

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

RANIBIZUMAB (LUCENTIS®) W LECZENIU CUKRZYCOWEGO OBRZĘKU PLAMKI

Wersja 2.0



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: kwiecień 2017

Projekt dostosowano do zapisów rozporządzenia o minimalnych wymaganiach, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego, zgodnie z uwagami zawartymi w piśmie nr OT.4351.25.2017.PW.9. Dostosowanie nie obejmowało innych zmian analizy. Dostosowanie zakończono dnia 16.08.2017.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED] analiza danych, metodyka analizy, opracowanie tekstu analizy
[REDACTED] analiza danych, metodyka analizy, opracowanie pliku obliczeniowego analizy
[REDACTED] metodyka analizy, koordynacja prac

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

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

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

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. Młynarska 15
02-674 Warszawa, Polska

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	7
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	10
1.1. Cel analizy	10
1.2. Problem zdrowotny	10
1.3. Stan aktualny	13
1.4. Interwencja oceniana	17
1.5. Komparator	18
1.6. Założenia analizy	19
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	22
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy	22
2.2. Forma analizy	22
2.3. Perspektywa analizy	23
2.4. Horyzont czasowy analizy	23
2.5. Populacja docelowa	23
2.6. Rozpowszechnienie leku Lucentis® w populacji docelowej	27
2.7. Udziały pozostałych leków w populacji docelowej	32
2.8. Dawkowanie	34
2.9. Koszty	35
2.10. [REDAKTURA]	39
2.11. Analiza wrażliwości	41
3. WYNIKI ANALIZY	43
3.1. [REDAKTURA]	43
3.2. [REDAKTURA]	44
3.3. [REDAKTURA]	44
3.4. [REDAKTURA]	45
3.5. [REDAKTURA]	46
4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	48
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	48
4.2. Aspekty etyczne i społeczne	48
5. PODSUMOWANIE	50
6. WNIOSKI	52
7. DYSKUSJA	53

8. OGRANICZENIA.....	55
9. BIBLIOGRAFIA	56
10. SPIS ELEMENTÓW	58
10.1. Spis tabel	58
11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	60
ANEKS A.....	62
A.1. Analiza wrażliwości	62
A.2. Populacja docelowa	64

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>)
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CSME	Klinicznie znamienne obrzęk plamki (<i>Clinically Significant Macular Edema</i>)
DME	Cukrzycowy obrzęk plamki (<i>Diabetic Macular Edema</i>)
DR	Retinopatia cukrzycowa (<i>Diabetic Retinopathy</i>)
ETDRS	Tablice badania ostrości wzroku
FK	Fotokoagulacja laserowa
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HbA1c	Hemoglobina glikowana (<i>Glycated Hemoglobin</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
JGP	Jednorodne grupy pacjentów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
RAN	Ranibizumab
T1DM	Cukrzyca typu 1 (<i>Diabetes Mellitus Type 1</i>)
T2DM	Cukrzyca typu 2 (<i>Diabetes Mellitus Type 2</i>)

- wAMD** Mokra postać zwyrodnienia plamki związane z wiekiem
(Wet Age-related Macular Degeneration)
- VEGF** Czynniki wzrostu śródbłonna naczyniowego
(*Vascular Endothelial Growth Factor*)

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów (przy uwzględnieniu współpłacenia za leki) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ranibizumabu (Lucentis®) w leczeniu dorosłych pacjentów z rozlanym, klinicznie znamionym obrzękiem plamki z zajęciem dołka w przebiegu cukrzycy z ostrością wzroku w najlepszej korekcji (BCVA) w leczonym oku 0,3–0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) z HbA1c ≤ 8%.

■ Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów (przy uwzględnieniu współpłacenia za leki). Ze względu na sposób finansowania uwzględnionych w analizie interwencji (program lekowy, leczenie szpitalne) brak jest współpłacenia pacjentów za leki, zatem wyniki dla obu perspektyw są tożsame. Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2018 roku. W analizie założono, że ranibizumab (Lucentis®) będzie finansowany w ramach proponowanego programu lekowego *Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME) (ICD-10 H36.0)*.

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z rozlanym, klinicznie znamionym obrzękiem plamki z zajęciem dołka w przebiegu cukrzycy z ostrością wzroku w najlepszej korekcji (BCVA) w leczonym oku 0,3–0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) z HbA1c ≤ 8%. Definicja populacji docelowej została przyjęta zgodnie z projektem proponowanego programu lekowego *Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME) (ICD-10 H36.0)*.

Liczebność populacji docelowej wyznaczono na podstawie odnalezionych danych epidemiologicznych oraz opinii ekspertów w dziedzinie okulistyki. Rozpowszechnienie preparatu Lucentis® przyjęto zgodnie z opinią eksperta z dziedziny okulistyki i oszacowanego rozpowszechnienia preparatów anti-VEGF we wskazaniu zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD).

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty interwencji - ranibizumabu (RAN) i zabiegu fotokoagulacji laserowej (FK), koszty podania RAN, koszty kwalifikacji i monitorowania w programie lekowym dla RAN, koszty kwalifikacji do zabiegu FK, koszty monitorowania pacjentów po zabiegu FK oraz koszty braku leczenia.

W scenariuszu istniejącym założono utrzymanie obecnego statusu refundacyjnego, to znaczy brak finansowania leków anti-VEGF w leczeniu DME. W konsekwencji jedyną opcją terapeutyczną dla pacjentów z populacji docelowej jest zabieg fotokoagulacji laserowej, który wyłącznie zatrzymuje proces chorobowy i nie prowadzi do poprawy stanu zdrowia pacjenta. Jak wynika z oszacowań dotyczących liczby przeprowadzanych zabiegów FK w 2016 roku, większość pacjentów z populacji docelowej w obliczu braku możliwości skutecznej terapii nie podejmuje żadnego leczenia lub jest zmuszona do korzystania z prywatnej opieki lekarskiej.

W scenariuszu nowym założono, że RAN będzie finansowany w leczeniu DME.

Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym.



Wyniki

Populacja



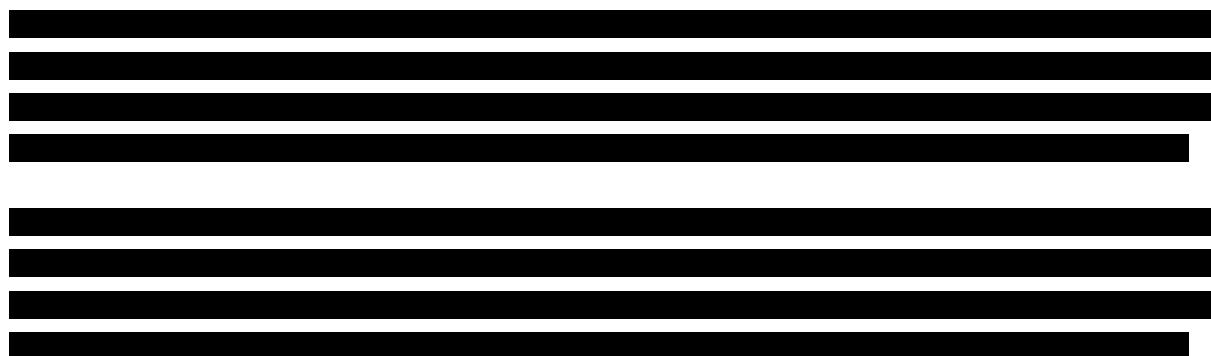
Wydatki inkrementalne



Scenariusz istniejący



Scenariusz nowy



Analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1. WPROWADZENIE DO ANALIZY

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów (przy uwzględnieniu współpłacenia za leki) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ranibizumabu (Lucentis®) w leczeniu dorosłych pacjentów z rozlanym, klinicznie znamienym obrzękiem plamki (DME) z zajęciem dołka w przebiegu cukrzycy z ostrością wzroku do dali w najlepszej korekcji (BCVA) w leczonym oku 0,3–0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) z HbA1c \leq 8%.

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 μ m 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, *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 μ m od centrum dołeczka,
- wysięki twarde w odległości <500 μ m od dołeczka z towarzyszącym zgrubieniem przyległej siatkówki, w odległości mogącej przekroczyć 500 μ m od dołeczka,
- obrzęk siatkówki zajmujący obszar \geq 1500 μ m (1DD), jeśli którakolwiek jego część leży w odległości \leq 1500 μ 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 glikemiczna
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 plamki (fovea) na ogół manifestuje się wystąpieniem następujących objawów DME:

- pogorszenie ostrości wzroku,
- falisty obraz,
- załamane linii 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. Jeszcze gorsze rokowanie mają pacjenci, u których do obrzęku plamki dochodzi przerwanie kapilar w okolicach dołka, choć samo w sobie nie 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. [46] 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 anti-VEGF,
- laseroterapię,
- witrektomię,
- terapię złożoną,

- kortykosteroidoterapię miejscową. [1].

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

1.3. Stan aktualny

W wytycznych Polskiego Towarzystwa Okulistycznego dotyczących zasad postępowania w DME [2] wskazano 4 metody leczenia DME:

1. iniekcję preparatów anti-VEGF (aflibercept, ranibizumab, bewacyzumab),
2. kortykosteroidoterapię miejscową,
3. laseroterapię,
4. witrektomię.

Obecnie w Polsce w leczeniu DME finansuje się ze środków publicznych iniekcję preparatów anti- VEGF, laseroterapię oraz witrektomię. Iniekcja ranibizumabu, afliberceptu, bewacyzumabu oraz laseroterapia rozliczane są w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP) w grupie B84 [3]. Witrektomia rozliczana jest również w ramach JGP, w grupie B16 i B17.[3] Dane dostępne na stronie NFZ nie pozwalają na stwierdzenie, jaki odsetek powyższych zabiegów wykonano u pacjentów z DME. Witrektomię przeprowadza się u pacjentów, u których występuje trakcja szkliskowo-siatkówkowa lub błona nasiatkówkowa, a zatem u pacjentów, którzy nie stanowią populacji docelowej dla ranibizumabu.

Aktualna liczebność populacji pacjentów, u których interwencja może być zastosowana

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [4] ranibizumab jest wskazany do stosowania u dorosłych w:

1. leczeniu neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD, ang. *age-related macular degeneration*),
2. leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych neowaskularyzacją naczyniówkową (CNV, ang. *choroidal neovascularisation*),
3. leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME, ang. *diabetic macular oedema*),
4. leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem plamki wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki (RVO, ang. *retinal vein occlusion*), tj. zakrzepie żyły środkowej siatkówki (CRVO, ang. *central RVO*) lub jej gałęzi (BRVO, ang. *branch RVO*).

W celu oszacowania liczby pacjentów, u których ranibizumab może być stosowany, dokonano niesystematycznego przeszukania sieci Internet. W poniższej tabeli (Tabela 2) zestawiono odnalezione źródła danych oraz raportowane wartości dotyczące liczby chorych w każdym z wyżej wymienionych wskazań.

Tabela 2.
Liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia może zostać zastosowana

Wskazanie	Liczba chorych			Źródło
	Średnia	Minimalna	Maksymalna	
Neowaskularna postać AMD (wAMD)	168 750	120 000	225 000	"Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem. Przewodnik diagnostyki i terapii" [5]
Zaburzenia widzenia spowodowane cukrzycowym obrzękiem plamki (DME)	167 070	167 070	167 070	mojacukrzyca.org [6] + Bandurska Stankiewicz 2011 [7]
Zaburzenia widzenia spowodowane obrzękiem plamki żółtej wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki (jej gałęzi BRVO lub żyły środkowej CRVO)	48 338	19 335	77 341	"Wytuczne leczenie obrzęku plamki wtórnego do niedrożności naczyń żylnych siatkówki" [8]
Zaburzenia widzenia spowodowane neowaskularyzacją podsiatkówkową (CNV) wtórną do krótkowzroczności (CNV wtórna lub krótkowzroczności)	58 396	15 572	124 579	Wytuczne PTO "Leczenie neowaskularyzacji naczyniówkowej w patologicznej krótkowzroczności" [9]
Łączna liczba pacjentów, u której RAN może być stosowany	442 554	321 977	593 989	-

Aktualna liczebność populacji pacjentów, u których interwencja jest stosowana

Obecnie ranibizumab finansowany jest w leczeniu AMD w ramach programu lekowego oraz w DME w ramach JGP, w grupie B84.

Ranibizumab w DME

Leczenie RAN w DME finansowane jest od 2015 roku. [3] Zgodnie z danymi NFZ dotyczącymi rozliczenia grupy JGP B84 w 2015 roku przeprowadzono 328 hospitalizacji związanych z iniekcją anty-VEGF, jednak z powodu braku w polskiej klasyfikacji kodu ICD-10 dedykowanego dla DME nie jest możliwe oszacowanie, ile spośród tych hospitalizacji dotyczy rozważanego wskazania.

Zgodnie z danymi raportowanymi w analizie weryfikacyjnej dla preparatu Eylea® w leczeniu pacjentów z DME [10], w okresie od stycznia do października 2016 roku RAN otrzymał jeden pacjent z rozpoznaniem H36.0 (*Retinopatia cukrzycowa (E10-E14+ z wspólną czwartą częścią. 3)*) oraz trzech pacjentów z rozpoznaniem H35.8 (*Inne określone zaburzenia siatkówki*). Jak wspomniano wcześniej, nie ma kodu ICD-10 dedykowanego DME, przy czym najpewniej pacjentom z DME przypisuje się kod H36.0 lub H35.8. Oznacza to, że od stycznia do października 2016 roku maksymalnie czterech pacjentów z DME otrzymało RAN.

Wycenę świadczenia „hospitalizacja jednego dnia” w grupie B84, w ramach której najprawdopodobniej podawany jest RAN, wynosi 13 pkt [11] z wartością jednego punktu na poziomie 52 zł. Zatem za każdą wykonaną iniekcję doszkliskową RAN świadczeniodawca otrzymuje 676 zł, przy czym koszt pojedynczej dawki RAN (0,5 mg) wynosi 1 870,48 zł. Oznacza to, że świadczeniodawca realizując

iniekcję RAN wydawałby znacznie więcej na lek niż zostanie mu zwrócone za wykonanie tego świadczenia. W związku z powyższym zasadne wydaje się przyjęcie, że przy obecnych zasadach finansowania iniekcji doszkliskowych RAN nie jest podawany pacjentom z DME.

Ranibizumab w AMD

Do końca grudnia 2015 roku iniekcje doszkliskowe przeciwciała monoklonalnego anty-VEGF / rekombinowanego białka fuzyjnego finansowane były w leczeniu wysiękowej postaci AMD w ramach leczenia szpitalnego (JGP, grupa B02). Aktualnie, od maja 2015 roku, RAN finansowany jest ze środków publicznych w ramach programu lekowego *Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3)*.

Z danych przedstawionych w Uchwale nr 4/2017/III Rady NFZ z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności NFZ za IV kwartał 2016 r. [12] wynika, że w 2016 roku w ramach programu lekowego B.70 leczeniem RAN objętych było 1545 pacjentów. Jest to zatem liczba pacjentów, u których RAN jest aktualnie stosowany w AMD (Tabela 3).

Tabela 3.
Liczebność populacji pacjentów z AMD, u których RAN jest obecnie stosowany

Parametr	2016
Liczba pacjentów	1545

Aktualna liczebność populacji docelowej

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w 2017 roku przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie BIA do prognozy liczebności populacji docelowej w latach 2018–2019 (rozd. 2.5). Zgodnie z wynikami przeprowadzonych obliczeń łączna liczba pacjentów z populacji docelowej w roku 2017 wyniesie [REDACTED] pacjentów.

Tabela 4.
Liczebność populacji docelowej w 2017 roku

Parametr	2017
Populacja docelowa	[REDACTED]

Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów z populacji docelowej związane są jedynie z przeprowadzaniem fotokoagulacji laserowej. Witrektomię przeprowadza się u pacjentów, u których występuje trakcja szkliskowo-siatkówkowa lub błona nasiatkówkowa, a zatem u pacjentów, którzy nie stanowią populacji docelowej dla RAN.

Zabieg fotokoagulacji laserowej może być przeprowadzony ambulatoryjnie lub w ramach hospitalizacji. Liczba zabiegów wykonanych w ramach hospitalizacji raportowana jest w statystykach JGP (kod ICD-9: 14.24 *Fotokoagulacja (laser) zmiany naczyńówki/ siatkówki*) (Tabela 5).

Tabela 5.
Dane NFZ dotyczące wartości i liczby wykonanych fotokoagulacji laserowych

Parametr	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Średnia wartość hospitalizacji (zł)	787,9	795,56	803,62	687,98	685,82	691,47
Liczba hospitalizacji - 14.24 Fotokoagulacja (laser) zmiany naczyńówki/ siatkówki	8647	4145	3557	2274	1916	1288
Spadek liczby wykonanych zabiegów ^a	-	52%	14%	36%	16%	33%

a) obliczenia własne

Powyższe dane wskazują, że z każdym kolejnym rokiem liczba zabiegów fotokoagulacji przeprowadzanych w ramach hospitalizacji spada. W celu wyznaczenia liczby wykonanych fotokoagulacji w ramach hospitalizacji w 2017 roku przyjęto, że będzie ona mniejsza o 33% niż w roku 2016, zaś liczba wykonanych fotokoagulacji w ramach hospitalizacji w 2016 roku będzie mniejsza o 33% niż w roku 2015 (spadek jak w roku 2015). Otrzymana przy powyższym założeniu wartość wynosi 866 zabiegów wykonanych w ramach hospitalizacji w 2016 roku oraz 582 w roku 2017.

Brak jest dostępnych danych o liczbie fotokoagulacji laserowych wykonywanych ambulatoryjnie. W analizie przyjęto założenie, że ambulatoryjnie przeprowadzana jest taka sama liczba fotokoagulacji laserowych, jak w ramach hospitalizacji. W związku z tym w analizie przyjęto, że łącznie w 2016 roku przeprowadzonych zostało 1732 zabiegów fotokoagulacji (w ambulatorium lub w szpitalu), natomiast w roku 2017 1164 zabiegów. Zakładając, że koszt zabiegu wynosi 537,43 zł (średnia kosztów zabiegu przeprowadzonego w ramach hospitalizacji i ambulatoryjnie, patrz rozdz.2.9.1), oszacowano roczne wydatki płatnika związane z wykonaniem zabiegu fotokoagulacji w roku 2017. Należy zaznaczyć, że wyznaczony koszt może obejmować populację szerszą niż populacja docelowa ze względu na fakt, że dostępne dane NFZ nie pozwalają na stwierdzenie, jaki odsetek zabiegów fotokoagulacji wykonuje się u pacjentów z DME.

Oszacowane aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie za pomocą fotokoagulacji laserowej w populacji docelowej analizy wynoszą około 0,63 mln zł rocznie.

Tabela 6.
Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2017 roku

Parametr	Wartość
Aktualne wydatki płatnika w populacji docelowej	625 614 zł

Jak wynika z oszacowań dotyczących liczby przeprowadzanych zabiegów fotokoagulacji laserowej w 2017 roku oraz oszacowanej w ramach niniejszej analizy liczebności populacji docelowej (Tabela 4), w Polsce DME leczone jest jedynie u niewielkiego odsetka pacjentów (zaledwie 5,3%). Zabieg

fotokoagulacji laserowej jest obecnie jedyną dostępną opcją terapeutyczną u pacjentów z populacji docelowej, przy czym zabieg ten wyłącznie zatrzymuje proces chorobowy i nie prowadzi do poprawy stanu zdrowia pacjenta. W związku z powyższym, zdecydowana większość pacjentów z populacji docelowej w obliczu braku możliwości skutecznej terapii nie podejmuje żadnego leczenia lub jest zmuszona do korzystania z prywatnej opieki lekarskiej. Taki stan prowadzi do stopniowego pogarszania się wzroku u pacjentów z populacji docelowej, co najpewniej ma swoje konsekwencje w późniejszych wydatkach płatnika publicznego.

1.4. 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 plamki (DME),
- neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD),
- zaburzeń widzenia spowodowanych neowaskularyzacją naczyniówkową (CNV),
- zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem plamki 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 ustalane przez lekarza i powinny być uzależnione od aktywności choroby, ocenianej na podstawie ostrości wzroku i/lub parametrów anatomicznych tj. schemat PRN (*pro re nata*). [1]

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 plamki 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 / analizie klinicznej [1].

1.5. Komparator

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. Seletywne 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 500µm od centrum i w promieniu 2 DD, ogniskami o średnicy od 50 do 100µm o umiarkowanej intensywności,
- jeżeli CSME utrzymuje się po 4 miesiącach od wykonania laseroterapii, stosuje się powtórny laseroterapię, przy czym dopuszcza się ogniska w odległości 300µm od centrum.[1]

Późniejsze modyfikacje dotyczące protokołu laseroterapii w CSME według ETDRS:

- zdecydowana przewaga ognisk o średnicy 50µm,
- 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]

Wystąpienie powikłań ciepłych 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, fopopsje 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]

1.6. Założenia analizy

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona została w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że począwszy od 1 stycznia 2018 roku leczenie ranibizumabem finansowane będzie w ramach programu lekowego *Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (ICD-10 H36.0)*. W analizie rozważono dwie perspektywy: płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjentów (przy uwzględnieniu współpłacenia za leki). Z uwagi na fakt, że w przypadku rozważanego problemu decyzyjnego wyniki analizy dla tych perspektyw są tożsame (uwzględnione interwencje finansowane są w ramach

lecznictwa szpitalnego lub programu lekowego, a zatem nie dochodzi do współpłacenia pacjentów za leki) zostały zaprezentowane łącznie, bez wyróżnienia, jakiej perspektywy dotyczą. W analizie wyznaczono wydatki, jakie płatnik publiczny poniesie w przypadku zachowania obecnego statusu refundacyjnego (scenariusz istniejący) oraz wydatki, które płatnik publiczny musiałby ponieść w przypadku wprowadzenia proponowanego programu lekowego (scenariusz nowy). Przedstawiono również wydatki inkrementalne, tj. różnicę w wydatkach płatnika publicznego między scenariuszem nowym a istniejącym.

W analizie przyjęto, że populację docelową stanowią dorośli pacjenci z rozlanym, klinicznie znamionym obrzękiem plamki (DME) z zajęciem dołka w przebiegu cukrzycy z ostrością wzroku do dali w najlepszej korekcji (BCVA) w leczonym oku 0,3–0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) z HbA1c \leq 8%. Definicja populacji docelowej została przyjęta zgodnie z projektem proponowanego programu lekowego *Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME) (ICD-10 H36.0)*. Aktualnie możliwe jest finansowanie ranibizumabu w leczeniu pacjentów z DME w ramach JGP w grupie B84.

Liczebność populacji docelowej wyznaczono na podstawie odnalezionych danych epidemiologicznych oraz opinii ekspertów w dziedzinie okulistyki. Prognozowaną liczbę pacjentów leczonych ranibizumabem wyznaczono przy uwzględnieniu określonej wcześniej liczebności populacji docelowej oraz rozpowszechnienia ranibizumabu w populacji docelowej określonego na podstawie opinii eksperta z dziedziny okulistyki i rozpowszechnieniu leków anti-VEGF w AMD.

Dawkowanie ranibizumabu przyjęto zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej [13]. Na podstawie zapisów w ChPL dla preparatu Lucentis® [4] każdą fiolkę należy stosować do leczenia tylko jednego oka. Niemniej jednak, zgodnie z polską praktyką kliniczną, fiołka preparatu Lucentis® jest dzielona na dwa podania. Dzielenie fiołki w ten sposób jest praktykowane aktualnie w ramach programu lekowego dla pacjentów z AMD (zarówno w przypadku Lucentis®, jak i Eylea®). Świadczy o tym treść pisma Konsultanta Wojewódzkiego Wojewody Pomorskiego do Dyrektora Pomorskiego Oddziału Wojewódzkiego Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 września 2015 roku w sprawie ogłoszenia konkursu na realizację programu lekowego *Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD)* [14], z którego wynika, że konsultanci otrzymali z Ministerstwa Zdrowia oraz centrali NFZ zalecenie podziału fiołki leku Eylea® oraz Lucentis® na dwie dawki.

W związku z powyższym w analizie założono, że jedno opakowanie preparatu Lucentis® zawiera dwie dawki leku.

W scenariuszu istniejącym założono brak finansowania leków anti-VEGF w leczeniu DME. Wprawdzie od 2015 roku w ramach leczenia szpitalnego w grupie JGP B84 dostępne jest świadczenie *iniekcja doszklistkowa rekombinowanego humanizowanego przeciwciała monoklonalnego (rhmAb-VEGF)*, jednak ze względu na brak w polskiej klasyfikacji kodu ICD-10 dedykowanego dla DME nie można stwierdzić, czy świadczenie to realizowane jest u pacjentów z populacji docelowej. Co więcej, biorąc

pod uwagę wycenę świadczenia „hospitalizacji jednego dnia” w grupie JGP B84, w ramach której RAN jest finansowany (za każdą wykonaną iniekcję doszkliskową RAN świadczeniodawca otrzymuje 676 zł) oraz koszt pojedynczej dawki tego leku (1 870,48 zł), zasadne wydaje się przyjęcie założenia, że przy obecnych zasadach finansowania RAN nie jest on podawany pacjentom z DME. W konsekwencji jedyną opcją terapeutyczną dla pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu istniejącym jest zabieg fotokoagulacji laserowej.

W obliczeniach uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

1. koszty interwencji,
2. koszty podania leków,
3. koszty kwalifikacji do programu lekowego,
4. koszty monitorowania leczenia w programie lekowym,
5. koszt kwalifikacji do zabiegu fotokoagulacji oraz koszt badań kontrolnych,
6. koszt braku leczenia.

Tabela 7.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr	Źródło	Referencje
Dane populacyjne	Liczebność populacji docelowej	Dane epidemiologiczne oraz opinie ekspertów w dziedzinie okulistyki	Rozdz.2.5
Stan aktualny	Liczba pacjentów leczonych fotokoagulacją laserową obecnie	Statystyki JGP	[3]
Rozpowszechnienie	Rozpowszechnienie leku Lucentis® w populacji docelowej	Opinia eksperta z dziedziny okulistyki, dane sprzedażowe NFZ, LUMINOUS, VIEW1/VIEW2	Rozdz. 2.6
Przebieg leczenia pacjentów	Rozkład pacjentów między interwencjami	Analiza ekonomiczna	[13]
Zużycie zasobów	Średnia liczba dawek RAN na pacjenta / na rok	Analiza ekonomiczna	[13]
	Średnia liczba zabiegów fotokoagulacji laserowej na pacjenta / na rok		
Koszty	Koszt ranibizumabu	Analiza ekonomiczna	[13]
	Koszt zabiegu fotokoagulacji laserowej		
	Koszty podania leków		
	Koszty monitorowania i kwalifikacji		
	Koszt braku leczenia		

2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla ranibizumabu (Lucentis®) w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki. Na podstawie odnalezionych źródeł danych oszacowano liczebność populacji docelowej w kolejnych latach.
2. Na podstawie dostępnych danych oszacowano rozpowszechnienie w populacji docelowej ranibizumabu oraz pozostałych interwencji uwzględnionych w analizie w przypadku wprowadzenia refundacji preparatu Lucentis®.
3. Określono schematy dawkowania, koszt leku, koszty zabiegu fotokoagulacji laserowej, koszty jednostkowe związane z podaniem leku, koszty kwalifikacji do leczenia i monitorowania leczenia pacjentów z DME oraz koszty w przypadku braku leczenia.
4. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2018–2019 w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, czyli w przypadku braku finansowania ranibizumabu (Lucentis®) w leczeniu DME w ramach programu lekowego ze środków publicznych.
5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2018–2019 dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu ranibizumabu (Lucentis®) w leczeniu DME w ramach programu lekowego ze środków publicznych.
6. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem nowym a scenariuszem istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
7. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (od A do F). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel® 2010, umożliwiającego obliczenie nowych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

2.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [15], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki. Ze względu na sposób finansowania uwzględnionych w analizie kosztów brak jest współpłacenia za leki, zatem obie perspektywy są tożsame.

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że ranibizumab (Lucentis®) będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego *Leczenie cukrzycowego obrzęku płamki (H36.0)* począwszy od 1 stycznia 2018 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [16] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [17], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.

2.5. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z rozlanym, klinicznie znamionym obrzękiem płamki (DME) z zajęciem dołka w przebiegu cukrzycy z ostrością wzroku do dali w najlepszej korekcji (BCVA) w leczonym oku 0,3–0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) z HbA1c \leq 8%. Definicja populacji docelowej została przyjęta zgodnie z projektem proponowanego programu lekowego *Leczenie cukrzycowego obrzęku płamki (DME) (ICD-10 H36.0)*.

Biorąc pod uwagę powyższą definicję, liczebność populacji docelowej wyznaczono w kilku krokach uwzględniając kolejne kryteria, jakie pacjenci muszą spełnić, aby zakwalifikować się do proponowanego programu lekowego dla RAN. Na poniższym rysunku przedstawiono ścieżkę, według której oszacowano liczebność populacji docelowej (Rysunek 1).

Rysunek 1.
Metoda oszacowanie populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych i opinii ekspertów



Punktem wyjściowym do wyznaczenia liczebności populacji docelowej jest liczba pacjentów z cukrzycą w Polsce, którą szacuje się na 2 730 000 osób, z czego 2 170 000 to chorzy świadomi swojej choroby [6]. W analizie przyjęto ograniczenie do pacjentów z cukrzycą, którzy są świadomi swojej choroby z uwagi na definicję populacji docelowej, w której wymaga się określenia poziomu HbA1c u pacjenta na odpowiednim poziomie, co implikuje konieczność przebywania pod kontrolą diabetologiczną.

W celu oszacowania parametrów populacyjnych odzwierciedlających zawężenie populacji docelowej wynikające z kryteriów włączenia do programu lekowego dla RAN w kolejnych krokach kalkulacji przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie baz informacji medycznych oraz sieci Internet. Wykorzystano także wyniki ankiety przeprowadzonej wśród lekarzy specjalistów z dziedziny okulistyki dotyczącej charakterystyki pacjentów z DME. Szczegółowy opis wyników przeprowadzonego przeszukania oraz wyniki ankiet przedstawiono w aneksie, rozdz. A.2. W tabeli poniżej zestawiono wartości parametrów uwzględnionych w analizie w kolejnych krokach przeprowadzonych oszacowań.

Tabela 8.
Dane epidemiologiczne służące oszacowaniu liczebności populacji docelowej analizy

Parametr	Wartość z przeszukania	Wartość na podstawie opinii ekspertów ^a	Wartość w analizie
Odsetek dorosłych wśród chorych na cukrzycę świadomych choroby	98,86%	I	98,86%

Parametr	Wartość z przeszukania	Wartość na podstawie opinii ekspertów ^a	Wartość w analizie
Odsetek pacjentów z kontrolowaną glikemią (HbA1c ≤ 8%)	66,92%	█	66,92%
Odsetek pacjentów z DME wśród pacjentów z cukrzycą	7,79%	███	7,79%
Odsetek pacjentów z CSME wśród pacjentów z DME	38,91%	███	███
Odsetek pacjentów z rozlaną postacią CSME	43,01%	█	100% ^b
Odsetek pacjentów z rozlaną postacią CSME z zajęciem dołka	-	███	███
Odsetek pacjentów z najlepszą skorygowaną ostrością wzroku do dali (BCVA) w leczonym oku od 0,3 do 0,8	61,16%	███	61,16%
Odsetek pacjentów, którzy wyrażą zgodę na wykonanie iniekcji dożłokowych	-	█	100% ^b

a) wartość średnia na podstawie wszystkich ankiet
 b) założenie konserwatywne

Wartości parametrów odnalezione w ramach przeprowadzonego przeszukania oraz wartości wskazywane przez ekspertów klinicznych są spójne.

Odsetek dorosłych pacjentów z cukrzycą (ok. 99%) oszacowano na podstawie wojewódzkich raportów o stanie zdrowia ludności. Wartość tę wykorzystano do oszacowania liczby dorosłych pacjentów z cukrzycą w Polsce świadomych swojej choroby.

W przypadku odsetka pacjentów z DME spośród osób z cukrzycą z odnalezionego badania uzyskano, że DME występuje u około 4,4% pacjentów z cukrzycą typu 1 i u około 9,52% pacjentów z cukrzycą typu 2 (Bandurska-Stankiewicz 2011 [7]). Biorąc pod uwagę rozkład pacjentów z cukrzycą typu 1 i 2 włączonych do tego badania, oszacowano, że średnia wartość omawianego odsetka ważona liczbą tych pacjentów, wynosi 7,79%. Wartości dotyczące omawianego parametru wskazane przez ekspertów wahają się od 1% do 30%, przy czym większość wskazuje na ok. 10%. Jak podkreślają eksperci, trudno jest jednoznacznie wskazać, ile osób w Polsce ma DME, gdyż nie istnieje osobny kod ICD-10 dla tego wskazania. Ze względu na fakt, iż wartość rozważanego parametru wyznaczona na podstawie danych z badania Bandurska-Stankiewicz 2011 wpisuje się w zakres wskazany przez ekspertów i jednocześnie pochodzi z polskiego badania obserwacyjnego, stanowiącego dowód o wyższej jakości niż opinia ekspercka, został on wykorzystany w niniejszej analizie.

W przypadku odsetka pacjentów z CSME wśród pacjentów z DME w analizie podstawowej wykorzystano średnią wartość z ankiet eksperckich █. Uzyskane w ankietach wartości wahają się █ do █ dlatego w analizie wrażliwości rozważono także maksymalną z uzyskanych wartości █

W przypadku odsetka pacjentów z rozlaną postacią CSME z zajęciem dołka nie odnaleziono publikacji raportujących ten odsetek. Jednym źródłem danych są ankiety eksperckie, jednak wartości uzyskane nie są spójne, wahają się █. W analizie podstawowej wykorzystano średnią z uzyskanych wartości tj. █

W przypadku odsetka pacjentów ze zdefiniowaną w projekcie programu lekowego ostrością wzroku, w obliczeniach wykorzystano wyższą z otrzymanych wartości, co jest podejściem konserwatywnym.

Odsetek pacjentów z rozlaną postacią CSME oszacowano na podstawie wyników kanadyjskiego badania epidemiologicznego Petrella 2012 [18]. Badaniem objęto 8 386 cukrzyków, w tym 1 316 pacjentów z DME. Na podstawie raportowanej liczby pacjentów z rozlaną postacią DME (566 osób) obliczono, że schorzenie to dotyczy 43% pacjentów z DME. Otrzymane wyniki należy traktować z niepewnością. Po pierwsze jest to badanie kanadyjskie i nie wiadomo, czy w Polsce obserwuje się analogiczną charakterystykę pacjentów z DME. Po drugie w badaniu nie określono jasno definicji DME, nie ustalono czy odsetek dotyczy pacjentów z DME czy CSME. W związku z powyższymi ograniczeniami w analizie podstawowej przyjęto konserwatywne założenie, że wszyscy pacjenci z CSME mają postać rozlaną CSME. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu wartości 43%.

Uwzględniając odsetki oszacowane powyżej (Tabela 8), wyznaczono liczebność populacji docelowej. W poniższej tabeli przedstawiono kolejne kroki oszacowania (Tabela 9).

Tabela 9.
Oszacowanie na podstawie danych epidemiologicznych

Parametr	Odsetek	Wartość
Liczba chorych na cukrzycę w Polsce świadomych choroby		2 170 000
Liczba dorosłych chorych na cukrzycę w Polsce świadomych choroby	98,86%	2 145 245
Liczba chorych na cukrzycę z poziomem HbA1c w surowicy ≤ 8%	66,92%	1 435 570
Liczba chorych z DME	7,79%	111 801
Liczba chorych z CSME	██████	██████
Liczba chorych z rozlanym CSME	100,00%	██████
Liczba chorych z rozlanym CSME, z zajęciem dołka	██████	██████
Liczba chorych z najlepszą skorygowaną ostrością wzroku do dali (BCVA) w leczonym oku 0,3-0,8	61,16%	██████
Liczba pacjentów wyrażająca zgodę na wykonanie iniekcji doszkliskowych	100%	██████

Ze względu na to, że uwzględnione w obliczeniach parametry nie zostały zróżnicowane w latach, w analizie założono, że liczebność populacji docelowej w roku 2018 i 2019 jest taka sama.

Zgodnie z powyższymi oszacowaniami do programu lekowego kwalifikować będzie się ok. ██████ pacjentów. W wariacie minimalnym będzie to ok. ██████ osób, natomiast w wariacie maksymalnym ok. ██████ osób. Należy jednak podkreślić, że przeprowadzone oszacowania są niepewne. Głównym ograniczeniem powyższych obliczeń jest brak wiarygodnych danych o odsetku pacjentów z DME wśród

pacjentów z cukrzycą. Nie istnieje żaden polski rejestr pacjentów na podstawie, którego można wyznaczyć taki odsetek, a opinie ekspertów znacznie różnią się w tym zakresie.

Tabela 10
Liczebność populacji docelowej

Wariant	2018	2019
Analiza podstawowa	■	■
Wariant minimalny	■	■
Wariant maksymalny	■	■

2.6. Rozpowszechnienie leku Lucentis® w populacji docelowej

W celu oszacowania rozpowszechnienia preparatu Lucentis® w leczeniu pacjentów z DME przeprowadzono niesystematyczne przeszukiwanie baz informacji medycznych oraz zasobów Internetu w poszukiwaniu odpowiednich danych. Przeprowadzone przeszukiwanie nie pozwoliło na zidentyfikowanie źródeł danych, na podstawie których możliwe byłoby wiarygodne oszacowanie prognozowanego rozpowszechnienia preparatu Lucentis® w leczeniu DME w Polsce.

Wiadomo jednak, że Lucentis® jest obecnie stosowany w ramach programu lekowego *Leczenie neowaskularnej (wysiekowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3)*. Wprawdzie wAMD i DME to dwie różne choroby, ale cel terapeutyczny jest taki sam – uniknięcie ślepoty. Co więcej, stosowane są w tym celu te same leki: anty-VEGF. W związku z powyższym w analizie przyjęto, że rozpowszechnienie RAN w leczeniu wAMD i DME jest podobne.

W celu oszacowania rozpowszechnienia preparatu Lucentis® w DME odniesiono się do sytuacji z początku finansowania leków anty-VEGF w wAMD w ramach programu lekowego, tj. lat 2016–2017. Przyjęto, że tak oszacowane rozpowszechnienie będzie odpowiadać początkowi refundacji RAN w DME w latach 2018–2019.

W celu oszacowania odsetka pacjentów z wAMD, u których stosowane były iniekcje doszkliskowe z wykorzystaniem anty-VEGF, spośród pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego dla wAMD, wykorzystano:

- dane przedstawione w analizie weryfikacyjnej dla preparatu Lucentis® w leczeniu AMD [19] dotyczące liczby chorych z rozpoznaniem zwyrodnienia plamki i bieguna tylnego (ICD-10 H35.3),
- dane NFZ dotyczące sprzedaży RAN i AFL w ramach programu lekowego dla AMD (ikar.pro [20]),
- dane z Uchwały Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności NFZ za IV kwartał 2016 raportujące liczbę pacjentów leczonych anty-VEGF w programie leczenia AMD,
- opinię eksperta z dziedziny okulistyki.

Poniżej w kolejnych podrozdziałach opisano wykorzystane dane, następnie w rozdziale z podsumowaniem przedstawiono kompilację wszystkich danych.

Liczba pacjentów z rozpoznaniem wAMD

Zgodnie z informacjami raportowanymi w analizie weryfikacyjnej dla preparatu Lucentis® w ramach programu lekowego *Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10: H35.3)* [19] chorych z rozpoznaniem H35.3 według danych NFZ w Polsce w latach 2011–2013 było odpowiednio 73 001, 94 443 oraz 113 659, zaś w pierwszej połowie 2014 roku było 81 169 chorych. W celu oszacowania liczby pacjentów z rozpoznaniem wAMD w latach 2018–2020 dokonano ekstrapolacji powyższych danych przy uwzględnieniu regresji liniowej. Uzyskane wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 11).

Tabela 11.
Dane dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem H35.3 w Polsce

Rok	Dane źródłowe					Prognoza				
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Liczba rozpoznań wAMD	73 001	94 443	113 659	81 169 ^a	154 688	175 017	195 346	215 675	236 004	256 333

a) wartość w pierwszym półroczu, nieuwzględniona w szacowaniu w kolejnych latach

Na podstawie danych z lat 2011–2014 można zaobserwować tendencję wzrostową liczby rozpoznań, która odzwierciedlona została we wzroście liczby rozpoznań w latach 2015–2020. Należy jednak zaznaczyć, że nie wiadomo czym wzrost jest spowodowany, przypuszczalnie nie wynika ze zwiększonej chorobowości lecz np. z lepszej diagnostyki tej jednostki chorobowej. Nie wiadomo jak długo tendencja wzrostowa się utrzyma, stąd oszacowana liczba chorych w latach 2015–2020 jest niepewna. W celu weryfikacji otrzymanych wyników przeprowadzono dodatkowe niesystematyczne przeszukanie zasobów sieci Internet mające na celu identyfikację badań epidemiologicznych pozwalających określić liczbę pacjentów z wAMD w Polsce. W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono jedną publikację wskazującą, iż w Polsce jest około 120 000–225 000 chorych z wAMD [5]. Oszacowania z lat 2015–2018 wpisują się w ten zakres, zaś z lat 2019–2020 już poza niego wykraczają i przypuszczalnie są przeszacowane. W związku z powyższym w obliczeniach analizy przyjęto, że liczba pacjentów z rozpoznaniem wAMD w latach 2016–2017 będzie stała i wyniesie 168 750 osób (wartość środkowa na podstawie badania epidemiologicznego).

Tabela 12.
Liczba pacjentów z rozpoznaniem wAMD w Polsce w latach 2016–2017

Parametr	2016	2017
Liczba pacjentów z wAMD	168 750	168 750

Sprzedż RAN i AFL

Liczbę sprzedanych opakowań leków RAN i AFL w ramach programu lekowego *Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10*

H35.3) uzyskano z danych NFZ (dane zaczerpnięto ze strony ikar.pro [20]). Wielkość refundacji w okresie od stycznia do grudnia 2016 roku przedstawiono poniżej (Tabela 13).

Tabela 13.
Liczba zrefundowanych opakowań RAN i AFL

Okres	lis-15	gru-15	sty-16	lut-16	mar-16	kwi-16	maj-16	cze-16	lip-16	sie-16	wrz-16	paź-16	lis-16	gru-16
RAN	2	16	22	46	57	76	27	123	261	108	428	326	322	439
AFL	358	1211	1085	1616	1673	1778	1937	2025	2045	2351	2757	2376	2603	2910

Na podstawie powyższych danych dokonano ekstrapolacji liczby sprzedanych opakowań RAN i AFL na rok 2017 przy uwzględnieniu regresji liniowej. Otrzymane wielkości sprzedaży w latach 2016–2017 przedstawiono poniżej (Tabela 14).

Tabela 14.
Wartość refundacji RAN i AFL w latach 2016–2017

Preparat	Liczba sprzedanych opakowań	
	2016	2017
RAN	2 235	7 821
AFL	25 157	45 320
Razem	27 392	53 142

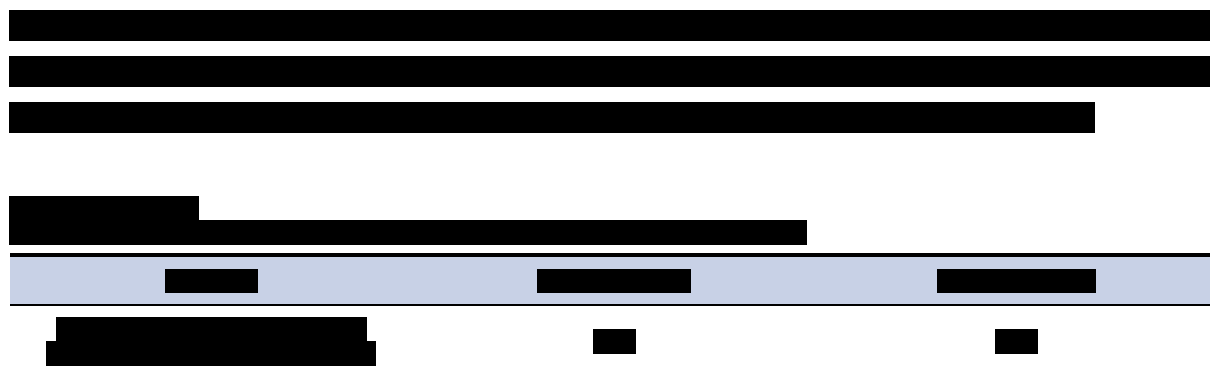
Dane z Uchwały NFZ

Z danych przedstawionych w Uchwale nr 4/2017/III Rady NFZ z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności NFZ za IV kwartał 2016 r. [12] wynika, że w 2016 roku w ramach programu lekowego B.70 leczeniem RAN objętych było 1545 pacjentów, zaś AFL otrzymało 10 440 pacjentów. Dodatkowo z Uchwały nr 23/2016/III z dnia 12 września 2016 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności NFZ za II kwartał 2016 [21] uzyskano, iż w pierwszej połowie 2016 roku odpowiednio 664 i 7 785 pacjentów leczonych było RAN i AFL w ramach programu lekowego dla wAMD. Omawiane wartości zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15.
Liczba pacjentów leczonych RAN i AFL w programie leczenia AMD w 2016 roku

Substancja	I półrocze 2016	2016
RAN	664	1 545
AFL	7 785	10 440
Razem	8 449	11 985

Opinia eksperta



Podsumowanie

Rozpowszechnienie RAN w populacji docelowej analizy oparto na rozpowszechnieniu leków anti-VEGF w ramach programu lekowego dla wAMD oraz opinii eksperta z dziedziny okulistyki.

W celu wyznaczenia rozpowszechnienia leków anti-VEGF w terapii wAMD w ramach programu lekowego wyznaczono liczbę pacjentów leczonych w ramach programu lekowego dla wAMD w latach 2016-2017 oraz liczbę pacjentów kwalifikujących się do takiego leczenia zgodnie z zapisami programu lekowego dla wAMD w tych latach.

Na potrzeby przeprowadzanych kalkulacji dokonano prognozy liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego dla wAMD w 2017 roku. Obliczenia przeprowadzono dwojako:

1. wariant 1: uwzględniając, że wzrost liczby pacjentów leczonych w programie lekowym dla wAMD w kolejnych półroczach 2017 roku będzie równy wzrostowi tej liczby między I i II półroczem 2016 roku (Tabela 15),
2. wariant 2: uwzględniając, że wzrost liczby pacjentów leczonych w programie lekowym dla AMD odpowiada prognozowanemu wzrostowi sprzedaży preparatów anti-VEGF w 2017 roku (Tabela 14).

Poniżej zestawiono oszacowaną liczbę pacjentów leczonych w programie lekowym dla AMD w latach 2016–2017 w opisanych wariantach.

Tabela 17.
Oszacowana liczba pacjentów leczonych w programie lekowym dla AMD w latach 2016–2017

Źródło oszacowań	2016	2017
Wariant 1	11 985	19 057
Wariant 2	11 985	23 251

Uzyskane oszacowania liczby pacjentów z AMD, którzy byliby leczeni anti-VEGF w latach 2016-2017 w obu wariantach, są zbliżone. W dalszych obliczeniach analizy zdecydowano o wykorzystaniu wyższej

z otrzymanych wartości (wariant 2). Podejście takie maksymalizuje prognozowane wydatki płatnika publicznego na wnioskowaną technologię.

Rozpowszechnienie anti-VEGF w ramach programu lekowego dla wAMD oszacowano jako iloraz liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego dla AMD w latach 2016-2017 do liczby pacjentów kwalifikujących się do tego programu lekowego we wskazanych latach. Na podstawie dostępnych danych NFZ określono liczbę pacjentów z wAMD (Tabela 12) w latach 2016-2017, nie zidentyfikowano jednak, ile wynosi liczebność populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia w ramach programu lekowego dla AMD. W związku z tym w celu oszacowania rozpowszechnienia anti-VEGF w ramach programu lekowego dla wAMD zastosowano dwa podejścia:

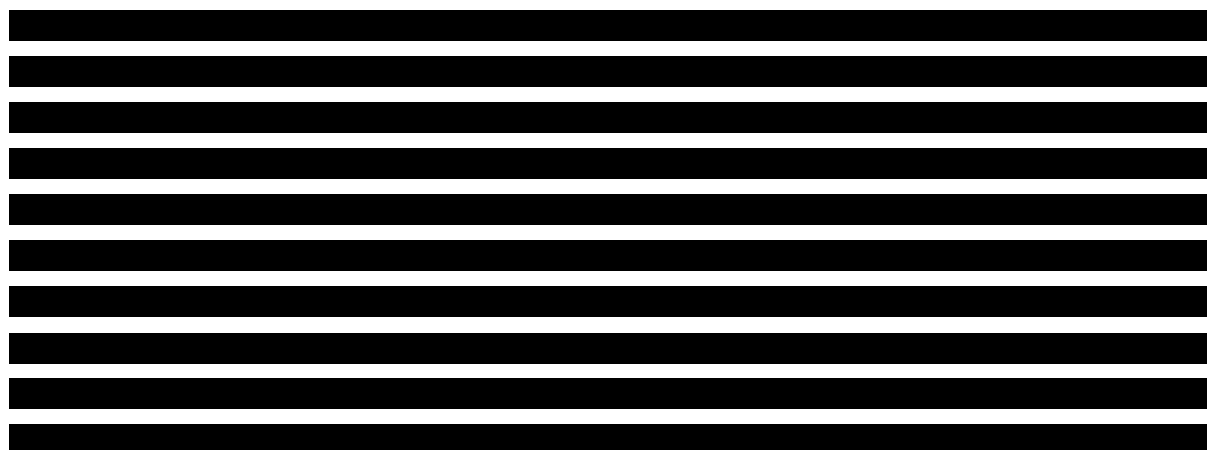
1. wariant 1: przyjęto, że liczebność populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia w ramach programu lekowego dla wAMD odpowiada liczebności populacji pacjentów z wAMD (tj. bez uwzględnienia kryteriów włączenia do tego programu),
2. wariant 2: przyjęto, że liczebność populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia w ramach programu lekowego dla wAMD odpowiada liczebności populacji pacjentów z wAMD przeskalowanej proporcjonalnie do udziału populacji docelowej w populacji pacjentów z DME wyznaczonej w niniejszej analizie (tj. odnosząc liczbę pacjentów leczonych anti-VEGF do liczebności populacji ogólnej wskazanej odpowiednim kodem ICD-10 w zapisach programu lekowego).

Uzyskane wyniki, w zależności od wariantu oszacowania liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia anti-VEGF w ramach programu lekowego dla wAMD, przedstawiono poniżej.

Tabela 18.
Rozpowszechnienie preparatów anti-VEGF w populacji pacjentów z wAMD

Wariant	2016	2017
Wariant 1	7,1%	13,8%
Wariant 2	36,3%	70,5%

Rozbieżności w uzyskanych oszacowaniach rozpowszechnienia anti-VEGF w ramach programu lekowego dla wAMD są znaczne i przez to uzyskane wyniki są niepewne.



W analizie wrażliwości założono, że rozpowszechnienie RAN w leczeniu populacji docelowej w latach 2018–2019 równe będzie oszacowanemu rozpowszechnieniu leków anti-VEGF w wAMD w latach 2016–2017 (warianty B1 i B2).

Nadmienić należy, że w analizie weryfikacyjnej dla Eylea w leczeniu DME Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki, płk. prof. dr. hab. n. med. Marek Rękas wskazał, że aktualnie istnieją duże problemy związane z realizacją programu lekowego leczenia AMD ze względu na brak specjalistów i sal umożliwiających na doszkliskowe podanie preparatów anti-VEGF. Podkreślono tam także, że należy spodziewać się, że problemy organizacyjne związane z realizacją świadczeń pogłębią się w przypadku objęcia refundacją preparatów anti-VEGF we wskazaniu DME. Opinia ta może sugerować, że oszacowanie uwzględnione w analizie podstawowej dla rozpowszechnienia RAN w populacji docelowej może być zbyt wysokie. Niemniej jednak uwzględnienie w analizie wyższego oszacowania analizowanego parametru jest zgodne z podejściem konserwatywnym. W analizie wrażliwości testowano wpływ tego założenia na wyniki analizy.

Uwzględnione w analizie wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19.
Rozpowszechnienie RAN w populacji docelowej

Wariant	2016	2017
Analiza podstawowa	■	■
Analiza wrażliwości (wariant minimalny)	7%	14%
Analiza wrażliwości (wariant maksymalny)	36%	71%

2.7. Udziały pozostałych leków w populacji docelowej

Scenariusz istniejący

Obecnie jedyną opcją leczenia DME, finansowaną przez NFZ, jest zabieg fotokoagulacji laserowej (patrz rozdz. 1.3). Zabieg ten jedynie zatrzymuje postęp choroby – nie ma na celu poprawy widzenia. W scenariuszu istniejącym przyjęto, że pacjenci z populacji docelowej stosują fotokoagulację laserową lub nie stosują żadnego rodzaju leczenia DME.

Liczbę pacjentów, u których stosowany będzie zabieg fotokoagulacji laserowej, wyznaczono na podstawie danych ze statystyk JGP dotyczących liczby wykonanych zabiegów tego typu w ramach hospitalizacji (kod ICD 9: 14.24 *Fotokoagulacja (laser) zmiany naczyńówki/siatkówki*) (Tabela 20) oraz średniej liczby zabiegów tego typu wykonanych u jednego pacjenta w ciągu roku (patrz rozdz. 2.8). Fotokoagulacja laserowa może zostać także wykonana w ambulatorium, nie odnaleziono jednak danych pozwalających na określenie liczby zabiegów tego typu wykonanych ambulatoryjnie.

Tabela 20.
Dane NFZ dotyczące wartości i liczby wykonanych fotokoagulacji laserowych

Parametr	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Średnia wartość hospitalizacji (zł)	787,9	795,56	803,62	687,98	685,82	691,47
Liczba hospitalizacji - 14.24 Fotokoagulacja (laser) zmiany naczyńki/ siatkówki	8647	4145	3557	2274	1916	1288
Spadek liczby wykonanych zabiegów w stosunku do roku poprzedniego ^a	-	52%	14%	36%	16%	33%

a) obliczenia własne

Dane NFZ o liczbie wykonanych fotokoagulacji laserowych w latach 2010–2015 wskazują, iż z każdym kolejnym rokiem liczba przeprowadzanych zabiegów fotokoagulacji spada. W celu wyznaczenia liczby fotokoagulacji wykonanych w ramach hospitalizacji w latach 2018–2019 przyjęto, że liczba ta będzie z każdym rokiem mniejsza o 33% niż w poprzednim roku zgodnie z poziomem spadku z roku 2015 (najświeższe dostępne dane). Przy tak przyjętym rocznym spadku liczby wykonanych zabiegów fotokoagulacji otrzymano, że w roku 2018 wykonanych zostanie około 391 zabiegów, zaś w roku 2019 około 263 zabiegów w ramach hospitalizacji. W analizie przyjęto założenie, że taka sama liczba fotokoagulacji laserowych przeprowadzana zostanie ambulatoryjnie. Stąd prognozowana łączna liczba zabiegów fotokoagulacji laserowej wykonanych w 2018 roku to 783 i 526 zabiegów w roku 2019. Uwzględniając średnią liczbę zabiegów u pacjenta z populacji docelowej w ciągu roku oszacowaną na podstawie liczby zabiegów w pierwszych dwóch latach w analizie ekonomicznej [13] (1,3 zabiegów / pacjenta / rok), oszacowano następnie liczbę pacjentów, u których przeprowadzony zostanie zabieg fotokoagulacji laserowej. Otrzymane wartości przedstawiono w tabeli (Tabela 21).

Tabela 21.
Liczba pacjentów stosujących fotokoagulację laserową w scenariuszu aktualnym

Parametr	2018	2019
Liczba wykonanych zabiegów FK	783	526
Średnia liczba zabiegów na pacjenta / na rok	1,3	
Liczba pacjentów, u których stosowany będzie zabieg FK	602	405

Należy zaznaczyć, że wyznaczona powyżej liczba pacjentów może być zawyżona ze względu na fakt, iż dostępne dane NFZ nie pozwalają na stwierdzenie, jaki odsetek zabiegów fotokoagulacji wykonuje się u pacjentów z DME i w analizie przyjęto, że całość dotyczy pacjentów z tej populacji. Z drugiej strony nie wiadomo, czy przyjęcie założenia o tym, że tyle samo zabiegów jest wykonywanych ambulatoryjnie zawyża, czy zaniża liczbę pacjentów, u których przeprowadza się fotokoagulację. Dlatego w analizie wrażliwości rozważono scenariusz, w którym wszyscy pacjenci są leczeni w ramach hospitalizacji (założono, że nie ma zabiegów przeprowadzonych ambulatoryjnie). Wówczas oszacowana liczba pacjentów poddanych fotokoagulacji laserowej w 2018 roku wynosi 301 pacjentów, zaś w roku 2019 – 202 pacjentów. Wykorzystane wartości zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 22).

Tabela 22.
Liczba pacjentów stosujących fotokoagulację laserową w scenariuszu istniejącym - warianty analizy

Wariant analizy	2018	2019
Analiza podstawowa	602	405
Analiza wrażliwości	301	202

Scenariusz prognozowany

W analizie założono, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ranibizumabu ze środków publicznych w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych DME, pacjenci podejmujący leczenie to w pierwszej kolejności tacy, którzy w scenariuszu istniejącym stosowaliby fotokoagulację laserową. Powyższe założenie wynika z faktu, iż najpewniej pacjenci, którzy już zdecydowali się na podjęcie jakiegось leczenia, w sytuacji dostępu do terapii o wiele bardziej skutecznej rozpoczną leczenie RAN. W drugiej kolejności terapię RAN rozpoczną pacjenci, którzy przy obecnym stanie finansowania RAN nie leczą się w związku z DME.

2.8. Dawkowanie

Średnią roczną liczbę iniekcji RAN oraz liczbę zabiegów laserowych przyjęto zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej [13]. Wykorzystane wartości przedstawiono w tabeli (Tabela 23). Dodatkowo, w celu zbadania wpływu przyjętego dawkowania RAN na wyniki analizy, w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy założeniu większego dawkowania RAN. Alternatywną liczbę iniekcji w pierwszym i drugim roku terapii RAN obliczono przy wykorzystaniu odchyłeń standardowych od średniej liczby iniekcji raportowanych w badaniu RESTORE. Na podstawie odchyłeń standardowych oraz liczebności badanej próby wyznaczono błąd statystyczny ($SE = \frac{SD}{\sqrt{N}}$), a następnie wyznaczono 95% przedział ufności dla średniej liczby iniekcji. W analizie wrażliwości uwzględniono tylko większe dawkowanie, tj. górną granicę przedziału ufności, nie rozważono natomiast mniejszego dawkowania, gdyż w takim przypadku wydatki płatnika na RAN byłyby mniejsze. Otrzymane wartości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23.
Średnia roczna liczba iniekcji / zabiegów laserowych przyjętych w analizie

Interwencja	1. rok leczenia	2. rok leczenia
RAN	7	3,9
RAN (analiza wrażliwości)	■	■
FK	2,1	0,5

Należy zauważyć, iż liczbę pacjentów, u których wykona się zabieg fotokoagulacji, oszacowano w ramach niniejszej analizy na podstawie liczby hospitalizacji, dzieląc ją przez liczbę zabiegów na pacjenta

w roku. Natomiast koszt roczny fotokoagulacji to liczba pacjentów pomnożona przez liczbę zabiegów przypadających na pacjenta oraz koszt jednego zabiegu. Zatem zmiana średniej liczby zabiegów fotokoagulacji na pacjenta w ciągu roku nie ma wpływu na wyniki niniejszej analizy, gdyż pociągnęłaby za sobą zmianę oszacowanej liczby pacjentów leczonych z zastosowaniem fotokoagulacji (rozdz. 2.7) i w konsekwencji nie spowodowałaby zmiany wydatków ponoszonych przez płatnika na fotokoagulację u pacjentów z DME oszacowane w analizie. W związku z tym parametr ten nie został uwzględniony w ramach analizy wrażliwości.

2.9. Koszty

W analizie uwzględniono następujące koszty:

- 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.

2.9.1. Koszt interwencji

Koszt ranibizumabu

Koszt RAN określono na podstawie aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia [22]. Urzędowa cena zbytu leku wynosi 3 562,81 zł za opakowanie zawierające jedną fiolkę 10 mg/ml roztworu do wstrzykiwań.

Obecnie RAN finansowany jest w ramach grupy limitowej 1134.0, *Ranibizumab*. W analizie założono, że objęcie refundacją RAN w ramach proponowanego programu lekowego spowoduje jedynie rozszerzenie na zdefiniowaną zapisami programu lekowego populację docelową zakresu wskazań przypisanych do tej grupy.

Tabela poniżej (Tabela 24) przedstawia urzędową cenę zbytu netto i cenę hurtową brutto produktu leczniczego Lucentis® za opakowanie jednostkowe uwzględnione w analizie.

Tabela 24.
Cena RAN

Nazwa leku	Opakowanie	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto
Lucentis®	roztwór do wstrzykiwań; 10 mg/ml; 1 fiolka	3 562,81 zł	3 740,95 zł

RAN refundowany jest w ramach programu lekowego *Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia płamki 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 NFZ pani Małgorzaty Paszkiewicz z dnia 1 września 2015 r. [14] pojawiła 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 DME (zgodnie z projektem programu lekowego dla DME), wydaje się zasadne przyjęcie założenia, że analogiczna praktyka będzie stosowana w leczeniu DME. W związku z powyższym do wyznaczenia kosztu pojedynczej iniekcji RAN w analizie przyjęto połowę ceny hurtowej brutto.

Poniżej przedstawiono zestawienie danych kosztowych dla RAN uwzględnionych w analizie (Tabela 26).

Tabela 26.
Cena RAN uwzględniona w analizie

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

Koszt fotokoagulacji laserowej

Zabieg fotokoagulacji laserowej może być przeprowadzony ambulatoryjnie lub w ramach hospitalizacji. Koszty przeprowadzenia zabiegu fotokoagulacji laserowej w analizie 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 [26] (Tabela 27),
- 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 [11] (Tabela 28).

Tabela 27.
Koszt fotokoagulacji laserowej – opieka ambulatoryjna

Kod produktu	Procedura	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia
5.31.00.0000048	Fotokoagulacja (laser) zmiany naczyniówki/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 28.
Koszt fotokoagulacji laserowej – hospitalizacja

Kod produktu	Kod JGP	Nazwa JGP	Typ hospitalizacji	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia
			Hospitalizacja	16		832,00 zł
5.51.01.0002084	B84	Małe zabiegi witreoretinalne	Hospitalizacja planowana	15	52 zł	780,00 zł
			Leczenie jednego dnia	13		676,00 zł
			Średnia			762,67 zł

Z danych opublikowanych w ramach statystyk JGP [3] wynika, że w 2015 roku przeprowadzono w Polsce 1288 zabiegów fotokoagulacji laserowej w trybie hospitalizacji, brak jest natomiast danych dotyczących liczby zabiegów fotokoagulacji wykonanych w ambulatorium. W związku z tym w analizie założono, że 50% zabiegów fotokoagulacji laserowej przeprowadzanych jest w warunkach ambulatoryjnych, zaś pozostałe w ramach hospitalizacji. Koszt fotokoagulacji w ramach hospitalizacji obliczono jako średnią wycenę świadczeń obejmujących jego wykonanie: hospitalizacja, hospitalizacja planowana i „leczenie jednego dnia” (Tabela 29).

Tabela 29.
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 fotokoagulacji jedynie w trybie ambulatoryjnym ze względu na dane JGP o wykonaniu FK w ramach hospitalizacji. W poniższej tabeli zestawiono koszty uwzględnione w analizie podstawowej oraz w analizie wrażliwości (Tabela 30).

Tabela 30.
Jednorazowe koszty fotokoagulacji laserowej uwzględnione w analizie

Scenariusz analizy	Koszt
Analiza podstawowa	537,43 zł
Analiza wrażliwości	762,67 zł

2.9.2. Pozostałe koszty

Pozostałe koszty uwzględnione w analizie BIA zostały oszacowane w analizie ekonomicznej [13].

Szczegółowy opis danych przedstawiono w dokumencie źródłowym. Poniżej przedstawiono podsumowanie wartości uwzględnionych w analizie.

Tabela 31.
Pozostałe koszty uwzględnione w analizie

Parametr	Koszt NFZ	
	RAN	Fotokoagulacja laserowa
Koszty podania leków	486,00 zł	-
Koszt kwalifikacji do leczenia	355,35 zł	355,35 zł / 476,96 zł ^a
Koszty monitorowania leczenia (roczny)	2 107,42 zł	1 578,29 zł / 2 107,42 zł ^a
Koszt braku leczenia (roczny)		572,35 zł ^b

a) wariant E analizy wrażliwości, b) koszt braku leczenia naliczany jest pacjentom nieleczonym, a także pacjentom, którzy zgodnie z przebiegiem leczenia zaczerpniętym z analizy ekonomicznej (patrz rozdz. 2.10), zakończą terapię RAN.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

■				
■				
■				
■				
■				
■				
■				
■				
■				
■				
■				
■				
■				
■				
■				
■				
■				
■				
■				
■				
■				
■				
■				
■				
■				
■				
■				
■				
■				

■
■

2.11. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie BIA mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym, przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów:

- wariant A: liczebność populacji docelowej,
- wariant B: rozpowszechnienie RAN w populacji docelowej,
- wariant C: dawkowanie,
- wariant D: sposób realizacji zabiegu fotokoagulacji laserowej.
- wariant E: koszt kwalifikacji i monitorowania w przypadku fotokoagulacji laserowej,
- wariant F: wartości mające wpływ na rozkład kohorty pacjentów, przy których uzyskano minimalną różnicę w kosztach w analizie ekonomicznej między RAN i fotokoagulacją laserową.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości, we wszystkich wariantach analizy, obliczano prognozowane wydatki płatnika w sytuacji, gdy jeden parametr podlegał zmianie, przyjmując wartość uwzględnioną w analizie wrażliwości, natomiast pozostałe zmienne przyjmowały wartości uwzględnione w analizie

podstawowej. W ten sposób oszacowano, jaki wpływ na zmianę wydatków płatnika może mieć niepewność w oszacowaniu poszczególnych zmiennych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie (Aneks A.1). Ponadto, w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów.

3. WYNIKI ANALIZY

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki uzyskane w wariancie podstawowym analizy dla populacji dorosłych pacjentów z rozlanym, klinicznie znamionym obrzękiem plamki z zajęciem dołka w przebiegu cukrzycy z BCVA w leczonym oku 0,3–0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) z HbA1c ≤ 8%. W scenariuszu istniejącym założono, że ranibizumab (preparat Lucentis®) nie jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu DME. Pacjenci są leczeni z zastosowaniem fotokoagulacji laserowej lub niestosuje się u nich żadnego leczenia DME. W scenariuszu nowym założono, że począwszy od 1 stycznia 2018 roku ranibizumab finansowany będzie ze środków publicznych w ramach programu lekowego *Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME) (ICD-10 H36.0)*.

Ze względu na sposób finansowania uwzględnionych w analizie terapii nie dochodzi do współpłacenia pacjentów za leki. Wobec tego wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów są takie same jak wyniki z perspektywy płatnika publicznego.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Finansowanie terapii ranibizumabem (Lucentis®) wymagać będzie zdefiniowania odrębnego programu lekowego. Takie rozwiązanie legislacyjne nie wydaje się jednak mieć istotnego wpływu na organizację świadczeń zdrowotnych na poziomie świadczeniodawców.

Ranibizumab podawany jest pacjentom w formie roztworu do wstrzykiwań do ciała szklistego. Obecnie produkt leczniczy Lucentis® stosowany jest w leczeniu neowaskularnej (wsiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD). Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie zmieniają się w przypadku rozszerzenia kryteriów refundacyjnych RAN na cukrzycowy obrzęk plamki.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez Krajowego Konsultanta w dziedzinie okulistyki [10] aktualnie istnieją duże problemy związane z realizacją programu lekowego leczenia AMD ze względu na brak specjalistów i sal umożliwiających doszkliskowe podanie preparatów anti-VEGF. Należy także spodziewać się, że problemy organizacyjne związane z realizacją świadczeń pogłębią się w przypadku objęcia refundacją RAN we wskazaniu DME. Niemniej jednak, podjęcie decyzji o finansowaniu RAN w ramach programu lekowego ze środków publicznych nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzono oddzielnej analizy w tym zakresie.

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ranibizumabu (Lucentis®) zwiększyłoby spektrum terapeutyczne dla pacjentów z DME, u których obecnie nie jest dostępna inna skuteczna terapia (zabieg fotokoagulacji laserowej nie przynosi zadowalających efektów - jedynie hamuje rozwój choroby nie powoduje jednak cofnięcia jej objawów).

Tabela 43.

Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu RAN ze środków publicznych

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	Nie zidentyfikowano.
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie zidentyfikowano.

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finansowanie technologii w ramach programu lekowego pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń zgodnie z kryteriami włączenia do terapii.
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Chorzy z DME nie są obecnie skutecznie leczeni – dostęp do leczenia o udowodnionej skuteczności jest ograniczony (patrz rozdz. 1.3), mimo że takie technologie istnieją.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	Finansowanie RAN (Lucentis®) w ramach proponowanego programu lekowego pozwoli na zaspokojenie dziś nie zaspokojonych potrzeb pacjentów z populacji docelowej niniejszej analizy.
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zapewnienie dostępu do skutecznej terapii w ramach koszyka świadczeń gwarantowanych.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Wprowadzenie tej metody terapeutycznej zwiększy satysfakcję pacjentów z otrzymanej opieki medycznej i poprawi ich stan zdrowia (dziś wielu nie jest w ogóle skutecznie leczonych).
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie i prawdopodobnie jedynie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.

5. PODSUMOWANIE

[Redacted text block containing the summary content]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

6. WNIOSKI

[Redacted content]

7. DYSKUSJA

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ranibizumabu (Lucentis®) w leczeniu dorosłych pacjentów z rozlanym, klinicznie znamionym obrzękiem plamki (DME) z zajęciem dołka w przebiegu cukrzycy z ostrością wzroku do dali w najlepszej korekcji (BCVA) w leczonym oku 0,3–0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) z HbA1c \leq 8%.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych skompilowanych z opiniami ekspertów.

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Okulistycznego u pacjentów z DME możliwe jest zastosowanie czterech metod leczenia: terapii anti-VEGF, fotokoagulacji plamki, kortykosteroidów oraz terapii złożonych. Obecnie w Polsce w leczeniu DME refundowane są: fotokoagulacja laserowa (w ramach lecznictwa szpitalnego w JGP B02) oraz terapia z wykorzystaniem preparatów anti-VEGF (w ramach lecznictwa szpitalnego w JGP B84). Należy jednak zauważyć, że fotokoagulacja laserowa nie stanowi skutecznej terapii. U 80% leczonych dochodzi do zatrzymania procesu chorobowego, ale tylko w około 5–10% przypadków uzyskuje się poprawę początkowej ostrości wzroku, czego nie można uznać za osiągnięcie zadowalającego celu terapeutycznego, szczególnie w przypadku osób młodych, wciąż aktywnych zawodowo. Z kolei liczba zabiegów iniekcji doszklistkowych z wykorzystaniem preparatów anti-VEGF, które wykonywane są w ramach grupy JGP B84, jest bardzo niska (328 zabiegów w 2015 roku) i z pewnością nie zaspokaja potrzeb wszystkich pacjentów z populacji docelowej (oszacowana liczebność populacji docelowej sięga [REDACTED] pacjentów). Co więcej, ze względu na brak w polskiej klasyfikacji kodu ICD-10 dedykowanego dla DME nie wiadomo, w jakim stopniu iniekcje wykonywane w ramach powyższego świadczenia dotyczą pacjentów z DME. Podjęcie decyzji o refundacji ranibizumabu (Lucentis®) umożliwi dostęp do terapii, która prowadzi do zmniejszenia obrzęku plamki oraz poprawy wzroku. W przypadku zastosowania leczenia preparatami anti-VEGF powrót do pełnej ostrości wzroku następuje często już po pierwszych iniekcjach, szczególnie u osób z wyrównaną metabolicznie cukrzycą.

Jak wynika z oszacowań przeprowadzonych w niniejszej analizie, zdecydowana większość pacjentów z populacji docelowej w obliczu ograniczonego dostępu do skutecznej terapii nie podejmuje żadnego leczenia lub jest zmuszona do korzystania z prywatnej opieki lekarskiej. Taki stan rzeczy prowadzi do stopniowego pogarszania się wzroku wśród pacjentów z populacji docelowej, co najpewniej może mieć konsekwencje w wydatkach publicznych, w szczególności przy uwzględnieniu perspektywy społecznej.

Leczenie laserowe różni się od terapii z wykorzystaniem iniekcji doszklistkowych zarówno pod względem formuły przeprowadzenia, jak i skuteczności. Przymuszczalnie zdecydowanie więcej pacjentów z DME zdecyduje się na zastosowanie iniekcji doszklistkowych niż aktualnie decyduje się na terapię laserem. Brak jest jednak danych pozwalających na precyzyjne określenie liczby pacjentów z

populacji docelowej, którzy rzeczywiście podejmą takie leczenie. W celu oszacowania rozpowszechnienia preparatu Lucentis® w leczeniu DME przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie baz informacji medycznych oraz zasobów Internetu. Przeprowadzone przeszukanie nie pozwoliło na zidentyfikowanie żadnych źródeł danych, na podstawie których możliwe byłoby wiarygodne oszacowanie prognozowanego rozpowszechnienia preparatu Lucentis® w leczeniu DME w Polsce. W związku z powyższym zdecydowano się uwzględnić w analizie opinię eksperta z dziedziny okulistyki i dane o rozpowszechnieniu preparatów anti-VEGF wśród pacjentów z wAMD. Wprawdzie wAMD i DME to odmienne jednostki chorobowe, jednak w obu przypadkach cel terapeutyczny jest taki sam – uniknięcie ślepoty. Z uwagi na znaczne rozbieżności w uzyskanym oszacowaniu rozpowszechnienia RAN w zdefiniowanej populacji docelowej przeprowadzono szeroką analizę wrażliwości w tym zakresie.

Należy nadmienić, że zgodnie z opinią Krajowego Konsultanta w dziedzinie okulistyki aktualnie istnieją duże problemy związane z realizacją programu lekowego leczenia AMD ze względu na brak specjalistów i sal umożliwiających na doszkliskowe podanie preparatów anti-VEGF. Należy także spodziewać się, że problemy organizacyjne związane z realizacją świadczeń pogłębią się w przypadku objęcia refundacją preparatów anti-VEGF we wskazaniu DME. [10] Opinia ta może sugerować, że uwzględnione w analizie rozpowszechnienie RAN w populacji docelowej może być zbyt wysokie. Niemniej jednak uwzględnienie w analizie wyższego oszacowania analizowanego parametru jest zgodne z podejściem konserwatywnym.

8. OGRANICZENIA

- Wyznaczona liczebność populacji docelowej ma charakter przybliżony i może różnić się od rzeczywistej liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia preparatem Lucentis®.
- Rozpowszechnienie RAN w populacji docelowej wyznaczono na podstawie opinii eksperta i danych o rozpowszechnieniu leków anty-VEGF w ramach programu lekowego dla wAMD. Wyniki przeprowadzonych oszacowań i wartości wskazane w ankiecie przez eksperta znacząco się różniły i w związku z tym są niepewne. Także w świetle opinii Krajowego Konsultanta w dziedzinie okulistyki rzeczywiste rozpowszechnienie RAN w zdefiniowanej populacji chorych jest trudne do oceny.
- Dane o przebiegu leczenia pacjentów i analizę kosztów zaczerpnięto z analizy ekonomicznej. W związku z tym ograniczenia analizy ekonomicznej w sposób bezpośredni przekładają się na ograniczenia niniejszej analizy.
- W analizie założono, że w scenariuszu istniejącym u części pacjentów wykonany zostanie zabieg fotokoagulacji laserowej. Zabieg taki aktualnie wykonywany jest w trybie hospitalizacji lub w warunkach ambulatoryjnych. Dostępne są wyłącznie dane dotyczące liczby wykonanych zabiegów w ramach hospitalizacji, nie wiadomo ilu pacjentów poddano zabiegowi fotokoagulacji w warunkach ambulatoryjnych. Stąd oszacowana w analizie liczba pacjentów leczona z zastosowaniem FK może różnić się od rzeczywistej liczby pacjentów z DME poddanych tej metodzie terapeutycznej.
- Zabieg fotokoagulacji laserowej aktualnie wykonywany jest w ramach hospitalizacji bądź ambulatoryjnie. Koszt w zależności od sposobu realizacji jest różny. Ze względu na brak danych umożliwiających określenie, jaki odsetek zabiegów FK wykonywanych jest w szpitalu a jaki w ambulatorium w analizie przyjęto średni koszt przy założeniu, że połowa zabiegów odbywa się w szpitalu i połowa w ambulatorium. Należy zaznaczyć, że powyższe założenie i ostateczna wycena zabiegu FK nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy.

9. BIBLIOGRAFIA

1. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Ranibizumab (Lucentis®) w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki. HTA Consulting 2017.
2. Zasady postępowania w cukrzycowym obrzęku plamki. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego. <http://pto.com.pl/wytyczne?page=2> (3.3.2017)b).
3. Statystyka JGP. <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/> (3.3.2017)c).
4. Lucentis. Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000715/human_med_000890.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (3.3.2017)d).
5. Stankiewicz A, Figurska M. *Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem: przewodnik diagnostyki i terapii*. Poznań 2010e.
6. mojacukrzyca.org. <http://www.mojacukrzyca.org/?a=text&id=3874&des=znamy-dokladna-ilosc-diabetykow-w-polsce-pierwsze-wiarygodne-opracowanie> (3.3.2017)f).
7. Bandurska-Stankiewicz E, Pieczyński J, Matuszewski W, i in. 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):
8. Wytyczne leczenia obrzęku plamki wtórnego do niedrożności naczyń żylnych siatkówki. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego. Polskie Towarzystwo Okulistyczne <http://pto.com.pl/wytyczne?page=2> (3.3.2017)h).
9. Leczenie neowaskularyzacji naczyńkowej w patologicznej krótkowzroczności. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego. Polskie Towarzystwo Okulistyczne <http://pto.com.pl/wytyczne?page=2> (3.3.2017)i).
10. Analiza weryfikacyjna do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Eylea (afilibercept) w ramach programu lekowego: „Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME) (ICD-10 H36.0)”. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/224/AWA/224_AWA_OT-4351-41_Eylea%20_DME.pdf.
11. 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. <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-12017dsoz,6554.html> (3.3.2017)k).
12. Uchwała Nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-42015ii,6343.html>.
13. ██████████ Analiza ekonomiczna. Ranibizumab (Lucentis®) w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki. HTA Consulting 2017.
14. 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. <http://okulistyka.gda.pl/wazne-informacje/> (3.3.2017)n).
15. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625> (3.3.2017)o).
16. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). AOTMiT 2016 <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/> (3.3.2017)p).
17. 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). <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-272012dgl,4911.html> (3.3.2017)q).
18. Petrella RJ, Blouin J, Davies B, i in. Prevalence, Demographics, and Treatment Characteristics of Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema in a Representative Canadian Cohort. *Journal of Ophthalmology*. 2012;r; 2012:159167.
19. Wniosek o objęcie refundacją leku Lucentis (ranibizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10: H35.3)”. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4351-21/2014. AOTMiT 2014 <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2014/845-materialy-2014/3178-184-2014-zlc> (3.3.2017)s).
20. IKAR pro. <http://www.ikarpro.pl/pl> (7.7.2016)t).

21. Uchwała Nr 32/2016/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 września 2016 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2016 r. <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-232016iii,6399.html>.
22. 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). [http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/\(3.3.2017\)v](http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/(3.3.2017)v)).
23. 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. [http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-622016dsoz,6502.html\(3.3.2017\)w](http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-622016dsoz,6502.html(3.3.2017)w)).
24. Sieradzki J, Koblik T, Nazar M. Próba oceny postępów w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2 na podstawie badań przesiewowych HbA1c wykonanych w latach 2002 i 2005. *VIA MEDICA* 2008. 9(3-4):132–139.
25. Bała MM, Płaczkiewicz-Jankowska E, Leśniak W, i in. Management and treatment goals in Polish patients with type 2 diabetes of more than ten years' duration - results of ARETAEUS2-Grupa Study. *Endokrynologia Polska*. 2014;y; 65(3):158–168.
26. Kudaj-Kurowska A, Turek I, Józefowska M, i in. Wyrównanie cukrzycy u chorych na cukrzycę typu 2 w świetle wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *VIA MEDICA* 2014. 3(3):92–99.
27. Minassian DC, Owens DR, Reidy A. Prevalence of diabetic macular oedema and related health and social care resource use in England. *The British Journal of Ophthalmology*. 2012;aa; 96(3):345–349.
28. Wong TY, Klein R, Islam FMA, i in. Diabetic retinopathy in a multi-ethnic cohort in the United States. *American Journal of Ophthalmology*. 2006;ab; 141(3):446–455.
29. López IM, Díez A, Velilla S, i in. Prevalence of diabetic retinopathy and eye care in a rural area of Spain. *Ophthalmic Epidemiology*. 2002;ac; 9(3):205–214.
30. Broadbent DM, Scott JA, Vora JP, i in. Prevalence of diabetic eye disease in an inner city population: the Liverpool Diabetic Eye Study. *Eye (London, England)*. 1999;ad; 13 (Pt 2):160–165.
31. Klein R, Moss SE, Klein BE, i in. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XI. The incidence of macular edema. *Ophthalmology*. 1989;ae; 96(10):1501–1510.
32. Relationship between Optical Coherence Tomography–Measured Central Retinal Thickness and Visual Acuity in Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2007;af; 114(3):525–536.
33. Stankiewicz A. [Ocular complications of the diabetes--diagnostic and therapeutic implications]. *Klinika Oczna*. 2012;ag; 114(3):216–219.

10. SPIS ELEMENTÓW

10.1. Spis tabel

Tabela 1.	Czynniki związane ze zwiększonym ryzykiem występowania retinopatii i/lub DME	11
Tabela 2.	Liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia może zostać zastosowana	14
Tabela 3.	Liczebność populacji pacjentów z AMD, u których RAN jest obecnie stosowany	15
Tabela 4.	Liczebność populacji docelowej w 2017 roku	15
Tabela 5.	Dane NFZ dotyczące wartości i liczby wykonanych fotokoagulacji laserowych	16
Tabela 6.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2017 roku	16
Tabela 7.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie	21
Tabela 8.	Dane epidemiologiczne służące oszacowaniu liczebności populacji docelowej analizy	24
Tabela 9.	Oszacowanie na podstawie danych epidemiologicznych	26
Tabela 10.	Liczebność populacji docelowej	27
Tabela 11.	Dane dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem H35.3 w Polsce	28
Tabela 12.	Liczba pacjentów z rozpoznaniem wAMD w Polsce w latach 2016–2017	28
Tabela 13.	Liczba zrefundowanych opakowań RAN i AFL	29
Tabela 14.	Wartość refundacji RAN i AFL w latach 2016–2017	29
Tabela 15.	Liczba pacjentów leczonych RAN i AFL w programie leczenia AMD w 2016 roku	29
	30
Tabela 17.	Oszacowana liczba pacjentów leczonych w programie lekowym dla AMD w latach 2016–2017	30
Tabela 18.	Rozpowszechnienie preparatów anti-VEGF w populacji pacjentów z wAMD	31
Tabela 19.	Rozpowszechnienie RAN w populacji docelowej	32
Tabela 20.	Dane NFZ dotyczące wartości i liczby wykonanych fotokoagulacji laserowych	33
Tabela 21.	Liczba pacjentów stosujących fotokoagulację laserową w scenariuszu aktualnym	33
Tabela 22.	Liczba pacjentów stosujących fotokoagulację laserową w scenariuszu istniejącym - warianty analizy	34
Tabela 23.	Średnia roczna liczba iniekcji / zabiegów laserowych przyjętych w analizie	34
Tabela 24.	Cena RAN	35
	36
Tabela 26.	Cena RAN uwzględniona w analizie	37
Tabela 27.	Koszt fotokoagulacji laserowej – opieka ambulatoryjna	37
Tabela 28.	Koszt fotokoagulacji laserowej – hospitalizacja	37
Tabela 29.	Koszt fotokoagulacji laserowej uwzględniony w analizie	38
Tabela 30.	Jednorazowe koszty fotokoagulacji laserowej uwzględnione w analizie	38
Tabela 31.	Pozostałe koszty uwzględnione w analizie	38
	39
	40
	43
	44
	44
	45
	45
	46
	46
	47

11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA

Tabela 44.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymaganie	Rozdział Strona/Tabela
§ 2.	
<i>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.</i>	Dane w zakresie cen leków oraz sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> • Oszacowanie rocznej liczebności populacji: 	
a. Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	Rozdz. 1.3, 2.5
b. Docelowej, wskazanej we wniosku,	
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	
• oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz.2.5, 2.6, 3
• oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz. 3
• ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3
• ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3
• oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3
• minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz.A.1
• zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 2
• wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz.2
• dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyn ku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załącznik do analizy

Wymaganie	Rozdział Strona/Tabela
§ 6.2	
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz.2.4, 3
§ 6.3	
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Analiza została przeprowadzona na podstawie oszacowań liczby pacjentów (Rozdz.2.5, 2.6)
§ 6.4	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	[Redacted]
§ 6.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Nie dotyczy
§ 6.6	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy	Nie dotyczy
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
<ul style="list-style-type: none"> • dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczególności umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji; 	Rozdz. 9
<ul style="list-style-type: none"> • wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii. 	

ANEKS A.

A.1. Analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika i pacjentów, jeśli zmianie będą podlegały parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością.

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

Tabela 45.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie
		2018	2019	
Liczebność populacji docelowej	Wariant A0	████	████	Rozdział 2.5
	Wariant A1	████	████	
	Wariant A2	████	████	
Liczba pacjentów leczonych	Wariant B0	████	████	Rozdział 2.6
	Wariant B1	7,1%	13,8%	
	Wariant B2	36,3%	70,5%	
Dawkowanie	Wariant C0	Wartości przyjęte zgodnie z analizą ekonomiczną		Rozdział 2.8
	Wariant C1	Górny przedział ufności dla średniego dawkowania w wariacie podstawowym		
Sposób realizacji fotokoagulacji laserowej (hospitalizacja ; ambulatorium)	Wariant D0	50% ; 50%		Rozdział 2.9.1
	Wariant D1	100% ; 0%		
Koszt kwalifikacji i monitorowania pacjenta w przypadku zabiegu fotokoagulacji laserowej	Wariant E0	355,35 zł (kwalifikacja) 1 578,29 z (monitorowanie)		Rozdział 2.9.2
	Wariant E1	476,96 z (kwalifikacja) 2 107,42 zł (monitorowanie)		
Dane z analizy ekonomicznej	Wariant F0	Scenariusz podstawowy analizy ekonomicznej		Rozdział 2.10
	Wariant F1	Wartości mające wpływ na rozkład kohorty pacjentów, przy których uzyskano minimalną różnicę w kosztach między RAN i fotokoagulacją laserową		

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

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

A.1.3. Podsumowanie

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

A.2. Populacja docelowa

A.2.1. Źródła danych

W oszacowaniu liczebności populacji docelowej posłużono się:

- wynikami niesystematycznego przeszukania baz informacji medycznych i zasobów sieci Internet,
- wynikami ankiet dostarczonych przez Zamawiającego, uzupełnionych przez ekspertów z dziedziny okulistyki, dotyczących charakterystyki populacji pacjentów z DME w Polsce.

A.2.2. Analiza danych

Dorośli chorzy na cukrzycę

Zgodnie z zapisami projektu programu lekowego do leczenia z wykorzystaniem iniekcji doszklistkowych kwalifikować będą się pacjenci w wieku powyżej 18. roku życia. W celu oszacowania odsetka dorosłych wśród wszystkich chorych na cukrzycę wykorzystano raportowane w corocznych sprawozdaniach Wojewódzkich Ośrodków Ochrony Zdrowia liczby pacjentów z cukrzycą będących pod opieką lekarza POZ w wieku 19 lat i więcej oraz w wieku 0–18 lat. Dane ze sprawozdań pochodzą z lat 2001–2015, przy czym ostatnie pełne dane dla wszystkich województw pochodzą z 2011 roku. Zgodnie z raportowanymi danymi w 2011 roku było łącznie 1 291 980 dorosłych z cukrzycą oraz 14 909 dzieci. Oznacza to, że około 99% wszystkich chorych to dorośli. Należy zauważyć, że odsetek ten dotyczy pacjentów świadomych choroby, a więc będących pod opieką lekarza POZ.

Tabela 48.
Odsetek dorosłych wśród wszystkich cukrzyków

Parametr	Wartość
Liczba dzieci z cukrzycą w 2011 roku w Polsce	14 909
Liczba dorosłych z cukrzycą w 2011 roku w Polsce	1 291 980
Odsetek dorosłych wśród wszystkich chorych na cukrzycę	98,9%

Monitorowanie glikemii

Zgodnie z zapisami projektu programu lekowego do leczenia z wykorzystaniem iniekcji doszklistkowych kwalifikować będą się jedynie pacjenci z dobrze kontrolowanym poziomem glikemii zdefiniowanym jako $HbA1c \leq 8\%$. W celu oszacowania odsetka pacjentów z cukrzycą, którzy spełniają omawiane kryterium, przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie baz informacji medycznych i zasobów sieci Internet. Odnaleziono trzy polskie publikacje, na podstawie których oszacowano odsetek pacjentów z dobrze kontrolowaną cukrzycą. Wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 49).

Tabela 49.
Rozkład HbA1c w populacji pacjentów z cukrzycą

Badanie	Liczba pacjentów w badaniu	Odsetek pacjentów z HbA1c $\leq 8\%$
Sieradzki 2008 [24]	3649	65,3%
Bała 2014 [25]	1740	69,3% ^a
Kudaj-Kurowska 2014 [26]	249	74,0%
Średnia ważona	-	66,9%

a) wartość szczytana z wykresu

Odsetek pacjentów z DME wśród pacjentów z cukrzycą

W ramach niesystematycznego przeszukania zasobów sieci Internet odnaleziono abstrakt Bandurska-Stankiewicz 2011 [7], w którym znajdują się dane na temat odsetka pacjentów z DME wśród pacjentów z cukrzycą w województwie warmińsko-mazurskim. Zgodnie z raportowanymi tam wynikami obrzęk plamki występuje u około 4,4% pacjentów z cukrzycą typu 1 i u około 9,52% pacjentów z cukrzycą typu 2. Biorąc pod uwagę liczbę pacjentów biorącą udział w badaniu, oszacowano, że średnia wartość omawianego odsetka ważona liczbą pacjentów z cukrzycą typu 1 i 2 w badaniu, wynosi 7,79%.

Tabela 50.
Odsetek pacjentów z DME wśród pacjentów z cukrzycą w Polsce

Parametr	Liczba badanych pacjentów	Odsetek pacjentów z DME wśród pacjentów z cukrzycą
T1DM	159	4,40%
T2DM	311	9,52%
Średnia ważona	-	7,79%

Odsetek pacjentów z CSME wśród pacjentów z DME

W ramach niesystematycznego przeszukania zasobów sieci Internet odnaleziono pięć badań raportujących odsetek pacjentów z CSME wśród pacjentów z DME. Wyniki odnalezionych badań zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 51.
Zestawienie badań raportujących odsetek pacjentów z CSME wśród pacjentów z DME

Publikacja	Państwo	Rok badania	Liczba pacjentów z DME	Liczba pacjentów z CSME	Odsetek pacjentów z CSME
Minassian 2012 [27]	Anglia	2001	166 325	64 725	38,91%
Wong 2006 [28]	USA	2002-2004	4	3	75,00%
Lopez 2002 [29]	Hiszpania	1993-1997	202	52	25,74%
Broadbent 1999 [30]	UK	1992-1994	29	21	72,41%
Klein 1989 [31]	USA	1980-1982 i 1984-1986	84	45	53,57%

W odnalezionych badaniach omawiany odsetek waha się od 26% do 75%. Przy czym najwyższe wartości uzyskano w badaniu, gdzie było zaledwie 4 pacjentów, stąd wartość ta wydaje się mało wiarygodna. W analizie za najbardziej wiarygodne dane uznano wartości z dużego brytyjskiego badania Minassian 2012, zgodnie z którym odsetek pacjentów z CSME wśród pacjentów z DME wynosi 39%.

Charakterystyka pacjentów z CSME

Zgodnie z zapisami projektu programu lekowego do leczenia z wykorzystaniem iniekcji doszklistkowych kwalifikować będą się pacjenci z rozlaną postacią CSME z zajęciem dołka. W ramach niesystematycznego przeszukania zasobów sieci Internet odnaleziono kanadyjskie badanie Petrella 2012 [18], w którym raportowano charakterystykę pacjentów z cukrzycą. Badaniem objęto 8 386 cukrzyków, w tym 1 316 pacjentów z DME. Na podstawie raportowanej liczby pacjentów z rozlaną postacią DME (566 osób) obliczono, że schorzenie to dotyczy 43% pacjentów z DME. W badaniu nie określono jasno definicji DME, nie jest pewne, czy odsetek dotyczy pacjentów z DME czy CSME. W związku z tym wartość ta nie została uwzględniona w obliczeniach analizy podstawowej.

Tabela 52.
Odsetek pacjentów z rozlaną postacią CSME

Liczebność badanej populacji	Liczba pacjentów z rozlaną postacią CSME	Odsetek
1316	566	43,01%

W ramach niesystematycznego przeszukania zasobów sieci Internet nie odnaleziono żadnego badania, na podstawie którego można oszacować odsetek pacjentów z rozlaną postacią CSME z zajęciem dołka.

Ostrość widzenia

Zgodnie z zapisami projektu programu lekowego do leczenia z wykorzystaniem iniekcji doszklistkowych kwalifikować będą się jedynie pacjenci z najlepiej skorygowaną ostrością wzroku do dali (BCVA) w leczonym oku 0,3–0,8 określonej według tablicy Snellena (lub ETDRS). W celu oszacowania odsetka pacjentów z DME, którzy spełniają omawiane kryterium, przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie baz informacji medycznych i zasobów sieci Internet. Odnaleziono jedną publikację (Browning 2007 [32]), która dotyczy pacjentów z DME oczekujących na zabieg fotokoagulacji laserowej. W publikacji raportowano rozkład liczby pacjentów biorących w badaniu pod względem uzyskanego BCVA. Na potrzeby przeprowadzanych obliczeń założono, że połowa pacjentów z ostrością widzenia 0,2–0,4 ma ostrość 0,3–0,4. Pozwoliło to oszacować na podstawie danych z przytoczonego badania odsetka pacjentów z ostrością widzenia 0,3–0,8.

Dane raportowane w badaniu oraz wykorzystane wartości przedstawiono w poniższych tabelach poniżej (Tabela 53, Tabela 54).

Tabela 53.
Dane z badania Browning 2007 [32]

Zakres widzenia		Liczba pacjentów
Skala Snellena	Ułamek dziesiętny	
>=20/20	>=1,0	67
20/25-20/40	0,8-0,5	131

Zakres widzenia		Liczba pacjentów
Skala Snellena	Ułamek dziesiętny	
20/50-20/100	0,4-0,2	45
< 20/100	< 0,2	8
Razem		251

Tabela 54.
Odsetek pacjentów z ostrością wzroku w przedziale 0,3-0,8 wykorzystany w analizie

Liczebność badanej populacji	Liczba pacjentów z ostrością wzroku w przedziale 0,3-0,8	Odsetek
251	154	61,16%

Pozostałe kryteria kwalifikacji do programu

Zgodnie z zapisami projektu programu lekowego, do leczenia z wykorzystaniem iniekcji doszkliskowych kwalifikować będą się:

- pacjenci z brakiem dominującej błony podsiatkówkowej,
- pacjenci z brakiem aktywnych włókno-naczyniowych trakcji, których obkurczenie się mogłoby wpłynąć na odwarstwienie siatkówki lub miało rokowniczo niekorzystny wpływ na leczenie w programie,
- pacjenci z brakiem odwarstwienia siatkówki w przebiegu retinopatii cukrzycowej,
- pacjenci z brakiem krwotoku do ciała szklistego wymagającego leczenia operacyjnego,
- pacjenci z brakiem neowaskularyzacji tęczówki,
- pacjenci z brakiem jaskry neowaskularnej,
- pacjenci z uregulowanym ciśnieniem wewnątrzgałkowym,
- pacjenci z brakiem zaćmy mającej wpływ na monitorowanie skuteczności leczenia w programie,
- pacjenci z brakiem istotnych i trwałych zaburzeń siatkówki w plamce nierokujących poprawy po leczeniu anti-VEGF,
- pacjenci z rozległym zanikiem fotoreceptorów (w OCT zanik warstw zewnętrznych siatkówki),
- pacjenci z DRIL w obszarze poddołkowym,
- pacjenci z makulopatią niedokrwinną,

Ze względu na brak danych, umożliwiających oszacowanie odsetka pacjentów spełniających powyższe kryteria, w analizie przyjęto konserwatywnie, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej spełniają je. Ponadto założono, że wszyscy pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego wyrażą zgodę na wykonanie iniekcji doszkliskowych.

Ankiety udostępnione przez Zamawiającego

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

