę/pogorszenie wzroku o ≥ 10 liter i o ≥ 15 liter w skali ETDRS.
- Dla takiej samej wartości BCVA jakość życia może mieć inną wartość w zależności od tego, czy BCVA dotyczy oka lepiej czy gorzej widzącego, dlatego w obliczeniach średniego efektu zdrowotnego dla BSE przyjęto wagę [redacted] a WSE [redacted] – zgodnie z badaniem RESTORE, w którym [redacted] chorych leczono iniekcjami w oko lepiej widzące, a [redacted] chorych leczono iniekcjami w oko gorzej widzące.
- 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.
- W analizie nie uwzględniono występowania zdarzeń niepożądanych.
- Wartości użyteczności stanów zdrowia dla BSE wyznaczono na podstawie publikacji Czoski-Murray 2009 [33]. Do określenia użyteczności w WSE wykorzystano wartości z odnalezionych

w ramach przeszukania publikacji dotyczących jakości życia oraz przy uwzględnieniu, że zysk w terapii WSE był o 30% niższy niż w przypadku terapii BSE (na podstawie badania RESTORE).

- W analizie założono, że cukrzycowy obrzęk plamki zwiększa ryzyko zgonu. Śmiertelność pacjentów oszacowano na podstawie wartości z tablic trwania życia w Polsce [6], które następnie skorygowano tak, aby uwzględnić wyższą śmiertelność w DME.
- W modelu uwzględniono poniższe kategorie kosztowe: koszty interwencji, koszty podania leków, koszty kwalifikacji i koszty monitorowania leczenia oraz koszt braku leczenia (monitorowania po zakończonym leczeniu).
- 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. Wyróżniono 8 stanów zdrowia (BCVA 0-25; BCVA 26-35; BCVA 36-45; BCVA 46-55; BCVA 56-65; BCVA 66-75; BCVA 76-85; BCVA 86-100), z których BCVA 86-100 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 modelu założono, że terapii poddane będzie jedno oko – lepiej lub gorzej widzące.

Oczy dotknięte DME włączone zostają 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.

Na podstawie ostrości wzroku w oku leczonym w każdym cyklu analizy wyznaczane zostają odsetki kohorty znajdujące się w jednym z 8 stanów w modelu, do których przypisane zostają odpowiednie koszty oraz użyteczności stanu zdrowia w zależności od wybranych zestawów danych.

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 niniejszej 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 48).

Tabela 48.
Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy

Arkusz	Charakterystyka
Tytuł	Strona tytułowa analizy.
Deterministic results	Zestawienie wyników analizy deterministycznej.
CEA_start	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę domyślnych wartości parametrów modelu, takich jak charakterystyki początkowe populacji, stopa dyskontowa, horyzont czasowy, dawkowanie, zestaw użyteczności, koszty
PSA	Arkusz przedstawiający szczegółowe wyniki symulacji oraz parametry wykorzystane w PSA
PSA_Results	Arkusz przedstawiający podsumowanie wyników probabilistycznej analizy wrażliwości
Current Markov Inputs	Zestawienie danych wykorzystanych w analizie, takich jak: koszty, użyteczności stanów zdrowia, prawdopodobieństwa przejść między stanami.
ranibizumab trace	Arkusz z obliczeniami modelu Markowa dla pacjentów stosujących ranibizumab.
Laser trace	Arkusz z obliczeniami modelu Markowa dla pacjentów stosujących fotokoagulację laserową.
ranibizumab trial data	Zestawienie danych dotyczących efektywności ranibizumabu w pierwszym roku terapii.
Laser trial data	Zestawienie danych dotyczących efektywności fotokoagulacji laserowej w pierwszym roku terapii.
ranibizumab yr 2&3	Zestawienie danych dotyczących efektywności ranibizumabu w drugim i trzecim roku terapii.
laser yr 2&3	Zestawienie danych dotyczących efektywności fotokoagulacji laserowej w drugim i trzecim roku terapii.
TP library	Dane surowe z badania RESTORE dotyczące efektywności interwencji w poszczególnych podgrupach
Mortality	Arkusz zawierający finalne oszacowanie prawdopodobieństwa przeżycia dla populacji docelowej analizy
Appendix 2	Arkusz pomocniczy zawierający dane GUS z prawdopodobieństwem przeżycia dla populacji polskiej oraz obliczenia niezbędne do wyznaczenia prawdopodobieństw przeżycia kohorty wejściowej

Arkusz *CEA_start*, umożliwia wprowadzenie zmian w następujących domyślnych wartościach parametrów analizy:

- średni wiek kohorty,
- długość horyzontu czasowego,
- wysokość stóp dyskontowych dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- dane odnośnie efektywności interwencji,
- cenę ranibizumabu - [REDACTED]
- [REDACTED]
- wysokość progu opłacalności,
- dawkowanie,
- dane odnośnie użyteczności stanów zdrowia,
- dane odnośnie zwiększonego ryzyka śmierci wśród pacjentów z DME,
- koszty.

5. WYNIKI

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[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 text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

6. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

6.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Wartości parametrów podlegające zmianom w poszczególnych scenariuszach jednokierunkowej analizy wrażliwości zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 54). W obrębie każdego scenariusza parametry nieprzedstawione w poniższym zestawieniu przyjmują takie wartości, jak w analizie podstawowej.

Tabela 54.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym
D-1	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Dyskonto koszty / efekty
H-1	Horyzont czasowy (dożywni lat)	3 lata	Time Horizon
E-1a	Ścieżka leczenia (założenia opisane w rozdziale 3.3)	Opcja nr C	Ścieżka leczenia
E-1b		Opcja nr D	
E-2a	Efektywność interwencji (zestaw danych dla populacji z $HbA_{1c} \leq 8\%$)	Zestaw danych dla całej populacji z badania RESTORE	Efficacy
E2b		Zestaw danych dla pacjentów z rozlanym DME	
E-2c		Zestaw danych dla pacjentów leczonych wcześniej FK	
E-2d		Zestaw danych dla pacjentów nie leczonych wcześniej FK	
U-1a	Użyteczności dla BSE na podstawie publikacji Czoski-Murray 2009, dla WSE kompilacja wszystkich odnalezionych publikacji dotyczących w ramach przeszukania i przy uwzględnieniu informacji, że zysk w terapii WSE był o 30% niższy niż w przypadku terapii BSE. (wyniki badania RESTORE).	Użyteczności dla BSE na podstawie publikacji Mitchell 2012, przeliczenia dla WSE analogiczne jak w wariancie podstawowym	Jakość życia (dla BSE i WSE)
U-1b		Użyteczności dla BSE na podstawie publikacji Lloyd 2008, przeliczenia dla WSE analogiczne jak w wariancie podstawowym	
U-1c		Użyteczności dla BSE na podstawie publikacji Brown 1999, przeliczenia dla WSE analogiczne jak w wariancie podstawowym	
U-1d		Użyteczności dla BSE na podstawie publikacji Czoski-Murray 2009, złożenie użyteczności dla WSE takiej samej jak dla BSE	
K-1	Koszt wykonania fotokoagulacji laserowej na podstawie opieki ambulatoryjnej	Koszt wykonania fotokoagulacji laserowej na podstawie hospitalizacji	LASER: Koszt fotokoagulacji laserowej

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym
K-2	Koszt kwalifikacji do zabiegu fotokoagulacji laserowej – (równy kwalifikacji do PL dla RAN – zał.) / Koszt monitorowania po zabiegu fotokoagulacji laserowej wyceniony przy uwzględnieniu badań zamieszczonych w wytycznych Polskiego Towarzystwa Okulistycznego	Koszt kwalifikacji wyceniony przy uwzględnieniu badań zamieszczonych w wytycznych Polskiego Towarzystwa Okulistycznego / Koszt monitorowania po zabiegu fotokoagulacji laserowej (równy monitorowaniu w PL dla RAN – zał.)	LASER: Koszt kwalifikacji / LASER: Roczny koszt monitorowania leczenia

6.2. Wyniki

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[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]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

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 – A.1.1).

W niniejszym rozdziale opisano odnalezione analizy ekonomiczne (zestawione w formie tabelarycznej w aneksie – A.4) z wyszczególnieniem tych publikacji, które obejmowały interwencje pokrywające się ze schematami uwzględnionymi w niniejszej analizie, co umożliwiło walidację wyników modelu.

Publikacja Haig 2016 [49] dotyczy analizy kosztów-użyteczności dla kanadyjskiej populacji dorosłych pacjentów z DME. Oceniano efekty zdrowotne ranibizumabu w porównaniu do lasera. Na potrzeby analizy Haig 2016 [49] skonstruowano model Markowa, w których pacjenci poruszają się między ośmioma stanami związanymi z typowymi zmianami w ostrości widzenia oraz dodatkowym stanem absorbującym, oznaczającym zgon. Analizę Haig 2016 przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Tabela 57.
Wyniki modelu Haig 2016 – walidacja konwergencji

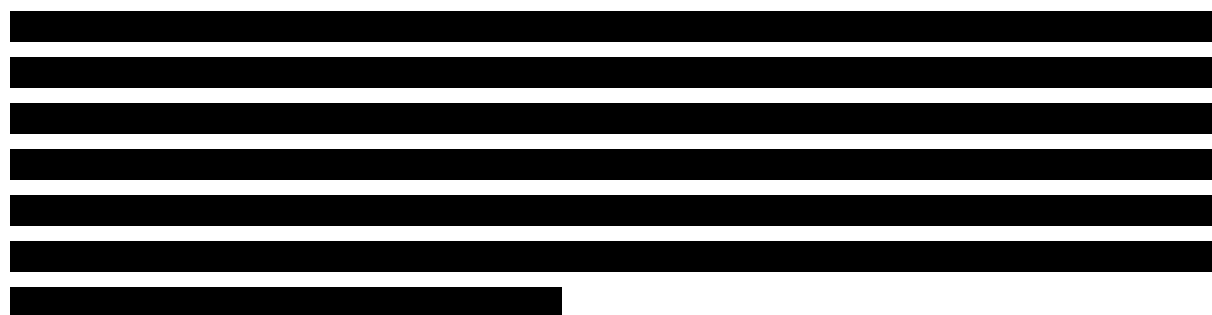
Parametr	Wyniki Haig 2016		Wyniki analizy	
	Ranibizumab	Laser	Ranibizumab	Laser
QALY	8,17	7,77	■	■

W publikacji Haig 2016, podobnie jak w niniejszej analizie, skuteczniejszą terapią jest ranibizumab. [REDACTED] Ze względu na formę analizy (abstrakt konferencyjny) dokładniejsze porównanie omawianych modeli nie jest możliwe.

W analizie Klimes 2015 [50] 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, wartości stopy dyskontowej (3,0%) przyjęto na takim samym poziomie, jak w publikacji Klimes 2015.

Tabela 58.
Wyniki modelu Klimes 2015 – walidacja konwergencji

Parametr	Wyniki Klimes 2015		Wyniki analizy	
	Ranibizumab	Laser	Ranibizumab	Laser
QALY	7,589	7,022	■	■



W publikacji Brenning 2011 [51] 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 pacjenci z zaburzeniami widzenia spowodowanymi DME. Celem analizy było porównanie kosztów oraz efektywności ranibizumabu z laserem. Analizę Brenning 2011 [51] przeprowadzono w dożywotnim horyzontie czasowym w populacji Austrii.

Tabela 59.
Wyniki modelu Brenning 2011 – walidacja konwergencji

Parametr	Brenning 2011		Wyniki analizy	
	Ranibizumab	laser	Ranibizumab	laser
QALY	8,68	8,46	■	■



[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie Haig 2013 [52] populację docelową stanowili pacjenci z DME. Celem analizy było porównanie kosztów-efektywności ranibizumabu z laserem. Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W modelu Mitchell 2012 [14] porównano opłacalność ranibizumabu względem lasera w warunkach UK. Oszacowana różnica w QALY wyniosła 0,17 na korzyść ranibizumabu. Ze względu na różnice w horyzoncie czasowym analizy (w modelu Mitchell 2012 uwzględniono 15-letni horyzont czasowy) publikacja nie została włączona do analizy porównawczej.

W analizie Haig 2011 [53] populację docelową stanowili pacjenci z DME. Celem analizy było porównanie kosztów-efektywności ranibizumabu z laserem. Ze względu na niezgodność horyzontu czasowego (20 lat) publikacja nie została włączona do analizy porównawczej.

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 A.1.3. Nie zidentyfikowano badań umożliwiających przeprowadzenie odpowiedniego porównania.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8. OGRANICZENIA

1. Analizę przeprowadzono w oparciu o dostarczony przez Zamawiającego model *Lucentis_DME_R_T*. Wszystkie ograniczenia oryginalnego modelu DME wpływają na ograniczenia niniejszej analizy. W szczególności ograniczeniami oryginalnego modelu były:
 - a. przyjęcie, że wartości parametrów klinicznych (wiek, odsetek mężczyzn) określone na podstawie badania RESTORE dobrze przybliżają wartości tych parametrów dla chorych w Polsce,
 - b. oszacowanie prawdopodobieństw przejść między stanami w pierwszych 3 latach w oparciu o dane jednostkowe z badania RESTORE,
 - c. oszacowanie prawdopodobieństw przejść między stanami w kolejnych latach w przypadku terapii fotokoagulacją laserową w oparciu o wyniki badania DRRCR.net,
 - d. określenie naturalnej progresji choroby na podstawie danych z badania WESDR – założono, że progresja choroby nie zależy od tego, jaką terapię zastosowano wcześniej,
 - e. uwzględnienie możliwości leczenia tylko jednego oka u pacjentów z populacji docelowej.
2. W analizie przyjęto efektywności RAN na podstawie wyników badania RESTORE, podczas gdy populacja kwalifikująca się proponowanego programu lekowego nie pokrywa się dokładnie z populacją badaną (badanie RESTORE obejmuje populację z BCVA 78-39 liter, z HbA_{1c} ≤ 10% podczas wizyty skriningowej, oraz z rozlanym lub ogniskowym DME, natomiast do programu kwalifikowani są pacjenci z BCVA 80 – 58 liter, z HbA_{1c} ≤ 8%, rozlanym DME),
3. Z powodu struktury modelu w analizie nie uwzględniono bezpośrednio kryterium wyłączenia pacjentów z programu lekowego z powodu progresji choroby zdefiniowanej jako:
 - a. pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) do wartości < 0,3 według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) utrzymującej się dłużej niż 2 miesiące, lub
 - b. pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) o 2 lub więcej linii na tablicach Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) utrzymującej się dłużej niż 2 miesiące w porównaniu z najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) uzyskaną w momencie kwalifikacji do programu.
4. Za punkt wyjścia do określenia przeżycia chorych z rozpatrywanej populacji przyjęto dane GUS dla polskiej populacji ogólnej. Dane te zostały skorygowane tak, aby uwzględnić niższe przeżycie chorych z DME. Korekty wykonano w oparciu o dane zagraniczne (Łotwa, USA), zakładając, że różnica między wpływem choroby na ich przeżycie a wpływem choroby na przeżycie polskich chorych nie jest istotna. Dane zagraniczne wykorzystano z powodu nieodnalezienia analogicznych danych dla populacji polskiej.
5. W analizie przyjęto podział na jakość życia związaną z BCVA w zależności od tego, czy pomiar BCVA dotyczy poddanego leczeniu oka lepiej widzącego (BSE) czy oka gorzej widzącego (WSE).

Jakość życia chorych ustalano w oparciu o zależność dla oka poddawanego terapii – około ■% przypadków dotyczyło BSE, ■% WSE.

6. 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 lub DR.
7. Zależność jakości życia od BCVA w WSE nie jest tak dobrze zbadana, jak w przypadku zależności jakości życia od BCVA w BSE. Przyjęto, że różnica między jakością życia dla najlepszego i najgorszego stanu BCVA w WSE wynosi 0,278. Założenie to opiera się na wynikach badania RESTORE, z którego wynika, że występuje redukcja w zysku jakości życia określonej za pomocą NEI VFQ-25, zysk w terapii WSE był o 30% niższy niż w przypadku terapii BSE oraz na średniej różnicy między najwyższą i najniższą wartością użyteczności BCVA w BSE w odnalezionych badaniach.
8. Wartości początkowe dotyczące odsetka pacjentów znajdujących się w danym stanie zdrowia (dany zakres BCVA) zaczerpnięto z oryginalnego modelu, następnie przeskalowano, aby obejmowały tylko pacjentów z BCVA zdefiniowaną w projekcie programu lekowego tj. 80–58 liter.
9. Dane odnośnie średniej liczby iniekcji RAN zaczerpnięto z badania RESTORE oraz badań opisujących przedłużenie badania na drugi i trzeci rok, natomiast liczbę zabiegów laserowych przyjęto na podstawie danych z badania RESTORE oraz badania DRCR.net. W praktyce klinicznej średnia liczba stosowanych dawek prawdopodobnie będzie się różnić, ze względu na zapis programu lekowego mówiący o dostosowaniu odstępów między dawkami w zależności od aktywności choroby.
10. W analizie nie uwzględniono leczenia zdarzeń niepożądanych. Zgodnie z wynikami analizy klinicznej zdarzenia, które występują z istotną statystycznie różnicą, określono jako inne niż ciężkie. Zgodnie z przyjętymi normami założono, że w takim przypadku leczenie nie będzie konieczne.
11. Spadek ostrości widzenia związany z naturalnym przebiegiem choroby przyjęto na takim samym poziomie zarówno dla pacjentów po terapii RAN, jak i po zabiegach FK.

9. DYSKUSJA

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności ranibizumabu (Lucentis®) w porównaniu fotokoagulacja laserową w leczeniu dorosłych z cukrzycowym obrzękiem plamki. Adaptacja modelu polegała na dostosowaniu wartości parametrów kosztowych do aktualnych warunków polskich, modernizacji w sposobie szacowania śmiertelności w populacji docelowej analizy wraz z wprowadzeniem najnowszych danych odnośnie prawdopodobieństwa przeżycia osób z populacji generalnej, a także aktualizacji wartości użyteczności stanów zdrowia w oparciu o przeprowadzony przegląd systematyczny (opis przeszukania przedstawiono w aneksie, rozdz. A.1.2). Dodatkowo strukturę modelu dostosowano do zapisów projektu programu lekowego dla ranibizumabu stosowanego w DME. Tam, gdzie było to niezbędne, przeprowadzono modyfikację formuł obliczeniowych tak, aby odzwierciedlały one zakładany sposób postępowania z pacjentem. ██████████

Analiza poprzedzona została analizą kliniczną, w ramach której przeprowadzono przegląd systematyczny dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa ranibizumabu. Głównym komparatorem ranibizumabu uwzględnionym w analizie była fotokoagulacja laserowa.

W modelu dane dotyczące efektywności ranibizumabu i fotokoagulacji laserowej pochodzą z oryginalnego modelu DME, którego autorzy bazowali na wynikach surowych badania RESTORE. Jak podkreślają autorzy oryginalnego modelu, w analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywotni), co wiąże się z niepewnością.

W niniejszej analizie przyjęto dawkowanie ranibizumabu zgodne z charakterystyką produktu leczniczego (oraz zgodne z zapisami projektu programu lekowego). Zalecane dawkowanie ranibizumabu wynosi 0,5 mg w postaci comiesięcznych iniekcji doszklstkowych do czasu uzyskania maksymalnej ostrości wzroku lub braku cech aktywności choroby. Liczbę dawek RAN, jaką pacjent z DME powinien dostać w kolejnych latach terapii, określono na podstawie badania RESTORE [10] oraz badań opisujących wyniki pacjentów włączonych do badania RESTORE w drugim oraz trzecim roku leczenia [11, 12].

W analizie przyjęto podział na jakość życia związaną z BCVA w zależności od tego, czy pomiar BCVA dotyczy poddanego leczeniu oka lepiej widzącego (BSE), czy oka gorzej widzącego (WSE). Jakość życia chorych ustalano w oparciu o zależność dla oka poddanego terapii – około ██████████ przypadków dotyczyło BSE, ██████████ WSE. Nie uwzględniano jakości życia w zależności od BCVA w oku nieleczonym – uznano, że nie występują w tym przypadku różnice między porównywanymi terapiami i inkrementalna wartość QALY związana z ostrością widzenia w oku nieleczonym wynosi zero.

Wykorzystane w analizie dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia w BSE zaczerpnięte zostały z publikacji Czoski-Murray 2009 [54]. Opisane we wzmiankowanej publikacji dotyczyło oceny jakości życia związanej z AMD. 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. Dane dotyczące użyteczności w WSE oszacowano na podstawie publikacji odnalezionych w przeprowadzonym przeszukaniu dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych ze schorzeniami oczu oraz wykorzystując fakt, iż zysk w terapii WSE jest o 30% niższy niż w przypadku terapii BSE.

Wyniki inkrementalne w zakresie QALY uzyskane w odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego analizach ekonomicznych jednoznacznie wskazują na przewagę RAN nad FK. Zysk w dożywotnym /15-letnim horyzoncie czasowym, w zależności od analizy, waha się od 0,17 do 0,57. W niniejszej analizie uzyskana różnica w QALY dla porównania RAN z FK wynosi [REDACTED]

[REDACTED]

10. BIBLIOGRAFIA

1. ██████████ (2017) Analiza problemu decyzyjnego. Ranibizumab (Lucentis®) w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki. HTA Consulting 2017.
2. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). AOTMiT 2016 Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/> (16.3.2017).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625> (16.3.2017).
4. ██████████ (2017) Analiza kliniczna. Ranibizumab (Lucentis®) w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki. HTA Consulting 2017.
5. Lucentis® (ranibizumab) w leczeniu chorób plamki. Analiza Ekonomiczna. Tom II. Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki u dorosłych. MAHTA 2014.
6. Główny Urząd Statystyczny. Baza demograficzna. Dostęp: <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia> (17.3.2017).
7. Hirai FE, Knudtson MD, Klein BEK, Klein R. (2008) Clinically significant macular edema and survival in type 1 and type 2 diabetes. *Am. J. Ophthalmol.* 145(4):700–706.
8. Pildava S, Strēle I, Briģis G. (2014) The mortality of patients with diabetes mellitus in Latvia 2000–2012. *Medicina (Kaunas)* 50(2):130–136.
9. Projekt programu lekowego. Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME) (ICD-10 H36.0).
10. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, Sutter F, Simader C, Burian G, Gerstner O, Weichselberger A. (2011) The RESTORE Study. *Ophthalmology* 118(4):615–625.
11. Bailey C. (2012) LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY OUTCOME OF RANIBIZUMAB 0.5 MG IN PATIENTS WITH VISUAL IMPAIRMENT DUE TO DIABETIC MACULAR EDEMA: THE RESTORE EXTENSION STUDY. *ABSTRACTS - 22ST MEETING OF THE DUBLIN, IRELAND, MAY 25–27, 2012.*
12. Lang GE, Berta A, Eldem BM, Simader C, Sharp D, Holz FG, Sutter F, Gerstner O, Mitchell P. (2013) Two-Year Safety and Efficacy of Ranibizumab 0.5 mg in Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 120(10):2004–2012.
13. (2009) Three-Year Follow-up of a Randomized Trial Comparing Focal/Grid Photocoagulation and Intravitreal Triamcinolone for Diabetic Macular Edema. *Archives of Ophthalmology* 127(3):245.
14. 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.
15. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.17). Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/> (17.3.2017).
16. Zarządzenie Nr 1/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 stycznia 2017 r. zmieniające zarządzenie 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-12017dsoz,6554.html> (15.3.2017).
17. Zarządzenie Nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 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-622016dsoz,6502.html> (15.3.2017).
18. Statystyka JGP. Dostęp: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/> (15.3.2017).
19. Zarządzenie nr 100/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 września 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1002016dgl,6529.html> (15.3.2017).
20. Zarządzenie nr 119/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 grudnia 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie

- szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe. Dostęp: <http://nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1192016dgl,6543.html> (15.3.2017).
21. Zasady postępowania w cukrzycowym obrzęku plamki. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego. Dostęp: <http://pto.com.pl/wytyczne?page=2> (15.3.2017).
 22. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> (16.3.2017).
 23. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2016 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012–2014. 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-poziomie-województw-nts2-i-podregionow-nts3,281,3.html> (16.3.2017).
 24. Briggs A. *Decision modelling for health economic evaluation*. 2006.
 25. Lucentis. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000715/human_med_000890.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (15.3.2017).
 26. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, Edwards AR, Ferris FL, Friedman SM, Glassman AR, Miller KM, Scott IU, Stockdale CR, Sun JK. (2010) Randomized Trial Evaluating Ranibizumab Plus Prompt or Deferred Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 117(6):1064–1077.e35.
 27. Elman MJ, Bressler NM, Qin H, Beck RW, Ferris FL, Friedman SM, Glassman AR, Scott IU, Stockdale CR, Sun JK. (2011) Expanded 2-Year Follow-up of Ranibizumab Plus Prompt or Deferred Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 118(4):609–614.
 28. Elman MJ, Qin H, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Ferris FL, Glassman AR, Maturi RK, Melia M. (2012) Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema with Prompt versus Deferred Laser Treatment. *Ophthalmology* 119(11):2312–2318.
 29. Moss SE, Klein R, Klein BE. (1988) The incidence of vision loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 95(10):1340–1348.
 30. Moss SE, Klein R, Klein BE. (1994) Ten-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 101(6):1061–1070.
 31. Bandurska-Stankiewicz E, Pieczyński J, Matuszewski W, Wiatr-Bykowska D, Wróblewska A, Rutkowska J. Pierwsze w Polsce badanie przesiewowe w kierunku retinopatii cukrzycowej w cukrzycy typu 1 i typu 2 z użyciem kolorowej fotografii oka. *Diabetologia Praktyczna* 2011 12(supl. B.):
 32. ██████████ (2017) Analiza wpływu na budżet. Ranibizumab (Lucentis®) w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki. HTA Consulting 2017.
 33. Czoski-Murray C, Carlton J, Brazier J, Young T, Papo NL, Kang HK. (2009) Valuing Condition-Specific Health States Using Simulation Contact Lenses. *Value in Health* 12(5):793–799.
 34. Ranibizumab for treating diabetic macular oedema. NICE 2013 Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta274> (8.3.2017).
 35. Brown GC. (1999) Vision and quality-of-life. *Trans Am Ophthalmol Soc* 97:473–511.
 36. Brown MM, Brown GC, Sharma S, Landy J, Bakal J. (2002) Quality of life with visual acuity loss from diabetic retinopathy and age-related macular degeneration. *Arch. Ophthalmol.* 120(4):481–484.
 37. 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.
 38. 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.
 39. 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.
 40. Brown MM, Brown GC, Sharma S, Shah G. (1999) Utility values and diabetic retinopathy. *Am. J. Ophthalmol.* 128(3):324–330.
 41. 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.
 42. Brown MM, Brown GC, Sharma S, Landy J. (2003) Health care economic analyses and value-based medicine. *Surv Ophthalmol* 48(2):204–223.
 43. 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.
 44. 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.

45. Zarządzenie Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-272012dgl,4911.html> (15.3.2017).
46. (2015) Pismo konsultanta wojewódzkiego wojewody pomorskiego w dziedzinie okulistyki dr n. med. Macieja Gawęckiego z dnia 1 września 2015 roku do pani Małgorzaty Paszkowicz Dyrektor Pomorskiego Oddziału NFZ w związku z ogłoszeniem konkursu na realizację programu lekowego leczenia AMD. Dostęp: <http://okulistyka.gda.pl/wazne-informacje/> (15.3.2017).
47. OCULOMEDICA. Specjalistyczny ośrodek okulistyczny - Iniekcje doszklistkowe. Dostęp: <http://oculomedica.pl/zabiegi/iniekcje-doszklistkowe/> (15.3.2017).
48. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik J-F, Kaiser PK, Nguyen QD, Kirchhof B, Ho A, Ogura Y, Yancopoulos GD, Stahl N, Vittit R, Berliner AJ, Soo Y, Anderesi M, i in. (2012) Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 119(12):2537–2548.
49. Haig J, Barbeau M, Ferreira A. (2016) Cost-effectiveness of ranibizumab in the treatment of visual impairment due to diabetic macular edema. *J Med Econ* 19(7):663–671.
50. 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.
51. Brenning C, Schöllbauer V, Walter E, Gallagher M, Knudsen MS. (2011) PDB38 Economic Evaluation of Ranibizumab in the Treatment of Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema in Austria. *Value in Health* 14(7):A478.
52. Haig J, Barbeau M, Ferreira A, Pickering M. (2013) A Quebec Economic Evaluation for 36 Months of Ranibizumab for the Treatment of Diabetic Macular Edema. *Value in Health* 16(7):A507.
53. Haig J, Lawrence D, Barbeau M, Blouin J, Cruess A. (2011) PDB32 ECONOMIC EVALUATION OF RANIBIZUMAB FOR THE TREATMENT OF DIABETIC MACULAR EDEMA IN CANADA. *Value in Health* 14(3):A96–A97.
54. Czoski-Murray C, Carlton J, Brazier J, Young T, Papo NL, Kang HK. (2009) Valuing condition-specific health states using simulation contact lenses. *Value Health* 12(5):793–799.
55. PubMed - NCBI. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (17.3.2017).
56. ISPOR. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. Dostęp: <https://www.ispor.org/> (17.3.2017).
57. AOTMiT. Agencja Ochrony Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/> (17.3.2017).
58. CEAR. Cost-Effectiveness Analysis Registry. Dostęp: <http://healthconomics.tuftsmedicalcenter.org/cear4/Home.aspx> (17.3.2017).
59. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/> (17.3.2017).
60. CADTH. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Dostęp: <https://www.cadth.ca/>.
61. 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.
62. Brown GC, Brown MM, Turpcu A, Rajput Y. (2015) The Cost-Effectiveness of Ranibizumab for the Treatment of Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 122(7):1416–1425.
63. 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.
64. Fenwick EK, Xie J, Ratcliffe J, Pesudovs K, Finger RP, Wong TY, Lamoureux EL. (2012) The impact of diabetic retinopathy and diabetic macular edema on health-related quality of life in type 1 and type 2 diabetes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 53(2):677–684.
65. 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.
66. Granström T, Forsman H, Leksell J, Jani S, Raghbi AM, Granstam E. (2015) Visual functioning and health-related quality of life in diabetic patients about to undergo anti-vascular endothelial growth factor treatment for sight-threatening macular edema. *J. Diabetes Complicat.* 29(8):1183–1190.
67. Granström T, Forsman H, Lindholm Olinder A, Gkretsis D, Eriksson JW, Granstam E, Leksell J. (2016) Patient-reported outcomes and visual acuity after 12months of anti-VEGF-treatment for sight-threatening diabetic macular edema in a real world setting. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 121:157–165.
68. 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.
69. 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.

70. Kay S, Ferreira A. (2014) Mapping the 25-item National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire (NEI VFQ-25) to EQ-5D utility scores. *Ophthalmic Epidemiol* 21(2):66–78.
71. Lloyd AJ, Loftus J, Turner M, Lai G, Pleil A. (2013) Psychometric validation of the Visual Function Questionnaire-25 in patients with diabetic macular edema. *Health Qual Life Outcomes* 11:10.
72. 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.
73. Milne A, Johnson JA, Tennant M, Rudnisky C, Dryden DM. *Measuring Health-Related Quality of Life for Patients with Diabetic Retinopathy*. Rockville (MD) 2012.
74. Pershing S, Enns EA, Matesic B, Owens DK, Goldhaber-Fiebert JD. (2014) Cost-Effectiveness of Treatment of Diabetic Macular Edema. *Annals of Internal Medicine* 160(1):18–29.
75. Poku E, Brazier J, Carlton J, Ferreira A. (2013) Health state utilities in patients with diabetic retinopathy, diabetic macular oedema and age-related macular degeneration: a systematic review. *BMC Ophthalmol* 13:74.
76. Prescott G, Sharp P, Goatman K, Scotland G, Fleming A, Philip S, Staff R, Santiago C, Borooh 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. *British Journal of Ophthalmology* 98(8):1042–1049.
77. Real FJ, Brown GC, Brown HC, Brown MM. (2008) The effect of comorbidities upon ocular and systemic health-related quality of life. *Br J Ophthalmol* 92(6):770–774.
78. Régnier SA, Malcolm W, Haig J, Xue W. (2015) Cost-effectiveness of ranibizumab versus aflibercept in the treatment of visual impairment due to diabetic macular edema: a UK healthcare perspective. *Clinicoecon Outcomes Res* 7:235–247.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. Smiddy WE. (2011) Economic considerations of macular edema therapies. *Ophthalmology* 118(9):1827–1833.
83. Smiddy WE. (2012) Clinical applications of cost analysis of diabetic macular edema treatments. *Ophthalmology* 119(12):2558–2562.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. 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* 134(8):888–896.
89. 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.
90. Deger C, Ozdemir O, Eldem B, Unlu N, Alp M, Saatci A, Ozmert E, Altintas A, Sermet F, Erdal E, Sar C, Asan S, Sumer F, Parali E, Ozel O. (2015) The Cost-Effectiveness (CE) of Intravitreal Aflibercept (IVT-AFL) in the Treatment of Diabetic Macular Edema (DME) in Turkey. *Value in Health* 18(7):A606.
91. Castelo Branco A, Eriksson M, Nilsson J. (2015) Cost-Effectiveness Analysis of Intravitreal Aflibercept In Diabetic Macular Oedema In Sweden. *Value in Health* 18(7):A420–A421.
92. 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.
93. CDEC FINAL RECOMMENDATION RANIBIZUMAB (Lucentis – Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.) New Indication: Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2012 Dostę: <https://www.cadth.ca/ranibizumab-19> (8.3.2017).

11. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1.	Czynniki związane ze zwiększonym ryzykiem występowania retinopatii i/lub DME	13
Tabela 2.	Podsumowanie źródeł danych o efektach zdrowotnych	25
Tabela 3.	Podsumowanie źródeł danych kosztowych	26
Tabela 4.	Charakterystyka początkowa populacji pacjentów na podstawie publikacji Mitchell 2011 [10].....	30
Tabela 5.	Początkowy udział chorych w poszczególnych stanach w oryginalnym modelu	31
Tabela 6.	Rozkład początkowy ostrości widzenia kohorty wejściowej uwzględniony w analizie	31
Tabela 7.	Średnia roczna liczba iniekcji / zabiegów laserowych przyjętych w analizie.....	32
Tabela 8.	Macierz przedstawiająca liczbę chorych, którzy w ciągu pierwszych 3 miesięcy terapii osiągnęli dany stan zdrowia, w zastawieniu z początkowym stanem zdrowia, dla terapii ranibizumabem.....	33
Tabela 9.	Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami modelu dla terapii ranibizumabem w okresie 0–3 miesięcy.....	33
Tabela 10.	Zestawy danych dotyczące efektywności interwencji uwzględnione w analizie.....	34
Tabela 11.	Prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia.....	36
Tabela 12.	Prawdopodobieństwo naturalnych zmian ostrości wzroku.....	37
Tabela 13.	Dane dotyczące ryzyka zgonu (RR) w cukrzycy względem populacji ogólnej.....	38
Tabela 14.	Śmiertelność w populacji chorych na cukrzycę	39
Tabela 15.	Śmiertelność w populacji DME wykorzystana w analizie.....	40
Tabela 16.	Wartości współczynników regresji liniowej opisującej użyteczność w zależności od ostrości wzroku – Czoski-Murray 2009.....	41
Tabela 17.	Wartości użyteczności dla poziomów ostrości widzenia uwzględnionych w analizie w lepiej widzącym oku (BSE).....	42
Tabela 18.	Oszacowanie wielkości różnicy między jakością życia dla maksymalnej i minimalnej wartości BCVA w WSE	44
Tabela 19.	Jakość życia w zależności od ostrości wzroku w WSE	44
Tabela 20.	Jakość życia uwzględniona w analizie.....	45
Tabela 21.	Cena ranibizumabu	45
Tabela 22.	46
Tabela 23.	Cena ranibizumabu uwzględniona w analizie.....	46
Tabela 24.	Koszt fotokoagulacji laserowej – opieka ambulatoryjna	47
Tabela 25.	Koszt fotokoagulacji laserowej – hospitalizacja	47
Tabela 26.	Koszt fotokoagulacji laserowej uwzględniony w analizie	48
Tabela 27.	Jednorazowe koszty fotokoagulacji laserowej uwzględnione w analizie	48
Tabela 28.	Jednostkowe koszty podania leków w programie lekowym dotyczącym AMD	48
Tabela 29.	Koszt podanie leków uwzględniony w analizie	49
Tabela 30.	Koszty kwalifikacji do programu lekowego dotyczącego leczenia AMD	49
Tabela 31.	Koszt konsultacji diabetologicznej.....	50
Tabela 32.	Koszty kwalifikacji do programu uwzględnione w analizie.....	50
Tabela 33.	Koszty roczne monitorowania.....	51
Tabela 34.	Koszty roczne konsultacji diabetologicznych.....	51
Tabela 35.	Koszty roczne monitorowania leczenia uwzględnione w analizie	52
Tabela 36.	Koszt wizyty specjalistycznej.....	53
Tabela 37.	Koszt wizyty okulistycznej (wywiad okulistyczny, badanie ostrości wzroku oraz ocena przedniego w lampie szczelinowej).....	53
Tabela 38.	Koszt tonometrii, gonioskopii i badania dna oka.....	53

Tabela 39.	Koszt OCT i kontroli ciśnienia tętniczego	54
Tabela 40.	Koszt angiografii fluoresceinowej	54
Tabela 41.	Łączny koszt badań.....	54
Tabela 42.	Koszty kwalifikacji do zabiegu fotokoagulacji laserowej uwzględnione w analizie.....	55
Tabela 43.	Wycena badań uwzględnionych do oszacowania wizyty monitorującej	55
Tabela 44.	Roczny koszt monitorowania pacjentów po FK	56
Tabela 45.	Roczny koszt monitorowania pacjentów po FK uwzględniony w analizie.....	56
Tabela 46.	Koszt monitorowania po zakończeniu leczenia uwzględnione w analizie.....	56
Tabela 47.	Roczny koszt monitorowania pacjentów po zakończonym leczeniu uwzględniony w analizie.....	57
Tabela 48.	Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy.....	60
	61
	62
	63
	64
	66
Tabela 54.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	68
	69
	70
Tabela 57.	Wyniki modelu Haig 2016 – walidacja konwergencji	72
Tabela 58.	Wyniki modelu Klimes 2015 – walidacja konwergencji.....	73
Tabela 59.	Wyniki modelu Brenning 2011 – walidacja konwergencji	73
Tabela 60.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	88
Tabela 61.	Kryteria włączenia i wykluczenia – analizy ekonomiczne dotyczące badanej interwencji	91
Tabela 62.	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących analiz ekonomicznych w bazie PubMed	91
Tabela 63.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazach CEAR, CADTH i AOTMIIT	92
Tabela 64.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazie NICE	92
Tabela 65.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazie ISPOR	93
Tabela 66.	Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z DME	95
Tabela 67.	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z DME – baza PubMed	95
Tabela 68.	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z DME – baza CEAR	96
Tabela 69.	Publikacje odrzucone na etapie analizy pełnych tekstów – przegląd użyteczności stanów zdrowia związanych z DME.....	96
Tabela 70.	Użyteczności stanów zdrowia związanych z DME raportowane w publikacjach odnalezionych w ramach analizy.....	98
Tabela 71.	Kryteria włączenia i wykluczenia – badania obserwacyjne dotyczące badanej interwencji	102
Tabela 72.	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących badań obserwacyjnych w bazie PubMed	102
Tabela 73.	Porównanie wyników badań włączonych do analizy klinicznej i badania RESTORE - odsetek oczu z poprawą/pogorszeniem BCVA dla porównania RAN i FK	103
Tabela 74.	Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego	104

Spis rysunków

Rysunek 1.	Schemat modelu	22
Rysunek 2.	Diagram procesu selekcji publikacji dotyczących modeli ekonomicznych.....	94
Rysunek 3.	Diagram procesu selekcji publikacji dotyczących użyteczności.....	101

12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 60.

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
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 5
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 6
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.4
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 5.1
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 i Rozdz. 5.2.2
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 progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdz. 5.2.1 i Rozdz. 5.2.2
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Tabela 4– Tabela 47
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 4
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Załącznik do analizy
§ 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. XXXXXXXXXX Rodz. 5.2.1, Rozdz. 5.3.1, Rozdz. 6.2.1

Wymaganie		Rozdział / Strona / Tabela
instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	2. [REDACTED]	Rozdz. 5.2.2, Rozdz. 5.3.2, Rozdz. 6.2.2
§ 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
	2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)	Rozdz. 5.2
	3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik k, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	Rozdz. 5.2
§ 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
§ 5.8		
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).		Rozdz. A.1.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:		
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań		Tabela 54
2. uzasadnienie zakresów zmienności		Tabela 54
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej		Rozdz. 6.2
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:		
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		Rozdz. 2.5
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		Rozdz. 2.5
§ 5.11		
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.		Rozdz. 2.6
§ 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. A.1.1, A.1.2

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 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. 10
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 10

ANEKS A.

A.1. Strategie wyszukiwania

A.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu zidentyfikowania publikacji dotyczących analiz ekonomicznych odpowiadających rozpatrywanemu problemowi zdrowotnemu (cukrzycowy obrzęk plamki (DME)) w populacji docelowej analizy dokonano przeszukania systematycznego w bazie PubMed [55] (w tym Medline). Poszukiwano publikacji, w których ocenianą interwencją stanowił ranibizumab. Kryteria włączenia zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 61).

Tabela 61.
Kryteria włączenia i wykluczenia – analizy ekonomiczne dotyczące badanej interwencji

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Analizy ekonomiczne • Interwencja oceniana – ran bizumab • Populacja dorosłych z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) wtórnym do cukrzycy, z ostrością widzenia 0,3–0,8 w skali Snellena 	<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 62).

Tabela 62.
Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących analiz ekonomicznych w bazie PubMed

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik
1.	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	1 034 207
2.	"macular edema"[Mesh]	5 303
3.	"macular oedema"[All Fields]	1 537
4.	diabetes OR "diabetes mellitus" OR diabet*	611 837
5.	(#2 OR #3) AND #4	2 842
6.	DME OR DMO	2 947
7.	"diabetic maculopathy"[All Fields]	397
8.	"diabetic retinopathy"[All Fields]	26 946
9.	"diabetic retinopathy"[Mesh]	20 774
13.	#2 OR #3 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	32 508

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik
14.	#1 AND #13	938
15.	ran bizumab	3 293
16.	#14 AND #15	59
Data przeszukania: 1 marca 2017		

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

- ISPOR [56] (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*),
- AOTMiT [57] (*Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*),
- CEAR [58] (*Cost-Effectiveness Analyses Registry*),
- NICE [59] (*National Institute for Health and Clinical Excellence*),
- CADTH [60] (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),

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

Tabela 63.

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	ranibizumab	23	23	1
Data przeszukania: 1 marca 2017				

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

Tabela 64.

Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazie NICE

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	ranibizumab and diabetic macular edema	19
Data przeszukania: 1 marca 2017		

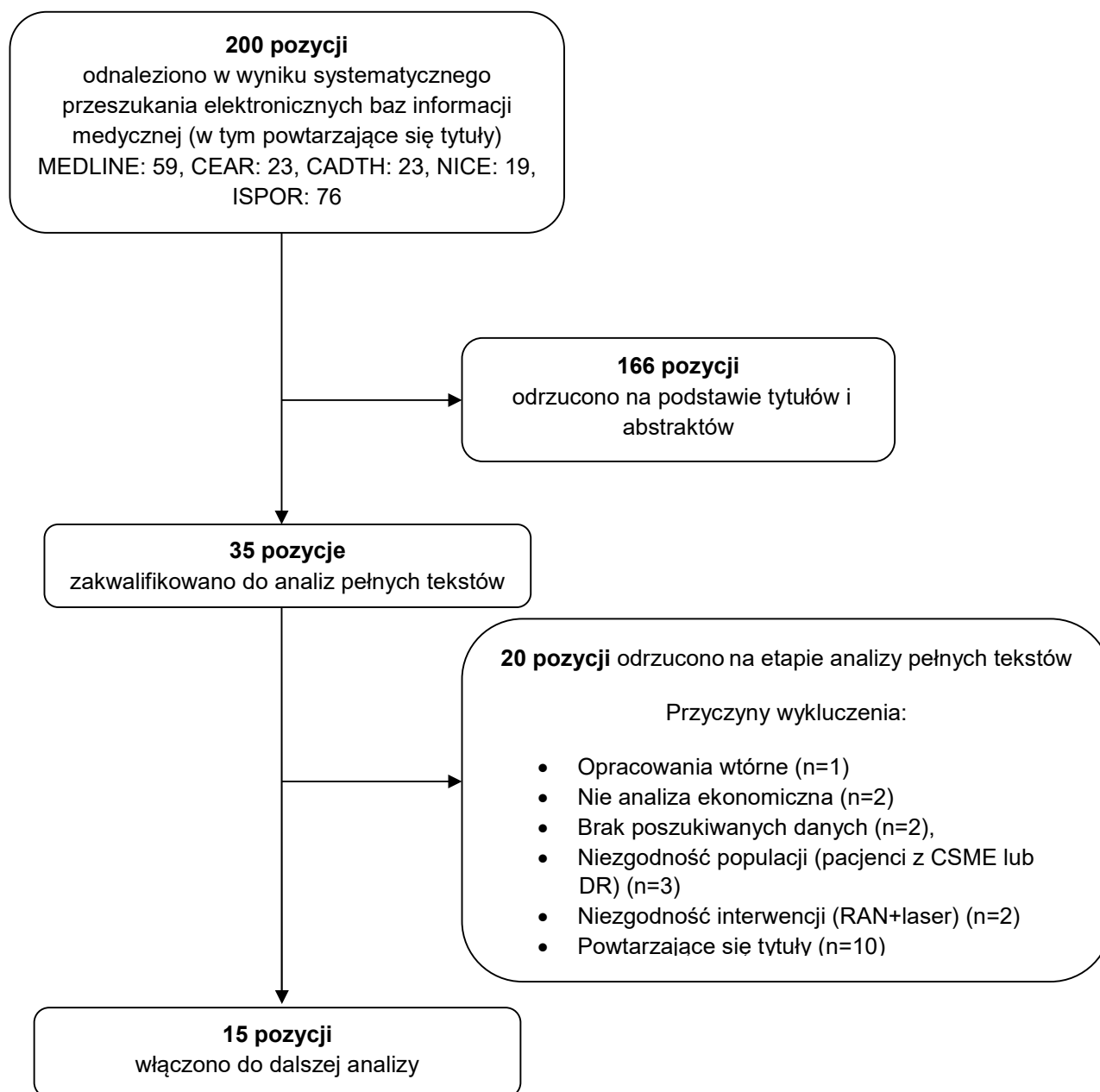
Bazę ISPOR przeszukano za pomocą odpowiednich słów kluczowych odnoszących się do nazwy interwencji. Dodatkowo wykorzystano filtry dotyczące rodzaju analizy (*Topic*) oraz jednostki chorobowej (*Disease/Disorder*).

Tabela 65.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazie ISPOR

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
	ranibizumab	
#1	Filtry Topic: Cost Studies Disease/Disorder: Eye Disorders	76
Data przeszukania: 1 marca 2017		

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono 200 artykułów spełniających kryteria wymienione powyżej (w tym powtarzające się tytuły) (Tabela 61). Na podstawie analizy abstraktów odrzuconych zostało 165 publikacji. Na podstawie pełnych tekstów do analizy włączono 15 publikacji. Podwody odrzucenia publikacji oraz pełen schemat selekcji badań przedstawiono na poniższym rysunku (Rysunek 2).

Rysunek 2.
Diagram procesu selekcji publikacji dotyczących modeli ekonomicznych



A.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 [55] (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 66).

Tabela 66.
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. <ul style="list-style-type: none"> • 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 67).

Tabela 67.
Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z DME – baza PubMed

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik
1.	"macular edema"[Mesh]	5 303
2.	"macular oedema"[All Fields]	1 537
3.	diabetes OR "diabetes mellitus" OR diabet*	611 837
4.	(#1 OR #2) AND #3	2 842
5.	DME OR DMO	2 947
6.	"diabetic maculopathy"[All Fields]	397
7.	"diabetic retinopathy"[All Fields]	26 946
8.	"diabetic retinopathy"[Mesh]	20 774
9.	#1 OR #2 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	32 508
10.	utility OR utilities OR "quality of life" OR QoL OR QALY OR QUALY	403 578
11.	SG OR Standard Gamble OR HUI OR health utility index OR Time trade off OR TTO OR EQ 5D OR EQ-5D OR EQ5D OR Euroqol OR SF 36 OR SF-36 OR SF36 OR SF6D OR SF 6D OR SF-6D	73 027
12.	#9 AND #10 AND #11	62
Data przeszukania: 1 marca 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 62 publikacje, z których po pierwszym etapie weryfikacji do analizy pełnych tekstów włączono 26 publikacji. 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 [2], przeszukano bazę CEAR [58] (*Cost-Effectiveness Analysis Registry*), gdzie odnaleziono 7 publikacji dotyczących użyteczności związanych z DME. Strategię wyszukiwania zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 68). Do etapu analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 7 doniesień naukowych. We wszystkich włączonych publikacjach wartości użyteczności pochodziły z innych prac, w związku z czym przeanalizowano badania źródłowe.

Tabela 68.
Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z DME – baza CEAR

L.p.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
1.	diabetic macular edema	5
2.	diabetic macular oedema	2
Data przeszukania: 2 marca 2017		

Spośród publikacji zakwalifikowanych do analizy pełnych tekstów odrzucono 27 pozycji. Spis wykluczonych doniesień wraz z powodem odrzucenia zestawiono poniżej w formie tabelarycznej (Tabela 69).

Tabela 69.
Publikacje odrzucone na etapie analizy pełnych tekstów – przegląd użyteczności stanów zdrowia związanych z DME

Publikacja	Powód odrzucenia
Brown 2001 [61]	Brak poszukiwanego wskaźnika
Brown 2003 [42]	Dane zaczerpnięte z innej publikacji
Brown 2015 [62]	Analiza ekonomiczna, dane dotyczące użyteczności zaczerpnięte z innej publikacji
Clarke 2006 [63]	Brak poszukiwanego wskaźnika
Fenwick 2012 [64]	Brak poszukiwanego wskaźnika
Gonder 2014 [65]	Brak poszukiwanego wskaźnika
Granstrom 2015 [66]	Brak poszukiwanego wskaźnika
Granstrom 2016 [67]	Brak poszukiwanego wskaźnika
Hollands 2001 [68]	Brak poszukiwanego wskaźnika
Hui 2016 [69]	Brak poszukiwanego wskaźnika
Kay 2014 [70]	Brak poszukiwanego wskaźnika

Publikacja	Powód odrzucenia
Lloyd 2013 [71]	Brak poszukiwanego wskaźnika
Matza 2008 [72]	Brak poszukiwanego wskaźnika
Milne 2012 [73]	Brak poszukiwanego wskaźnika
Pershing 2014 [74]	Analiza ekonomiczna, dane dotyczące użyteczności zaczerpnięte z innej publikacji
Poku 2013 [75]	Przegląd systematyczny, dostęp do publikacji źródłowych
Prescott 2014 [76]	Analiza ekonomiczna, brak informacji dotyczących metodyki wyznaczenia QALY
Real 2008 [77]	Brak poszukiwanego wskaźnika
Regnier 2015 [78]	Analiza ekonomiczna, dane dotyczące użyteczności zaczerpnięte z innej publikacji
Sampson 2015 [79]	Brak poszukiwanego wskaźnika
Scanlon 2015 [80]	Brak poszukiwanego wskaźnika
Sharma 2000 [38]	Analiza ekonomiczna, dane dotyczące użyteczności zaczerpnięte z innej publikacji
Sharma 2005 [81]	Dane zaczerpnięte z innej publikacji
Smiddy 2011 [82]	Dane zaczerpnięte z innej publikacji
Smiddy 2012 [83]	Dane zaczerpnięte z innej publikacji
Stein 2013 [84]	Analiza ekonomiczna, dane dotyczące użyteczności zaczerpnięte z innej publikacji
Tosh 2012 [85]	Przegląd systematyczny, dostęp do publikacji źródłowych

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę opracowań włączonych do dalszej analizy (Tabela 70). Żadna z odnalezionych publikacji nie obejmowała wyłącznie populacji z DME i tylko w jednym artykule (Lloyd 2008) 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 w grupie badanych z populacji ogólnej.

Dwa artykuły (Heintz 2012 [37] oraz Lloyd 2008 [41]) dotyczyły pomiaru użyteczności metodą pośrednią przy użyciu kwestionariuszy EQ-5D oraz HUI-3. W publikacji Heintz 2012 – 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.

Ponadto w publikacji Sharma 2000 [38] oraz Brown 1999 [35] 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 70.
Użyteczności stanów zdrowia związanych z DME raportowane w publikacjach odnalezionych w ramach analizy

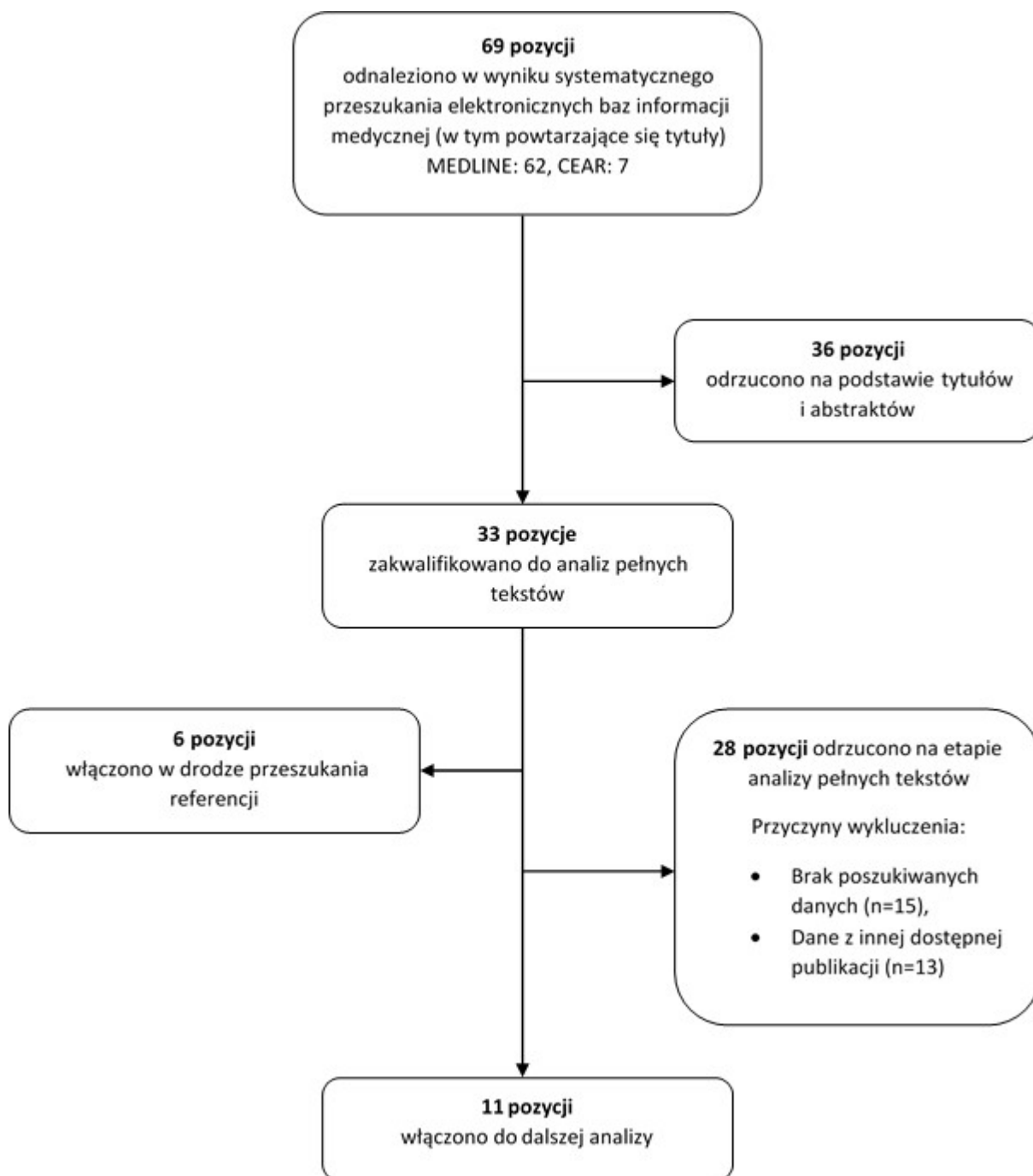
Publikacja	Kraj	Badana populacja	L. pts.	Punkt odniesienia	Metoda pomiaru użyteczności	Wyniki Średnia (SD), [95% CI]	
Heintz 2012 [37]	Szwecja	DR i DME	152	BCVA (lepiej widzące oko)	HUI-3	20/10-20/25: 0,83 [0,79; 0,86] 20/32-20/63: 0,81 [0,71; 0,91] 20/80-20/160: 0,53 [0,37; 0,7] ≤20/200: 0,4 [0,28; 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]	
				BCVA (gorzej widzące oko)	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]	
					TTO	20/10-20/25: 0,82 [0,78; 0,86] 20/32-20/63: 0,81 [0,71; 0,91] 20/80-20/160: 0,81 [0,65; 0,96] ≤20/200: 0,71 [0,59; 0,83]	
							86-100 : 0,860 (0,034) 76-85: 0,860 (0,014) 66-75: 0,813 (0,012) 56-65: 0,802 (0,014) 46-55: 0,770 (0,018) 36-45: 0,760 (0,027) 26-35: 0,681 (0,053) 0-25: 0,547 (0,083)
Mitchell 2012 [14]	UK	DME	326	BCVA (lepiej widzące oko)	EQ-5D (SE)		

Publikacja	Kraj	Badana populacja	L. pts.	Punkt odniesienia	Metoda pomiaru użyteczności	Wyniki Średnia (SD), [95% CI]
Lloyd 2008 [41]	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)
		Populacja ogólna (stany związane z DR opisane za pomocą winiet)	150	Ostrość wzroku opisana za pomocą winiet	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)
Shah 2004 [39]	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 [86]	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 [43]	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 [36]	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 [44]	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 [87]	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

Publikacja	Kraj	Badana populacja	L. pts.	Punkt odniesienia	Metoda pomiaru użyteczności	Wyniki Średnia (SD), [95% CI]
Brown 1999 [40]	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]
Brown 1999 [35]	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 współczynnik 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



A.1.3. Walidacja zewnętrzna

W celu przeprowadzenia walidacji zewnętrznej przeszukano systematycznie bazę PubMed [55] (w tym Medline) pod kątem odnalezienia badań obserwacyjnych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami modelu. Kryteria włączenia zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 71).

Tabela 71.

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, z ostrością widzenia 0,3–0,8 w skali Snellena 	<ul style="list-style-type: none"> • Populacja rasy innej niż kaukaska

Strategię przeszukania opracowań dotyczących analizowanego problemu zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 72).

Tabela 72.

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")	2 327
2.	"macular edema"[Mesh]	5310
3.	"macular oedema"[All Fields]	1539
4.	diabetes OR "diabetes mellitus" OR diabet*	612 586
5.	(#2 OR #3) AND #4	2 844
6.	DME OR DMO	2 953
7.	"diabetic maculopathy"[All Fields]	397
8.	"diabetic retinopathy"[All Fields]	26 972
9.	"diabetic retinopathy"[Mesh]	20 794
10.	#2 OR #3 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	32 544
11.	#1 AND #13	7
Data przeszukania: 7 marca 2017		

A.2. Porównanie danych dotyczących skuteczności interwencji w analizie klinicznej i ekonomicznej

W niniejszej analizie ekonomicznej w celu oszacowania efektywności poszczególnych interwencji wykorzystano niepublikowane dane surowe dotyczące rozkładu pacjentów w zależności od ostrości wzroku w leczonym oku. Prawdopodobieństwa poprawy/pogorszenia wzroku pacjentów w kolejnych 3-miesięcznych interwałach opierały się na danych z badania RESTORE i obejmowały pacjentów, których charakterystyki początkowe przedstawione zostały w doniesieniu Mitchell 2011.

Ze względu na fakt, że do analizy klinicznej włączonych zostało więcej badań, w poniższej tabeli dokonano porównania efektywności terapii na podstawie skumulowanych danych z AK (w populacji ogólnej) oraz badania, z którego wykorzystano dane surowe w niniejszej analizie (Tabela 73).

Tabela 73.
Porównanie wyników badań włączonych do analizy klinicznej i badania RESTORE - odsetek oczu z poprawą/pogorszeniem BCVA dla porównania RAN i FK

Punkt końcowy	Analiza kliniczna						RESTORE			
	N badań	OB [mies.]	RAN n/N (%)	FK n/N (%)	RR [95% CI]	Th [I ² % (p)]	OB [mies.]	RAN n/N (%)	FK n/N (%)	RR [95% CI]
Poprawa BCVA										
≥5 liter	4	6–12	233/356 (65)	118/338 (35)	1,87	0% (0,97)	12	75/115 (65)	37/110 (33)	1,94
≥10 liter	4	6–12	142/356 (40)	46/338 (14)	2,91	9% (0,35)	12	43/115 ^a (37)	17/110 ^a (15)	2,42
≥15 liter	4	6–12	74/356 (21)	23/338 (7)	3,00	0% (0,58)	12	26/115 ^a (22)	14/110 ^a (13)	1,78
Pogorszenie BCVA										
≥5 liter	1	12	10/133 (8)	21/128 (16)	0,46	n/d	12	-	-	
≥10 liter	2	12	8/248 (3)	22/238 (9)	0,35	0% (0,49)	12	4/115 (3)	14/110 (13)	0,27
≥15 liter	2	12	3/248 (1)	14/238 (6)	0,21	0% (0,32)	12	1/115 (1)	9/110 (8)	0,11

a) Poprawa o 10/15 liter lub osiągnięcie ostrości wzroku BCVA ≥ 84 litery

Wyniki części z punktów końcowych (poprawa ostrości wzroku o co najmniej 5 liter, pogorszenie ostrości wzroku o co najmniej 10 i 15 liter) z badania RESTORE faworyzują terapię RAN vs FK w porównaniu do wyników metaanalizy AK, natomiast w przypadku pozostałej części punktów końcowych (poprawa ostrości wzroku o co najmniej 10 i 15 liter) różnica w efektach RAN vs FK zostają zaniżona. Różnice w poszczególnych punktach końcowych są jednak niewielkie; dodatkowo wyniki metaanalizy nie wskazują na heterogeniczność badań włączonych do metaanalizy. W związku z tym wykorzystanie nieopublikowanych danych wyłącznie z jednego badania wydaje się uprawnione.

A.3. Parametry modelu

Zestawienie wartości parametrów modelu zamieszczono w pliku obliczeniowym analizy w zakładkach *Current Markov Inputs* i *PSA*.

A.4. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 74.
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 [73]	Pacjenci z DME	Afl bercept 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 [89]	Pacjenci z DME	ranibizumab PRN vs aflibercept	Model Markowa, CUA	Dożywotni, 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			

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, perspektywa analizy	Wyniki			Stopa dyskontowa	
						RAN	laser	RAN vs laser		
Haig 2016 [49]	Pacjenci z DME	ranibizumab (0,5 mg) vs laser	Model Markowa, CUA	Dożywni, 3 miesiące	Kanada, płatnika publicznego	QALY	8,17	7,77	0,4	Koszty – 5%, efekty zdrowotne - 5%
						Koszty (CA\$)	25 233	15 383	9849	
						ICER (\$/QALY)			24494	
							RAN	laser	RAN vs laser	
					Kanada, społeczna	QALY	8,17	7,77	0,4	
						Koszty (CA\$)	60 200	79 193	-18993	
						ICER (\$/QALY)			RAN dominuje	
							RAN	placebo	RAN vs placebo	
Brown 2015 [62]	Pacjenci z zaburzenia mi widzenia spowodowanymi DME	ranibizumab (0,3 mg) vs placebo	Brak danych	14 lat, brak danych	USA. Płatnika publicznego	QALY (dla pierwszego leczonego oka)	9,1742	8,6	0,5742	Koszty – 3%, efekty zdrowotne – 3%
						QALY (łącznie dla pierwszego i drugiego leczonego oka)	9,5980	8,6	0,9981	
						ICER (US\$/QALY)			56 445	

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, perspektywa analizy	Wyniki				Stopa dyskontowa		
						AFL	RAN	AFL vs RAN				
Deger 2015 [90]	Pacjenci z DME	afibercept vs ranibizumab	Model Markowa, CUA	Dożywni, Brak danych	Turcja, płatn ka publicznego	QALY	7,343	7,295	0,048		Brak danych	
						Koszty (TL)	15 315	14 791	524			
						ICER (TL/QALY)						10,866
Klimes 2015 [50]	Pacjenci z DME	ranibizumab vs laser, ranibizumab vs afibercept	Kohortowy model Markowa, CUA	Dożywni, Brak danych	Czechy, płatnika publicznego	RAN	AFL	laser	RAN vs		3%	
									AFL	laser		
						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			
Reginer 2015 [78]	Pacjenci z DME	afibercept vs ranibizumab PRN	Model Markowa, CUA	Dożywni, 3 miesiące	UK, płatnika 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	
Branco 2015 [91] ISPOR	Pacjenci z zaburzenia mi widzenia spowodowanymi DME	afibercept vs ranibizumab	Model Markowa	15 lat, brak danych	Szwecja, społeczna	AFL vs RAN				Brak danych		
						QALY	0,041					
						ICER (€/QALY)	13 821					

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, perspektywa analizy	Wyniki			Stopa dyskontowa	
Mitchell 2012 [14]	Pacjenci z DME powodujący uszkodzenie wzroku	ranibizumab v. laser	Model Markowa	15 lat, 3 miesiące	UK, płatnika publicznego	RAN vs laser			Koszty – 3,5%, efekty zdrowotne – 3,5 %	
						QALY	0,17			
						Koszty (£)	4 191			
						ICER (£/QALY)	24 028			
RANIBIZUMA B 2013 NICE[34]	Pacjenci z DME	ranibizumab vs laser	Model Markowa	15 lat, 3 miesiące	UK, społeczna	RAN vs laser			Brak danych	
						ICER (£/QALY)	19 075			
Haig 2013 [52] ISPOR	Pacjenci z DME	ranibizumab vs laser	Model Markowa, CUA	Dożywni, brak danych	Kanada, płatnika publicznego	RAN vs laser			Brak danych	
						QALY	0,4			
						ICER (CA\$/QALY)	24 345			
Haig 2014 [92]	Pacjenci z DME	ranibizumab PRN vs aflibercept	Model Markowa, CUA	Dożywni, 3 miesiące	UK, płatnika publicznego	RAN PRN vs AFL			Koszty – 3,5%, efekty zdrowotne – 3,5 %	
						QALY	-0,05			
						Koszty (£)	-5 841			
RANIBIZUMA B 2012 CADTH [93]	Pacjenci z DME	ranibizumab (0,5 mg) vs laser	Brak danych	Dożywni (~30 lat), brak danych	Kanada, płatnika publicznego	RAN vs laser			Brak danych	
						ICER (\$/QALY)	27 379			
Brennig 2011 [51] ISPOR	Pacjenci z zaburzenia mi widzenia spowodowanymi DME	ranibizumab vs laser	Model Markowa, CUA	Dożywni, 3 miesiące	Austria, płatnika publicznego	RAN	laser	RAN vs laser	Koszty – 5%, efekty zdrowotne - 5%	
						QALY	8,68	8,46		0,21
						Koszty (€)	17 417	16 286		1 131
						ICER (€/QALY)	5 354			

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, perspektywa analizy	Wyniki		Stopa dyskontowa
Haig 2011 [53] ISPOR	Pacjenci z DME	ranibizumab vs laser	Model Markowa, CUA	20 lat, brak danych	Kanada, płatnika publicznego	RAN vs laser		Brak danych
						QALY	0,19	
Pershing 2014 [74]	Pacjenci z CSME	Ranibizumab vs. laseroterapia	Model Markowa	Dożywni, miesiąc	USA, Społeczna	RAN	laser	Koszty – 3%, efekty zdrowotne - 3%
						QALY	6,23	