

**Cyklosporyna (Ikervis®)  
w leczeniu ciężkiego zapalenia rogówki  
u pacjentów z zespołem suchego oka**

**Analiza minimalizacji kosztów**

---



Warszawa 2018



**Autorzy raportu:**

[REDACTED]

**Wkład pracy:**

[REDACTED]

**Adres do korespondencji:**

[REDACTED]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel./fax +48 22 468 05 34  
kontakt@healthquest.pl

**Konflikt interesów:**

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez Santen Oy S.A. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

Santen Oy S.A.  
Al. Jerozolimskie 162  
02-342 Warszawa

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

[REDACTED]

Niniejsza wersja analizy jest wersją II, zawierającą zmiany sugerowane:

1. w piśmie Prezesa AOTMiT (datowanym na 30.11.2017 roku; sygnatura OT.4330.2.2017.AKP.4) informującym o niezgodnościach przedłożonych analiz względem wymagań określonych rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku (zwanym dalej pismem dot. minimalnych wymagań);
2. podczas spotkania z analitykami Agencji w siedzibie AOTMiT w dniu 15 grudnia 2017 roku.

Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom AOTMiT do analiz zostały włączone dwa dodatkowe komparatory nier refundowane:

- leki recepturowe - cyklosporyna w kroplach do oczu,
- steroidy w kroplach do oczu.

## SPIS TREŚCI

<b>SPIS TREŚCI</b> .....	<b>5</b>
<b>SKRÓTY I AKRONIMY</b> .....	<b>7</b>
<b>STRESZCZENIE</b> .....	<b>8</b>
<b>1 WSTĘP</b> .....	<b>14</b>
1.1 Cel analizy.....	14
1.2 Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku. Wybór typu analizy ekonomicznej.....	15
1.2.1 Restasis® .....	15
1.2.2 Lek recepturowy - krople do oczu z cyklosporyną.....	16
1.2.3 Krople do oczu z kortykosteroidami.....	17
<b>2 PORÓWNANIE Z PREPARATAMI APTECZNYMI CYKLOSPORYNY W KROPLACH DO OCZU ORAZ RESTASIS® (ANALIZA MINIMALIZACJI KOSZTÓW)</b> .....	<b>18</b>
2.1 Metody.....	18
2.1.1 Strategia analizy.....	18
2.1.2 Perspektywa analizy.....	19
2.1.3 Horyzont czasowy .....	19
2.1.4 Analizowane koszty .....	19
2.1.4.1 Koszt preparatu Ikervis®.....	20
2.1.4.2 Koszt preparatu Restasis® .....	22
2.1.4.3 Koszt leku recepturowego - krople do oczu z cyklosporyną .....	26
2.1.5 Czas terapii cyklosporyną .....	28
2.1.5.1 Badania SANSIKA i Post-SANSIKA.....	28
2.1.5.2 Badanie GfK Bridgehead (źródło danych do analizy wrażliwości).....	30
2.1.6 Dyskontowanie.....	31
2.1.7 Założenia modelu analizy ilorazu kosztu i efektu.....	31
2.1.8 Analiza wrażliwości .....	34
2.1.9 Analiza progowa .....	34
2.1.10 Podsumowanie tabelaryczne założeń analizy .....	35

2.2	Wyniki.....	36
2.2.1	Porównanie z preparatem Restasis®.....	36
2.2.1.1	Analiza podstawowa.....	36
2.2.1.2	Analiza wrażliwości.....	37
2.2.2	Porównanie z lekiem recepturowym – cyklosporyną w kroplach do oczu ...	51
2.2.2.1	Analiza podstawowa.....	51
2.2.2.2	Analiza wrażliwości.....	53
<b>3</b>	<b>PORÓWNANIE ZE STEROIDAMI W KROPLACH DO OCZU (ANALIZA KONSEKWENCJI KOSZTÓW).....</b>	<b>59</b>
3.1	Metody.....	59
3.1.1	Strategia analizy.....	59
3.1.2	Krople do oczu z kortykosteroidami.....	59
3.1.3	Charakterystyka badań kortykosteroidów.....	62
3.2	Wyniki – porównanie z kroplami do oczu z kortykosteroidami.....	71
3.2.1	Konsekwencje zdrowotne.....	71
3.2.2	Koszty.....	79
3.2.3	Podsumowanie.....	79
<b>4</b>	<b>OGRANICZENIA.....</b>	<b>81</b>
<b>5</b>	<b>DYSKUSJA.....</b>	<b>83</b>
<b>6</b>	<b>WNIOSKI.....</b>	<b>88</b>
<b>7</b>	<b>ANEKS.....</b>	<b>90</b>
7.1	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	90
7.2	Przegląd systematyczny wartości użyteczności.....	94
7.3	Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku.....	98
7.4	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami.....	103
	<b>SPIS TABEL.....</b>	<b>105</b>
	<b>SPIS RYCIN.....</b>	<b>109</b>
	<b>PIŚMIENNICTWO.....</b>	<b>110</b>

## SKRÓTY I AKRONIMY

AOTM/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CER	iloraz kosztu i efektu (ang. <i>cost-effectiveness ratio</i> )
CFS	barwienie rogówki fluoresceiną (ang. <i>corneal fluorescein staining</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost minimization analysis</i> )
EQ-5D	kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem EQ-5D
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
MZ	Minister Zdrowia
nd	nie dotyczy
NEI	<i>National Eye Institute</i>
NEI-VFQ-25	kwestionariusz oceny jakości życia ang. <i>National Eye Institute Visual Function Questionnaire</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OSDI	wskaźnik zaburzeń powierzchni oka (ang. <i>ocular surface disease index</i> )
PICO	populacja, interwencja, komparator, wyniki (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> )
QALY	rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality adjusted life year</i> )
RSS	instrument podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
SG	metoda loterii (ang. <i>standard gamble</i> )
TBUT	czas przzerwania filmu łzowego (ang. <i>tear break-up time</i> )
TFOS DEWS II	wytyczne <i>Tear Film and Ocular Surface Society's Dry Eye Workshop II</i>
TTO	metoda handlowania czasem (ang. <i>time trade-off</i> )
VAS	wizualna skala analogowa (ang. <i>visual analogue scale</i> )
ZSO	zespół suchego oka

## STRESZCZENIE

### Cel analizy

Celem analizy jest ocena ekonomiczna zastosowania cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) w leczeniu ciężkiego zapalenia rogówki u dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka. Pierwotną analizę kosztów terapii preparatem Ikervis® przeprowadzono na tle kosztów terapii preparatem Restasis® (cyklosporyna 0,05%). W odpowiedzi na pismo Prezesa AOTMiT informujące o niezgodnościach przedłożonych analiz względem wymagań określonych rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku (pismo datowane na 30.11.2017 roku; sygnatura OT.4330.2.2017.AKP.4) oraz biorąc pod uwagę stanowisko analityków Agencji przedstawione na spotkaniu w siedzibie AOTMiT w dniu 15 grudnia 2017 roku, do analizy włączono dwa nowe komparatory: lek recepturowy - cyklosporyna w kroplach do oczu oraz steroidy w kroplach do oczu.

### Metody

Ze względu na zasadnicze różnice między lekami recepturowymi a lekami wytwarzanymi przemysłowo i zarejestrowanymi do stosowania u ludzi, heterogeniczność składów oraz procesów przygotowywania i pakowania preparatów recepturowych cyklosporyny w kroplach do oczu, brak badań klinicznych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leków recepturowych z preparatem Ikervis® oraz brak refundacji, autorzy analiz HTA stoją na stanowisku, że lek recepturowy - cyklosporyna w kroplach do oczu - nie jest właściwym komparatorem. Niemniej, wychodząc naprzeciw oczekiwaniom AOTMiT, recepturowe krople do oczu z cyklosporyną zostaną uwzględnione w analizie jako komparator.

Krople do oczu zawierające steroidy są również preparatami nier refundowanymi w Polsce. Są stosowane w okulistyce, w tym w zespole suchego oka, jednak miejsce, warunki i zalecenia do ich stosowania wydają się być inne niż w przypadku cyklosporyny w kroplach do oczu. Obie terapie są stosowane w ZSO w odmiennych wskazaniach - steroidy krótkookresowo w przypadku nagłego pogorszenia, a cyklosporyny długookresowo, jako kolejny etap leczenia po nieskuteczności sztucznych łez. Relacje między nimi mają charakter komplementarny, a nie konkurencyjny. Niemniej, wychodząc naprzeciw oczekiwaniom AOTMiT, krople do oczu zawierające kortykosteroidy, również zostaną uwzględnione w analizie jako komparator.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w piśmie dot. minimalnych wymagań lek Restasis® przestał być refundowany w ramach importu docelowego w listopadzie 2016 roku, w związku z dostępnością w obrocie na terytorium Polski preparatu Ikervis®. W analizie uwzględniono porównanie z lekiem Restasis®, jednak należy je traktować jako wariant teoretyczny, który odzwierciedla skłonność płatnika do finansowania tera-



pii cyklosporyną wytwarzaną przemysłowo, co zostało potwierdzone we wcześniejszych decyzjach refundacyjnych płatnika publicznego dot. importu docelowego Restasis®.

Ze względu na brak dowodów pochodzących z badań klinicznych, wskazujących na przewagę w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa preparatu Ikervis® w porównaniu z preparatem Restasis® oraz w porównaniu z recepturowymi kroplami do oczu z cyklosporyną, wykonano analizę minimalizacji kosztów.

Ze względu na dużą heterogeniczność badań, odmienny czas terapii oraz odmiennie warunki stosowania kortykosteroidów i leku Ikervis® w ZSO, brak jest możliwości porównania skuteczności i bezpieczeństwa obu interwencji. W związku z powyższym, zgodnie z wytycznymi AOTMiT i sugestiami analityków AOTMiT udzielonymi w trakcie bezpośredniego spotkania, analizę ekonomiczną ograniczono do analizy konsekwencji kosztów.

#### *Analiza minimalizacji kosztów*

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego tj. Narodowego Funduszu Zdrowia oraz perspektywy wspólnej NFZ oraz świadczeniobiorców.

W ramach analizy minimalizacji kosztów brano pod uwagę wyłącznie koszty związane z nabyciem leków, z uwagi na fakt, że tylko one stanowiły koszty różnicujące. W analizie założono, iż czas terapii lekami Ikervis®, Restasis® oraz recepturowymi kroplami do oczu z cyklosporyną jest taki sam. W związku z powyższym w analizie przyjęto horyzont czasowy zgodny z czasem trwania leczenia (oszacowany na podstawie 3-letniej obserwacji z badań SANSIKA i Post-SANSIKA, równy 14,31 miesiąca).

Przedstawiono dwa warianty oszacowań kosztów preparatu Ikervis® - z uwzględnieniem zaproponowanego przez zleceniodawcę instrumentu podziału ryzyka (RSS) oraz bez RSS. Ze względu na brak rejestracji preparatu Restasis® w Europie, koszt preparatu Restasis® szacowano w oparciu o historyczne dane NFZ dotyczące wartości refundacji preparatu w ramach importu docelowego. Koszt recepturowych kropli do oczu z cyklosporyną oszacowaną na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród okulistów oraz farmaceutów.

Uwzględniając minimalne wymagania dotyczące przeprowadzania analiz ekonomicznych, zawarte w Rozporządzeniu MZ, przedstawiono także założenia analizy ilorazu kosztu i efektu. Efekt kliniczny szacowano w oparciu o wartości użyteczności dla stanów zdrowia: odpowiedź na leczenie oraz brak odpowiedzi na leczenie preparatem Ikervis® z badania SANSIKA oraz w oparciu o dane kliniczne dotyczące odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie z badania SANSIKA.

Przeprowadzono jednoczynnikową analizę wrażliwości wyników uzyskanych w analizie podstawowej.

#### *Analiza konsekwencji kosztów*

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej NFZ i świadczeniobiorców.

W analizie konsekwencji kosztów konsekwencje zdrowotne leczenia ZSO preparatem Ikervis® oraz kroplami do oczu zawierającymi kortykosteroidy przedstawiono w oparciu o dane zamieszczone w dokumencie Analizy klinicznej. Podobnie jak w analizie minimalizacji kosztów, w analizie konsekwencji kosztów uwzględniono jedynie koszty różnicujące tzn. koszty związane z nabyciem leków. Dla preparatu Ikervis® przyjęto czas trwania leczenia równy 14,31 miesiąca, natomiast dla kropli do oczu z kortykosteroidami przyjęto dwa czasy trwania leczenia: 4 i 8 tygodni (zgodnie z czasem trwania badań klinicznych). Koszt kropli do oczu z kortykosteroidami oszacowano biorąc pod uwagę koszty opakowań preparatów dopuszczonych do obrotu w Polsce zawierających deksametazon, fluorometolon oraz loteprednol.

## Wyniki

### *Ikervis® vs Restasis® (analiza minimalizacji kosztów)*

Analiza uwzględniająca zaproponowany instrument podziału ryzyka wykazała, iż z perspektywy NFZ koszt terapii preparatem Ikervis® wyniósł [REDACTED] i był [REDACTED] od kosztu terapii preparatem Restasis® o [REDACTED]. W przypadku nieuwzględnienia mechanizmu RSS koszt terapii preparatem Ikervis® wyniósł [REDACTED] i był [REDACTED] od kosztu terapii preparatem Restasis® o [REDACTED].

Z perspektywy wspólnej analiza uwzględniająca RSS wykazała, iż koszt terapii preparatem Ikervis® wyniósł [REDACTED] i był [REDACTED] od kosztu terapii preparatem Restasis® o [REDACTED]. W przypadku nieuwzględnienia mechanizmu RSS koszt terapii preparatem Ikervis® wyniósł [REDACTED] i był [REDACTED] od kosztu terapii preparatem Restasis® o [REDACTED].

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami zawartymi w Rozporządzeniu MZ oszacowano również współczynniki ilorazu kosztu i efektu zdrowotnego. Z perspektywy NFZ w wariacie analizy z RSS współczynnik CER dla preparatu Ikervis® wyniósł [REDACTED] i był [REDACTED] od współczynnika CER dla leku Restasis® o [REDACTED]. W wariacie bez uwzględnienia mechanizmu RSS współczynnik CER dla preparatu Ikervis® wyniósł [REDACTED] i był [REDACTED] od współczynnika CER dla leku Restasis® o [REDACTED].

Z perspektywy wspólnej w wariacie analizy z RSS współczynnik CER dla preparatu Ikervis® wyniósł [REDACTED] i był [REDACTED] od współczynnika CER dla preparatu Restasis® o [REDACTED]. W wariacie bez uwzględnienia mechanizmu RSS współczynnik CER dla preparatu Ikervis® wyniósł [REDACTED] i był [REDACTED] od współczynnika CER dla preparatu Restasis® o [REDACTED].

Analiza progowa wykazała, że koszty terapii preparatem Ikervis® zrównają się z kosztami leczenia preparatem Restasis® dla ceny zbytu netto opakowania Ikervis® 0,3 mg x 30 szt. wynoszącej [REDACTED] z perspektywy NFZ oraz [REDACTED] z perspektywy wspólnej, tj. dla ceny [REDACTED] niż zaproponowana przez zleceniodawcę.

### *Ikervis® vs recepturowe krople do oczu z cyklosporyną (analiza minimalizacji kosztów)*

Analiza uwzględniająca zaproponowany RSS wykazała, iż z perspektywy NFZ koszt terapii preparatem Ikervis® wyniósł [REDACTED] a w przypadku nieuwzględnienia mechanizmu RSS - [REDACTED]. Z perspektywy NFZ koszt terapii recepturowymi kroplami do oczu z cyklosporyną był równy 0 zł, gdyż są one nie refundowane i cały koszt leku ponoszony jest przez świadczeniobiorcę.

Z perspektywy wspólnej analiza uwzględniająca RSS wykazała, iż koszt terapii preparatem Ikervis® wyniósł [REDACTED] i był [REDACTED] od kosztu terapii lekiem recepturowym [REDACTED]. W przypadku nieuwzględnienia RSS koszt terapii preparatem Ikervis® wyniósł [REDACTED] i był [REDACTED] od kosztu terapii lekiem recepturowym [REDACTED]. Należy jednak pamiętać, iż koszt leku recepturowego w całości ponoszony jest przez pacjenta.

Z perspektywy NFZ w wariantcie analizy z RSS współczynnik CER dla preparatu Ikervis® wyniósł [REDACTED], a w wariantcie bez uwzględnienia mechanizmu RSS - [REDACTED]. Z perspektywy NFZ współczynnik CER dla leku recepturowego był równy zero (koszt leku w całości pokrywa świadczeniobiorca).

Z perspektywy wspólnej w wariantcie analizy z RSS współczynnik CER dla preparatu Ikervis® wyniósł [REDACTED] i był [REDACTED] od współczynnika CER dla leku recepturowego o [REDACTED]. W wariantcie bez uwzględnienia mechanizmu RSS współczynnik CER dla preparatu Ikervis® wyniósł [REDACTED] i był [REDACTED] od współczynnika CER dla leku recepturowego o [REDACTED].

Ze względu na fakt, iż koszt leku recepturowego w 100% ponoszony jest przez świadczeniobiorcę, oszacowanie ceny zbytu netto preparatu Ikervis®, dla której sumaryczne koszty leczenia zrównają się z sumarycznymi kosztami leczenia lekiem recepturowym wykonano jedynie z perspektywy wspólnej, a cena progowa wyniosła [REDACTED].

### *Ikervis® vs kortykosteroidy w kroplach do oczu (analiza konsekwencji kosztów)*

Stosowanie preparatu Ikervis® w leczeniu ZSO prowadzi do zmniejszenia uszkodzenia powierzchni oka u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego ZSO, co może wpływać na zatrzymanie postępu choroby. Wykazano ogólną poprawę objawów przedmiotowych i podmiotowych ZSO wśród pacjentów leczonych preparatem Ikervis®. Większość działań niepożądanych zgłoszonych w badaniach klinicznych z użyciem produktu Ikervis® dotyczyła oka i miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Koszt terapii lekiem Ikervis® z perspektywy NFZ, z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka, wynosi [REDACTED] (przyjęto średni czas terapii równy 14,31 miesiąca).

Ze względu na dużą różnorodność odnalezionych badań klinicznych kortykosteroidów w kroplach do oczu trudno o łączną analizę dot. skuteczności i bezpieczeństwa tych leków. Szereg badań randomizowanych oraz obserwacyjnych potwierdził wartość kliniczną krótkich kursów steroidów w leczeniu ZSO. Jednocześnie, długotrwałe stosowa-

nie kortykosteroidów wiąże się z ryzykiem. Przedłużone leczenie (do 6 miesięcy) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem nadciśnienia śródgałkowego i zaćmy. Powikłania takiej jak: nadciśnienie śródgałkowe, zaćma, zakażenia oportunistyczne mogą wystąpić nawet po krótkim okresie stosowania. Średni koszt 4-tygodniowej i 8-tygodniowej terapii kortykosteroidami wynosi odpowiednio [REDACTED] z perspektywy wspólnej. Koszt terapii kortykosteroidami z perspektywy NFZ wynosi [REDACTED] - [REDACTED].

### Wyniki innych analiz

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych nie zidentyfikowano publikacji spełniających kryteria włączenia do analizy.

### Wnioski

W niniejszej analizie ekonomicznej porównano koszty terapii lekiem Ikervis® z kosztami terapii lekiem Restasis®, recepturowymi kroplami do oczu z cyklosporyną oraz kroplami do oczu z kortykosteroidami. Żadna z wymienionych technologii nie jest aktualnie refundowana w Polsce. Zgodnie z informacjami przekazanymi przez AOTMiT, recepturowe krople do oczu oraz kortykosteroidy stanowią technologie obecnie stosowane w populacji docelowej, w związku z czym zostały uwzględnione jako komparatory. Preparat Restasis® nie jest aktualnie refundowany, jednak ze względu na historyczną refundację w ramach importu docelowego (do listopada 2016) wykonano porównanie z Restasis®, które należy traktować jako wariant teoretyczny, odzwierciedlający empirycznie potwierdzoną skłonność płatnika do finansowania terapii cyklosporyną wytwarzaną przemysłowo.

W porównaniu leku Ikervis® z lekiem Restasis® (analiza minimalizacji kosztów) wykazano, że koszty terapii preparatem Ikervis®, zarówno w wariancie z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka, jak i bez RSS, w horyzoncie czasowym równym średniemu czasowi trwania terapii (oszacowany na podstawie 3-letniej obserwacji z badań SANSIKA i Post-SANSIKA, równy 14,31 miesiąca), będą [REDACTED] od kosztów terapii preparatem Restasis® w perspektywie NFZ oraz perspektywie wspólnej. Wyniki analizy minimalizacji kosztów są potwierdzone także w ocenie ilorazu kosztu i efektu. Analiza progowa wykazała, iż koszty terapii preparatem Ikervis® [REDACTED] i terapii preparatem Restasis® dla ceny zbytu netto [REDACTED] od ceny zaproponowanej przez wnioskodawcę ([REDACTED] z perspektywy NFZ oraz [REDACTED] z perspektywy wspólnej).

Porównanie leku Ikervis® z lekiem recepturowym (analiza minimalizacji kosztów) wykazało, że koszty terapii preparatem Ikervis®, zarówno w wariancie z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka, jak i bez RSS, w horyzoncie czasowym 14,31 miesiąca, będą [REDACTED] od kosztów terapii lekiem recepturowym w perspektywie NFZ oraz perspektywie wspólnej (NFZ nie ponosi żadnych kosztów związanych z refundacją leku recepturowego, cały koszt terapii ponoszony jest przez pacjenta). Wyniki analizy minimalizacji kosztów są potwierdzone także w ocenie ilorazu kosztu i efektu. Analiza progowa wykazała, iż koszty terapii preparatem Ikervis® [REDACTED] terapii lekiem recep-

turowym dla ceny zbytu netto niższej od ceny zaproponowanej przez wnioskodawcę ( [REDACTED] z perspektywy wspólnej, uwaga: lek recepturowy nie jest refundowany).

W analizie konsekwencji kosztów wykazano skuteczność długookresowej terapii lekiem Ikervis® oraz skuteczność krótkookresowej terapii kortykosteroidami w kroplach do oczu. Jednocześnie, długotrwałe stosowanie kortykosteroidów wiąże się ze zwiększonym ryzykiem nadciśnienia śródgałkowego i zaćmy. Koszt terapii lekiem Ikervis® z perspektywy NFZ, z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka, wynosi [REDACTED] (przyjęto średni czas terapii równy 14,31 miesiąca). Średni koszt 4-tygodniowej i 8-tygodniowej terapii kortykosteroidami wynosi odpowiednio [REDACTED] z perspektywy wspólnej. Koszt terapii kortykosteroidami z perspektywy NFZ wynosi 0 zł – cały koszt leków pokrywa świadczeniobiorca.

Podsumowując, terapia preparatem Ikervis® jest [REDACTED] opcją terapeutyczną w leczeniu ciężkiego zapalenia rogówki u dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka w porównaniu do terapii z zastosowaniem preparatu Restasis®, zarówno z perspektywy NFZ, jak i perspektywy wspólnej. W przypadku terapii lekiem recepturowym oraz kortykosteroidami, koszty leków ponoszone są wyłącznie przez pacjenta. Pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu Ikervis® w leczeniu ZSO wpłynie na [REDACTED] wydatków NFZ związany z kosztem leku Ikervis®, a jednocześnie na [REDACTED] wydatków ponoszonych przez pacjentów na lek recepturowy, kortykosteroidy oraz lek Ikervis® (aktualnie nierefundowany, ale pełnopłatny dostępny w aptekach) oraz umożliwi dostęp do skutecznej i refundowanej terapii.

## 1 WSTĘP

### 1.1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena ekonomiczna zastosowania cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) w leczeniu ciężkiego zapalenia rogówki u dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka.

W pierwotnej analizie ekonomicznej analizę kosztów terapii preparatem Ikervis® przeprowadzono na tle kosztów terapii preparatem Restasis®. W odpowiedzi na pismo Prezesa AOTMiT informujące o niezgodnościach przedłożonych analiz względem wymagań określonych rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku (pismo datowane na 30.11.2017 roku; sygnatura OT.4330.2.2017.AKP.4; zwanym dalej pismem dot. minimalnych wymagań) oraz biorąc pod uwagę finalne stanowisko analityków Agencji przedstawione na spotkaniu w siedzibie AOTMiT w dniu 15 grudnia 2017 roku, do analizy włączono dwa nowe komparatory:

- lek recepturowy – cyklosporyna w kroplach do oczu,
- steroidy w kroplach do oczu.

Szczegółowy opis wyboru komparatorów przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego.<sup>1</sup>

Autorzy analiz HTA stoją na stanowisku, że lek recepturowy – cyklosporyna w kroplach do oczu – nie jest właściwym komparatorem ze względu na:

- zasadnicze różnice między lekami recepturowymi a lekami wytwarzanymi przemysłowo i zarejestrowanymi do stosowania u ludzi (w tym brak badań klinicznych skuteczności, bezpieczeństwa, biorównoważności, brak ulotki lekowej dla pacjenta, brak systemu raportowania działań niepożądanych, brak kontroli jakości, brak standaryzacji, zwiększone ryzyko zanieczyszczeń mikrobiologicznych);
- heterogeniczność składów oraz procesów przygotowywania i pakowania preparatów recepturowych cyklosporyny w kroplach do oczu;
- brak refundacji w Polsce.

Krople do oczu zawierające steroidy są również preparatami nier refundowanymi w Polsce. Są stosowane w okulistyce, w tym w zespole suchego oka, jednak miejsce, warunki i zalecenia do ich stosowania wydają się być inne niż w przypadku cyklosporyny w kroplach do oczu. Obie terapie są stosowane w ZSO w odmiennych wskazaniach (steroidy – nagłe pogorszenie; cyklosporyna – kolejny etap leczenia, po nieskuteczności sztucznych łez) i w odmienny sposób (steroidy – krótko; cyklosporyna – długo). Relacje między nimi mają charakter komplementarny, a nie konkurencyjny. Niemniej, wychodząc naprzeciw oczekiwaniom AOTMiT, zarówno recepturowe krople

do oczu z cyklosporyną, jak i krople do oczu zawierające kortykosteroidy, zostaną przedstawiona w analizie jako komparatory.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w piśmie dot. minimalnych wymagań lek Restasis® przestał być refundowany w ramach importu docelowego w listopadzie 2016 roku, w związku z dostępnością w obrocie na terytorium Polski preparatu Ikervis®. Pomimo tego w analizie uwzględniono porównanie z lekiem Restasis®, jednak należy je traktować jako wariant teoretyczny, który odzwierciedla skłonność płatnika do finansowania terapii cyklosporyną wytwarzaną przemysłowo.

Cel analizy, zdefiniowany zgodnie ze schematem PICO przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tab. 1 Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.**

<b>Populacja (P)</b>	Dorośli pacjenci z ciężkim zapaleniem rogówki z zespołem suchego oka, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez.
<b>Interwencja (I)</b>	Cyklosporyna 0,1% (Ikervis®), jedna kropla raz na dobę do chorego oka/oczu
<b>Komparator (C)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cyklosporyna 0,05% (Restasis®), jedna kropla dwa razy na dobę do chorego oka/oczu</li> </ul> Komparatory zgodne ze stanowiskiem AOTMiT: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lek recepturowy - cyklosporyna w kroplach do oczu</li> <li>• Steroidy w kroplach do oczu (zarejestrowane i dostępne w Polsce: deksametazon, fluorometolon, loteprednol)</li> </ul>
<b>Wyniki (O)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bezpośrednie koszty medyczne</li> <li>• Iloraz kosztu i efektu</li> </ul>

## **1.2 Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku. Wybór typu analizy ekonomicznej.**

### **1.2.1 Restasis®**

W toku przeglądu badań pierwotnych cyklosporyny 0,1% (Ikervis®) odnaleziono dwa randomizowane badania kliniczne: SANSIKA<sup>2</sup>, w którym wzięli udział pacjenci z ciężkim zespołem suchego oka oraz SICCANOVE<sup>3</sup>, w którym wzięli udział pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego zespołem suchego oka. Oba badania były randomizowanymi, wielośrodkowymi, międzynarodowymi próbami klinicznymi III fazy. Komparatorem dla preparatu Ikervis® był nośnik leku.

Do analizy klinicznej włączono 2 randomizowane badania kliniczne preparatu Restasis® przeprowadzone w populacji osób dorosłych z umiarkowanym do ciężkiego ZSO (Sall 2000<sup>4</sup>, Stevenson 2000<sup>5</sup>).<sup>6</sup> Do badania Stevenson 2000 włączano pacjentów

z różnym nasileniem ZSO, jednak prezentowane w publikacji wyniki dotyczą populacji z umiarkowanym do ciężkiego ZSO. Wymienione badania były randomizowanymi, wielośrodkowymi próbami klinicznymi przeprowadzonymi w populacji chorych z USA. Komparatorem dla preparatu Restasis® był nośnik leku.

Możliwość porównania skuteczności leków Ikervis® i Restasis® jest ograniczona. Główną przeszkodą jest brak badań RCT preparatu Restasis® w populacji z ciężkim ZSO, która stanowi populację docelową zgodnie z rejestracją preparatu Ikervis®. Z tego względu w analizie klinicznej jako źródło najbardziej wiarygodnych danych o skuteczności i bezpieczeństwie leku Restasis® posłużyły badania RCT w populacji z umiarkowanym do ciężkiego ZSO.

Kolejną trudnością jest brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego między lekami. Do przeprowadzenia porównania pośredniego mogłoby posłużyć badanie leku Ikervis® SICCANOVE i badanie leku Restasis® Sall 2000 (podobna populacja i czas obserwacji). Jednakże w powyższych badaniach leki nie zostały porównane względem wspólnego komparatora. Składy nośników leków Ikervis® i Restasis® znacznie się między sobą różnią, co wpływa m.in.: na czas utrzymywania się nośnika na powierzchni oka, a tym samym zmniejszania objawów ZSO.

Ponadto w badaniach leku Ikervis® i Restasis® stosowano różne skale do oceny danego parametru, np.: barwienia się rogówki fluoresceiną, oceny wydzielania łez testem Schirmer'a, co dodatkowo utrudnia analizę różnic obserwowanych między grupami.

Ze względu na liczne ograniczenia przedstawione powyżej w ramach analizy klinicznej nie można było przeprowadzić porównania pośredniego leku Ikervis® i Restasis® (szczegółowy opis ograniczeń przedstawiono w dokumencie Analizy klinicznej<sup>6</sup>). Jednakże punkty końcowe, dla których w badaniach wykazano znamienne różnice między grupami zestawiono w formie tabelarycznej i opisano krótko w aneksie 7.3.

Ze względu na ograniczoną możliwość wykonania porównania pośredniego oraz brak dowodów pochodzących z badań klinicznych, wskazujących na przewagę w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa cyklosporyny 1 mg/ml (preparat Ikervis®) w porównaniu cyklosporyną 0,5 mg/ml (preparat Restasis®), wykonano analizę minimalizacji kosztów.

### 1.2.2 Lek recepturowy – krople do oczu z cyklosporyną

W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej zidentyfikowano 6 badań klinicznych leków recepturowych w postaci kropli do oczu z cyklosporyną. Żadne z opisanych badań nie spełniało jednak kryteriów włączenia do analizy klinicznej, co uniemożliwiło bezpośrednie porównanie ich wyników z wynikami badań leku Ikervis®. Pośród powyższych badań znalazły się 4 randomizowane badania kliniczne (Baiza-Duran 2010<sup>7</sup>, Jain 2007<sup>8</sup>, Schrell 2012<sup>9</sup>, Shah 2017<sup>10</sup>) oraz 2 badania bez randomizacji (Moon 2007<sup>11</sup>, Wang 2007<sup>12</sup>). Badania nie zostały zakwalifikowane do analizy ze względu na: zastosowanie nieodpowiedniego nośnika leku, nieodpowiedni



czas obserwacji, nieodpowiednie populacje, nieodpowiedni komparator, nieodpowiednią metodykę badania (szczegółowa charakterystyka badań znajduje się w aneksie 8.21 Analizy Klinicznej<sup>6</sup>).

Ze względu na zasadnicze różnice między lekami recepturowymi a lekami wytwarzanymi przemysłowo i zarejestrowanymi do stosowania u ludzi, heterogeniczność składów oraz procesów przygotowywania i pakowania preparatów recepturowych cyklosporyny w kroplach do oczu oraz brak badań klinicznych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leków recepturowych z preparatem Ikervis<sup>®</sup>, autorzy analiz HTA stoją na stanowisku, że lek recepturowy – cyklosporyna w kroplach do oczu – nie jest właściwym komparatorem. Wychodząc jednak naprzeciw oczekiwaniom AOTMiT wykonano analizę minimalizacji kosztów dla preparatu Ikervis<sup>®</sup> oraz leku recepturowego – cyklosporyna w kroplach do oczu, zakładając taką samą skuteczność i bezpieczeństwo dla obu interwencji.

### 1.2.3 Krople do oczu z kortykosteroidami

W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej zidentyfikowano 5 randomizowanych badań klinicznych kortykosteroidów dopuszczonych do obrotu w Polsce (Kheirkhah 2015<sup>13</sup>, Pflugfelder 2004<sup>14</sup>, Sheppard 2014<sup>15</sup>, Avunduk 2003<sup>16</sup> oraz Pinto-Fraga 2016<sup>17</sup>). Żadne z badań nie spełniało jednak kryterium włączenia do analizy związanego z czasem obserwacji (minimum 12 tygodni) i nie zostało uwzględnione w analizie klinicznej.

Zgodnie z danymi przedstawionymi w Analizie Klinicznej brak jest możliwości porównania skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Ikervis<sup>®</sup> oraz kropli do oczu zawierających kortykosteroidy. Badania dla obu interwencji charakteryzują się:

- różnymi populacjami,
- różnym czasem leczenia (badanie krótkoterminowe dla kortykosteroidów i długoterminowe dla leku Ikervis<sup>®</sup>),
- różnymi komparatorami,
- dużą różnorodnością punktów końcowych.

Zidentyfikowane badania dla kortykosteroidów charakteryzowały się także odmiennymi interwencjami (kortykosteroid, kortykosteroid + sztuczne łzy, kortykosteroid + cyklosporyna A) oraz komparatorami (sztuczne łzy, sztuczne łzy + cyklosporyna A, nośnik leku).

Ze względu na dużą heterogeniczność badań, odmienny czas terapii oraz odmiennie warunki stosowania kortykosteroidów i leku Ikervis<sup>®</sup> w ZSO, brak jest możliwości porównania skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Ikervis<sup>®</sup> oraz kropli do oczu zawierających kortykosteroidy. W związku z powyższym, zgodnie z wytycznymi AOTMiT<sup>20</sup> i sugestiami analityków AOTMiT udzielonymi w trakcie bezpośredniego spotkania, analizę ekonomiczną ograniczono do analizy konsekwencji kosztów (rozdział 2).

## 2 PORÓWNANIE Z PREPARATAMI APTECZNYMI CYKLOSPORYNY W KROPLACH DO OCZU ORAZ RESTASIS® (ANALIZA MINIMALIZACJI KOSZTÓW)

### 2.1 Metody

#### 2.1.1 Strategia analizy

Ze względu na brak dowodów pochodzących z badań klinicznych, wskazujących na przewagę w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa cyklosporyny 1 mg/ml (Ikervis®) w porównaniu z cyklosporyną 0,5 mg/ml (Restasis®) oraz w porównaniu z recepturowymi kroplami do oczu zawierającymi cyklosporynę, wykonano analizę minimalizacji kosztów.

Zgodnie z §5 ust. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań<sup>18</sup>, 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: w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3. W związku z powyższym w niniejszej analizie nie przeprowadzono analiz:

- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia MZ);
- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 3 Rozporządzenia MZ).

Ponieważ nie przeprowadzono wyżej wymienionych analiz, w niniejszym opracowaniu nie ma również oszacowania, które wynika z tych analiz, tj.:

- oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2 (§5 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia MZ), a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3 (§5 ust. 2 pkt 3 Rozporządzenia MZ), jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych<sup>19</sup>.

Zamiennie, zgodnie z §5 ust. 4 Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku, oszacowano cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której różnica, o której mowa w §5 ust. 3 Rozporządzenia MZ, jest równa zero (tzw. analiza progowa).

### 2.1.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami (rozporządzenia MZ 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) oraz Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. analizę ekonomiczną wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorców przy uwzględnieniu współpłacenia za technologie medyczne.<sup>18,20</sup>

### 2.1.3 Horyzont czasowy

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. w przypadku, gdy analiza ekonomiczna ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są stałe w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego.<sup>20</sup>

W związku z tym, iż czasy terapii preparatami Ikervis<sup>®</sup>, Restasis<sup>®</sup> oraz recepturowymi kroplami do oczu z cyklosporyną są takie same, a jedynymi kosztami uwzględnionymi w analizie są koszty tych leków, w analizie przyjęto horyzont czasowy zgodny z czasem trwania terapii cyklosporyną – w analizie podstawowej równy 14,31 miesiąca (oszacowanie na podstawie 3-letniej obserwacji w badaniach SANSIKA i Post-SANSIKA, patrz rozdział 2.1.5).

W ramach analizy wrażliwości przetestowano także inne warianty czasu terapii cyklosporyną (patrz rozdziały 2.1.5 i 2.1.8)

### 2.1.4 Analizowane koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty wnioskowanego leku (Ikervis<sup>®</sup>),
- koszty opcjonalnych, refundowanych technologii lekowych (Restasis<sup>®</sup>, lek recepturowy – krople do oczu z cyklosporyną).

Wnioskowany lek oraz komparatory są kroplami do podawania do oczu stąd nie uwzględniano kosztów podania.

Pozostałe kategorie kosztów (kwalifikacji do leczenia, monitorowania leczenia) nie są kategoriami różnicującymi analizowane terapie, stąd nie były brane pod uwagę.



Tab. 3. Koszt opakowania preparatu Ikervis® na podstawie danych przekazanych przez zleceniodawcę: bez uwzględnienia RSS oraz z uwzględnieniem RSS. Założono stworzenie oddzielnej grupy limitowej oraz odpłatność pacjenta ryczałtową

Opakowanie	EAN	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Dopłata pacjenta [zł]	Dopłata NFZ [zł]
<b>Bez uwzględnienia RSS</b>								
Ikervis® 0,3 mg x 30	4987084303585	■	■	■	■	■	■	■
<b>Z uwzględnieniem RSS</b>								
Ikervis® 0,3 mg x 30	4987084303585	■	■	■	■	■	■	■

#### 2.1.4.2 Koszt preparatu Restasis®

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w piśmie dot. minimalnych wymagań lek Restasis® przestał być refundowany w ramach importu docelowego w listopadzie 2016 roku, w związku z dostępnością w obrocie na terytorium Polski preparatu Ikervis®. Pomimo tego w analizie uwzględniono porównanie z lekiem Restasis®, jednak należy je traktować jako wariant teoretyczny, który odzwierciedla skłonność płatnika do finansowania terapii cyklosporyną wytwarzaną przemysłowo.

Poniżej przedstawiono pierwotne rozważania dotyczące ceny leku Restasis®, na podstawie których przyjęto koszt leku w analizie.

Lek Restasis® nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce. Jego refundacja była możliwa jedynie w ramach importu docelowego. Do sprowadzenia leku w ramach importu docelowego niezbędna jest decyzja o zapotrzebowaniu szpitala lub lekarza prowadzącego na dany lek potwierdzona przez krajowego lub wojewódzkiego konsultanta z danej dziedziny medycyny. Następnie trzeba uzyskać zgodę Ministerstwa Zdrowia. Procedura importu docelowego znacznie utrudniała dostęp do leku Restasis®.

Pierwsze wzmianki o refundacji Restasis® w ramach importu docelowego pochodzą ze Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za rok 2009 (patrz Tab. 4). W tabeli poświęconej najbardziej kosztownym produktom leczniczym sprowadzonym w trybie importu docelowego, dwa oddziały wojewódzkie Funduszu wskazały na Restasis® (w sumie 57 zrefundowanych opakowań).

**Tab. 4 Dane o refundacji preparatu Restasis® w ramach importu docelowego w 2009 roku (Źródło: Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za rok 2009, Tabela nr III.61: Najbardziej kosztowne produkty lecznicze sprowadzone w trybie importu docelowego w 2009 roku w podziale na oddziały wojewódzkie Funduszu).**

Oddział NFZ	Preparat	Liczba zrefundowanych opakowań
Dolnośląski	Restasis® (Ciclosporine) 0,05%/0,4 ml; 30 minisimsów	42
Świętokrzyski	Restasis® (Ciclosporine) 0,05%/0,4 ml; 30 minisimsów	15
SUMA		57

Najbardziej pełne dane dotyczące refundacji Restasis® w ramach importu docelowego zostały przytoczone w Stanowisku Rady Przejrzystości nr 72/2014 z dnia 25 lutego 2014 roku oraz Rekomendacji Prezesa AOTMiT nr 63/2014 z dnia 25 lutego 2014 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Restasis® (Tab. 5). Zgodnie z danymi zamieszczonymi w wyżej wymienionych dokumentach, w 2012 r. wydano 33 zgody na import docelowy Restasis®, a łączna liczba zrefundowanych opakowań wyniosła 106 (nie jest pewne czy przytoczone liczby dotyczą całego 2012 roku, czy tylko III kwartału 2012 - takie dwie, sprzeczne interpretacje nasuwają się przy lekturze wspomnianych dokumentów).<sup>23</sup> Natomiast w 2013 r. wydano 75 zgód

na import docelowy Restasis®, a łączna liczba zrefundowanych opakowań wyniosła 202 (zgodnie z dokumentami są to „dane za II kwartał”, co interpretujemy jako dane narastające za drugi kwartał, czyli obejmujące pierwszą połowę 2013 roku). Gdyby w II połowie 2013 roku, wielkość importu docelowego przypominała wielkość z I połowy, to w sumie można by się spodziewać refundacji ok. 404 opakowań preparatu Restasis® (co stanowiło podstawę założenia o obecnej wielkości importu docelowego Restasis®).

**Tab. 5. Dane o refundacji preparatu Restasis® w ramach importu docelowego w 2012 roku oraz pierwszym i drugim kwartale 2013 roku (Źródło: rekomendacja Prezesa AOTMiT, Stanowisko Rady Przejrzystości AOTMiT).<sup>24,25</sup>**

Rok	Liczba zgód	Liczba opakowań	Min. cena za opakowanie (zł)	Maks. cena za opakowanie (zł)
2012	33	106	539,72	798,54
2013 (dane za I i II kwartał)	75	202	602,44	1100,00
<b>Oszacowanie własne za rok 2013 (na podstawie danych z I i II kwartału)</b>				
2013 (oszacowanie za cały rok)	150	404	Mechanizm oszacowania: podwojono wartości odnotowane w I połowie roku.	

Trzecie źródło danych o refundacji preparatu Restasis® w ramach importu docelowego stanowiły dane publikowane przez NFZ w ramach informacji o wartości refundacji cen leków według kodów EAN (patrz Tab. 6).

Problematyczne, przy analizowaniu tych danych, jest to, że Restasis® jako lek niezarejestrowany w Europie nie posiada kodu EAN. Lek ten można identyfikować przy użyciu unikatowych kodów przedmiotów handlu (GTIN, ang. *Global Trade Item Number*), które można odnaleźć w Krajowej Bazie Produktów Ochrony Zdrowia (GS1 Polska; <http://kbpoz.gs1.pl/>). W bazie KBPOZ zarejestrowane są dwa opakowania produktu Restasis®: 30 sztuk - o numerze GTIN: 003002391633000 oraz 60 sztuk - o numerze GTIN: 00300239163607.<sup>26</sup> W danych refundacyjnych NFZ poszukiwano powyższych dwóch numerów, albo numerów zbliżonych do nich (np. nie posiadających „0” lub „00” z przodu lub na końcu). Tam gdzie podana była wartość refundacji, weryfikowano czy średnia cena za opakowanie jest zbliżona do cen jednoznacznie zidentyfikowanych opakowań Restasis®. Wyniki poszukiwań przedstawiono w Tab. 6.

Informacje o refundacji opakowań Restasis® odnaleziono dla lat 2012, 2013 oraz 2014. W danych z lat 2015 i 2016 nie ma informacji o poszczególnych preparatach sprawdzanych w ramach importu docelowego, a jedynie o sumarycznej liczbie zrefundowanych opakowań oraz wartości tej refundacji (np. dla 2015 roku - n=34 615 opakowań oraz wydatki refundacyjne 22 101 578,28 zł). Wiarygodność tego źródła dla danych dot. importu docelowego podważa fakt, że dla lat 2012 i 2013, dane pozyskane od NFZ przez AOTMiT i przedstawione w rekomendacji Prezesa AOTMiT i stanowisku Rady Przejrzystości są wyższe niż dane odnaleziono bezpośrednio w informacji NFZ o wartości refun-

dacji cen leków według kodów EAN (dla 2012, odpowiednio 106 i 36 opakowań, dla 2013, odpowiednio 202 (tylko pierwsza połowa roku) i 65 opakowań).

**Tab. 6 Dane o refundacji preparatu Restasis® odnalezione w danych NFZ typu „Wartość refundacji cen leków według kodów EAN” z lat 2012 – 2016.**

Rok	Wielkość opakowania Restasis®	Kody odnalezione w danych NFZ o wartości refundacji	Liczba zrefundowanych opakowań	Wartość refundacji (zł)	Oszacowana cena jednostkowa za opakowanie (zł)
2012	30	0030023916330	3		
		300239163300	9		
		3002391633000	6		
		5909990816330	9		
		0000000016330	2		
		SUMA / ŚREDNIA	29		
	60	30023916360	3		
		3002391636070	3		
		30023916360700	1		
		SUMA / ŚREDNIA	7		
<b>SUMA 2012</b>		<b>36 opakowań (43 równoważniki opakowań 30 sztuk)</b>			
2013	30	0000023916330	5	3 375,39	675,08
		0023916330	10	9 141,02	914,10
		0300239163300	1	1 382,91	1382,91
		300239163300	3	2 284,92	761,64
		3002391633000	16	11 455,41	715,96
		30023916330000	19	15 881,58	835,87
		SUMA / ŚREDNIA	54	43 521,23	805,95
	60	0300239163607	7	11 517,89	1645,41
		3002391636070	2	3 531,50	1765,75
		30023916360700	2	2 725,50	1362,75
		SUMA / ŚREDNIA	11	17 774,89	1615,90
	<b>SUMA 2013 / ŚREDNIA CENA RÓWNOWAŻNIKA OPAKOWANIA 30 SZTUK</b>		<b>65 opakowań (76 równoważników opakowań 30 sztuk)</b>	<b>61 296,12</b>	<b>806,53</b>



Rok	Wielkość opakowania Restasis®	Kody o dnozione w danych NFZ o wartości refundacji	Liczba zrefundowanych opakowań	Wartość refundacji (zł)	Oszacowana cena jednostkowa za opakowanie (zł)
2014	30	0300239163300	6	5 105,70	850,95
		3000239163300	3	2 777,43	925,81
		300239163300	17	14 998,34	882,26
		3002391633000	19	14 536,14	765,06
		3002391633093	6	4 691,46	781,91
		SUMA / ŚREDNIA	51	42 109,07	825,67
	60	0300239163607	1	1 894,10	1894,10
		3002391636070	5	6 969,15	1393,83
		SUMA / ŚREDNIA	6	8 863,25	1477,21
	<b>SUMA 2014 / ŚREDNIA CENA RÓWNOWAŻNIKA OPAKOWANIA 30 SZTUK</b>		<b>57 opakowań (63 równoważniki opakowań 30 sztuk)</b>	<b>50 972,32</b>	<b>809,08</b>

\* W danych z 2015 i 2016 roku nie wyszczególniano kodów EAN dla poszczególnych produktów sprowadzonych w ramach importu docelowego, a jedynie sumaryczną liczbę opakowań oraz sumaryczną wartość importu docelowego - odpowiednio - 2015 rok: n=34 615 opakowań oraz wydatki 22 101 578,28 zł; 2016 rok: n=31 332 opakowań oraz wydatki 18 135 020,85 zł.

Jak wspomniano powyżej ze względu na brak rejestracji europejskiej preparatu Restasis® i konieczność sprowadzania go w ramach importu docelowego, koszt refundacji preparatu Restasis® był zmienny i trudny do oszacowania.

W analizie podstawowej założono, że cena opakowania Restasis® 30 sztuk kształtowała się na poziomie średniej ważonej ceny równoważnika opakowania Restasis® 30 sztuk (średnia ważona liczbą raportowanych opakowań, raportowana była sprzedaż zarówno opakowań 30, jak i 60 sztuk, stąd konieczność wyliczenia równoważnika 30 sztuk) w ostatnich dostępnych danych NFZ o wartości refundacji (ostatnie dostępne dane dot. preparatu Restasis® pochodzą z 2014 roku; od 2015 roku wartość refundacji produktów sprowadzanych w ramach importu docelowego przedstawiana jest w sposób skumulowany - łącznie dla wszystkich produktów; patrz Tab. 6). Wspomniana cena równoważnika opakowania Restasis® 30 sztuk wynosi 809,08 zł. Należy przypomnieć, że preparat Restasis®, ze względu na mniejsze stężenie niż preparat Ikervis®, przeznaczony jest do dawkowania dwa razy dziennie, a więc do 30-dniowej kuracji pacjenta potrzeba dwóch opakowań o wielkości 30 sztuk.

W ramach analizy wrażliwości przetestowana zostanie cena preparatu Restasis®, która widniała w systemie OSOZ (Tab. 7) oraz najniższa cena opakowania leku oszacowana bezpośrednio na podstawie danych NFZ (675,08 zł, Tab. 6).

Tab. 7 Cena preparatu Restasis® według serwisu www.osoz.pl na dzień 25.03.2017.

Nazwa preparatu	Rodzaj opakowania	Cena wg serwisu www.osoz.pl [zł]
Restasis®	30 minims. a 0,4ml, 0,05 %, krople do oczu,	1 478,56
Restasis®	32 minims. a 0,4ml, 0,05 %, krople do oczu,	Brak danych
Restasis®	60 minims. a 0,4ml, 0,05 %, krople do oczu,	Brak danych

#### 2.1.4.3 Koszt leku recepturowego - krople do oczu z cyklosporyną

W odpowiedzi na oczekiwanie AOTMiT co do włączenia recepturowych kropli do oczu z cyklosporyną jako komparatora w analizach HTA, przeprowadzono dwuetapowe badanie wśród okulistów oraz farmaceutów, mające na celu określenie kosztów leku z perspektywy pacjenta oraz perspektywy płatnika publicznego. Szczegółowy opis badania przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego.<sup>1</sup>

W wyniku przeprowadzonego badania uzyskano trzy różne recepty na preparaty recepturowe cyklosporyny w kroplach do oczu (Tab. 8). Podsumowując wyniki: jeden ekspert przepisuje preparaty oparte o roztwór wodny, drugi - oparte na oleju rycynowym. Wskazane preparaty miały trzy różne stężenia cyklosporyny: 0,2%, 0,5% oraz 5%. W Tab. 9 przedstawiono wycenę recept uzyskanych w I etapie badania. Ankietowani farmaceuci byli zgodni, że w przypadku leku recepturowego - cyklosporyna w kroplach do oczu - pacjent ponosi całkowite koszty leku (leki recepturowe są refundowane, jeśli refundowane są substancje stanowiące składniki leku recepturowego, co nie ma miejsca w przypadku cyklosporyny). Średni koszt leku recepturowego - cyklosporyna w kroplach do oczu - wyniósł 55,96 zł za opakowanie. Ze względu na objętość preparatu (10 ml) oraz deklarowaną trwałość (30 dni w aptekach przygotowujących lek w opakowaniu zbiorczym), można założyć, że jest to koszt 30-dniowej terapii.

W Tab. 10 zestawiono zalecenia co do przechowywania preparatu (w warunkach chłodniczych - przy opakowaniu zbiorczym; w temperaturze pokojowej - w przypadku minimsów) oraz zalecenia co do trwałości (30 dni - przy opakowaniu zbiorczym; 1 dzień - w przypadku minimsu po otwarciu).

Tab. 8. Przykładowe recepty na lek recepturowy - krople do oczu z cyklosporyną - zebrane w trakcie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych - okulistów zajmujących się leczeniem zespołu suchego oka w Polsce (Źródło: badanie przeprowadzone przez firmę Santen; styczeń 2018).

Nr recepty	Treść recepty
1*	<i>Rp.</i> <i>0,2% sol. Cyclosporini</i> <i>m.f. gutt. ophth</i> <i>10 ml S. 4x</i>
2*	<i>Rp.</i> <i>0,5% sol. Cyclosporini</i> <i>m.f. gutt. ophth</i>

Nr recepty	Treść recepty
	10 ml S. 3x
3	Rp. Cyclosporini 0,5 Oleum ricini ad 10,0 M.f. gutt. opht S. 1x

\*O napisanie typowej recepty na lek recepturowy - cyklosporynę w kroplach do oczu - poproszono dwóch okulistów. Okulista nr 1 przedstawił dwa pierwsze zapisy różniące się tylko stężeniem cyklosporyny w preparacie.

**Tab. 9. Wyceny leków recepturowych – cyklosporyna w kroplach do oczu z trzech aptek otwartych prowadzących recepturę aseptyczną. We wszystkich przypadkach pacjent ponosi całkowite koszty wykonania leku. Wyniki II etapu badania przeprowadzonego przez firmę Santen (luty 2018).**

Nr recepty	Treść recepty	Apteka nr 1	Apteka nr 2	Apteka nr 3
1*	Rp. 0,2% sol. Cyclosporini m.f. gutt. opht 10 ml S. 4x	54,0 zł	52,38 zł	52,50 zł
2*	Rp. 0,5% sol. Cyclosporini m.f. gutt. opht 10 ml S. 3x	54,0 zł	52,38 zł	52,50 zł
3	Rp. Cyclosporini 0,5 Oleum ricini ad 10,0 M.f. gutt. opht S. 1x	56,0 zł	77,39 zł	-
<b>Średnia z recept w danej aptece</b>		<b>54,67 zł</b>	<b>60,72 zł</b>	<b>52,50 zł</b>
<b>Średnia z aptek</b>		<b>55,96 zł</b>		
[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]				

**Tab. 10. Trwałość oraz warunki przechowywania dla leków recepturowych – cyklosporyna w kroplach do oczu z trzech aptek otwartych prowadzących recepturę aseptyczną. Wyniki II etapu badania przeprowadzonego przez firmę Santen (luty 2018).**

Nr recepty	Treść recepty	Apteka nr 1	Apteka nr 2	Apteka nr 3
1*	Rp. 0,2% sol. Cyclosporini	30 dni (2-8°C)	1 dzień**** (temp. pokojowa)	30 dni (2-8°C)

Nr recepty	Treść recepty	Apteka nr 1	Apteka nr 2	Apteka nr 3
	<i>m.f. gutt. ophth.</i> 10 ml S. 4x			
2*	<i>Rp.</i> 0,5% sol. Cyclosporini <i>m.f. gutt. ophth.</i> 10 ml S. 3x	30 dni (2-8°C)	1 dzień**** (temp. pokojowa)	30 dni (2-8°C)
3	<i>Rp.</i> Cyclosporini 0,5 Oleum ricini ad 10,0 <i>M.f. gutt. ophth.</i> S. 1x	30 dni (2-8°C)	1 dzień**** (temp. pokojowa)	-
<div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div>				
**** apteka ma możliwość przygotowania minimisów, czyli jednorazowych opakowań (starczających na jeden dzień) z lekiem bez konserwantów				

## 2.1.5 Czas terapii cyklosporyną

### 2.1.5.1 Badania SANSIKA i Post-SANSIKA

Założenie o długości terapii cyklosporyną oparto na najdłuższych dostępnych obserwacjach pacjentów leczonych preparatem Ikervis® (3 lata), pochodzących z badania SANSIKA (okres obserwacji: 0 - 12 miesięcy)<sup>2</sup> oraz obserwacji przedłużonej w badaniu Post-SANSIKA (okres obserwacji: 13 - 36 miesięcy).<sup>27,28</sup> Ani w publikacji z badania SANSIKA, ani w publikacjach z badania Post-SANSIKA nie ma informacji o średnim czasie terapii. Zostanie on oszacowany na podstawie przepływu pacjentów w badaniach (z wyłączeniem pacjentów, którzy zrezygnowali z terapii z powodu działań niepożądanych oraz z uwzględnieniem odsetka chorych, który wymagał ponownego leczenia). By zachować konserwatywność oszacowania, zostanie ono oparte na grupie pacjentów wyjściowo leczonej dłużej.

W badaniu SANSIKA, 154 pacjentów zostało zrandomizowanych do grupy, która docelowo miała być leczona preparatem Ikervis® przez okres 12 miesięcy (6 miesięcy fazy zaślepionej i 6 miesięcy fazy otwartej). Z kolei 90 pacjentów zrandomizowanych pierwotnie do grupy placebo, miało okazję otrzymywać Ikervis® jedynie przez 6 miesięcy fazy otwartej. W dalszych obliczeniach wzięto pod uwagę jedynie pacjentów docelowo leczonych w badaniu SANSIKA przez okres 12 miesięcy.

Wśród przyjmujących Ikervis®, ze względu na wystąpienie działań niepożądanych, z I fazy badania SANSIKA (0 - 6 miesięcy) odpadło 13% pacjentów. Przyjmując założenie, że rezygnacje te były we wspomnianym okresie rozłożone równo, średnio 93,5% pacjentów  $[(100\%+87\%)/2=93,5\%]$  było leczonych Ikervis® przez okres 6 miesięcy.

W oszacowaniu nie brano pod uwagę pacjentów, którzy odpadli z innych niż działania niepożądane powodów.

Z II fazy badania SANSIKA (7 - 12 miesięcy), w grupie kontynuującej leczenie Ikervis<sup>®</sup>, odpadło z powodu działań niepożądanych 7,8% pacjentów. Przyjmując założenie, że rezygnacje te były we wspomnianym okresie rozłożone równo, średnio 83,1% pacjentów  $[(87\%+79,2\%)/2=83,1\%]$  było leczonych Ikervis<sup>®</sup> przez okres kolejnych 6 miesięcy. W oszacowaniu nie brano pod uwagę pacjentów, którzy odpadli z innych niż działania niepożądane powodów. Nie brano też pod uwagę wyższego odsetka odpadających z powodu działań niepożądanych w grupie która rozpoczęła terapię Ikervis<sup>®</sup> w fazie otwartej (11,4%).

A zatem, średnią sumaryczną długość terapii Ikervis<sup>®</sup> w badaniu SANSIKA, w grupie z docelową terapią 12 miesięcy, można oszacować jako:

$$93,5\% \times 6 \text{ miesięcy} + 83,1\% \times 6 \text{ miesięcy} = 10,6 \text{ miesiąca.}$$

W trakcie dwuletniej obserwacji w badaniu Post-SANSIKA, w grupie pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni Ikervis<sup>®</sup> przez okres 12 miesięcy, ponownego włączenia leczenia wymagało 35% pacjentów.<sup>27,28</sup> Brak jest informacji o średniej długości tej drugiej terapii. Zakładając, że jej długość była równa średniej długości oszacowanej dla badania SANSIKA, całkowitą średnią długość terapii Ikervis<sup>®</sup> w trakcie 3-letniej obserwacji można oszacować jako:

$$10,6 \text{ miesiąca} + 35\% \times 10,6 \text{ miesiąca} = 14,31 \text{ miesiąca.}$$

W analizach ekonomicznej i BIA, średnia długość terapii preparatem Ikervis<sup>®</sup> (i konsekwentnie innymi preparatami cyklosporyn do oczu - aptecznymi oraz Restasis<sup>®</sup>) została przyjęta w oparciu o powyższe oszacowanie na poziomie 14,31 miesiąca. Jest to wartość konserwatywna, gdyż nie uwzględnia chorych leczonych w badaniu SANSIKA krócej (przez okres 6 miesięcy).

W estymacji czasu terapii preparatem Ikervis<sup>®</sup> nie uwzględniono danych z badania Straub 2016<sup>29</sup> gdyż:

- badanie Straub 2016 dotyczyło pacjentów leczonych innym preparatem - Restasis<sup>®</sup> - a różnice w składzie podłoża preparatów, mogą mieć wpływ na ich skuteczność, częstość występowania działań niepożądanych, tolerancję przez pacjentów, utrzymywanie się na leczeniu, nawrót objawów oraz konieczność ponownego włączenia do leczenia;
- badanie Straub 2016 dotyczyło odmiennej populacji pacjentów niż wskazana we wniosku refundacyjnym Ikervis<sup>®</sup>. Zdecydowaną większość pacjentów w badaniu Straub 2016 - 84,6% stanowili pacjenci ze zdiagnozowanym zespołem Sjogrena; dalsze 7,7% pacjentów (2 z 26) stanowili chorzy, którzy byli bliscy postawienia tej diagnozy, ale nie spełnili wszystkich kryteriów rozpoznania tego zespołu.<sup>30</sup> Generalnie, chorzy z zespołem Sjogrena charakteryzują się zdecydowanie większą intensywnością objawów i cięższym przebiegiem niż chorzy z idiopatycznym

zespołem suchego oka, a co za tym mogą wymagać dłuższego leczenia i mogą charakteryzować się częstszymi nawrotami. Przyjęcie danych z badania Straub 2016 (mediana czasu leczenia w okresie 10 lat obserwacji = 23 miesiące) nie oddałoby dobrze charakterystyki wnioskowanej populacji docelowej. Niemniej, by wyjść naprzeciw sugestiom AOTMiT przedstawionym w piśmie dot. minimalnych wymagań, takie założenie zostanie przetestowane w analizie wrażliwości.

### 2.1.5.2 Badanie GfK Bridgehead (źródło danych do analizy wrażliwości)

Odnaleziono dane dot. średniego czasu leczenia preparatem Ikervis®, które obejmowały badanie opinii 124 okulistów z czterech państw europejskich wyspecjalizowanych w leczeniu ZSO, przyjmujących pacjentów zarówno w warunkach szpitalnych, jak i ambulatoryjnych (raport z badania GfK Bridgehead 2013).

Wyniki badania GfK Bridgehead zostały przedstawione w Tab. 11, w podziale na państwo z którego pochodzili okuliści oraz główne środowisko ich pracy (szpital, ambulatorium). W Wielkiej Brytanii nie ankietowano okulistów, którzy pracowali w warunkach ambulatoryjnych. Dla każdego wariantu państwo/środowisko pracy przedstawiono czas leczenia ZSO przy pomocy preparatów cyklosporyny do stosowania na oko za pomocą dwóch miar statystycznych: średniej arytmetycznej oraz mediany.

Pragnąc zagregować wyniki badania GfK Bridgehead można opierać się na:

- średniej lub medianie z każdego państwa,
- siedem wariantów państwo/środowisko pracy można zagregować obliczając jedną z trzech miar: średnia arytmetyczną, średnią ważoną liczbą ankietowanych lub medianę, daje to w sumie sześć potencjalnych wariantów analizy (patrz Tab. 12). Wybór konkretnego podejścia ma charakter arbitralny i trudno go poprzeć argumentami metodologicznymi.

Pragnąc zachować konserwatywność zdecydowano, że w odniesieniu do badania GfK Bridgehead zostanie wybrany wariant analizy owocujący najwyższym wynikiem zagregowanym, tj. 3,6 mies. leczenia, wynikające z analizy średniej arytmetycznej ze średnich odpowiedzi z każdego wariantu państwo/środowisko pracy. Scenariusz z czasem leczenia cyklosporyną równym 3,6 miesiąca zostanie przetestowany w ramach analizy wrażliwości.

**Tab. 11. Długość leczenia preparatami zawierającymi cyklosporynę, w tym preparatem Restasis®, w opinii 124 okulistów europejskich (Źródło: raport z badania GfK Bridgehead 2013).<sup>11</sup>**

Państwo	Warunki leczenia	Liczba ankietowanych klinicystów	Średni czas leczenia (dni)	Mediana czasu leczenia (dni)
Francja	szpitalne	15	194	180
Niemcy	szpitalne	21	46	42
Hiszpania	szpitalne	26	82	90

Państwo	Warunki leczenia	Liczba ankietowanych klinicystów	Średni czas leczenia (dni)	Mediana czasu leczenia (dni)
Wielka Brytania	szpitalne	18	99	60
Francja	ambulatoryjne	3	217	260
Niemcy	ambulatoryjne	21	52	45
Hiszpania	ambulatoryjne	20	72	50

**Tab. 12. Długość leczenia preparatami zawierającymi cyklosporynę, w tym preparatem Restasis®, w opinii 124 okulistów europejskich z badania GfK Bridgehead 2013: sześć wariantów agregacji danych.**

Miara statystyczna wybrana na danym poziomie analizy danych z badania GfK 2013		Czas leczenia (dni)	Czas leczenia (miesiące)
Okuliści	Państwa		
Średnia	Średnia	108,9	3,6
Średnia	Średnia ważona	88,5	3,0
Średnia	Mediana	82,0	2,7
Mediana	Średnia	103,9	3,5
Mediana	Średnia ważona	78,4	2,6
Mediana	Mediana	60,0	2,0

### 2.1.6 Dyskontowanie

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami (rozporządzenia MZ 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<sup>18)</sup>), jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Przyjęta stopa dyskontowa wynosi:

- w analizie podstawowej - 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych,
- w analizie wrażliwości - 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.<sup>20</sup>

### 2.1.7 Założenia modelu analizy ilorazu kosztu i efektu

W myśl minimalnych wymagań (Rozporządzenia MZ 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<sup>18)</sup>, w ramach analizy ekonomicznej, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy należy przedstawić:

- 1) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia;
- 2) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;
- 3) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.

Mając na uwadze, że w przypadku okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, efekt zdrowotny wnioskowanej technologii i technologii opcjonalnej jest taki sam, jedynymi wartościami różnicującymi wymagane szacunki ilorazu kosztu i efektu są koszty wnioskowanej technologii i technologii opcjonalnej. Stąd oszacowanie efektu zdrowotnego i ewentualny błąd tego oszacowania nie wpływa na wnioskowanie, szczególnie w zakresie kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2 (ceny progowej).

W celu zidentyfikowania wartości użyteczności dla pacjentów z ciężkim ZSO leczonych cyklosporyną z odpowiedzią i brakiem odpowiedzi na leczenie, przeprowadzono przegląd systematyczny użyteczności w bazach PubMed i Cochrane (Aneks 7.2). W wyniku przeglądu zidentyfikowano 5 publikacji z poszukiwanymi wartościami użyteczności (Tab. 14).

Oszacowanie efektu zdrowotnego pacjentów z ciężkim ZSO przeprowadzono bazując na wartościach użyteczności dla pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie oraz pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie preparatem Ikervis® z badania SANSIKA. Wartości te były używane w modelu ocenianym przez NICE.<sup>32</sup>

Ze względu na porównywalną skuteczność preparatów Ikervis® oraz Restasis®, w ramach oszacowania efektu przyjęto te same dane kliniczne dla obu leków. Zgodnie z danymi z badania SANSIKA odpowiedź na leczenie preparatem Ikervis® stwierdzono u 28,6% pacjentów, natomiast brak odpowiedzi na leczenie u 71,4% pacjentów.<sup>2</sup>

Średnią użyteczność stanu zdrowia w trakcie leczenia cyklosporyną obliczono jako średnią indeksów użyteczności dla pacjentów z odpowiedzią i brakiem odpowiedzi na leczenie cyklosporyną, ważoną udziałem pacjentów z odpowiedzią i bez odpowiedzi na leczenie (Tab. 13).



W ramach analizy wrażliwości przetestowano także inny wariant oszacowania efektu, uwzględniając zestaw użyteczności z badania Schiffman 2003.<sup>35</sup> Przyjęto wartości dla stanów zdrowia: ciężki ZSO (0,72) oraz bezobjawowe ZSO (0,78). Założono, iż pacjenci z ciężkim ZSO charakteryzują się brakiem odpowiedzi na leczenie, natomiast pacjenci z bezobjawowym ZSO osiągnęli odpowiedź na leczenie (przyjęto takie same odsetki pacjentów z odpowiedzią na leczenie, jak w analizie podstawowej).

**Tab. 13** Wartości użyteczności wykorzystane w analizie podstawowej.

Stan zdrowia	Odsetek pacjentów	Wartości użyteczności
odpowiedź na leczenie cyklosporyną	28,6% <sup>2</sup>	0,74 <sup>32</sup>
brak odpowiedzi na leczenie cyklosporyną	71,4% <sup>2</sup>	0,66 <sup>32</sup>
średnia użyteczność stanu zdrowia w trakcie leczenia cyklosporyną		0,683

**Tab. 14** Wartości użyteczności zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego.

Źródło	Opis	Wartości użyteczności
Brown 2009 <sup>47</sup>	Dane z 2 randomizowanych badań klinicznych oraz dokumentacji złożonej do FDA dla cyklosporyny 0,05% stosowanej u chorych z ZSO. Użyteczności wyznaczone metodą TTO. Wartości użyteczności dla stanu: nieleczony umiarkowany do ciężkiego ZSO na podstawie Schiffman 2003.	TTO: nieleczony umiarkowany do ciężkiego ZSO: 0,75 przyrost wartości użyteczności, leczenie cyklosporyną vs brak terapii: 0,055 przyrost wartości użyteczności, leczenie cyklosporyną vs brak terapii (uwzględniając wartość <i>disutility</i> związaną z działaniami niepożądanymi): 0,0534
Bucholz 2006 <sup>33</sup>	Badanie obejmujące 44 pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim ZSO. Użyteczności wyznaczone metodą TTO oraz SG.	TTO: spadek wartości użyteczności z powodu ciężkiego ZSO: 0,16
Rajagopalan 2005 <sup>44</sup>	Badanie obejmujące 210 osób, w tym 130 z ZSO i bez zespołu Sjögrena (non-SS), 31 ZZO i z zespołem Sjögrena (SS) oraz 48 osób w grupie kontrolnej. W badaniu porównywano zastosowanie kwestionariuszy EQ-5D, SF-36 i IDEEL do oceny stopnia ciężkości ZSO.	EQ-5D: non-SS: 0,82 (0,02) kontrola: 0,87 (0,03)
Schiffman 2003 <sup>35</sup>	Badanie obejmujące 56 pacjentów z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim ZSO. Użyteczności wyznaczone metodą TTO.	TTO: ciężkie ZSO: 0,72 (SD 0,23) bezobjawowe ZSO: 0,78 (SD 0,23)
NICE 2015 <sup>32</sup> (rekomendacja dla cyklosporyny 1 mg/ml w leczeniu ZSO)	W wariantcie podstawowym modelu ekonomicznego ocenianego przez NICE przyjęto wartości użyteczności z badania SANSIKA, wyznaczone z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D. W analizie wrażliwości uwzględniono wartości użyteczności z badania Schiffman 2003.	EQ-5D (SANSIKA): odpowiedź na leczenie: 0,74 brak odpowiedzi na leczenie: 0,66

### 2.1.8 Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości testowano 7 różnych scenariuszy, których założenia przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tab. 15. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości**

Scenariusz analizy	Zmienna testowana	Wartość podstawowa	Wartość przyjęta w scenariuszu	Komentarz
A1	wartości użyteczności	odpowiedź na leczenie: 0,74 brak odpowiedzi na leczenie: 0,66	odpowiedź na leczenie: 0,78 brak odpowiedzi na leczenie: 0,72	przyjęto wartości użyteczności z publikacji Schiffman 2003 (patrz rozdział 2.1.7)
A2	czas terapii cyklosporyną	14,31 miesiąca	109 dni (3,6 miesiąca)	na podstawie badania GfK Bridgehead (patrz rozdział 2.1.5.2)
A3	czas terapii cyklosporyną	14,31 miesiąca	23 miesiące	na podstawie badania Straub 2016 (patrz rozdział 2.1.5.1)
A4	cena Restasis®	809,08 zł	675,08 zł	minimalna cena Restasis® wg danych NFZ z lat 2012-2016 (patrz rozdział 2.1.4.2)
A5	cena Restasis®	809,08 zł	1 475,36 zł	maksymalna cena Restasis® z systemu OSOZ (patrz rozdział 2.1.4.2)
A6	dyskontowanie	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016 (patrz rozdział 2.1.6)
A7	koszty leków	rzeczywiste zużycie leku	pełne opakowania	w odpowiedzi na minimalne wymagania uwzględniono koszty całych zrefundowanych opakowań leku, a nie rzeczywiście zużytego leku

### 2.1.9 Analiza progowa

W myśl minimalnych wymagań (Rozporządzenia MZ 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<sup>18</sup>), w ramach analizy ekonomicznej, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, należy przedstawić kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której iloraz kosztu i efektu wnioskowanej technologii nie jest wyższy od ilorazu kosztu i efektu technologii opcjonalnej. W praktyce analizy minimalizacji kosztów oznacza to oszacowanie ceny zbytu netto preparatu Ikervis®, dla której:

1. sumaryczne koszty leczenia zrównają się z sumarycznymi kosztami leczenia z zastosowaniem preparatu Restasis®,
2. sumaryczne koszty leczenia zrównają się z sumarycznymi kosztami leczenia lekiem recepturowym.

Analizę progową 1. przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej, natomiast analizę progową 2. przeprowadzono jedynie z perspektywy wspólnej, ze względu na brak kosztów ponoszonych przez NFZ w przypadku terapii lekiem recepturowym (100% kosztów leku pokrywa świadczeniobiorca).

### 2.1.10 Podsumowanie tabelaryczne założeń analizy

W Tab. 16 zestawiono wszystkie parametry i założenia zastosowane w ramach analizy podstawowej.

**Tab. 16 Podsumowanie założeń przyjętych w analizie podstawowej.**

Parametr	Wartość		Rozdział
Ogólne			
Perspektywa analizy	perspektywa NFZ perspektywa wspólna		2.1.2
Horyzont czasowy	14,31 miesiąca		2.1.3
Dyskontowanie	5% dla kosztów 3,5% dla efektów zdrowotnych		2.1.6
Koszt opakowania preparatu Ikervis® 0,3 mg x 30 szt.	p. NFZ	p. wspólna	
Bez uwzględnienia RSS	██████	██████	2.1.4.1
Z uwzględnieniem RSS	██████	██████	
Zużycie preparatu na miesiąc terapii	1 opakowanie		
Koszt preparatu Restasis®	p. NFZ	p. wspólna	
Średnia cena równoważnika opakowania preparatu Restasis® 30 szt.	809,08 zł	812,28 zł	2.1.4.2
Zużycie preparatu na miesiąc terapii	2 opakowania		
Koszt opakowania leku recepturowego 10 ml - krople do oczu z cyklosporyną	p. NFZ	p. wspólna	
Średnia cena z 3 aptek	0,00 zł	55,96 zł	2.1.4.3
Zużycie preparatu na miesiąc terapii	1 opakowanie		
Efekt kliniczny			
Wartość użyteczności: odpowiedź na leczenie cyklosporyną	0,74		2.1.7
Wartość użyteczności: brak odpowiedzi na leczenie cyklosporyną	0,66		
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie cyklosporyną	28,6%		

Parametr	Wartość	Rozdział
Odsetek pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie cyklosporyną	71,4%	

## 2.2 Wyniki

### 2.2.1 Porównanie z preparatem Restasis®

#### 2.2.1.1 Analiza podstawowa

W ramach analizy minimalizacji kosztów przeprowadzono oszacowanie kosztów terapii preparatami Ikervis® i Restasis®. Obliczenia oparto o cenę preparatu Ikervis® zadeklarowaną przez wnioskodawcę z uwzględnieniem i bez uwzględnienia zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka oraz cenę równoważnika opakowania 30 szt. preparatu Restasis® obliczoną na podstawie danych NFZ. Horyzont analizy podstawowej był zgodny z oszacowanym czasem trwania terapii cyklosporyną i wynosił 14,31 miesiąca.

Analiza uwzględniająca zaproponowany instrument podziału ryzyka wykazała, iż z perspektywy NFZ koszt terapii preparatem Ikervis® wyniósł [REDACTED] i był [REDACTED] od kosztu terapii preparatem Restasis® o [REDACTED]. W przypadku nieuwzględnienia mechanizmu RSS koszt terapii preparatem Ikervis® wyniósł [REDACTED] i był [REDACTED] od kosztu terapii preparatem Restasis® [REDACTED] (Tab. 17).

Z perspektywy wspólnej analiza uwzględniająca zaproponowany instrument podziału ryzyka wykazała, iż koszt terapii preparatem Ikervis® wyniósł [REDACTED] i był [REDACTED] od kosztu terapii preparatem Restasis® o [REDACTED]. W przypadku nieuwzględnienia mechanizmu RSS koszt terapii preparatem Ikervis® wyniósł [REDACTED] i był [REDACTED] od kosztu terapii preparatem Restasis® [REDACTED] (Tab. 17).

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami zawartymi w Rozporządzeniu MZ oszacowano również współczynniki ilorazu kosztu i efektu zdrowotnego. Z perspektywy NFZ w wariantcie analizy z RSS współczynnik CER dla preparatu Ikervis® wyniósł [REDACTED] i był [REDACTED] od współczynnika CER dla leku Restasis® o [REDACTED]. W wariantcie bez uwzględnienia mechanizmu RSS współczynnik CER dla preparatu Ikervis® wyniósł [REDACTED] i był [REDACTED] od współczynnika CER dla leku Restasis® o [REDACTED] (Tab. 18).

Z perspektywy wspólnej w wariantcie analizy z RSS współczynnik CER dla preparatu Ikervis® wyniósł [REDACTED] i był [REDACTED] od współczynnika CER dla preparatu Restasis® o [REDACTED]. W wariantcie bez uwzględnienia mechanizmu RSS współczynnik CER dla preparatu Ikervis® wyniósł [REDACTED] i był [REDACTED] od współczynnika CER dla preparatu Restasis® o [REDACTED] (Tab. 18).

Analiza progowa wykazała, że koszty terapii preparatem Ikervis® zrównają się z kosztami leczenia preparatem Restasis® dla ceny zbytu netto opakowania Ikervis® 0,3 mg x 30 szt. wynoszącej [REDACTED] z perspektywy NFZ oraz [REDACTED] z perspek-

tywy wspólnej Z uwagi na fakt, że jedynym czynnikiem różnicującym w analizie ilorazu kosztu i efektu są koszty, oszacowana cena progowa będzie taka sama dla analizy minimalizacji kosztów oraz analizy ilorazu kosztu i efektu (Tab. 17).

**Tab. 17 Wyniki analizy minimalizacji kosztów w wariantcie podstawowym bez uwzględnienia oraz z uwzględnieniem RSS – Ikervis® vs Restasis®.**

Wariant	Koszt leczenia preparatem Ikervis®	Koszt leczenia preparatem Restasis®	Analiza inkrementalna	Cena progowa Ikervis® 0,3 mg x 30 szt
<b>Perspektywa NFZ</b>				
Bez RSS	██████████	23 120,93 zł	██████████	██████████
Z RSS	██████████	23 120,93 zł	██████████	██████████
<b>Perspektywa wspólna</b>				
Bez RSS	██████████	23 212,37 zł	██████████	██████████
Z RSS	██████████	23 212,37 zł	██████████	██████████

**Tab. 18 Wyniki analizy ilorazu kosztu i efektu w wariantcie podstawowym, bez uwzględnienia oraz z uwzględnieniem RSS – Ikervis® vs Restasis®.\***

Wariant	Lek	Koszt	QALY	CER
<b>Perspektywa NFZ</b>				
Bez RSS	Ikervis®	██████████	██████████	██████████
	Restasis®	23 120,93 zł	0,813	28 422,71 zł/QALY
	<b>Analiza inkrementalna</b>	██████████	██████████	██████████
Z RSS	Ikervis®	██████████	██████████	██████████
	Restasis®	23 120,93 zł	0,813	28 422,71 zł/QALY
	<b>Analiza inkrementalna</b>	██████████	██████████	██████████
<b>Perspektywa wspólna</b>				
Bez RSS	Ikervis®	██████████	██████████	██████████
	Restasis®	23 212,37 zł	0,813	28 535,12 zł/QALY
	<b>Analiza inkrementalna</b>	██████████	██████████	██████████
Z RSS	Ikervis®	██████████	██████████	██████████
	Restasis®	23 212,37 zł	0,813	28 535,12 zł/QALY
	<b>Analiza inkrementalna</b>	██████████	██████████	██████████

\*Cena progowa jest taka sama jak w analizie minimalizacji kosztów z uwagi na fakt, że jedynym czynnikiem różnicującym w analizie CER są koszty.

### 2.2.1.2 Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości testowano 7 różnych wariantów analizy, uwzględniając:

- wartości użyteczności z badania Schiffman 2003,
- czas terapii równy 109 dni (3,6 miesiąca),
- czas terapii równy 23 miesiące,

- minimalną cenę Restasis® (675,08 zł z perspektywy NFZ),
- maksymalną cenę Restasis® (1 475,36 zł z perspektywy NFZ),
- dyskontowanie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych,
- koszty całych opakowań leków.

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w tabelach poniżej.

Analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętego scenariusza, terapia preparatem Ikervis® pozostaje [ ] niż terapia preparatem Restasis®. W wariantach analizy z różnymi czasami terapii cyklosporyną, proporcjonalnie do kosztu terapii preparatem Ikervis® zmieniał się koszt terapii preparatem Restasis®.

W analizie ilorazu kosztu i efektu zmiana wartości użyteczności przyjętych do obliczenia QALY wpłynęła na [ ] współczynnika CER o [ ]. Zmiana czasu terapii cyklosporyną miała niewielki wpływ na wartości współczynnika CER, co związane było z uwzględnionym dyskontowaniem. Zmienną różnicującą wyniki była cena preparatu Restasis® (zmiana ok. 22% dla minimalnej ceny oraz ok. 109% dla maksymalnej ceny preparatu Restasis®).

**Tab. 19 Wyniki analizy wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów bez uwzględnienia oraz z uwzględnieniem RSS – Ikervis® vs Restasis®, perspektywa NFZ.**

Wariant analizy wrażliwości	Koszt leczenia preparatem Ikervis®	Koszt leczenia preparatem Restasis®	Analiza inkrementalna	Cena progowa Ikervis® 0,3 mg x 30 szt
Wariant bez uwzględnienia RSS				
<b>Wariant podstawowy</b>	[ ]	23 120,93 zł	[ ]	[ ]
Wartości użyteczności Schiffman 2003	[ ]	23 120,93 zł	[ ]	[ ]
Czas terapii 109 dni	[ ]	5 825,38 zł	[ ]	[ ]
Czas terapii 23 miesiące	[ ]	36 439,14 zł	[ ]	[ ]
Minimalna cena Restasis®	[ ]	19 291,63 zł	[ ]	[ ]
Maksymalna cena Restasis®	[ ]	42 161,08 zł	[ ]	[ ]
Dyskontowanie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	[ ]	23 155,87 zł	[ ]	[ ]
Pełne opakowania	[ ]	23 425,50 zł	[ ]	[ ]
Wariant z uwzględnieniem RSS				
<b>Wariant podstawowy</b>	[ ]	23 120,93 zł	[ ]	[ ]
Wartości użyteczności Schiffman 2003	[ ]	23 120,93 zł	[ ]	[ ]
Czas terapii 109 dni	[ ]	5 825,38 zł	[ ]	[ ]
Czas terapii 23 miesiące	[ ]	36 439,14 zł	[ ]	[ ]

Minimalna cena Restasis®	████████	19 291,63 zł	████████	████████
Maksymalna cena Restasis®	████████	42 161,08 zł	████████	████████
Dyskontowanie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	████████	23 155,87 zł	████████	████████
Pełne opakowania	████████	23 425,50 zł	████████	████████

**Tab. 20 Bezwzględne różnice między scenariuszem podstawowym a wariantami analizy wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów bez uwzględnienia oraz z uwzględnieniem RSS – Ikervis® vs Restasis®, perspektywa NFZ**

Wariant analizy wrażliwości	Koszt leczenia preparatem Ikervis®	Koszt leczenia preparatem Restasis®	Analiza inkrementalna	Cena progowa Ikervis® 0,3 mg x 30 szt.
Wariant bez uwzględnienia RSS				
Wartości użyteczności Schiffman 2003	████████	0,00 zł	████████	████████
Czas terapii 109 dni	████████	-17 295,55 zł	████████	████████
Czas terapii 23 miesiące	████████	13 318,21 zł	████████	████████
Minimalna cena Restasis®	████████	-3 829,29 zł	████████	████████
Maksymalna cena Restasis®	████████	19 040,16 zł	████████	████████
Dyskontowanie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	████████	34,94 zł	████████	████████
Pełne opakowania	████████	304,58 zł	████████	████████
Wariant z uwzględnieniem RSS				
Wartości użyteczności Schiffman 2003	████████	0,00 zł	████████	████████
Czas terapii 109 dni	████████	-17 295,55 zł	████████	████████
Czas terapii 23 miesiące	████████	13 318,21 zł	████████	████████
Minimalna cena Restasis®	████████	-3 829,29 zł	████████	████████
Maksymalna cena Restasis®	████████	19 040,16 zł	████████	████████
Dyskontowanie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	████████	34,94 zł	████████	████████
Pełne opakowania	████████	304,58 zł	████████	████████

**Tab. 21** Procentowe różnice między scenariuszem podstawowym a wariantami analizy wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów bez uwzględnienia oraz z uwzględnieniem RSS – Ikervis® vs Restasis®, perspektywa NFZ

Wariant analizy wrażliwości	Koszt leczenia preparatem Ikervis®	Koszt leczenia preparatem Restasis®	Analiza inkrementalna	Cena progowa Ikervis® 0,3 mg x 30 szt
Wariant bez uwzględnienia RSS				
Wartości użyte czności Schiffman 2003	██████	0,00%	██████	██████
Czas terapii 109 dni	██████	-74,80%	██████	██████
Czas terapii 23 miesiące	██████	57,60%	██████	██████
Minimalna cena Restasis®	██████	-16,56%	██████	██████
Maksymalna cena Restasis®	██████	82,35%	██████	██████
Dyskontowanie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	██████	0,15%	██████	██████
Pełne opakowania	██████	1,32%	██████	██████
Wariant z uwzględnieniem RSS				
Wartości użyte czności Schiffman 2003	██████	0,00%	██████	██████
Czas terapii 109 dni	██████	-74,80%	██████	██████
Czas terapii 23 miesiące	██████	57,60%	██████	██████
Minimalna cena Restasis®	██████	-16,56%	██████	██████
Maksymalna cena Restasis®	██████	82,35%	██████	██████
Dyskontowanie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	██████	0,15%	██████	██████
Pełne opakowania	██████	1,32%	██████	██████

**Tab. 22** Wyniki analizy wrażliwości dla analizy ilorazu kosztu i efektu bez uwzględnienia oraz z uwzględnieniem RSS – Ikervis® vs Restasis®, perspektywa NFZ.

Wariant analizy wrażliwości	Lek	Koszt	QALY	CER
Wariant bez uwzględnienia RSS				
Wariant podstawowy	██████	██████	██████	██████
	Restasis®	23 120,93 zł	0,813	28 422,71 zł/QALY
Wartości użyte czności Schiffman	██████	██████	██████	██████
	Restasis®	23 120,93 zł	0,878	26 329,83 zł/QALY



Wariant analizy wrażliwości	Lek	Koszt	QALY	CER
2003				
Czas terapii 109 dni				
	Restasis®	5 825,38 zł	0,205	28 435,33 zł/QALY
Czas terapii 23 miesiące				
	Restasis®	36 439,14 zł	1,305	27 928,67 zł/QALY
Minimalna cena Restasis®				
	Restasis®	19 291,63 zł	0,813	23 715,33 zł/QALY
Maksymalna cena Restasis®				
	Restasis®	42 161,08 zł	0,813	51 828,90 zł/QALY
Dyskontowanie 0% dla kosztów i 0% dla wyników z drow otnych				
	Restasis®	23 155,87 zł	0,814	28 435,33 zł/QALY
Pełne opakowania				
	Restasis®	23 425,50 zł	0,813	28 797,12 zł/QALY
Wariant z uwzględnieniem RSS				
Wariant podstawowy				
	Restasis®	23 120,93 zł	0,813	28 422,71 zł/QALY
Wartości użyte czności Schiffman 2003				
	Restasis®	23 120,93 zł	0,878	26 329,83 zł/QALY
Czas terapii 109 dni				
	Restasis®	5 825,38 zł	0,205	28 435,33 zł/QALY
Czas terapii 23 miesiące				
	Restasis®	36 439,14 zł	1,305	27 928,67 zł/QALY
Minimalna cena Restasis®				
	Restasis®	19 291,63 zł	0,813	23 715,33 zł/QALY
Maksymalna cena Restasis®				
	Restasis®	42 161,08 zł	0,813	51 828,90 zł/QALY

Wariant analizy wrażliwości	Lek	Koszt	QALY	CER
Dyskontowanie 0% dla kosztów i 0% dla wyników z drow otnych	Restasis®	23 155,87 zł	0,814	28 435,33 zł/QALY
Pełne opakowania	Restasis®	23 425,50 zł	0,813	28 797,12 zł/QALY

Tab. 23 Bezwzględne różnice między scenariuszem podstawowym a wariantami analizy wrażliwości dla analizy ilorazu kosztu i efektu bez uwzględnienia oraz z uwzględnieniem RSS – Ikervis® vs Restasis®, perspektywa NFZ

Wariant analizy wrażliwości	Lek	Koszt	QALY	CER
Wariant bez uwzględnienia RSS				
Wartości użyte cz-ności Schiffman 2003	Restasis®	0,00 zł	0,065	-2 092,88 zł/QALY
Czas terapii 109 dni	Restasis®	-17 295,55 zł	-0,609	12,63 zł/QALY
Czas terapii 23 miesiące	Restasis®	13 318,21 zł	0,491	-494,04 zł/QALY
Minimalna cena Restasis®	Restasis®	-3 829,29 zł	0,000	-4 707,37 zł/QALY
Maksymalna cena Restasis®	Restasis®	19 040,16 zł	0,000	23 406,19 zł/QALY
Dyskontowanie 0% dla kosztów i 0% dla wyników z drow otnych	Restasis®	34,94 zł	0,001	12,63 zł/QALY
Pełne opakowania	Restasis®	304,58 zł	0,000	374,42 zł/QALY
Wariant z uwzględnieniem RSS				
Wartości użyte cz-ności Schiffman	Restasis®	0,00 zł	0,065	-2 092,88 zł/QALY

Wariant analizy wrażliwości	Lek	Koszt	QALY	CER
2003				
Czas terapii 109 dni	Restasis®	-17 295,55 zł	-0,609	12,63 zł/QALY
Czas terapii 23 miesiące	Restasis®	13 318,21 zł	0,491	-494,04 zł/QALY
Minimalna cena Restasis®	Restasis®	-3 829,29 zł	0,000	-4 707,37 zł/QALY
Maksymalna cena Restasis®	Restasis®	19 040,16 zł	0,000	23 406,19 zł/QALY
Dyskontowanie 0% dla kosztów i 0% dla wyników z drow otnych	Restasis®	34,94 zł	0,001	12,63 zł/QALY
Pełne opakowania	Restasis®	304,58 zł	0,000	374,42 zł/QALY

**Tab. 24** Procentowe różnice między scenariuszem podstawowym a wariantami analizy wrażliwości dla analizy ilorazu kosztu i efektu bez uwzględnienia oraz z uwzględnieniem RSS – Ikervis® vs Restasis®, perspektywa NFZ

Wariant analizy wrażliwości	Lek	Koszt	QALY	CER
Wariant bez uwzględnienia RSS				
Wartości użyte cz-ności Schiffman 2003	Restasis®	0,00%	7,95%	-7,36%
Czas terapii 109 dni	Restasis®	-74,80%	-74,82%	0,04%
Czas terapii 23 mie-siące	Restasis®	57,60%	60,39%	-1,74%
Minimalna cena Restasis®	Restasis®	-16,56%	0,00%	-16,56%

Wariant analizy wrażliwości	Lek	Koszt	QALY	CER
Maksymalna cena Restasis®	Restasis®	82,35%	0,00%	82,35%
Dyskontowanie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	Restasis®	0,15%	0,11%	0,04%
Pełne opakowania	Restasis®	1,32%	0,00%	1,32%
Wartości użyte czności Schiffman 2003	Restasis®	0,00%	7,95%	-7,36%
Czas terapii 109 dni	Restasis®	-74,80%	-74,82%	0,04%
Czas terapii 23 miesiące	Restasis®	57,60%	60,39%	-1,74%
Minimalna cena Restasis®	Restasis®	-16,56%	0,00%	-16,56%
Maksymalna cena Restasis®	Restasis®	82,35%	0,00%	82,35%
Dyskontowanie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	Restasis®	0,15%	0,11%	0,04%
Pełne opakowania	Restasis®	1,32%	0,00%	1,32%

Tab. 25 Wyniki analizy wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów bez uwzględnienia oraz z uwzględnieniem RSS – Ikervis® vs Restasis®, perspektywa wspólna.

Wariant analizy wrażliwości	Koszt leczenia preparatem Ikervis®	Koszt leczenia preparatem Restasis®	Analiza inkrementalna	Cena progu a Ikervis® 0,3 mg x 30 szt
Wariant bez uwzględnienia RSS				

<b>Wariant podstawowy</b>	████████	23 212,37 zł	████████	████████
Wartości użyteczności Schiffman 2003	████████	23 212,37 zł	████████	████████
Czas terapii 109 dni	████████	5 848,42 zł	████████	████████
Czas terapii 23 miesiące	████████	36 583,26 zł	████████	████████
Minimalna cena Restasis®	████████	19 383,08 zł	████████	████████
Maksymalna cena Restasis®	████████	42 252,53 zł	████████	████████
Dyskontowanie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	████████	23 247,45 zł	████████	████████
Pełne opakowania	████████	23 518,15 zł	████████	████████
<b>Wariant z uwzględnieniem RSS</b>				
<b>Wariant podstawowy</b>	████████	23 212,37 zł	████████	████████
Wartości użyteczności Schiffman 2003	████████	23 212,37 zł	████████	████████
Czas terapii 109 dni	████████	5 848,42 zł	████████	████████
Czas terapii 23 miesiące	████████	36 583,26 zł	████████	████████
Minimalna cena Restasis®	████████	19 383,08 zł	████████	████████
Maksymalna cena Restasis®	████████	42 252,53 zł	████████	████████
Dyskontowanie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	████████	23 247,45 zł	████████	████████
Pełne opakowania	████████	23 518,15 zł	████████	████████

**Tab. 26** Bezwzględne różnice między scenariuszem podstawowym a wariantami analizy wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów bez uwzględnienia oraz z uwzględnieniem RSS – Ikervis® vs Restasis®, perspektywa wspólna.

Wariant analizy wrażliwości	Koszt leczenia preparatem Ikervis®	Koszt leczenia preparatem Restasis®	Analiza inkrementalna	Cena progowa Ikervis® 0,3 mg x 30 szt.
<b>Wariant bez uwzględnienia RSS</b>				
Wartości użyteczności Schiffman 2003	████████	0,00 zł	████████	████████
Czas terapii 109 dni	████████	-17 363,96 zł	████████	████████
Czas terapii 23 miesiące	████████	13 370,89 zł	████████	████████
Minimalna cena Restasis®	████████	-3 829,29 zł	████████	████████
Maksymalna cena Restasis®	████████	19 040,16 zł	████████	████████

Dyskontowanie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych		35,08 zł		
Pełne opakowania		305,78 zł		
Wariant z uwzględnieniem RSS				
Wartości użyte czności Schiffman 2003		0,00 zł		
Czas terapii 109 dni		-17 363,96 zł		
Czas terapii 23 miesiące		13 370,89 zł		
Minimalna cena Restasis®		-3 829,29 zł		
Maksymalna cena Restasis®		19 040,16 zł		
Dyskontowanie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych		35,08 zł		
Pełne opakowania		305,78 zł		

**Tab. 27** Procentowe różnice między scenariuszem podstawowym a wariantami analizy wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów bez uwzględnienia oraz z uwzględnieniem RSS – Ikervis® vs Restasis®, perspektywa wspólna.

Wariant analizy wrażliwości	Koszt leczenia preparatem Ikervis®	Koszt leczenia preparatem Restasis®	Analiza inkrementalna	Cena progowa Ikervis® 0,3 mg x 30 szt.
Wariant bez uwzględnienia RSS				
Wartości użyte czności Schiffman 2003		0,00%		
Czas terapii 109 dni		-74,80%		
Czas terapii 23 miesiące		57,60%		
Minimalna cena Restasis®		-16,50%		
Maksymalna cena Restasis®		82,03%		
Dyskontowanie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych		0,15%		
Pełne opakowania		1,32%		
Wariant z uwzględnieniem RSS				
Wartości użyte czności Schiffman 2003		0,00%		
Czas terapii 109 dni		-74,80%		
Czas terapii 23 miesiące		57,60%		
Minimalna cena Resta-		-16,50%		

Wariant analizy wrażliwości	Koszt leczenia preparatem Ikervis®	Koszt leczenia preparatem Restasis®	Analiza inkrementalna	Cena progowa Ikervis® 0,3 mg x 30 szt
sis®				
Maksymalna cena Restasis®		82,03%		
Dyskontowanie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych		0,15%		
Pełne opakowania		1,32%		

Tab. 28 Wyniki analizy wrażliwości dla analizy ilorazu kosztu i efektu bez uwzględnienia oraz z uwzględnieniem RSS – Ikervis® vs Restasis®, perspektywa wspólna.

Wariant analizy wrażliwości	Lek	Koszt	QALY	CER
Wariant bez uwzględnienia RSS				
Wariant podstawowy	Restasis®	23 212,37 zł	0,813	28 535,12 zł/QALY
Wartości użyte czynnici Schiffman 2003	Restasis®	23 212,37 zł	0,878	26 433,97 zł/QALY
Czas terapii 109 dni	Restasis®	5 848,42 zł	0,205	28 547,80 zł/QALY
Czas terapii 23 miesiące	Restasis®	36 583,26 zł	1,305	28 039,13 zł/QALY
Minimalna cena Restasis®	Restasis®	19 383,08 zł	0,813	23 827,75 zł/QALY
Maksymalna cena Restasis®	Restasis®	42 252,53 zł	0,813	51 941,31 zł/QALY
Dyskontowanie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	Restasis®	23 247,45 zł	0,814	28 547,80 zł/QALY
Pełne opakowania	Restasis®	23 518,15 zł	0,813	28 911,02 zł/QALY

Wariant analizy wrażliwości	Lek	Koszt	QALY	CER
Wariant podstawowy	Restasis®	23 212,37 zł	0,813	28 535,12 zł/QALY
Wartości użyte czynnici Schiffman 2003	Restasis®	23 212,37 zł	0,878	26 433,97 zł/QALY
Czas terapii 109 dni	Restasis®	5 848,42 zł	0,205	28 547,80 zł/QALY
Czas terapii 23 miesiące	Restasis®	36 583,26 zł	1,305	28 039,13 zł/QALY
Minimalna cena Restasis®	Restasis®	19 383,08 zł	0,813	23 827,75 zł/QALY
Maksymalna cena Restasis®	Restasis®	42 252,53 zł	0,813	51 941,31 zł/QALY
Dyskontowanie 0% dla kosztów i 0% dla wyników z zdrowotnych	Restasis®	23 247,45 zł	0,814	28 547,80 zł/QALY
Pełne opakowania	Restasis®	23 518,15 zł	0,813	28 911,02 zł/QALY

Tab. 29 Bezwzględne różnice między scenariuszem podstawowym a wariantami analizy wrażliwości dla analizy ilorazu kosztu i efektu bez uwzględnienia oraz z uwzględnieniem RSS – Ikervis® vs Restasis®, perspektywa wspólna.

Wariant analizy wrażliwości	Lek	Koszt	QALY	CER
Wariant bez uwzględnienia RSS				
Wartości użyte czynnici Schiffman 2003	Restasis®	0,00 zł	0,065	-2 101,15 zł/QALY
Czas terapii 109 dni	Restasis®	-17 363,96 zł	-0,609	12,68 zł/QALY
Czas terapii 23				



Wariant analizy wrażliwości	Lek	Koszt	QALY	CER
mie siąc e	Restasis®	13 370,89 zł	0,491	-495,99 zł/QALY
Minimalna cena Restasis®	Restasis®	-3 829,29 zł	0,000	-4 707,37 zł/QALY
Maksymalna cena Restasis®	Restasis®	19 040,16 zł	0,000	23 406,19 zł/QALY
Dyskontowanie 0% dla kosztów i 0% dla wyników z drow otnych	Restasis®	35,08 zł	0,001	12,68 zł/QALY
Pełne opakowania	Restasis®	305,78 zł	0,000	375,90 zł/QALY
Wariant z uwzględnieniem RSS				
Wartości użyte cz-ności Schiffman 2003	Restasis®	0,00 zł	0,065	-2 101,15 zł/QALY
Czas terapii 109 dni	Restasis®	-17 363,96 zł	-0,609	12,68 zł/QALY
Czas terapii 23 miesiące	Restasis®	13 370,89 zł	0,491	-495,99 zł/QALY
Minimalna cena Restasis®	Restasis®	-3 829,29 zł	0,000	-4 707,37 zł/QALY
Maksymalna cena Restasis®	Restasis®	19 040,16 zł	0,000	23 406,19 zł/QALY
Dyskontowanie 0% dla kosztów i 0% dla wyników z drow otnych	Restasis®	35,08 zł	0,001	12,68 zł/QALY
Pełne opakowania	Restasis®	305,78 zł	0,000	375,90 zł/QALY

Tab. 30 Procentowe różnice między scenariuszem podstawowym a wariantami analizy wrażliwości dla analizy ilorazu kosztu i efektu bez uwzględnienia oraz z uwzględnieniem RSS - Ikervis® vs Restasis®, perspektywa wspólna.

Wariant analizy wrażliwości	Lek	Koszt	QALY	CER
Wariant bez uwzględnienia RSS				
Wartości użyteczności Schiffman 2003	Restasis®	0,00%	7,95%	-7,36%
Czas terapii 109 dni	Restasis®	-74,80%	-74,82%	0,04%
Czas terapii 23 miesiące	Restasis®	57,60%	60,39%	-1,74%
Minimalna cena Restasis®	Restasis®	-16,50%	0,00%	-16,50%
Maksymalna cena Restasis®	Restasis®	82,03%	0,00%	82,03%
Dyskontowanie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	Restasis®	0,15%	0,11%	0,04%
Pełne opakowania	Restasis®	1,32%	0,00%	1,32%
Wariant z uwzględnieniem RSS				
Wartości użyteczności Schiffman 2003	Restasis®	0,00%	7,95%	-7,36%
Czas terapii 109 dni	Restasis®	-74,80%	-74,82%	0,04%
Czas terapii 23 miesiące	Restasis®	57,60%	60,39%	-1,74%
Minimalna cena Restasis®	Restasis®	-16,50%	0,00%	-16,50%

Wariant analizy wrażliwości	Lek	Koszt	QALY	CER
Maksymalna cena Restasis®	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Restasis®	82,03%	0,00%	82,03%
Dyskontowanie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Restasis®	0,15%	0,11%	0,04%
Pełne opakowania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Restasis®	1,32%	0,00%	1,32%

## 2.2.2 Porównanie z lekiem recepturowym – cyklosporyną w kroplach do oczu

### 2.2.2.1 Analiza podstawowa

W ramach analizy minimalizacji kosztów przeprowadzono oszacowanie kosztów terapii preparatami Ikervis® i kosztów terapii lekiem recepturowym – cyklosporyną w kroplach do oczu. Obliczenia oparto o cenę preparatu Ikervis® zadeklarowaną przez wnioskodawcę z uwzględnieniem i bez uwzględnienia zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka oraz cenę leku recepturowego oszacowaną na podstawie ankiet przeprowadzonych wśród okulistów oraz farmaceutów. Horyzont analizy podstawowej był zgodny z oszacowanym czasem trwania terapii cyklosporyną i wynosił 14,31 miesiąca.

Analiza uwzględniająca zaproponowany instrument podziału ryzyka wykazała, iż z perspektywy NFZ koszt terapii preparatem Ikervis® wyniósł [REDACTED], a w przypadku nieuwzględnienia mechanizmu RSS – [REDACTED]. Z perspektywy NFZ koszt terapii recepturowymi kroplami do oczu z cyklosporyną był równy [REDACTED], gdyż cały koszt leku ponoszony jest przez świadczeniobiorcę (Tab. 31).

Z perspektywy wspólnej analiza uwzględniająca zaproponowany instrument podziału ryzyka wykazała, iż koszt terapii preparatem Ikervis® wyniósł [REDACTED] i był [REDACTED] od kosztu terapii lekiem recepturowym o [REDACTED]. W przypadku nieuwzględnienia mechanizmu RSS koszt terapii preparatem Ikervis® wyniósł [REDACTED] i był [REDACTED] od kosztu terapii lekiem recepturowym o [REDACTED] (Tab. 31).

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami zawartymi w Rozporządzeniu MZ oszacowano również współczynniki ilorazu kosztu i efektu zdrowotnego. Z perspektywy NFZ w wariantcie analizy z RSS współczynnik CER dla preparatu Ikervis® wyniósł [REDACTED], a w wariantcie bez uwzględnienia RSS – [REDACTED]. Z perspektywy NFZ współczynnik CER dla leku recepturowego był równy zero (koszty leku w całości pokrywa świadczeniobiorca).

Z perspektywy wspólnej w wariantcie analizy z RSS współczynnik CER dla preparatu Ikervis® wyniósł [REDACTED] i był [REDACTED] od współczynnika CER dla leku recepturowego.

wego o [REDAKTOWANO]. W wariantcie bez uwzględnienia mechanizmu RSS współczynnik CER dla preparatu Ikervis® wyniósł [REDAKTOWANO] i był [REDAKTOWANO] od współczynnika CER dla leku recepturowego o [REDAKTOWANO] (Tab. 32).

Ze względu na fakt, iż koszt leku recepturowego w 100% ponoszony jest przez świadczeniobiorcę, oszacowanie ceny zbytu netto preparatu Ikervis®, dla której sumaryczne koszty leczenia zrównają się z sumarycznymi kosztami leczenia lekiem recepturowym wykonano jedynie z perspektywy wspólnej, a cena progowa wyniosła [REDAKTOWANO] (Tab. 31).

Z uwagi na fakt, że jedynym czynnikiem różnicującym w analizie ilorazu kosztu i efektu są koszty, oszacowana cena progowa będzie taka sama dla analizy minimalizacji kosztów oraz analizy ilorazu kosztu i efektu.

**Tab. 31 Wyniki analizy minimalizacji kosztów w wariantcie podstawowym bez uwzględnienia oraz z uwzględnieniem RSS – Ikervis® vs lek recepturowy.**

Wariant	Koszt leczenia preparatem Ikervis®	Koszt leczenia lekiem recepturowym (cyklosporyna w kroplach do oczu)	Analiza inkrementalna	Cena progowa Ikervis® 0,3 mg x 30 szt*
Perspektywa NFZ				
Bez RSS	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	Nie dotyczy
Z RSS	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	Nie dotyczy
Perspektywa wspólna				
Bez RSS	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Z RSS	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]

\*lek recepturowy – cyklosporyna w kroplach do oczu nie jest refundowany

**Tab. 32 Wyniki analizy ilorazu kosztu i efektu w wariantcie podstawowym, bez uwzględnienia oraz z uwzględnieniem RSS – Ikervis® vs lek recepturowy.\***

Wariant	Lek	Koszt	QALY	CER
Perspektywa NFZ				
Bez RSS	Ikervis®	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
	Lek recepturowy (cyklosporyna w kroplach do oczu)	0,00 zł	0,813	0,00 zł/QALY
	<b>Analiza inkrementalna</b>	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Z RSS	Ikervis®	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
	Lek recepturowy (cyklosporyna w kroplach do oczu)	0,00 zł	0,813	0,00 zł/QALY
	<b>Analiza inkrementalna</b>	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Perspektywa wspólna				
Bez RSS	Ikervis®	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
	Lek recepturowy (cyklosporyna w kroplach do oczu)	799,60 zł	0,813	982,95 zł/QALY

Wariant	Lek	Koszt	QALY	CER
	<b>Analiza inkrementalna</b>	████████	████████	████████
Z RSS	Ikervis®	████████	████████	████████
	Lek recepturowy (cyklosporyna w kroplach do oczu)	799,60 zł	0,813	982,95 zł/QALY
	<b>Analiza inkrementalna</b>	████████	████████	████████

\*Cena progowa jest taka sama jak w analizie minimalizacji kosztów z uwagi na fakt, że jedynym czynnikiem różnicującym w analizie CER są koszty.

### 2.2.2.2 Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości testowano 5 różnych wariantów analizy, uwzględniając:

- wartości użyteczności z badania Schiffman 2003,
- czas terapii równy 109 dni (3,6 miesiąca),
- czas terapii równy 23 miesiące,
- dyskontowanie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych,
- koszty całych opakowań leków.

W związku z tym, iż koszty leku recepturowego (cyklosporyna w kroplach do oczu) z perspektywy NFZ wynoszą 0 zł, a cały koszt terapii pokrywany jest przez świadczeniobiorcę, wyniki analizy wrażliwości przedstawiono jedynie z perspektywy wspólnej.

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w tabelach poniżej.

Analiza wrażliwości wykazała, że w perspektywie wspólnej, niezależnie od przyjętego scenariusza, terapia preparatem Ikervis® pozostaje ██████████ niż terapia lekiem recepturowym (cyklosporyną w kroplach do oczu). Należy mieć jednak na uwadze, iż koszt leku recepturowego w całości pokrywany jest przez pacjenta. W wariantach analizy z różnymi czasami terapii cyklosporyną, proporcjonalnie do kosztu terapii preparatem Ikervis® zmieniał się koszt terapii lekiem recepturowym.

W analizie ilorazu kosztu i efektu zmiana wartości użyteczności przyjętych do obliczenia QALY wpłynęła na ██████████ współczynnika CER o ██████████. Zmiana czasu terapii cyklosporyną miała niewielki wpływ na wartości współczynnika CER, co związane było z uwzględnionym dyskontowaniem.

**Tab. 33 Wyniki analizy wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów bez uwzględnienia oraz z uwzględnieniem RSS – Ikervis® vs lek recepturowy (cyklosporyna w kroplach do oczu), perspektywa wspólna.**

Wariant analizy wrażliwości	Koszt leczenia preparatem Ikervis®	Koszt leczenia lekiem recepturowym (cyklosporyna w kroplach do oczu)	Analiza inkrementalna	Cena progowa Ikervis® 0,3 mg x 30 szt*
Wariant bez uwzględnienia RSS				

<b>Wariant podstawowy</b>	████████	799,60 zł	████████	████████
Wartości użyteczności Schiffman 2003	████████	799,60 zł	████████	████████
Czas terapii 109 dni	████████	201,46 zł	████████	████████
Czas terapii 23 miesiące	████████	1 260,18 zł	████████	████████
Dyskontowanie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	████████	800,80 zł	████████	████████
Pełne opakowania	████████	837,85 zł	████████	████████
Wariant z uwzględnieniem RSS				
<b>Wariant podstawowy</b>	████████	799,60 zł	████████	████████
Wartości użyteczności Schiffman 2003	████████	799,60 zł	████████	████████
Czas terapii 109 dni	████████	201,46 zł	████████	████████
Czas terapii 23 miesiące	████████	1 260,18 zł	████████	████████
Dyskontowanie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	████████	800,80 zł	████████	████████
Pełne opakowania	████████	837,85 zł	████████	████████

\*lek recepturowy - cyklosporyna w kroplach do oczu nie jest refundowany

**Tab. 34** Bezwzględne różnice między scenariuszem podstawowym a wariantami analizy wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów bez uwzględnienia oraz z uwzględnieniem RSS – Ikervis® vs lek recepturowy (cyklosporyna w kroplach do oczu), perspektywa wspólna.

Wariant analizy wrażliwości	Koszt leczenia preparatem Ikervis®	Koszt leczenia lekiem recepturowym (cyklosporyna w kroplach do oczu)	Analiza inkrementalna	Cena progowa Ikervis® 0,3 mg x 30 szt*
Wariant bez uwzględnienia RSS				
Wartości użyteczności Schiffman 2003	████████	0,00 zł	████████	████████
Czas terapii 109 dni	████████	-598,14 zł	████████	████████
Czas terapii 23 miesiące	████████	460,59 zł	████████	████████
Dyskontowanie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	████████	1,21 zł	████████	████████
Pełne opakowania	████████	38,25 zł	████████	████████
Wariant z uwzględnieniem RSS				
Wartości użyteczności Schiffman 2003	████████	0,00 zł	████████	████████
Czas terapii 109 dni	████████	-598,14 zł	████████	████████

Czas terapii 23 miesiące	████████	460,59 zł	████████	████████
Dyskontowanie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	████████	1,21 zł	████████	████████
Pełne opakowania	████████	38,25 zł	████████	████████

\*lek recepturowy - cyklosporyna w kroplach do oczu nie jest refundowany

**Tab. 35 Procentowe różnice między scenariuszem podstawowym a wariantami analizy wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów bez uwzględnienia oraz z uwzględnieniem RSS - Ikervis® vs lek recepturowy (cyklosporyna w kroplach do oczu), perspektywa wspólna.**

Wariant analizy wrażliwości	Koszt leczenia preparatem Ikervis®	Koszt leczenia lekiem recepturowym (cyklosporyna w kroplach do oczu)	Analiza inkrementalna	Cena progowa Ikervis® 0,3 mg x 30 szt*
Wariant bez uwzględnienia RSS				
Wartości użyte czności Schiffman 2003	████████	0,00%	████████	████████
Czas terapii 109 dni	████████	-74,80%	████████	████████
Czas terapii 23 miesiące	████████	57,60%	████████	████████
Dyskontowanie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	████████	0,15%	████████	████████
Pełne opakowania	████████	4,78%	████████	████████
Wariant z uwzględnieniem RSS				
Wartości użyte czności Schiffman 2003	████████	0,00%	████████	████████
Czas terapii 109 dni	████████	-74,80%	████████	████████
Czas terapii 23 miesiące	████████	57,60%	████████	████████
Dyskontowanie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	████████	0,15%	████████	████████
Pełne opakowania	████████	4,78%	████████	████████

\*lek recepturowy - cyklosporyna w kroplach do oczu nie jest refundowany

**Tab. 36 Wyniki analizy wrażliwości dla analizy ilorazu kosztu i efektu bez uwzględnienia oraz z uwzględnieniem RSS - Ikervis® vs lek recepturowy (cyklosporyna w kroplach do oczu), perspektywa wspólna.**

Wariant analizy wrażliwości	Lek	Koszt	QALY	CER
Wariant bez uwzględnienia RSS				
Wariant podstawowy	████████	████████	████████	████████
	Lek recepturowy	799,60 zł	0,813	982,95 zł/QALY

Wariant analizy wrażliwości	Lek	Koszt	QALY	CER
Wartości użyte cz-ności Schiffman 2003	Lek recepturowy	799,60 zł	0,878	910,57 zł/QALY
Czas terapii 109 dni	Lek recepturowy	201,46 zł	0,205	983,38 zł/QALY
Czas terapii 23 mie- siące	Lek recepturowy	1 260,18 zł	1,305	965,86 zł/QALY
Dyskontowanie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdro- wotnych	Lek recepturowy	800,80 zł	0,814	983,38 zł/QALY
Pełne opakowania	Lek recepturowy	837,85 zł	0,813	1 029,97 zł/QALY
Wariant z uwzględnieniem RSS				
Wariant podsta- wowy	Lek recepturowy	799,60 zł	0,813	982,95 zł/QALY
Wartości użyte cz-ności Schiffman 2003	Lek recepturowy	799,60 zł	0,878	910,57 zł/QALY
Czas terapii 109 dni	Lek recepturowy	201,46 zł	0,205	983,38 zł/QALY
Czas terapii 23 mie- siące	Lek recepturowy	1 260,18 zł	1,305	965,86 zł/QALY
Dyskontowanie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdro- wotnych	Lek recepturowy	800,80 zł	0,814	983,38 zł/QALY
Pełne opakowania	Lek recepturowy	837,85 zł	0,813	1 029,97 zł/QALY

Tab. 37 Bezwzględne różnice między scenariuszem podstawowym a wariantami analizy wrażliwości dla analizy ilorazu kosztu i efektu bez uwzględnienia oraz z uwzględnieniem



**RSS – Ikervis® vs lek recepturowy (cyklosporyna w kroplach do oczu), perspektywa wspólna.**

Wariant analizy wrażliwości	Lek	Koszt	QALY	CER
<b>Wariant bez uwzględnienia RSS</b>				
Wartości użyte cz-ności Schiffman 2003				
	Lek recepturowy	0,00 zł	0,065	-72,38 zł/QALY
Czas terapii 109 dni				
	Lek recepturowy	-598,14 zł	-0,609	0,44 zł/QALY
Czas terapii 23 miesiące				
	Lek recepturowy	460,59 zł	0,491	-17,09 zł/QALY
Dyskontowanie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych				
	Lek recepturowy	1,21 zł	0,001	0,44 zł/QALY
Pełne opakowania				
	Lek recepturowy	38,25 zł	0,000	47,02 zł/QALY
<b>Wariant z uwzględnieniem RSS</b>				
Wartości użyte cz-ności Schiffman 2003				
	Lek recepturowy	0,00 zł	0,065	-72,38 zł/QALY
Czas terapii 109 dni				
	Lek recepturowy	-598,14 zł	-0,609	0,44 zł/QALY
Czas terapii 23 miesiące				
	Lek recepturowy	460,59 zł	0,491	-17,09 zł/QALY
Dyskontowanie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych				
	Lek recepturowy	1,21 zł	0,001	0,44 zł/QALY
Pełne opakowania				
	Lek recepturowy	38,25 zł	0,000	47,02 zł/QALY

**Tab. 38** Procentowe różnice między scenariuszem podstawowym a wariantami analizy wrażliwości dla analizy ilorazu kosztu i efektu bez uwzględnienia oraz z uwzględnieniem RSS – Ikervis® vs lek recepturowy (cyklosporyna w kroplach do oczu), perspektywa wspólna.

Wariant analizy wrażliwości	Lek	Koszt	QALY	CER
<b>Wariant bez uwzględnienia RSS</b>				
Wartości użyte cz-ności Schiffman 2003				
	Lek recepturowy	0,00%	7,95%	-7,36%
Czas terapii 109 dni				
	Lek recepturowy	-74,80%	-74,82%	0,04%
Czas terapii 23 mie- siące				
	Lek recepturowy	57,60%	60,39%	-1,74%
Dyskontowanie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdro- wotnych				
	Lek recepturowy	0,15%	0,11%	0,04%
Pełne opakowania				
	Lek recepturowy	4,78%	0,00%	4,78%
<b>Wariant z uwzględnieniem RSS</b>				
Wartości użyte cz-ności Schiffman 2003				
	Lek recepturowy	0,00%	7,95%	-7,36%
Czas terapii 109 dni				
	Lek recepturowy	-74,80%	-74,82%	0,04%
Czas terapii 23 mie- siące				
	Lek recepturowy	57,60%	60,39%	-1,74%
Dyskontowanie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdro- wotnych				
	Lek recepturowy	0,15%	0,11%	0,04%
Pełne opakowania				
	Lek recepturowy	4,78%	0,00%	4,78%

## **3 PORÓWNANIE ZE STEROIDAMI W KROPLACH DO OCZU (ANALIZA KONSEKWENCJI KOSZTÓW)**

### **3.1 Metody**

#### **3.1.1 Strategia analizy**

Konsekwencje zdrowotne leczenia ZSO preparatem Ikervis® oraz kroplami do oczu zawierającymi kortykosteroidy zostaną przedstawione w oparciu o dane zamieszczone w dokumencie Analizy klinicznej tj. randomizowane badania kliniczne leku Ikervis®, dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego Ikervis®, randomizowane badania kliniczne kortykosteroidów dopuszczonych do obrotu w Polsce, informacje zamieszczone w wytycznych TFOS DEWS II<sup>46</sup>.

Koszt leczenia ciężkiego ZSO lekiem Ikervis® oszacowano w oparciu o ceny opakowania leku zadeklarowane przez zleceniodawcę (z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS, patrz rozdział 2.1.4.1), przy założeniu średniego czasu terapii na podstawie 3-letniej obserwacji z badań SANSIKA i Post-SANSIKA równego 14,31 miesiąca (patrz rozdział 2.1.5.1).

Koszty leczenia ciężkiego ZSO kortykosteroidami oszacowano w oparciu o ceny preparatów kortykosteroidów dopuszczonych do obrotu i dostępnych w Polsce, przy założeniu średniego czasu terapii mieszczącego się w zakresie 4-8 tygodni (patrz rozdział 3.1.2).

Wnioskowany lek oraz komparator są kroplami do podawania do oczu stąd nie uwzględniano kosztów podania. Pozostałe kategorie kosztów (kwalifikacji do leczenia, monitorowania leczenia) nie są kategoriami różnicującymi analizowane terapie, stąd nie były brane pod uwagę.

Analizę kosztów przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

#### **3.1.2 Krople do oczu z kortykosteroidami**

W Tab. 39 przedstawiono produkty dopuszczone do obrotu w Polsce zawierające kortykosteroidy wraz ze wskazaniami rejestracyjnymi. Żaden z produktów dopuszczonych do obrotu w Polsce zawierających kortykosteroidy nie jest wskazany bezpośrednio w leczeniu ZSO oraz nie jest refundowany. W Tab. 40 zestawiono koszty opakowań wspomnianych produktów zawierających kortykosteroidy. Produkt Demezón (krople do oczu) nie jest aktualnie dostępny w Polsce – nie odnaleziono informacji o koszcie opakowania produktu.

Tab. 39. Wskazania rejestracyjne produktów dopuszczonych do obrotu w Polsce zawierających kortykosteroidy do stosowania do oczu.

Nazwa produktu	Skład	Postać farmaceutyczna	Wskazanie rejestracyjne
Deksametazon			
Demezoni <sup>36</sup>	Dexamethasoni natrii Phosphas 1,315 mg/ml	krople do oczu, roztwór	Leczenie steroidami niezakaźnych stanów zapalnych w obrębie spojówki, rogówki i przedniego odcinka oka, w tym alergii, podrażnień, oparzeń termicznych i chemicznych.
Dexafree <sup>37</sup>	Dexamethasoni natrii phosphas	krople do oczu, roztwór	Leczenie niezakaźnych stanów zapalnych wpływających na przedni odcinek oka.
Dexamethason WZF 0,1% <sup>38</sup>	Dexamethasonum	krople do oczu, zawiesina	Leczenie stanów zapalnych spojówki, rogówki i przedniego odcinka oka odpowiadających na leczenie steroidami, takich jak: zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka, zapalenie tęczęwki, zapalenie ciała rzęskowego, alergiczne i wiosenne zapalenie spojówek, płuścawce zapalenie rogówki, powierzchowne punktikowe zapalenie rogówki oraz nieswoiste powierzchowne zapalenie rogówki.  Wskazany również do stosowania w leczeniu uszkodzeń rogówki powstałych na skutek oparzeń chemicznych, radiacyjnych lub cieplnych, a także po wbiciu ciała obcych.  Wskazany do stosowania po zabiegach chirurgicznych w celu zmniejszenia nasilenia reakcji zapalnych oraz zapobieganiu odrzucenia przeszczepu.
Fluorometolon			
Flarex <sup>39</sup>	Fluorometholoni acetat 1 mg/ml	krople do oczu, zawiesina	Leczenie niezakaźnych chorób zapalnych oczu, reagujących na kortykosteroidy, takich jak stany zapalne spojówki gałkowej i powiekowej, rogówki oraz przedniego odcinka gałki ocznej.
Flucon <sup>40</sup>	Fluorometholonum 1 mg/ml	krople do oczu, zawiesina	Leczenie niezakaźnych chorób zapalnych oczu, reagujących na kortykosteroidy, takich jak stany zapalne spojówki gałkowej i powiekowej, rogówki oraz przedniego odcinka gałki ocznej.
Loteprednol			
Lotemax 0,5% <sup>41</sup>	Loteprednoli etabonas	krople do oczu, zawiesina	Leczenie zapalenia pooperacyjnego po zabiegach w chirurgii okulistycznej.

**Tab. 40. Koszt opakowania produktów dopuszczonych do obrotu w Polsce zawierających kortykosteroidy do stosowania do oczu.<sup>42</sup>**

Nazwa handlowa	Postać	Dawka/skład	Opakowanie	Producent	Cena za opakowanie (p. wspólna)	Cena za opakowanie (p. NFZ)
Dexafree	krople do oczu, roztwór	1 ml zawiera 1 mg fosforanu deksametazonu w postaci soli sodowej	20 poj. jednodawkowych 0,4 ml	Laboratoires Thea	27,49 zł	0,00 zł
Dexamethason 0,1% WZF	krople do oczu, zawiesina	1 mg/ml	5 ml	Polfa Warszawa	16,59 zł*	0,00 zł
Flarex	krople do oczu, zawiesina	1 mg/ml	5 ml	Novartis Poland	28,99 zł	0,00 zł
Flucon	krople do oczu, zawiesina	1 mg/ml	5 ml	Novartis Poland	29,30 zł	0,00 zł
Lotemax 0,5%	krople do oczu, zawiesina	5 mg/g	5 ml	Dr Gerhard Mann	31,99 zł	0,00 zł

\*Ze względu na brak danych w bazie Indeks mp.pl<sup>42</sup> dla Dexamethasonu 0,1% WZF, cenę zaczerpnięto z danych Bazy Leków mp.pl<sup>43</sup>

W analizie konsekwencji kosztów dawkowanie preparatów zawierających kortykosteroidy przyjęto na podstawie odnalezionych i opisanych w rozdziale 3.1.3 randomizowanych badań klinicznych. W przypadku loteprednolu założono, iż połowa pacjentów stosuje po jednej kropli do oczu 2 razy dziennie, a druga połowa 4 razy dziennie, co wynikało z dwóch schematów stosowania kropli w badaniach. Dla fluorometolonu przyjęto dawkowanie po 1 kropli do każdego oka 4 razy dziennie. W przypadku deksametazonu o stężeniu 0,1% nie zidentyfikowano żadnego opublikowanego randomizowanego badania klinicznego w ZSO. Dawkowanie przyjęto na podstawie badania zarejestrowanego w rejestrze clinicaltrials.gov (NCT01775540<sup>44</sup>), w którym pacjenci stosowali po 1 kropli preparatu do obu oczu 4 razy dziennie.

W zidentyfikowanych i opisanych w rozdziale 3.1.3 badaniach klinicznych, czas terapii kortykosteroidami wynosił: 3 tygodnie, 4 tygodnie lub 8 tygodni. W większości badań randomizowanych oraz obserwacyjnych kortykosteroidów przedstawionych w wytycznych TFOS DEWS II<sup>46</sup> z 2017 roku czas terapii wynosił 8 tygodni. W związku z tym w niniejszej analizie przyjęto minimalny czas terapii równy 4 tygodnie oraz maksymalny czas terapii kortykosteroidami równy 8 tygodni.

Na potrzeby obliczeń założono, iż jedna kropla preparatu z kortykosteroidami ma objętość 50 µl. Zużycie kropli do oczu z kortykosteroidami w czasie 4- i 8-tygodniowej terapii przedstawiono w Tab. 41. Ze względu na krótką przydatność do użycia preparatów zawierających kortykosteroidy (4 tygodnie) koszt terapii obliczono na podstawie liczby zużytych opakowań, a nie zużytych mililitrów preparatów.

Tab. 41. Zużycie kropli do oczu z kortykosteroidami w czasie 4- i 8-tygodniowej terapii.

Kortykosteroid	4 tygo dnie (ml)	4 tygo dnie (opakow ania)	8 tygo dni (ml)	8 tygodni (opakow ania)
Dexafree	44,8	6	89,6	12
Dexamethason 0,1% WZF	11,2	3	22,4	5
Fluorometolon	11,2	3	22,4	5
Loteprednol	8,4	2	16,8	4

### 3.1.3 Charakterystyka badań kortykosteroidów

W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej zidentyfikowano 5 randomizowanych badań klinicznych kortykosteroidów dopuszczonych do obrotu w Polsce (Kheirkhah 2015<sup>13</sup>, Pflugfelder 2004<sup>14</sup>, Sheppard 2014<sup>15</sup>, Avunduk 2003<sup>16</sup> oraz Pinto-Fraga 2016<sup>17</sup>). Poniżej w Tab. 42 przedstawiono charakterystykę odnalezionych badań, a w Tab. 43 charakterystykę populacji pacjentów włączonych do badań.

Ze względu na dużą heterogeniczność badań, odmienny czas terapii oraz odmienne warunki stosowania kortykosteroidów i leku Ikervis® w ZSO, brak jest możliwości porównanie skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Ikervis® oraz kropli do oczu zawierających kortykosteroidy.

Tab. 42. Charakterystyka zidentyfikowanych badań kortykosteroidów w leczeniu zespołu suchego oka.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
loteprednol (etabonian loteprednolu)			
<p>Kheirkhah 2015<sup>43</sup></p>	<p><u>Typ badania:</u> RCT, DB, faza IV</p> <p><u>Czas obserwacji:</u> 4 tygodnie</p> <p><u>Populacja:</u> Dorośli pacjenci z zespołem suchego oka związanym z zaburzeniami gruczołów Meiboma</p> <p><u>Interwencja:</u> loteprednol 0,5%, 2 razy dziennie (N=20).</p> <p><u>Komparator:</u> loteprednol + 0,5% i tobramycyny 0,3%, 2 razy dziennie (N=20), sztuczne łzy, 2 razy dziennie (N=20)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥18 lat,</li> <li>• nie noszący soczewek kontaktowych 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania i zgadza się na niekorzystanie z nich na czas trwania badania,</li> <li>• dobry i stabilny stan zdrowia,</li> <li>• minimum 4 punkty w skali NEI (0-15) dla jednego lub obojga oczu przy barwieniu fluoresceiną,</li> <li>• wynik z kwestionariusza OSDI ≥22,</li> <li>• tylne zapalenie brzegów powiek,</li> <li>• negatywny wynik testu ciążowego i stosowanie antykoncepcji przed rozpoczęciem i podczas trwania badania,</li> <li>• normalna budowa powiek i brak problemów z ich zamknięciem.</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zespół Stevensa-Johnsona lub pemfigoid bliznowaciejący w historii choroby,</li> <li>• operacja powieki w przeszłości,</li> <li>• operacja wewnątrzgałkowa lub laserowa korekcja wzroku w przeciągu 3 miesięcy przed badaniem,</li> <li>• zapalenie rogówki wywołane drobnoustrojami w historii (w tym opryszczka),</li> <li>• aktywne alergie oczne,</li> <li>• alergia na aminoglikozydy, steroidy lub chlorek benzalkoniowy,</li> <li>• defekt nabłonka rogówki &gt;1mm<sup>2</sup>,</li> </ul>	<p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wynik kwestionariusza OSDI,</li> <li>• wynik kwestionariusza Symptom Assessment in Dry Eye (SANDE),</li> <li>• ocena barwienia się rogówki fluoresceiną,</li> <li>• ocena barwienia się spojówki zielenią lizaminą,</li> <li>• wynik testu Schimera bez znieczulenia,</li> <li>• wynik TF-BUT (czas przzerwiania filmu łzowego).</li> </ul>

Cyklosporyna (Ikervis®) w zespole suchego oka - analiza minimalizacji kosztów

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• jakiegokolwiek zmiany w użyciu miejscowych preparatów przeciwzapalnych – steroidów, Restasis®, NLPZ w ciągu ostatnich 2 tygodni,</li> <li>• jakiegokolwiek zmiany dawki związków tetracykliny (tetracyklina, doksycyklina, minocyklina) w ciągu ostatnich 2 tygodni,</li> <li>• stosowanie izotretynoiny (Accutane) przez ostatnie 6 miesięcy,</li> <li>• ciąża lub karmienie piersią,</li> <li>• objawy infekcji, w tym gorączka i obecne leczenie antybiotykiem,</li> <li>• aktywna choroba hematologiczna, wątroby lub nerek,</li> <li>• stosowanie innego leku w trakcie badań,</li> <li>• jaskra w historii, ciśnienie wewnątrzgałkowe &gt;22 mmHg w każdym oku, jaskra u członka rodziny o pierwszym stopniu pokrewieństwa.</li> </ul>	
Pflugfelder 2004 <sup>14</sup>	<p><u>Typ badania:</u> RCT, DB</p> <p><u>Czas obserwacji:</u> 4 tygodnie</p> <p><u>Populacja:</u> Dorośli pacjenci z zespołem suchego oka i opóźnionym klirensenem łzowym</p> <p><u>Interwencja:</u> loteprednol 0,5%, 4 razy dziennie (N=32),</p> <p><u>Komparator:</u> nośnik (placebo), 4 razy dziennie (N=34)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥18 lat</li> <li>• zdiagnozowany zespół suchego oka od minimum 6 miesięcy,</li> <li>• opóźniony klirens łzowy w minimum jednym oku: ≥3 punkty w skali VAS,</li> <li>• minimum jeden symptom &gt;30 mm w skali VAS w minimum jednym oku,</li> <li>• wynik barwienia rogówki ≥3 w minimum jednym oku,</li> <li>• negatywny wynik testu ciążowego i stosowanie antykoncepcji przed rozpoczęciem podczas trwania badania.</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciąża lub karmienie piersią,</li> <li>• przeciwwskazania do stosowania kropli z kortykosteroidami lub ich składników,</li> </ul>	<p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• objawy ZSO ocenione skalą VAS,</li> <li>• ocena barwienia się rogówki fluoresceiną (skala 0-4),</li> <li>• przekrwienie spojówek (ang. conjunctival injection) (skala 0-3),</li> <li>• przekrwienie brzegów powiek (ang. lid margin injection) (skala 0-3),</li> <li>• bezpieczeństwo.</li> </ul>



		<ul style="list-style-type: none"> <li>• choroba mogąca wpłynąć na wyniki badania,</li> <li>• infekcje oczu,</li> <li>• opryszczka w przeszłości,</li> <li>• korzystanie z soczewek kontaktowych,</li> <li>• zamknięcie punktów łzowych w ciągu ostatnich 3 miesięcy,</li> <li>• systemowe stosowanie kortykosteroidów w ciągu ostatnich 6 miesięcy,</li> <li>• miejscowe stosowanie kortykosteroidów w ciągu ostatnich 2 miesięcy,</li> <li>• stosowanie leków na inne choroby oczu niż zespół suchego oka,</li> <li>• operacja oczu w ciągu ostatnich 6 miesięcy,</li> <li>• udział w innym badaniu klinicznym,</li> <li>• stosowanie terapii eksperymentalnej w ciągu ostatnich 30 dni.</li> </ul>	
Sheppard 2014 <sup>15</sup>	<p><u>Typ badania:</u> RCT, DB</p> <p><u>Czas obserwacji:</u> 8 tygodni</p> <p><u>Populacja:</u> Dorośli pacjenci z potwierdzonym umiarkowanym do ciężkiego zespołem suchego oka</p> <p><u>Interwencja:</u> loteprednol 0,5%, 4 razy dziennie przez 2 tygodnie, dalej loteprednol 0,5%, 2 razy dziennie + cyklosporyna A 0,05%, 2 razy dziennie (od 15. do 60. dnia) (N=61)</p> <p><u>Komparator:</u> sztuczne łzy, 4 razy dziennie przez 2 tygodnie; dalej sztuczne łzy, 2 razy dziennie</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 30 - 80 lat</li> <li>• diagnoza zespołu suchego oka,</li> <li>• wynik testu Schirmera <math>\leq 10</math> mm/5 min w obu oczach,</li> <li>• niestosowanie soczewek kontaktowych przez minimum 1 miesiąc przed badaniem i zgadza się nie stosować ich podczas trwania badania,</li> <li>• stała dawka leków przyjmowanych doustnie od minimum miesiąca i przez czas trwania badania,</li> <li>• dobry i stabilny ogólny stan zdrowia,</li> <li>• wynik barwienia rogówki <math>\geq 1</math> lub barwienia spojówki <math>\geq 1</math> lub wynik kwestionariusza OSDI <math>\geq 5</math> lub stosowanie sztucznych łez minimum 2 razy dziennie.</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zespół Stevensa-Johnsona lub pemfigoid oczny,</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wynik kwestionariusza OSDI,</li> <li>• ocena skuteczności w skali Likerta,</li> <li>• barwienie zielenią lizaminy,</li> <li>• barwienie fluoresceiną, test Schirmera.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ogólna ocena pacjenta,</li> <li>• wynik badania lampą szczelinową,</li> <li>• ciśnienie wewnątrzgałkowe,</li> <li>• badanie ostrości wzroku.</li> </ul>

*Cyklosporyna (Ikervis®) w zespole suchego oka - analiza minimalizacji kosztów*

	<p>+ cyklosporyna A 0,05%, 2 razy dziennie (od 15. do 60. dnia) (N=57)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• założenie zatyczek punktów łzowych lub chirurgiczne zamykanie kanalików łzowych w ciągu 3 miesięcy przed badaniem,</li> <li>• operacja wewnątrzgałkowa lub laserowa operacja gałki ocznej w ciągu 3 miesięcy przed badaniem,</li> <li>• choroba wątroby,</li> <li>• ciąża lub karmienie piersią,</li> <li>• poważna awitaminoza lub przedawkowanie witamin w przeszłości,</li> <li>• bardzo zróżnicowane dawki przyjmowanych witamin,</li> <li>• niestabilna dawka przyjmowanych leków systemowych lub miejscowych, mogących wywoływać suchość oczu,</li> <li>• nieprawidłowości rogówki mogące powodować choroby powierzchni gałki ocznej,</li> <li>• stosowanie leków na jaskrę miejscowo lub doustnie,</li> <li>• niestabilna cukrzyca,</li> <li>• alergia lub nadwrażliwość na Lotemax, Restasis® lub krople do oczu bez recepty,</li> <li>• stosowanie miejscowo steroidów lub leku Restasis® w ciągu ostatniego miesiąca,</li> <li>• stosowanie leków ocznych miejscowo innych niż sztuczne łzy w ciągu 1 tygodnia przed rozpoczęciem badania.</li> </ul>	
fluorometolon			
Avunduk 2003 <sup>16</sup>	<p><u>Typ badania:</u> RCT, pojedyncze zaślepienie</p> <p><u>Czas obserwacji:</u> 30 dni</p> <p><u>Populacja:</u> Zespół suchego oka (z lub bez zespołu</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 21 lat,</li> <li>• wynik testu Schirmera bez znieczulenia <math>\leq 7</math> mm w 5 minut w przynajmniej jednym oku,</li> <li>• łagodne, powierzchowne, miejscowe zapalenie rogówki, zdefiniowane punktowym barwieniem rogówki flu-</li> </ul>	<p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nasilenie objawów ocznych,</li> <li>• test Schirmera,</li> <li>• barwienie różem bengalskim,</li> <li>• barwienie fluoresceiną,</li> </ul>

	<p>Sjögrena)</p> <p><u>Interwencja:</u> sztuczne łzy 4-8 razy dziennie + fluorometolon 4 razy dziennie (N=11)</p> <p><u>Komparator:</u> sztuczne łzy, 4 razy dziennie (N=11) sztuczne łzy 4-8 razy dziennie + flurbi-profen, 4 razy dziennie (N=11)</p>	<p>oresceiną z wynikiem +1 w przynajmniej jednym oku (skala od 0 [brak] do 3 [ostre]),</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• minimum jeden objaw powiązany z zespołem suchego oka – swędzenie, pieczenie, nieostre widzenie, uczucie ciała obcego w oku, suchość, światłowstręt, ból</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rana, uszkodzenie oka,</li> <li>• infekcja,</li> <li>• zapalenie gałki ocznej niezwiązane z zespołem suchego oka,</li> <li>• operacja oczu w ciągu ostatnich 6 miesięcy,</li> <li>• stosowanie leczenia, które mogłoby wpłynąć na wynik badania (min. kortykosteroidy stosowane systemowo, immunosupresanty),</li> <li>• niekontrolowana choroba,</li> <li>• znaczące złe samopoczucie,</li> <li>• ciąża, karmienie piersią,</li> <li>• pacjentki po menopauzie stosujące zastępczą terapię hormonalną,</li> <li>• stosowanie jakiegokolwiek leku miejscowo lub systemowo przez 1 tydzień przed rozpoczęciem badania</li> </ul>	
<p>Pinto-Fraga 2016<sup>17</sup></p>	<p><u>Typ badania:</u> RCT, DB, faza 3</p> <p><u>Czas obserwacji:</u> 3 tygodnie</p> <p><u>Populacja:</u> Dorośli pacjenci z umiarkowanym do ostrego zespołu suchego oka.</p> <p><u>Interwencja:</u> fluorometolon 0,1%, 4 razy dziennie (N=21)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥18 lat,</li> <li>• zdiagnozowany zespół suchego oka (w stopniu 2 - 4 w skali Dry Eye Severity Scheme 2007),</li> <li>• wynik barwienia rogówki fluoresceiną ≥1 w obu oczach</li> <li>• wynik testu Schirmera bez znieczulenia ≤10 mm/5 min w obu oczach,</li> <li>• czas przzerwiania filmu łzowego ≤7 sekund w obu oczach,</li> <li>• ≥12 punktów w kwestionariuszu OSDI,</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wzrost wyniku barwienia rogówki fluoresceiną o 1 punkt po 2 godzinach ekspozycji na niekorzystne warunki oraz 24 godziny później</li> <li>• redukcja objawów zespołu suchego oka w skali SANDE o 2 lub więcej.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wynik OSDI,</li> <li>• ostrość widzenia,</li> <li>• osmolarność łez,</li> </ul>

*Cyklosparyna (Ikervis®) w zespole suchego oka - analiza minimalizacji kosztów*

	<p><u>Komparator:</u> nośnik, 4 razy dziennie (N=19)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pogarszanie się objawów zespołu suchego oka po ekspozycji na niekorzystne warunki,</li> <li>• stosowanie sztucznych łez,</li> <li>• stosowanie innych miejscowych lub systemowych leków tylko, jeśli rozpoczęło się minimum 3 miesiące przed rozpoczęciem badania, a w trakcie trwania badania, nie zmieni się ich dawka,</li> <li>• wynik badania wzroku w okularach na poziomie <math>\leq 1,0</math> w skali logMAR.</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nadwrażliwość lub nietolerancja na jakąkolwiek substancję stosowaną w trakcie badania,</li> <li>• zakażenie w obrębie oka lub poważne zapalenie powierzchni gałki ocznej niezwiązane z zespołem suchego oka w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania,</li> <li>• aktywna choroba oczu poza zespołem suchego oka,</li> <li>• niekontrolowana poważna choroba systemowa, która może mieć wpływ na funkcjonowanie oczu (poza zespołem Sjogrena),</li> <li>• uraz lub operacja oczu, które mogły wpłynąć na czułość rogówki,</li> <li>• odpowiednia dystrybucja łez w ciągu 6 miesięcy przed badaniem,</li> <li>• operacja lub zabieg oczny zaplanowany na czas trwania badania,</li> <li>• okluzja punktów łzowych w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania,</li> <li>• stosowanie soczewek kontaktowych w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania lub w trakcie badania,</li> <li>• stosowanie leków miejscowych poza tymi na zespół suchego oka,</li> <li>• rozpoczęcie, przerwanie stosowania lub zmiana dawki leków antyhistaminowych, antycholinergicznym, <math>\beta</math>-blokerów, antydepresantów lub innych leków syste-</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• satysfakcja z leczenia,</li> <li>• czas przzerwania filmu łzowego,</li> <li>• barwienie spojówki zielenią lizaminy,</li> <li>• badanie w lampie szczelinowej,</li> <li>• test Schirmera,</li> <li>• ciśnienie wewnątrzgałkowe,</li> <li>• wynik oftalmoskopii.</li> </ul>
--	--	--	--

		<p>nowych mogących mieć wpływ na film tarczy,</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• jaskra,</li><li>• ciśnienie wewnętrzzgałkowe powyżej 22 mmHG w ciągu 2 miesięcy przed rozpoczęciem badania,</li><li>• ciąża lub karmienie piersią,</li><li>• stosowanie nieodpowiedniej antykoncepcji,</li><li>• stosowanie kropli z cyklosporyną w ciągu 3 miesięcy przed badaniem,</li><li>• stosowanie kropli z kortykosteroidami w ciągu 1 miesiąca przed badaniem.</li></ul>	
--	--	---	--

Tab. 43. Charakterystyka populacji pacjentów w badaniach kortykosteroidów w leczeniu zespołu suchego oka.

Badanie	Grupa	N	Wiek, średnia (SD), lata	Płeć męska, n (%)	Zespół Sjögren'a, n (%)	Czas od diagnozy ZSO, średnia (SD), lata	Stopień CFS wg zmodyfikowanej skali oksfordzkiej, średnia (SD)	OSDI, średnia (SD)	Wynik testu Schirmera, średnia (SD), mm/5 min	Wynik TBUT, średnia (SD), sekundy
Loteprednol										
Kheirkhah 2015 <sup>13</sup>	Sztuczne łzy	20	57 (12)	5 (25)	-	-	6,1 (2,0)*	57,0 (21,3)	4,8 (3,7)	3,7 (2,1)
	Loteprednol	17	52 (12)	8 (47)	-	-	6,6 (2,5)*	52,0 (22,6)	5,8 (6,1)	2,9 (1,5)
Pflugfelder 2004 <sup>14</sup>	Loteprednol	32	57,6	12 (37,5)	-	-	-	-	9,16 (7,65)	-
	Nośnik	34	56,2	4 (11,8)	-	-	-	-	11,18 (9,70)	-
Sheppard 2014 <sup>15</sup>	Loteprednol + CsA	57	59,6 (12,1)	13 (23)	-	-	-	30,8 (2,6)	OD 9,8 (SE 1,2) OS 9,7 (SE 1,1)	-
	Sztuczne łzy + CsA	55	57,9 (10,8)	12 (22)	-	-	-	36,7 (3,0)	OD 10,7 (SE 1,2) OS 9,6 (SE 1,0)	-
Fluorometolon										
Avunduk 2003 <sup>16</sup>	Fluorometolon + sztuczne łzy	11	57,6 (12,4)	4 (36)	-	-	-	-	-	-
	Sztuczne łzy	8	51,2 (12,4)	3 (38)	-	-	-	-	-	-
Pinto-Fraga 2016 <sup>17</sup>	Fluorometolon	21	59,0	4 (19)	-	-	-	56,5 (95% CI: 49,1; 64,0)	5,2 (95% CI: 4,1; 6,3)	3,1 (95% CI: 2,4; 3,8)
	Nośnik	19	60,3	2 (11)	-	-	-	53,8 (95% CI: 45,9; 61,6)	5,5 (95% CI: 4,1; 6,9)	3,4 (95% CI: 2,7; 4,2)

\*skala NEI (ang. *National Eye Institute*)

## 3.2 Wyniki – porównanie z kroplami do oczu z kortykosteroidami

### 3.2.1 Konsekwencje zdrowotne

Konsekwencje zdrowotne leczenia ZSO preparatem Ikervis® oraz kroplami do oczu zawierającymi kortykosteroidy przedstawiono w oparciu o dane zamieszczone w dokumencie Analizy klinicznej.<sup>6</sup>

W zestawieniu uwzględniono, w miarę dostępności danych, wyniki dotyczące:

- stopnia barwienia się rogówki fluoresceiną,
- stopnia barwienia się rogówki i spojówki zielenią lizaminy,
- wyniku testu wydzielania łez Schirmer'a (mm),
- czasu przzerwania filmu łzowego (sekundy),
- wyniku kwestionariusza OSDI,
- nasilenia dyskomfortu ocznego w skali VAS,
- odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza,
- zużycia preparatów sztucznych łez,
- jakości życia,
- bezpieczeństwa.

Tab. 44 Zestawienie konsekwencji zdrowotnych stosowania preparatu Ikervis® oraz kropli do oczu zawierających kortykosteroidy.

Punkt końcowy	Wyniki		
Ikervis®			
SANSIKA <sup>2</sup>	Ikervis® (N=154), po 6 miesiącach leczenia	Nośnik (N=91), po 6 miesiącach leczenia	Ikervis® vs Nośnik
odpowiedź na leczenie wg CFS-OSDI (poprawa o co najmniej 2 stopnie wyniku CFS (zmodyfikowana skala oksfordzka) i o co najmniej 30% wyniku OSDI)	44/154 (28,6%)	21/91 (23,1%)	OR 1,33 (95% CI: 0,73; 2,43); p=0,347
stopień barwienia się rogówki fluoresceiną (poprawa o co najmniej 2 stopnie wyniku CFS)	80/154 (51,9%)	41/91 (45,1%)	OR 1,32 (95% CI: 0,78; 2,22); p=0,298
skorygowana zmiana stopnia barwienia się rogówki fluoresceiną (CFS), skala od 0 do 5	-1,764	-1,418	-0,35
zmiana stopnia barwienia się spojówki zieloną lizaminy w skali van Bijsterveld'a, skala od 0 do 9	-1,7 (SD 2,1)	-1,5 (SD 2,2)	MD -0,20 (95% CI: -0,84; 0,44)
zmiana wyniku testu wydzielania łez Schirmer'a (mm)	2,2 (SD 5,7)	1,5 (SD 4,3)	MD 0,70 (95% CI: -0,62; 2,02)
zmiana czasu przzerwania filmu łzowego (sekundy)	0,8 (SD 2,1)	0,3 (SD 1,8)	MD 0,50 (95% CI: -0,03; 1,03)
wynik kwestionariusza OSDI (poprawa o co najmniej 30% wyniku OSDI)	61/154 (39,6%)	36/91 (39,6%)	OR 1,00 (95% CI: 0,59; 1,70); p=0,994
zmiana wyniku OSDI, skala 0-100	-14,4 (SD 21,1)	-13,3 (SD 18,8)	MD -1,10 (95% CI: -6,54; 4,34)
nasilenia dyskomfortu ocznego w skali VAS (poprawa o co najmniej 30% wyniku dyskomfortu ocznego w skali VAS)	48/154 (31,2%)	34/91 (37,4%)	OR 0,76 (95% CI: 0,44; 1,31); p=0,321



Punkt końcowy	Wyniki		
zmiana wyniku ogólnej oceny dyskomfortu ocznego w skali VAS, skala od 0 do 100, mm	-13,0 (SD 22,7)	-10,5 (SD 21,6)	MD -2,50 (95% CI: -8,86; 3,86)
odpowiedź na leczenie w ocenie badacza (poprawa co najmniej zadowolająca)	91/142 (64,1%)	49/86 (57,0%)	OR 1,35 (95% CI: 0,78; 2,33); p=0,286
zużycie preparatów sztucznych łez (liczba kropli/d/oko; mediana)	2-tygodniowa faza wymycia przed rozpoczęciem fazy randomizowanej: 9,2 między 3. a 6. miesiącem fazy randomizowanej: 4,4	2-tygodniowa faza wymycia przed rozpoczęciem fazy randomizowanej: 10,2 między 3. a 6. miesiącem fazy randomizowanej: 5,4	
jakość życia (zmiana całkowitego wyniku kwestionariusza jakości życia NEI-VFQ-25, skala od 0 do 100)	5,2 (SD 8,9)	4,8 (SD 9,9)	MD 0,40 (95% CI: -3,11; 3,91)
<b>SICCANOVE<sup>3</sup></b>	<b>Ikervis® (N=241), po 6 miesiącach leczenia</b>	<b>Nośnik (N=248), po 6 miesiącach leczenia</b>	<b>Ikervis® vs Nośnik</b>
skorygowana zmiana stopnia barwienia się rogówki fluoresceiną (CFS), skala od 0 do 5	-1,05 (SD 0,98)	-0,82 (SD 0,94)	MD -0,22 (95% CI: -0,39; -0,06)
zmiana stopnia barwienia się spojówki zielenią lizaminy w skali van Bijsterveld'a, skala od 0 do 9	-2,4	-2,2	0,2
zmiana wyniku testu wydzielania łez Schirmer'a (mm)	1,95	1,76	0,19
zmiana czasu przerwania filmu łzowego (sekundy)	1,17 (SD 1,98)	1,13 (SD 2,12)	MD 0,04 (95% CI: -0,32; 0,40)
zmiana wyniku OSDI, skala 0-100	-11,8	-9,0	2,8
nasilenia dyskomfortu ocznego w skali VAS (poprawa o co najmniej 25% wyniku dyskomfortu ocznego w skali VAS)	121/241 (50,2%)	104/248 (42,0%)	OR 1,40 (95% CI: 0,98; 1,99) p=0,067

Cyklosporyna (Ikervis®) w zespole suchego oka - analiza minimalizacji kosztów

Punkt końcowy	Wyniki		
zmiana wyniku ogólnej oceny dyskomfortu ocznego VAS, skala od 0 do 100	-12,82 (SD 18,59)	-1,21 (SD 19,34)	MD -0,39 (95% CI: -3,5; 2,8)
odpowieź na leczenie w ocenie badacza (poprawa co najmniej zadowolająca)	150/241 (62,2%)	148/148 (59,7%)	OR 1,11 (95% CI: 0,77; 1,60); p=0,561
<b>SANSIKA OLE<sup>45</sup></b>			
skuteczność po 12 miesiącach leczenia	W badaniu SANSIKA OLE odnotowano stale zwiększającą się poprawę wyniku CFS od rozpoczęcia badania do zakończenia 12 miesięcy leczenia. Odsetek pacjentów bez barwienia się rogówki fluoresceiną (CFS=0) w 12. miesiącu leczenia, czyli po zakończeniu fazy otwartej zwiększył się około dwukrotnie względem wyniku obserwowanego w 6. miesiącu leczenia (po zakończeniu fazy randomizowanej). Odnotowano również stale zwiększającą się poprawę wyniku OSDI oraz wyniku ogólnej oceny dyskomfortu ocznego w skali VAS, od rozpoczęcia badania do zakończenia 12 miesięcy leczenia		
<b>Post-SANSIKA<sup>27,28</sup></b>			
skuteczność (3-letni okres obserwacji)	Było to 24-miesięczne badanie dla pacjentów, którzy ukończyli 12-miesięczne badanie SANSIKA (6-miesięczne SANSIKA + 6-miesięczne SANSIKA OLE). Spośród 62 pacjentów tylko u 24 (39%) stwierdzono nawrót w 24-miesięcznym okresie obserwacji. 35% pacjentów leczonych przez 12 miesięcy i 47% pacjentów leczonych przez 6 miesięcy doświadczyło nawrotu. Czas do wystąpienia nawrotu (powrót do stopnia 4 CSF) wynosił ≤224 dni oraz ≤175 dni odpowiednio dla 12 miesięcy i 6 miesięcy leczenia. Pacjenci dłużej utrzymywali się w niższych wartościach CSF: CFS=1 (mediana 6,6 tygodnia/rok), CSF=2 (mediana 12,7 tygodnia/rok), CFS=3 (mediana 2,4 tygodnia/rok). Czas do wystąpienia nawrotu (7,4 vs 5,8 miesięcy) oraz czas dla CSF=1 (8,5 vs 2 tygodnie/rok) był dłuższy u pacjentów leczonych przez 12 miesięcy w porównaniu z leczeniem 6-miesięcznym. Nasilenie się dyskomfortu w skali VAS obserwowano od momentu przerwania do ponownego rozpoczęcia leczenia. Wyjątkiem był ból, który utrzymywał się na w zględnie niskim i stabilnym poziomie. Mediana łącznej oceny dyskomfortu w skali VAS zwiększyła się od przerwania leczenia do jego wznowienia z 23,3% do 45,1%.		
SANSIKA <sup>2</sup> , SICCANOVE <sup>3</sup> (metaanaliza, wyniki Analizy Klinicznej <sup>6</sup> )	Ikervis® (N=396)	Nośnik (N=340)	Ikervis® vs Nośnik; OR (95% CI); p-value
bezpieczeństwo (6 miesięcy leczenia)	zdarzenia niepożądane: 57,1%	zdarzenia niepożądane: 46,7%	1,52 (95% CI: 0,90; 2,57); p=0,11
	ciężkie zdarzenia niepożądane: 3,9%	ciężkie zdarzenia niepożądane: 6,7%	0,57 (95% CI: 0,18; 1,82); p=0,34
	zdarzenia niepożądane oczu: 42,7%	zdarzenia niepożądane oczu: 27,7%	1,93 (95% CI: 1,41; 2,64); p<0,01
	zdarzenia niepożądane oczu skutkujące przerwaniem leczenia: 10,6%	zdarzenia niepożądane oczu skutkujące przerwaniem leczenia: 7,1%	1,55 (95% CI: 0,91; 2,63); p=0,11

Punkt końcowy	Wyniki			
	działania niepożądane: 37,0%	działania niepożądane: 21,1%	2,20 (95% CI: 1,20; 4,01); p=0,01	
	działania niepożądane oczu: 37,6%	działania niepożądane oczu: 17,4%	2,84 (95% CI: 2,01; 4,03); p<0,01	
bezpieczeństwo (12 miesięcy leczenia)	Profil bezpieczeństwa leku Ikervis® podczas 12 miesięcy stosowania w ramach badania SANSIKA był zbliżony do obserwowanego podczas 6-miesięcznej fazy randomizowanej.			
ChPL Ikervis® <sup>27</sup>				
bezpieczeństwo	Najczęstsze działania niepożądane obejmowały ból oka (19,2%), podrażnienie oka (17,8%), łzawienie (6,4%), przekrwienie oka (5,5%) i rumień powieki (1,7%); były one przeważnie przemijające i występowały podczas zakraplania. Większość działań niepożądanych zgłoszonych w badaniach klinicznych z użyciem produktu Ikervis® dotyczyła oka i miała nasilenie łagodne lub umiarkowane.			
<b>Krople do oczu z awierającymi kortykosteroidy</b>				
Kheirkhah 2015 <sup>13</sup>	<b>Loteprednol:</b> Podgrupa krótkich włókien nerwowych rogówki (LSNFL), N=8 Podgrupa włókien nerwowych zbliżonych do normalnych (NNSNFL), N=9	<b>Sztuczne łzy:</b> Podgrupa krótkich włókien nerwowych rogówki (LSNFL), N=9 Podgrupa włókien nerwowych zbliżonych do normalnych (NNSNFL), N=11		
	Wartość początkowa (SD)	Po 4 tygodniach leczenia (SD)	Wartość początkowa (SD)	Po 4 tygodniach leczenia (SD)
stopień barwienia się rogówki fluoresceiną (wg skali NEI)	LSNFL: 6,5 (1,5) NNSNFL: 6,7 (3,2)	LSNFL: 5,5 (3,9); p=0,46 NNSNFL: 4,6 (2,9); p=0,01	LSNFL: 6,8 (2,1) NNSNFL: 5,5 (1,8)	LSNFL: 6,6 (3,5); p=0,82 NNSNFL: 3,4 (2,4); p=0,01
stopień barwienia się rogówki i spojówki zieloną lizaminą (wg skali NEI)	LSNFL: 3,1 (3,7) NNSNFL: 3,6 (3,9)	LSNFL: 2,8 (4,3); p=0,61 NNSNFL: 1,4 (1,2); p=0,11	LSNFL: 2,0 (1,5) NNSNFL: 1,7 (1,5)	LSNFL: 2,9 (3,9); p=0,40 NNSNFL: 1,8 (1,9); p=0,81
wynik testu wydzielania łez Schirmer'a (mm)	LSNFL: 4,8 (3,5) NNSNFL: 6,9 (8,0)	LSNFL: 2,7 (2,8); p=0,06 NNSNFL: 1,8 (1,6); p=0,07	LSNFL: 4,4 (1,8) NNSNFL: 5,0 (4,7)	LSNFL: 2,6 (1,9); p=0,04 NNSNFL: 3,4 (2,6); p=0,25
czas przerwania filmu łzowego (sekundy)	LSNFL: 2,9 (1,0) NNSNFL: 2,8 (2,0)	LSNFL: 2,4 (1,6); p=0,49 NNSNFL: 2,5 (2,1); p=0,81	LSNFL: 2,8 (1,8) NNSNFL: 4,4 (2,2)	LSNFL: 2,8 (2,1); p=1,00 NNSNFL: 5,4 (3,2); p=0,16
wynik kwestionariusza OSDI	LSNFL: 50,6 (21,6)	LSNFL: 44,8 (24,9); p=0,27	LSNFL: 55,5 (20,0)	LSNFL: 58,4 (19,6); p=0,35

Cyklosporyna (Ikervis®) w zespole suchego oka - analiza minimalizacji kosztów

Punkt końcowy	Wyniki							
	NNSNFL: 53,3 (24,7)		NNSNFL: 47,8 (262); p=0,15		NNSNFL: 58,3 (23,2)		NNSNFL: 40,3 (14,4); p=0,04	
Plugfelder 2004 <sup>14</sup>	Loteprednol (n=32), zmiana po 4 tygodniach leczenia			Nośnik (N=34), zmiana po 4 tygodniach leczenia				
stopień barwienia się rogówki fluoresceiną	-0,65 (SD 3,61); p=3278			-0,36 (SD 3,85); p=0,5909 loteprednol vs nośnik p=7641				
bezpieczeństwo	zdarzenie niepożądane: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 30 zdarzeń;</li> <li>• 15 pacjentów (46,9%);</li> <li>• zdarzenia niepożądane oczu stanowiły 56,7% wszystkich zdarzeń;</li> <li>• zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stanowiły 16,7% wszystkich zdarzeń;</li> <li>• brak istotnych klinicznie zmian ciśnienia wewnątrzgałkowego</li> </ul>			zdarzenie niepożądane: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 25 zdarzeń;</li> <li>• 17 pacjentów (50,0%);</li> <li>• zdarzenia niepożądane oczu stanowiły 56% w wszystkich zdarzeń;</li> <li>• zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stanowiły 23,5% w wszystkich zdarzeń;</li> <li>• brak istotnych klinicznie zmian ciśnienia wewnątrzgałkowego</li> </ul>				
Sheppard 2014 <sup>15</sup>	Loteprednol +cyklosporyna A (N=57)			Sztuczne łzy + cyklosporyna A (N=55)				
	Wartość początkowa (SE)		Po 60 dniach (SE)		Wartość początkowa (SE)		Po 60 dniach (SE)	
stopień barwienia się rogówki fluoresceiną (wg skali NEI)	OD 3,0 (0,5) OS 3,1 (0,5)		OD 1,9 (0,3); p=0,02 OS 1,8 (0,3); p=0,001		OD 2,7 (0,4) OS 0,5 (0,4)		OD 1,5 (0,3); p=0,01 OS 2,1 (0,4); p=0,2	
stopień barwienia się rogówki i spojówki zieloną lizaminą (wg skali NEI)	Barwienie nosowe OD 1,4 (0,1) OS 1,4 (0,1) Barwienie skroniowe OD 1,0 (0,1) OS 1,1 (0,1)		Barwienie nosowe OD 0,9 (0,1); p=0,003 OS 0,9 (0,1); p=0,003 Barwienie skroniowe OD 0,6 (0,1); p=0,01 OS 0,7 (0,1); p=0,02		Barwienie nosowe OD 1,1 (0,1) OS 1,2 (0,1) Barwienie skroniowe OD 0,8 (0,1) OS 0,9 (0,1)		Barwienie nosowe OD 1,0 (0,1); p=0,8 OS 1,0 (0,1); p=0,06 Barwienie skroniowe OD 0,5 (0,1); p=0,09 OS 0,6 (0,1); p=0,06	
wynik testu wydzielania łez Schirmer'a	OD 9,8 (1,2) OS 9,7 (1,1)		OD 12,3 (1,2); p=0,1 OS 11,5 (1,1); p=0,1		OD 10,7 (1,2) OS 9,6 (1,0)		OD 11,8 (1,3); p=0,5 OS 11,1 (1,2); p=0,3	
wynik kwestionariusza OSDI	zmiana po 60 dniach: 20, 3 (2,8); p ≤ 0,05			zmiana po 60 dniach: 26,0 (2,9); p<0,01				

Punkt końcowy	Wyniki			
zużycie preparatów sztucznych łez	> 6 kropli/d: 3/57 (5%) 3-6 kropli/d: 21/57 (37%) 1-2 krople/d: 26/57 (46%) brak: 10/57 (18%)	> 6 kropli/d: 0/57 3-6 kropli/d: 6/57 (11%) 1-2 krople/d: 21/57 (37%) brak: 30/57 (53%)	> 6 kropli/d: 2/55 (4%) 3-6 kropli/d: 16/55 (29%) 1-2 krople/d: 29/55 (53%) brak: 10/55 (18%)	> 6 kropli/d: 0/55 3-6 kropli/d: 8/55 (15%) 1-2 krople/d: 21/55 (38%) brak: 27/55 (49%)
bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> <li>wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego 3/57 (5%);</li> <li>brak różnic pomiędzy grupami pod względem występowania zdarzeń niepożądanych oczu</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego 2/55 (4%);</li> <li>brak różnic pomiędzy grupami pod względem występowania zdarzeń niepożądanych oczu</li> </ul>	
Avunduk 2003 <sup>16</sup>	Fluorometolon + sztuczne łzy (N=11), zmiana po 30 dniach leczenia		Sztuczne łzy (N=8), zmiana po 30 dniach leczenia	
stopień barwienia się rogówki fluoresceiną	istotny spadek wyniku po 15 i 30 dniach leczenia (p=0,018 i p=0,016) w porównaniu do dnia 0		spadek wyniku po 15 i 30 dniach leczenia (brak danych o istotności statystycznej)	
wynik testu wydzielania łez Schirmer'a	brak istotnych zmian po 15 i 30 dniach leczenia		brak istotnych zmian po 15 i 30 dniach leczenia	
bezpieczeństwo	nie odnotowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem		nie odnotowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem	
Pinto-Fraga 2016 <sup>17</sup>	Fluorometolon (N=21)		Nośnik (N=19)	
stopień barwienia się rogówki fluoresceiną	odsetek pacjentów z co najmniej 1-stopniowy wzrostem barwienia po 21 dniach leczenia: 23,8% (95% CI: 9,1%; 47,5%) spadek wyniku barwienia po 21 dniach leczenia: -1,47 (95% CI: -1,89; -1,05), p<0,001		odsetek pacjentów z co najmniej 1-stopniowy wzrostem barwienia po 21 dniach leczenia: 63,1% (95% CI: 38,6%; 82,7%) spadek wyniku barwienia po 21 dniach leczenia: 0,00 (95% CI: -0,14; 0,14), p>0,05	
	Wartość początkowa (95% CI)	Po 21 dniach leczenia (95% CI)	Wartość początkowa (95% CI)	Po 21 dniach leczenia (95% CI)
stopień barwienia się rogówki i spojówki zieloną lizaminą	2,14 (1,75; 2,53)	0,95 (0,54; 1,37)	1,74 (1,29; 2,18)	1,68 (1,29; 2,08)
czas przerwania filmu łzowego	3,1 (2,4; 3,8)	3,3 (2,5; 4,0)	3,4 (2,7; 4,2)	2,9 (2,5; 3,4)
bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak zdarzeń niepożądanych oraz działań niepożądanych</li> <li>brak istotnych zmian ciśnienia wewnątrzgałkowego</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>brak zdarzeń niepożądanych oraz działań niepożądanych</li> <li>brak istotnych zmian ciśnienia wewnątrzgałkowego</li> </ul>	

Punkt końcowy	Wyniki	
	g°	g°
TFOS DEWS II Management and Therapy Report (2017) <sup>46</sup>		
bezpieczeństwo długoterminowe	Szereg badań randomizowanych oraz obserwacyjnych potwierdził wartość kliniczną <b>krótkich kursów steroidów</b> w leczeniu ZSO. Jednocześnie, <b>długotrwałe</b> stosowanie kortykosteroidów wiąże się z ryzykiem. Przedłużone leczenie (do 6 miesięcy) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem nadciśnienia śródgałkowego i zaćmy. Powikłania takiej jak: nadciśnienie śródgałkowe, zaćma, zakażenia oportunistyczne mogą wystąpić nawet po krótkim okresie stosowania.	

### 3.2.2 Koszty

W Tab. 45 przedstawiono koszty terapii preparatem Ikervis®, trwającej 14,31 miesiąca oraz 4- i 8-tygodniowej terapii kortykosteroidami w kroplach do oczu z perspektywy NFZ i wspólnej. W związku z brakiem refundacji kortykosteroidów w kroplach do oczu koszty terapii w całości pokrywane są przez pacjenta.

**Tab. 45 Zestawienie kosztów terapii preparatem Ikervis® oraz kroplami do oczu zawierającymi kortykosteroidy.**

Lek	Perspektywa wspólna		Perspektywa NFZ	
Cyklosporyna	14,31 miesiąca		14,31 miesiąca	
Ikervis®	z RSS	██████████	██████████	██████████
Ikervis®	bez RSS	██████████	██████████	██████████
Kortykosteroidy	4 tyg.	8 tyg.	4 tyg.	8 tyg.
Dexafree	164,94 zł	329,88 zł	0,00 zł	0,00 zł
Dexamethason 0,1% WZF	49,77 zł	82,95 zł	0,00 zł	0,00 zł
Flarex	86,97 zł	144,95 zł	0,00 zł	0,00 zł
Flucon	87,90 zł	146,50 zł	0,00 zł	0,00 zł
Lotemax 0,5%	63,98 zł	127,96 zł	0,00 zł	0,00 zł
<b>Średni koszt terapii kortykosteroidami</b>	<b>90,71 zł</b>	<b>166,45 zł</b>	<b>0,00 zł</b>	<b>0,00 zł</b>

### 3.2.3 Podsumowanie

Stosowanie preparatu Ikervis® w leczeniu ZSO prowadzi do zmniejszenia uszkodzenia powierzchni oka u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego ZSO, co może wpływać na zatrzymanie postępu choroby. Wykazano ogólną poprawę objawów przedmiotowych i podmiotowych ZSO wśród pacjentów leczonych preparatem Ikervis®. Większość działań niepożądanych zgłoszonych w badaniach klinicznych z użyciem produktu Ikervis® dotyczyła oka i miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Koszt terapii lekiem Ikervis® z perspektywy NFZ, z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka, wynosi ██████████.

Ze względu na dużą różnorodność odnalezionych badań klinicznych kortykosteroidów w kroplach do oczu trudno o łączną analizę dot. skuteczności i bezpieczeństwa tych leków. Szereg badań randomizowanych oraz obserwacyjnych potwierdził wartość kliniczną krótkich kursów steroidów w leczeniu ZSO. Jednocześnie, długotrwałe stosowanie kortykosteroidów wiąże się z ryzykiem. Przedłużone leczenie (do 6 miesięcy) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem nadciśnienia śródgałkowego i zaćmy. Powikłania takiej jak: nadciśnienie śródgałkowe, zaćma, zakażenia oportunistyczne mogą wystąpić nawet po krótkim okresie stosowania. Średni koszt 4-tygodniowej i 8-tygodniowej terapii kortykosteroidami wynosi odpowiednio 90,71 zł i 166,45 zł z perspektywy wspólnej. Koszt

terapii kortykosteroidami z perspektywy NFZ wynosi 0 zł - cały koszt leków pokrywa świadczeniobiorca.



## 4 OGRANICZENIA

W pierwotnej analizie ekonomicznej analizę kosztów terapii preparatem Ikervis® przeprowadzono na tle kosztów terapii preparatem Restasis®. W odpowiedzi na pismo Prezesa AOTMiT dot. minimalnych wymagań oraz biorąc pod uwagę finalne stanowisko analityków Agencji przedstawione na spotkaniu w siedzibie AOTMiT w dniu 15 grudnia 2017 roku, do analizy włączono dwa nowe komparatory:

- lek recepturowy – cyklosporyna w kroplach do oczu,
- steroidy w kroplach do oczu.

Ze względu na zasadnicze różnice między lekami recepturowymi a lekami wytwarzanymi przemysłowo i zarejestrowanymi do stosowania u ludzi, heterogeniczność składów oraz procesów przygotowywania i pakowania preparatów recepturowych cyklosporyny w kroplach do oczu, brak badań klinicznych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leków recepturowych z preparatem Ikervis® oraz brak refundacji, autorzy analiz HTA stoją na stanowisku, że lek recepturowy – cyklosporyna w kroplach do oczu – nie jest właściwym komparatorem. Wychodząc jednak naprzeciw oczekiwaniom AOTMiT wykonano analizę minimalizacji kosztów dla preparatu Ikervis® oraz leku recepturowego – cyklosporyna w kroplach do oczu, zakładając taką samą skuteczność dla obu interwencji.

Krople do oczu zawierające steroidy również są preparatami nierefundowanymi w Polsce. Stosowane są w okulistyce, w tym w zespole suchego oka, jednak miejsce, warunki i zalecenia do ich stosowania wydają się być inne niż w przypadku cyklosporyny w kroplach do oczu. Obie terapie są stosowane w ZSO w odmiennych wskazaniach (steroidy – nagłe pogorszenie; cyklosporyna – kolejny etap leczenia, po nieskuteczności sztucznych łez) i w odmienny sposób (steroidy – krótko; cyklosporyna – długo). Relacje między nimi mają charakter komplementarny, a nie konkurencyjny. Niemniej, wychodząc naprzeciw oczekiwaniom AOTMiT, krople do oczu zawierające kortykosteroidy włączono do analizy ekonomicznej jako komparator. Ze względu na dużą heterogeniczność badań, odmienny czas terapii oraz odmiennie warunki stosowania kortykosteroidów i leku Ikervis® w ZSO, brak jest możliwości porównania skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Ikervis® oraz kropli do oczu zawierających kortykosteroidy. W związku z powyższym, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, analizę ekonomiczną ograniczono do analizy konsekwencji kosztów.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w piśmie dot. minimalnych wymagań lek Restasis® przestał być refundowany w ramach importu docelowego w listopadzie 2016 roku, w związku z dostępnością w obrocie na terytorium Polski preparatu Ikervis®. Pomimo tego w analizie uwzględniono porównanie z lekiem Restasis®, jednak należy je traktować jako wariant teoretyczny, który odzwierciedla skłonność płatnika do finan-

sowania terapii cyklosporyną wytwarzaną przemysłowo, potwierdzoną empirycznie wcześniejszymi decyzjami o refundacji w ramach importu docelowego.

Ze względu na brak dowodów pochodzących z badań klinicznych, wskazujących na przewagę preparatu Ikervis® w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa nad preparatem Restasis® oraz lekiem recepturowym, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, uwzględniając w niej jedynie koszty różnicujące. Jako koszty różnicujące zdefiniowano jedynie koszty zakupu leków, uznając, że pozostałe koszty związane z rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych. Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich oraz stosowaniu preparatów zgodnie z ChPL.

Ograniczeniem analizy jest niepewność co do kosztu terapii preparatem Restasis®, niepewność ta została zaadresowana w analizie wrażliwości.

W analizie ilorazu kosztu i efektu w ramach oszacowania efektu przyjęto te same dane kliniczne (na podstawie badania SANSIKA) dla leków Ikervis® i Restasis®. Założenie o braku istotnych różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy preparatem Ikervis® i preparatem Restasis®, jest założeniem upraszczającym, ale uzasadnionym w kontekście zebranych dowodów. Zgodnie z sugestią analityków AOTMiT takie same dane kliniczne przyjęto również dla leku recepturowego, pomimo wymienionych powyżej wątpliwości autorów analiz HTA.

## 5 DYSKUSJA

### Metody

Celem niniejszej analizy było porównanie kosztów zastosowania leków Ikervis<sup>®</sup>, Restasis<sup>®</sup>, leku recepturowego (cyklosporyna w kroplach do oczu) oraz kropli do oczu z kortykosteroidami w leczeniu ciężkiego zapalenia rogówki u dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka.

Ze względu na zasadnicze różnice między lekami recepturowymi a lekami wytwarzanymi przemysłowo i zarejestrowanymi do stosowania u ludzi, heterogeniczność składów oraz procesów przygotowywania i pakowania preparatów recepturowych cyklosporyny w kroplach do oczu, brak badań klinicznych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leków recepturowych z preparatem Ikervis<sup>®</sup> oraz brak refundacji, autorzy analiz HTA stoją na stanowisku, że lek recepturowy – cyklosporyna w kroplach do oczu – nie jest właściwym komparatorem.

Krople do oczu zawierające steroidy są również preparatami nier refundowanymi w Polsce. Są stosowane w okulistyce, w tym w zespole suchego oka, jednak miejsce, warunki i zalecenia do ich stosowania wydają się być inne niż w przypadku cyklosporyny w kroplach do oczu. Obie terapie są stosowane w ZSO w odmiennych wskazaniach – steroidy krótkookresowo w przypadku nagłego pogorszenia, a cyklosporyny długookresowo, jako kolejny etap leczenia, po nieskuteczności sztucznych łez. Relacje między nimi mają charakter komplementarny, a nie konkurencyjny.

Niemniej, wychodząc naprzeciw oczekiwaniom AOTMiT, zarówno recepturowe krople do oczu z cyklosporyną, jak i krople do oczu zawierające kortykosteroidy, zostały uwzględnione w analizie jako komparatory.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w piśmie dot. minimalnych wymagań lek Restasis<sup>®</sup> przestał być refundowany w ramach importu docelowego w listopadzie 2016 roku, w związku z dostępnością w obrocie na terytorium Polski preparatu Ikervis<sup>®</sup>. Pomimo tego w analizie uwzględniono porównanie z lekiem Restasis<sup>®</sup>, jednak należy je traktować jako wariant teoretyczny, który odzwierciedla skłonność płatnika do finansowania terapii cyklosporyną wytwarzaną przemysłowo.

Ze względu na brak dowodów pochodzących z badań klinicznych, wskazujących na przewagę w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa preparatu Ikervis<sup>®</sup> w porównaniu z preparatem Restasis<sup>®</sup> oraz w porównaniu z recepturowymi kroplami do oczu z cyklosporyną, wykonano analizę minimalizacji kosztów.

Ze względu na dużą heterogeniczność badań, odmienny czas terapii oraz odmiennie warunki stosowania kortykosteroidów i leku Ikervis<sup>®</sup> w ZSO, brak jest możliwości porównanie skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Ikervis<sup>®</sup> oraz kropli do oczu zawierających kortykosteroidy. W związku z powyższym, zgodnie z wytycznymi AOTMiT i sugere-

stiami analityków AOTMiT udzielonymi w trakcie bezpośredniego spotkania, analizę ekonomiczną ograniczono do analizy konsekwencji kosztów.

#### *Analiza minimalizacji kosztów*

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej NFZ oraz świadczeniobiorców.

W ramach analizy minimalizacji kosztów brano pod uwagę wyłącznie koszty związane z nabyciem leków, z uwagi na fakt, że tylko one stanowiły koszty różnicujące. W analizie założono, iż czas terapii lekami Ikervis®, Restasis® oraz recepturowymi kroplami do oczu z cyklosporyną jest taki sam. W związku z powyższym w analizie przyjęto horyzont czasowy zgodny z czasem trwania leczenia (oszacowany na podstawie 3-letniej obserwacji z badań SANSIKA i Post-SANSIKA, równy 14,31 miesiąca).

Przedstawiono dwa warianty oszacowań kosztów preparatu Ikervis® - z uwzględnieniem zaproponowanego przez zleceniodawcę instrumentu podziału ryzyka (RSS) oraz bez RSS. Ze względu na brak rejestracji preparatu Restasis® w Europie, koszt preparatu Restasis® szacowano w oparciu o historyczne dane NFZ dotyczące wartości refundacji preparatu w ramach importu docelowego. Koszt recepturowych kropli do oczu z cyklosporyną oszacowaną na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród okulistów oraz farmaceutów.

Uwzględniając minimalne wymagania dotyczące przeprowadzania analiz ekonomicznych, zawarte w Rozporządzeniu MZ, przedstawiono także założenia analizy ilorazu kosztu i efektu. Efekt kliniczny szacowano w oparciu o wartości użyteczności dla stanów zdrowia: odpowiedź na leczenie oraz brak odpowiedzi na leczenie preparatem Ikervis® z badania SANSIKA oraz w oparciu o dane kliniczne dotyczące odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie z badania SANSIKA.

Przeprowadzono jednoczynnikową analizę wrażliwości wyników uzyskanych w analizie podstawowej.

#### *Analiza konsekwencji kosztów*

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej NFZ i świadczeniobiorców.

W analizie konsekwencji kosztów konsekwencje zdrowotne leczenia ZSO preparatem Ikervis® oraz kroplami do oczu zawierającymi kortykosteroidy przedstawiono w oparciu o dane zamieszczone w dokumencie Analizy klinicznej. Podobnie jak w analizie minimalizacji kosztów, w analizie konsekwencji kosztów uwzględniono jedynie koszty różnicujące tzn. koszty związane z nabyciem leków. Dla preparatu Ikervis® przyjęto czas trwania leczenia równy 14,31 miesiąca, natomiast dla kropli do oczu z kortykosteroidami przyjęto dwa czasy trwania leczenia: 4 i 8 tygodni (zgodnie z czasem trwania badań klinicznych). Koszt kropli do oczu z kortykosteroidami oszacowano biorąc pod uwagę koszty opakowań preparatów dopuszczonych do obrotu w Polsce zawierających deksametazon, fluorometolon oraz loteprednol.

## Wyniki

### *Ikervis® vs Restasis® (analiza minimalizacji kosztów)*

Analiza uwzględniająca zaproponowany instrument podziału ryzyka wykazała, iż z perspektywy NFZ koszt terapii preparatem Ikervis® wyniósł [REDACTED] i był [REDACTED] od kosztu terapii preparatem Restasis® o [REDACTED]. W przypadku nieuwzględnienia mechanizmu RSS koszt terapii preparatem Ikervis® wyniósł [REDACTED] i był [REDACTED] od kosztu terapii preparatem Restasis® o [REDACTED].

Z perspektywy wspólnej analiza uwzględniająca zaproponowany instrument podziału ryzyka wykazała, iż koszt terapii preparatem Ikervis® wyniósł [REDACTED] i był [REDACTED] od kosztu terapii preparatem Restasis® o [REDACTED]. W przypadku nieuwzględnienia mechanizmu RSS koszt terapii preparatem Ikervis® wyniósł [REDACTED] i był [REDACTED] od kosztu terapii preparatem Restasis® o [REDACTED].

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami zawartymi w Rozporządzeniu MZ oszacowano również współczynniki ilorazu kosztu i efektu zdrowotnego. Z perspektywy NFZ w wariacie analize z RSS współczynnik CER dla preparatu Ikervis® wyniósł [REDACTED] i był [REDACTED] od współczynnika CER dla leku Restasis® o [REDACTED]. W wariacie bez uwzględnienia mechanizmu RSS współczynnik CER dla preparatu Ikervis® wyniósł [REDACTED] i był [REDACTED] od współczynnika CER dla leku Restasis® o [REDACTED].

Z perspektywy wspólnej w wariacie analize z RSS współczynnik CER dla preparatu Ikervis® wyniósł [REDACTED] i był [REDACTED] od współczynnika CER dla preparatu Restasis® o [REDACTED]. W wariacie bez uwzględnienia mechanizmu RSS współczynnik CER dla preparatu Ikervis® wyniósł [REDACTED] i był [REDACTED] od współczynnika CER dla preparatu Restasis® o [REDACTED].

Analiza progowa wykazała, że koszty terapii preparatem Ikervis® zrównają się z kosztami leczenia preparatem Restasis® dla ceny zbytu netto opakowania Ikervis® 0,3 mg x 30 szt. wynoszącej [REDACTED] z perspektywy NFZ oraz [REDACTED] z perspektywy wspólnej, tj. ceny [REDACTED] niż zaproponowana przez zleceniodawcę.

### *Ikervis® vs recepturowe krople do oczu z cyklosporyną (analiza minimalizacji kosztów)*

Analiza uwzględniająca zaproponowany instrument podziału ryzyka wykazała, iż z perspektywy NFZ koszt terapii preparatem Ikervis® wyniósł [REDACTED], a w przypadku nieuwzględnienia mechanizmu RSS - [REDACTED]. Z perspektywy NFZ koszt terapii recepturowymi kroplami do oczu z cyklosporyną był równy 0 zł, gdyż cały koszt leku ponoszony jest przez świadczeniobiorcę.

Z perspektywy wspólnej analiza uwzględniająca zaproponowany instrument podziału ryzyka wykazała, iż koszt terapii preparatem Ikervis® wyniósł [REDACTED] i był [REDACTED] od kosztu terapii lekiem recepturowym o [REDACTED]. W przypadku nieuwzględnienia mechanizmu RSS koszt terapii preparatem Ikervis® wyniósł [REDACTED] i był [REDACTED] od

kosztu terapii lekiem recepturowym o [REDACTED]. Należy jednak pamiętać, iż koszt leku recepturowego w całości ponoszony jest przez pacjenta.

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami zawartymi w Rozporządzeniu MZ oszacowano również współczynniki ilorazu kosztu i efektu zdrowotnego. Z perspektywy NFZ w wariacie analize z RSS współczynnik CER dla preparatu Ikervis® wyniósł [REDACTED], a w wariacie bez uwzględnienia mechanizmu RSS współczynnik CER dla preparatu Ikervis® wyniósł [REDACTED]. Z perspektywy NFZ współczynnik CER dla leku recepturowego był równy zero (koszty leku w całości pokrywa świadczeniobiorca).

Z perspektywy wspólnej w wariacie analize z RSS współczynnik CER dla preparatu Ikervis® wyniósł [REDACTED] i był [REDACTED] od współczynnika CER dla leku recepturowego o [REDACTED]. W wariacie bez uwzględnienia mechanizmu RSS współczynnik CER dla preparatu Ikervis® wyniósł [REDACTED] i był [REDACTED] od współczynnika CER dla leku recepturowego o [REDACTED].

Ze względu na fakt, iż koszt leku recepturowego w 100% ponoszony jest przez świadczeniobiorcę, oszacowanie ceny zbytu netto preparatu Ikervis®, dla której sumaryczne koszty leczenia zrównają się z sumarycznymi kosztami leczenia lekiem recepturowym wykonano jedynie z perspektywy wspólnej, a cena progowa wyniosła [REDACTED].

#### *Ikervis® vs kortykosteroidy w kroplach do oczu (analiza konsekwencji kosztów)*

Stosowanie preparatu Ikervis® w leczeniu ZSO prowadzi do zmniejszenia uszkodzenia powierzchni oka u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego ZSO, co może wpływać na zatrzymanie postępu choroby. Wykazano ogólną poprawę objawów przedmiotowych i podmiotowych ZSO wśród pacjentów leczonych preparatem Ikervis®. Większość działań niepożądanych zgłoszonych w badaniach klinicznych z użyciem produktu Ikervis® dotyczyła oka i miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Koszt terapii lekiem Ikervis® z perspektywy NFZ, z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka, wynosi [REDACTED].

Ze względu na dużą różnorodność odnalezionych badań klinicznych kortykosteroidów w kroplach do oczu trudno o łączną analizę dot. skuteczności i bezpieczeństwa tych leków. Szereg badań randomizowanych oraz obserwacyjnych potwierdził wartość kliniczną krótkich kursów steroidów w leczeniu ZSO. Jednocześnie, długotrwałe stosowanie kortykosteroidów wiąże się z ryzykiem. Przedłużone leczenie (do 6 miesięcy) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem nadciśnienia śródgałkowego i zaćmy. Powikłania takiej jak: nadciśnienie śródgałkowe, zaćma, zakażenia oportunistyczne mogą wystąpić nawet po krótkim okresie stosowania. Średni koszt 4-tygodniowej i 8-tygodniowej terapii kortykosteroidami wynosi odpowiednio 90,71 zł i 166,45 zł z perspektywy wspólnej. Koszt terapii kortykosteroidami z perspektywy NFZ wynosi 0 zł - cały koszt leków pokrywa świadczeniobiorca.

#### **Wyniki innych analiz**

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych nie zidentyfikowano publikacji spełniających kryteria włączenia do analizy.

## 6 WNIOSKI

W niniejszej analizie ekonomicznej porównano koszty terapii lekiem Ikervis® z kosztami terapii lekiem Restasis®, recepturowymi kroplami do oczu z cyklosporyną oraz kroplami do oczu z kortykosteroidami. Żadna z wymienionych technologii nie jest aktualnie refundowana w Polsce. Zgodnie z informacjami przekazanymi przez AOTMiT, recepturowe krople do oczu oraz kortykosteroidy stanowią technologie obecnie stosowane w populacji docelowej pacjentów z ZSO, w związku z czym zostały uwzględnione w analizie jako komparatory. Preparat Restasis® nie jest aktualnie refundowany, jednak ze względu na historyczną refundację w ramach importu docelowego (do listopada 2016) wykonano porównanie z Restasis®, które należy traktować jako wariant teoretyczny, odzwierciedlający skłonność płatnika do finansowania terapii cyklosporyną wytwarzaną przemysłowo.

W porównaniu leku Ikervis® z lekiem Restasis® (analiza minimalizacji kosztów) wykazano, że koszty terapii preparatem Ikervis®, zarówno w wariancie z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka, jak i bez RSS, w horyzoncie czasowym równym średniemu czasowi trwania terapii (oszacowany na podstawie 3-letniej obserwacji z badań SANSIKA i Post-SANSIKA, równy 14,31 miesiąca), będą [redacted] od kosztów terapii preparatem Restasis® w perspektywie NFZ oraz perspektywie wspólnej. Wyniki analizy minimalizacji kosztów są potwierdzone także w ocenie ilorazu kosztu i efektu. Analiza progowa wykazała, iż koszty terapii preparatem Ikervis® zrównają się z kosztami terapii preparatem Restasis® dla ceny zbytu netto [redacted] od ceny zaproponowanej przez wnioskodawcę ([redacted] z perspektywy NFZ oraz [redacted] z perspektywy wspólnej).

Porównanie leku Ikervis® z lekiem recepturowym (analiza minimalizacji kosztów) wykazało, że koszty terapii preparatem Ikervis®, zarówno w wariancie z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka, jak i bez RSS, oceniane w horyzoncie czasowym 14,31 miesiąca, będą [redacted] od kosztów terapii lekiem recepturowym w perspektywie NFZ oraz perspektywie wspólnej (NFZ nie ponosi żadnych kosztów związanych z refundacją leku recepturowego, cały koszt terapii ponoszony jest przez pacjenta). Wyniki analizy minimalizacji kosztów są potwierdzone także w ocenie ilorazu kosztu i efektu. Analiza progowa wykazała, iż koszty terapii preparatem Ikervis® zrównają się z kosztami terapii lekiem recepturowym dla ceny zbytu netto [redacted] od ceny zaproponowanej przez wnioskodawcę ([redacted] z perspektywy wspólnej, uwaga: lek recepturowy nie jest refundowany).

W analizie konsekwencji kosztów wykazano skuteczność długookresowej terapii lekiem Ikervis® oraz skuteczność krótkookresowej terapii kortykosteroidami w kroplach do oczu. Jednocześnie, długotrwałe stosowanie kortykosteroidów wiąże się ze zwiększonym ryzykiem nadciśnienia śródgałkowego i zaćmy. Koszt terapii lekiem Ikervis® z perspektywy NFZ, z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka, wynosi [redacted]



(przyjęto średni czas terapii równy 14,31 miesiąca). Średni koszt 4-tygodniowej i 8-tygodniowej terapii kortykosteroidami wynosi odpowiednio 90,71 zł i 166,45 zł z perspektywy wspólnej. Koszt terapii kortykosteroidami z perspektywy NFZ wynosi 0 zł – cały koszt leków pokrywa świadczeniobiorca.

Podsumowując, terapia preparatem Ikervis® jest [REDAKTOWANE] opcją terapeutyczną w leczeniu ciężkiego zapalenia rogówki u dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka w porównaniu do terapii z zastosowaniem preparatu Restasis®, zarówno z perspektywy NFZ, jak i perspektywy wspólnej. W przypadku terapii lekiem recepturowym oraz kortykosteroidami, koszty leków ponoszone są wyłącznie przez pacjenta. Pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu Ikervis® w leczeniu ZSO wpłynie na wzrost wydatków NFZ związany z kosztem leku Ikervis®, a jednocześnie na zmniejszenie wydatków ponoszonych przez pacjentów na recepturowe krople do oczu z cyklosporyną, kortykosteroidy oraz lek Ikervis® (aktualnie nierefundowany, ale dostępny w aptekach) oraz umożliwi dostęp do skutecznej i refundowanej terapii.

## 7 ANEKS

### 7.1 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących stosowania cyklosporyny we wnioskowanej populacji:

- MEDLINE (PubMed): do 03.08.2018;
- Cochrane Library: do 03.08.2018.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Dodatkowo poszukiwano analiz ekonomicznych złożonych do zagranicznych agencji oceny technologii medycznych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (■■■■), a następnie sprawdzona przez drugiego (■■■■). W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 46, Tab. 47). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku polskim i angielskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (■■■■ ■■■■). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 1).

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

<i>Metoda badania:</i>	analizy ekonomiczne uwzględniające koszty i efekty zdrowotne porównywanych technologii
<i>Populacja:</i>	pacjenci z ciężkim zapaleniem rogówki z zespołem suchego oka, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez
<i>Rodzaj interwencji:</i>	cyklosporyna 0,1% (preparat Ikervis®)
<i>Porównanie:</i>	cyklosporyna 0,05% (preparat Restasis®), cyklosporyna w kroplach do oczu - lek recepturowy, kortykosteroidy w kroplach do oczu
<i>Stan publikacji:</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej
<i>Ograniczenia językowe:</i>	angielski, polski

**Tab. 46 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dot. Ikervis® w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 03.08.2018**

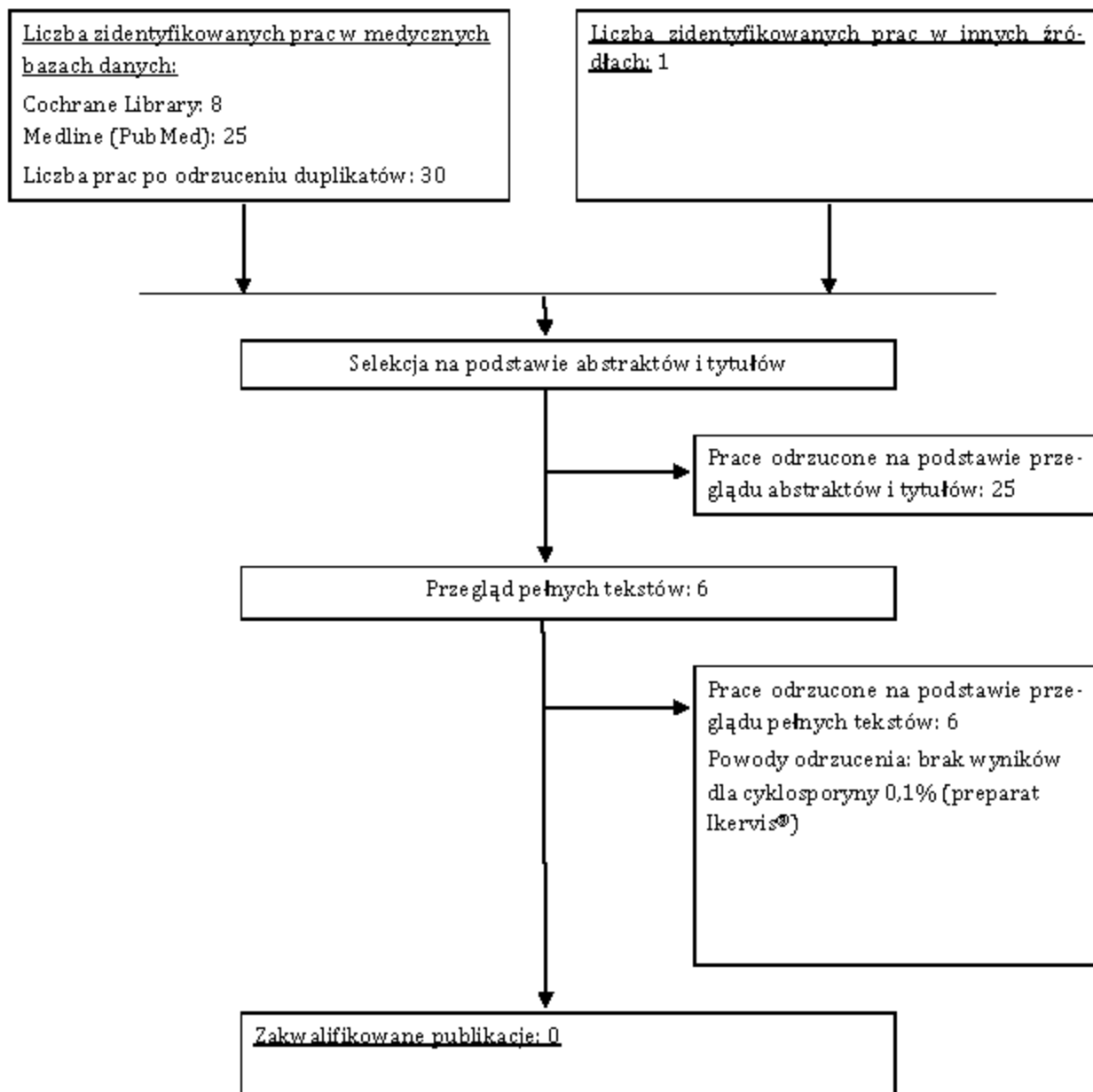
1.	Cyclosporine [MeSH]	38 328
2.	Cyclosporine [tw]	43 929
3.	Cyclosporin [tw]	19 354
4.	Ciclosporin [tw]	1 775
5.	CyA [tw]	2 926
6.	CsA [tw]	20 659
7.	Ikervis® [tw]	12
8.	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7)	66 560
9.	Dry Eye Syndromes [MeSH]	17 301
10.	Dry Eye Syndrome* [tw]	4 571
11.	Keratoconjunctivitis Sicca [tw]	1 657
12.	Sjogren's Syndrome [tw]	14 933
13.	Xerophthalmia [tw]	1 644
14.	Dry eye disease [tw]	1 265
15.	(dry [tw] AND eye* [tw])	9 137
16.	(tear [tw] AND film [tw])	3 818
17.	(#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16)	26 808
18.	"Models, Economic" [MeSH]	13 433
19.	"economic analysis" [tw]	4 461
20.	"economic" [tw]	208 486
21.	"cost" [tw]	450 902
22.	"costs" [tw]	243 648
23.	"pharmacoeconomic" [tw]	2 663
24.	(#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23)	705 679
25.	(#8 AND #17)	527
26.	(#24 AND #25)	25

**Tab. 47 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dot. Ikervis® w bazie Cochrane na dzień 03.08.2018**

1.	MeSH descriptor: [Cyclosporine] explode all trees	2 688
2.	Cyclosporine	5 523
3.	Cyclosporin	3 095
4.	Ciclosporin	392
5.	CyA	348
6.	CsA	2 528
7.	Ikervis®	4

8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	8 108
9.	MeSH descriptor: [Dry Eye Syndromes] explode all trees	1054
10.	"Dry Eye Syndrome"	880
11.	"Keratoconjunctivitis Sicca"	457
12.	"Sjogren's Syndrome"	515
13.	Xerophthalmia	152
14.	"Dry eye disease"	345
15.	dry NEAR eye*	2 072
16.	tear NEAR film	932
17.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	2 970
18.	#8 AND #17	190
19.	(Models, Economic):ti,ab,kw	2 643
20.	(economic analysis):ti,ab,kw	10 126
21.	(economic):ti,ab,kw	15 387
22.	(cost):ti,ab,kw	57 680
23.	(costs):ti,ab,kw	29 350
24.	(pharmacoeconomic):ti,ab,kw	578
25.	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	71 586
26.	#25 AND #18	8

Ryc. 1 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dot. Ikervis® (diagram PRISMA).



Tab. 48 Publikacje odrzucone w toku przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych

Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Brown 2009 <sup>47</sup>	Brak wyników dla cyklosporyny 0,1% (Ikervis®).
Yu 2010 <sup>48</sup>	
Galor 2012 <sup>49</sup>	
Fiscella 2012 <sup>50</sup>	
Cardarelli 2013 <sup>51</sup>	
W aduthantri 2013 <sup>52</sup>	

## 7.2 Przegląd systematyczny wartości użyteczności

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań użyteczności stanów zdrowia dotyczących wnioskowanej populacji:

- MEDLINE (PubMed): do 03.08.2018;
- Cochrane Library: do 03.08.2018.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (■■■■), a następnie sprawdzona przez drugiego (■■■■). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 49, Tab. 50). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku polskim i angielskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (■■■■, ■■■■). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 2).

Poszukiwano użyteczności stanów zdrowia dla populacji docelowej analizy, tj. pacjentów z ciężkim zapaleniem rogówki z zespołem suchego oka, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez. Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

<i>Stan zdrowia:</i>	ciężki ZSO, odpowiedź na leczenie, brak odpowiedzi na leczenie
<i>Populacja:</i>	pacjenci z ciężkim zapaleniem rogówki z zespołem suchego oka, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez
<i>Stan publikacji:</i>	opublikowane w formie pełnotekstowej
<i>Ograniczenia językowe:</i>	angielski, polski

**Tab. 49 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 03.08.2018 r.**

1.	Dry Eye Syndromes [MeSH]	17 301
2.	Dry Eye Syndrome* [tw]	4 571
3.	Keratoconjunctivitis Sicca [tw]	1 657
4.	Sjogren's Syndrome [tw]	14 933
5.	Xerophthalmia [tw]	1 644
6.	Dry eye disease [tw]	1265

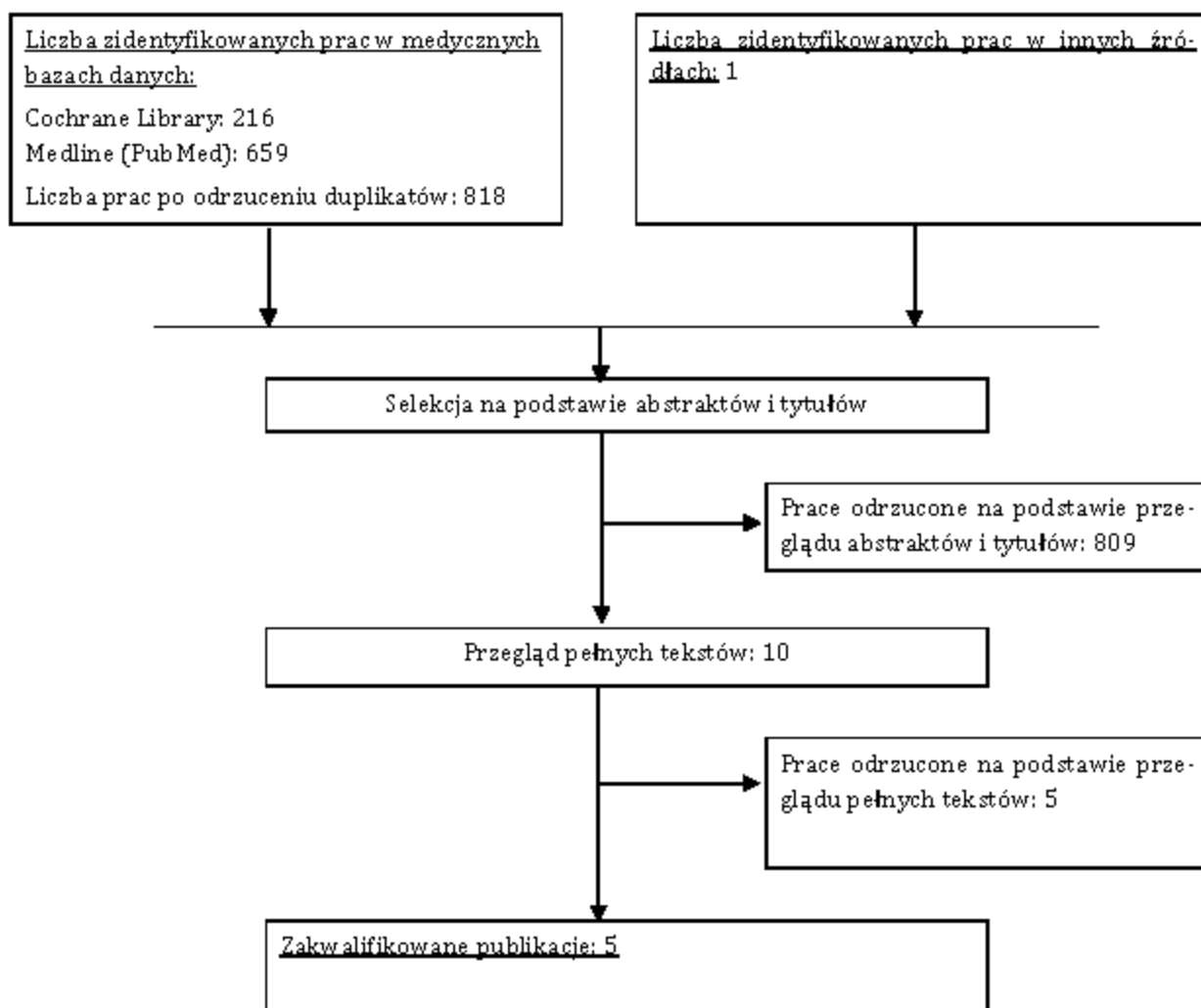
7.	dry [tw] AND eye* [tw]	9 137
8.	tear [tw] AND film [tw]	3 818
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	26 808
10.	EQ 5D [tw]	6 156
11.	EuroQoL [tw]	4 282
12.	EQ-5D-3L [tw]	526
13.	Utility [tw]	171 711
14.	QALY [tw]	7 131
15.	Time trade-off [tw]	1046
16.	standard gamble [tw]	794
17.	health status indicator [tw]	43
18.	cost-utility [tw]	4 037
19.	cost-effectiveness [tw]	52 054
20.	quality of life [tw]	278 783
21.	EQ5D [tw]	437
22.	"Quality of Life"[Mesh]	164 583
23.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	487 010
24.	#9 AND #23 Filters: humans	659

**Tab. 50 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących użyteczności w bazie Cochrane na dzień 03.08.2018 r.**

1.	MeSH descriptor: [Dry Eye Syndromes] explode all trees	1054
2.	"Dry Eye Syndrome"	880
3.	"Keratoconjunctivitis Sicca"	457
4.	"Sjogren's Syndrome"	515
5.	Xerophthalmia	152
6.	"Dry eye disease"	345
7.	dry NEAR eye*	2 072
8.	tear NEAR film	932
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	2 970
10.	(EQ 5D):ti,ab,kw	2811
11.	(EQ5D):ti,ab,kw	349
12.	(EuroQoL):ti,ab,kw	1883
13.	(EQ-5D-3L):ti,ab,kw	237
14.	Utility:ti,ab,kw	11793

15.	QALY:ti,ab,kw	1880
16.	(Time trade-off):ti,ab,kw	251
17.	(standard gamble):ti,ab,kw	103
18.	(health status indicator):ti,ab,kw	273
19.	(cost-utility):ti,ab,kw	1885
20.	(cost-effectiveness):ti,ab,kw	21605
21.	(quality of life):ti,ab,kw	77544
22.	MeSH descriptor: [Quality of Life] explode all trees	22445
23.	(#10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22)	100974
24.	#9 AND #23	216

Ryc. 2 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji publikacji dotyczących użyteczności (diagram PRISMA) - 03.08.2018 r.





**Tab. 51 Publikacje odrzucone w toku przeglądu systematycznego badań użyteczności.**

<b>Kod badania</b>	<b>Powód odrzucenia</b>
Paulsen 2014 <sup>53</sup>	brak poszukiwanych wartości użyteczności
Włodarczyk 2009 <sup>54</sup>	brak poszukiwanych wartości użyteczności
Willen 2008 <sup>55</sup>	brak poszukiwanych wartości użyteczności
Wang 2017 <sup>56</sup>	brak poszukiwanych wartości użyteczności
Hirsch 2007 <sup>57</sup>	przegląd analiz ekonomicznych, brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia będących przedmiotem zainteresowania

### **7.3 Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku**

Poniższe oszacowanie wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku pochodzi z Analizy klinicznej dołączonej do wniosku.<sup>6</sup>

Możliwość porównania skuteczności leku Ikervis® i Restasis® jest ograniczona. Główną przeszkodą jest brak badań RCT leku Restasis® w populacji z ciężkim ZSO. Z tego względu w analizie klinicznej jako źródło najbardziej wiarygodnych danych o skuteczności i bezpieczeństwie leku Restasis® posłużyły badania RCT w populacji z umiarkowanym do ciężkiego ZSO.

Kolejną trudnością jest brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego między lekami. Do przeprowadzenia porównania pośredniego mogłoby posłużyć badanie leku Ikervis® SICCANOVE i badanie leku Restasis® Sall 2000 (podobna populacja i czas obserwacji). Jednakże w powyższych badaniach leki nie zostały porównane względem wspólnego komparatora. Składy nośników leków Ikervis® i Restasis® znacznie się między sobą różnią co wpływa m.in.: na czas utrzymywania się nośnika na powierzchni oka, a tym samym zmniejszania objawów ZSO.

Ponadto w badaniach leku Ikervis® i Restasis® stosowano różne skale do oceny danego parametru, np.: barwienia się rogówki fluoresceiną, oceny wydzielania łez testem Schirmer'a, co dodatkowo utrudnia analizę różnic obserwowanych między grupami.

Ze względu na liczne ograniczenia przedstawione powyżej w ramach analizy klinicznej nie można było przeprowadzić porównania pośredniego leku Ikervis® i Restasis®. Jednakże punkty końcowe, dla których w badaniach wykazano znamienne różnice między grupami zestawiono w formie tabelarycznej i opisano krótko poniżej.

W Tab. 52 zestawiono punkty końcowe, dla których wykazano istotną statystycznie różnicę wyników między grupami w badaniach leku Ikervis® bądź badaniach leku Restasis®. Natomiast w Tab. 53 zestawiono zdarzenia/działania niepożądane dla których wykazano statystycznie istotną różnicę między grupami.

Zarówno w badaniach leku Ikervis®, jak i badaniach leku Restasis®, wykazano przewagę leku w porównaniu z nośnikiem pod względem poprawy stopnia barwienia się rogówki fluoresceiną. W badaniach leku Ikervis® różnice średnich zmian stopnia barwienia się rogówki fluoresceiną między grupami, ocenionych w zmodyfikowanej 7-punktowej skali oksfordzkiej (wartości od 0 do 5), po 6 miesiącach leczenia wynosiły:

- -0,35 (p<0,05) i -0,33 (p=0,037) w badaniu SANSIKA odpowiednio dla danych skorygowanych i danych obserwowanych,

- -0,22 (95%CI: -0,39; -0,06; p=0,009) w badaniu SICCANOVE dla danych skorygowanych.

W badaniach leku Restasis® różnice między grupami wynosiły:

- w badaniu Sall 2000 po 6 miesiącach terapii różnica średnich zmian między grupami wyniosła -0,23 (95%CI: -0,39; -0,07; p=0,005), ocena w 6-punktowej skali oksfordzkiej, wartości od 0 do 5.

Tym samym wykazano przewagę leku nad nośnikiem pod względem zmniejszania uszkodzenia nabłonka rogówki.

W badaniach leku Ikervis® wykazano ponadto znamienne przewagę leku nad nośnikiem pod względem:

- szansy uzyskania odpowiedzi na leczenie po 6 miesiącach terapii wg kryterium CFS-OSDI (badanie SANSIKA; poprawa o co najmniej 3 stopnie CFS i o co najmniej 30% OSDI; analiza post hoc; OR=2,78; 95%CI: 1,17; 6,65; p=0,021; RD=11,14; 95%CI: 2,89; 19,39; p=0,008).
- szansy uzyskania odpowiedzi na leczenie po 6 miesiącach wg kryterium CFS (badanie SANSIKA; poprawa o co najmniej 3 stopnie wyniku CFS; analiza post hoc; OR=3,33; 95%CI: 1,70; 6,54; p<0,001; RD=21,43; 95%CI: 10,99; 31,87; p<0,001).

Ponadto w badaniu SICCANOVE znamienne większy odsetek pacjentów stosujących Ikervis® (50,2%) odpowiedział na leczenie wg kryterium VAS (poprawa o co najmniej 25% wyniku dyskomfortu ocznego w skali VAS), w porównaniu z pacjentami otrzymującymi nośnik (42%). Jednakże własna analiza danych nie wykazała znamiennej przewagi leku Ikervis® pod względem szansy uzyskania odpowiedzi na leczenie wg VAS (OR=1,40; 95%CI: 0,98; 1,99; p=0,067).

W badaniach leku Restasis® wykazano ponadto znamienne przewagę leku nad nośnikiem pod względem zmiany skategoryzowanego wyniku testu Schirmer'a ze znieczuleniem po 6 miesiącach terapii (badanie Sall 2000; MD=0,48; 95%CI: 0,27; 0,69; p<0,001, skala 5-punktowa).

Warto wspomnieć, że badania leku Restasis®, podobnie jak badanie SICCANOVE, zostały przeprowadzone w populacji z łagodniejszą postacią ZSO niż wnioskowana co mogło przełożyć się na uzyskane wyniki badań.

W Tab. 53 zestawiono zdarzenia/działania niepożądane, dla których wykazano statystycznie istotną różnicę między grupami w badaniach leku Ikervis® bądź badaniach leku Restasis® oraz zdarzenia/działania niepożądane raportowane zarówno w badaniach leku Ikervis® jak i Restasis®.

Zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi zarówno w badaniach leku Ikervis® i Restasis® były:

- zdarzenie niepożądane ogółem,
- zdarzenia niepożądane ogółem skutkujące przerwaniem leczenia,

- działania niepożądane ogółem,
- ból oka,
- przekrwienie spojówek.

W badaniach leku Ikervis® odnotowano większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem (badanie SANSIKA; OR=2,20; 95%CI: 1,20; 4,01; p=0,01; RD=0,16; 95%CI: 0,05; 0,27; p<0,01) oraz bólu oka (badanie SICCANOVE; OR=2,62; 95%CI: 1,07; 6,44; p=0,04; RD=0,04; 95%CI: 0,004; 0,08; p=0,03) podczas terapii lekiem w porównaniu z nośnikiem. Natomiast w badaniu Sall 2000 nie wykazano znamienych różnic między grupami w częstości występowania działań niepożądanych ogółem oraz bólu oka. Pod względem pozostałych wspólnych zdarzeń niepożądanych nie wykazano różnic między grupami zarówno w badaniach leku Ikervis® jak i Restasis®.

**Tab. 52. Zestawienie skuteczności Ikervis® vs nośniki Restasis® vs nośnik: punkty końcowe, dla których wykazano istotność statystyczną wyniku.**

Porównanie	Ikervis® vs nośnik		Restasis® vs nośnik	
	ciężki ZSO	umiarkowany do ciężkiego ZSO		
Nasilenie choroby				
Kod badania	SANSIKA	SICCANOVE	Stevenson 2000	Sall 2000
Czas terapii w badaniu	6 miesięcy	6 miesięcy	12 tygodni	6 miesięcy
odpowiedź na leczenie wg kryterium CFS-OSDI (poprawa o co najmniej 3 stopnie CFS i o co najmniej 30% OSDI; analiza <i>post hoc</i> )	✓	nd	nd	nd
odpowiedzi na leczenie wg kryterium CFS (poprawa o co najmniej 3 stopnie wyniku CFS; analiza <i>post hoc</i> )	✓	nd	nd	nd
stopień barwienia się rogówki fluoresceiną (zmiana lub wynik końcowy)	✓	✓	bd	✓
odpowiedź na leczenie wg kryterium VAS (poprawa o co najmniej 25% wyniku dyskomfortu ocznego w skali VAS względem stanu wyjściowego)	X	✓ (analiza badaczy)	nd	nd
zmiana wyniku całkowitego (wynik łączny dla 4 objawów przedmiotowych i 4 objawów podmiotowych)	nd	nd	nd	nd
wynik testu Schirmera (zmiana lub wynik końcowy)	X	X	bd	✓
<p>✓ - przewaga leku nad nośnikiem                      X - brak różnicy istotnej statystycznie między grupami                      nd - punkt końcowy nie był oceniany w badaniu;                      bd - punkt końcowy był oceniany w badaniu, ale nie podano wyników oceny</p>				

Tab. 53. Zestawienie bezpieczeństwa Ikervis® vs nośnik i Restasis® vs nośnik: zdarzenia/działania niepożądane, dla których wykazano istotność statystyczną wyniku.

Porównanie	Ikervis® vs nośnik		Restasis® vs nośnik	
	Ciężkie ZSO	Umiarkowane do ciężkiego ZSO		
Kod badania	SANSIKA	SICCANOVE	Stevenson 2000	Sall 2000
Czas terapii w badaniu	6 miesięcy	6 miesięcy	12 tygodni	6 miesięcy
zdarzenia niepożądane ogółem	X	bd	bd	bd
zdarzenia niepożądane ogółem skutkujące przerwaniem leczenia	X	bd	bd	X
zdarzenia niepożądane oczu	✓		bd	bd
działania niepożądane ogółem	✓	bd	bd	X
działania niepożądane oczu	✓		bd	bd
działania niepożądane oczu o dużym nasileniu (ang. severe)	bd	✓	bd	bd
ból oka	bd	✓	bd	X
ból w miejscu aplikacji leku	✓	bd	bd	bd
dyskomfort oczny związany z wkropleniem leku	bd	✓	bd	bd
nasilone łzawienie	bd	✓	bd	bd
podrażnienie oka	bd	✓	bd	bd
podrażnienie w miejscu aplikacji leku	bd	✓	bd	bd
przekrwienie spojówek	bd	X	bd	X
uczucie pieczenia oka	bd	bd	bd	✓
✓ - przewaga nośnika nad lekiem X - brak różnicy istotnej statystycznie między grupami bd - zdarzenie niepożądane nie zostało wymienione w publikacji z badania;				

## 7.4 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami

Tab. 54 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).

Wymaganie	Rozdział
<b>§ 5.1</b> Analiza ekonomiczna zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• analizę podstawową;</li> </ul>	Rozdział 2.2.1
<ul style="list-style-type: none"> <li>• analizę wrażliwości;</li> </ul>	Rozdziały 2.2.1.2 oraz 2.2.2.2
<ul style="list-style-type: none"> <li>• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...).</li> </ul>	Aneks 7.1
<b>§ 5.2</b> Analiza podstawowa zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...);</li> </ul>	Rozdział 2.2.1
<ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;</li> </ul>	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;</li> </ul>	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;</li> </ul>	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> <li>• zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...);</li> </ul>	Dane wejściowe wraz z opisem i założeniami zamieszczono w rozdziale 2 Metody
<ul style="list-style-type: none"> <li>• wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...);</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie w wszystkich kalkulacji i oszacowań (...).</li> </ul>	Dołączono
<b>§ 5.3</b> W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...).	Rozdział 2.2.1
<b>§ 5.4</b> Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Rozdział 2.2.1
<b>§ 5.5</b> Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;</li> </ul>	Uwzględniono (rozdziały 2.1.4.1, 2.2)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.</li> </ul>	

Wymaganie	Rozdział
<b>§ 5.6</b> Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, w wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia;</li> </ul>	Rozdziały 2.1.7 i 2.2.1
<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...);</li> </ul>	Rozdziały 2.6 i 3.1
<ul style="list-style-type: none"> <li>kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.</li> </ul>	Rozdziały 2.1.9 i 2.2.1
<b>§ 5.7</b> Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Nie dotyczy
<b>§ 5.8</b> Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdziały 2.1.7, 7.2
<b>§ 5.9</b> Analiza wrażliwości zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań;</li> </ul>	Rozdział 2.1.8
<ul style="list-style-type: none"> <li>uzasadnienie zakresów zmienności;</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.</li> </ul>	Rozdział 2.2.1.2, 2.2.2.2
<b>§ 5.10</b> Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;</li> </ul>	Rozdział 2.1.2
<ul style="list-style-type: none"> <li>z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.</li> </ul>	Rozdział 2.1.2
<b>§ 5.11</b> Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 2.1.3
<b>§ 5.12</b> Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdziały 7.1, 7.2
<b>§ 8</b> Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczny identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;</li> </ul>	Piśmiennictwo
<ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.</li> </ul>	



## SPIS TABEL

Tab. 1 Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.....	15
Tab. 2. Wnioskowane wskazanie oraz wnioskowany sposób finansowania. ....	20
Tab. 3. Koszt opakowania preparatu Ikervis® na podstawie danych przekazanych przez zleceniodawcę; bez uwzględnienia RSS oraz z uwzględnieniem RSS. Założono stworzenie oddzielnej grupy limitowej oraz odpłatność pacjenta ryczałtową. ....	21
Tab. 4 Dane o refundacji preparatu Restasis® w ramach importu docelowego w 2009 roku (Źródło: Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za rok 2009, Tabela nr III.61: Najbardziej kosztowne produkty lecznicze sprowadzone w trybie importu docelowego w 2009 roku w podziale na oddziały wojewódzkie Funduszu). ....	22
Tab. 5. Dane o refundacji preparatu Restasis® w ramach importu docelowego w 2012 roku oraz pierwszym i drugim kwartale 2013 roku (Źródło: rekomendacja Prezesa AOTMiT, Stanowisko Rady Przejrzystości AOTMiT). ....	23
Tab. 6 Dane o refundacji preparatu Restasis® odnalezione w danych NFZ typu „Wartość refundacji cen leków według kodów EAN” z lat 2012 – 2016. ....	24
Tab. 7 Cena preparatu Restasis® według serwisu <a href="http://www.osoz.pl">www.osoz.pl</a> na dzień 25.03.2017. ....	26
Tab. 8. Przykładowe recepty na lek recepturowy – krople do oczu z cyklosporyną – zebrane w trakcie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych – okulistów zajmujących się leczeniem zespołu suchego oka w Polsce (Źródło: badanie przeprowadzone przez firmę Santen; styczeń 2018). ....	26
Tab. 9. Wyceny leków recepturowych – cyklosporyna w kroplach do oczu z trzech aptek otwartych prowadzących recepturę aseptyczną. We wszystkich przypadkach pacjent ponosi całkowite koszty wykonania leku. Wyniki II etapu badania przeprowadzonego przez firmę Santen (luty 2018). ....	27
Tab. 10. Trwałość oraz warunki przechowywania dla leków recepturowych – cyklosporyna w kroplach do oczu z trzech aptek otwartych prowadzących recepturę aseptyczną. Wyniki II etapu badania przeprowadzonego przez firmę Santen (luty 2018). ....	27
Tab. 11. Długość leczenia preparatami zawierającymi cyklosporynę, w tym preparatem Restasis®, w opinii 124 okulistów europejskich (Źródło: raport z badania GfK Bridgehead 2013). ....	30
Tab. 12. Długość leczenia preparatami zawierającymi cyklosporynę, w tym preparatem Restasis®, w opinii 124 okulistów europejskich z badania GfK Bridgehead 2013: sześć wariantów agregacji danych. ....	31
Tab. 13 Wartości użyteczności wykorzystane w analizie podstawowej. ....	33

Tab. 14 Wartości użyteczności zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego.....	33
Tab. 15. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości.....	34
Tab. 16 Podsumowanie założeń przyjętych w analizie podstawowej.....	35
Tab. 17 Wyniki analizy minimalizacji kosztów w wariancie podstawowym bez uwzględnienia oraz z uwzględnieniem RSS - Ikervis® vs Restasis®.....	37
Tab. 18 Wyniki analizy ilorazu kosztu i efektu w wariancie podstawowym, bez uwzględnienia oraz z uwzględnieniem RSS - Ikervis® vs Restasis®.*.....	37
Tab. 19 Wyniki analizy wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów bez uwzględnienia oraz z uwzględnieniem RSS - Ikervis® vs Restasis®, perspektywa NFZ.....	38
Tab. 20 Bezwzględne różnice między scenariuszem podstawowym a wariantami analizy wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów bez uwzględnienia oraz z uwzględnieniem RSS - Ikervis® vs Restasis®, perspektywa NFZ.....	39
Tab. 21 Procentowe różnice między scenariuszem podstawowym a wariantami analizy wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów bez uwzględnienia oraz z uwzględnieniem RSS - Ikervis® vs Restasis®, perspektywa NFZ.....	40
Tab. 22 Wyniki analizy wrażliwości dla analizy ilorazu kosztu i efektu bez uwzględnienia oraz z uwzględnieniem RSS - Ikervis® vs Restasis®, perspektywa NFZ.....	40
Tab. 23 Bezwzględne różnice między scenariuszem podstawowym a wariantami analizy wrażliwości dla analizy ilorazu kosztu i efektu bez uwzględnienia oraz z uwzględnieniem RSS - Ikervis® vs Restasis®, perspektywa NFZ.....	42
Tab. 24 Procentowe różnice między scenariuszem podstawowym a wariantami analizy wrażliwości dla analizy ilorazu kosztu i efektu bez uwzględnienia oraz z uwzględnieniem RSS - Ikervis® vs Restasis®, perspektywa NFZ.....	43
Tab. 25 Wyniki analizy wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów bez uwzględnienia oraz z uwzględnieniem RSS - Ikervis® vs Restasis®, perspektywa wspólna.....	44
Tab. 26 Bezwzględne różnice między scenariuszem podstawowym a wariantami analizy wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów bez uwzględnienia oraz z uwzględnieniem RSS - Ikervis® vs Restasis®, perspektywa wspólna.....	45
Tab. 27 Procentowe różnice między scenariuszem podstawowym a wariantami analizy wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów bez uwzględnienia oraz z uwzględnieniem RSS - Ikervis® vs Restasis®, perspektywa wspólna.....	46
Tab. 28 Wyniki analizy wrażliwości dla analizy ilorazu kosztu i efektu bez uwzględnienia oraz z uwzględnieniem RSS - Ikervis® vs Restasis®, perspektywa wspólna.....	47
Tab. 29 Bezwzględne różnice między scenariuszem podstawowym a wariantami analizy wrażliwości dla analizy ilorazu kosztu i efektu bez uwzględnienia oraz z uwzględnieniem RSS - Ikervis® vs Restasis®, perspektywa wspólna.....	48

---

Tab. 30 Procentowe różnice między scenariuszem podstawowym a wariantami analizy wrażliwości dla analizy ilorazu kosztu i efektu bez uwzględnienia oraz z uwzględnieniem RSS - Ikervis® vs Restasis®, perspektywa wspólna.....	50
Tab. 31 Wyniki analizy minimalizacji kosztów w wariacie podstawowym bez uwzględnienia oraz z uwzględnieniem RSS - Ikervis® vs lek recepturowy.....	52
Tab. 32 Wyniki analizy ilorazu kosztu i efektu w wariacie podstawowym, bez uwzględnienia oraz z uwzględnieniem RSS - Ikervis® vs lek recepturowy.*.....	52
Tab. 33 Wyniki analizy wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów bez uwzględnienia oraz z uwzględnieniem RSS - Ikervis® vs lek recepturowy (cyklosporyna w kroplach do oczu), perspektywa wspólna. ....	53
Tab. 34 Bezwzględne różnice między scenariuszem podstawowym a wariantami analizy wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów bez uwzględnienia oraz z uwzględnieniem RSS - Ikervis® vs lek recepturowy (cyklosporyna w kroplach do oczu), perspektywa wspólna.....	54
Tab. 35 Procentowe różnice między scenariuszem podstawowym a wariantami analizy wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów bez uwzględnienia oraz z uwzględnieniem RSS - Ikervis® vs lek recepturowy (cyklosporyna w kroplach do oczu), perspektywa wspólna.....	55
Tab. 36 Wyniki analizy wrażliwości dla analizy ilorazu kosztu i efektu bez uwzględnienia oraz z uwzględnieniem RSS - Ikervis® vs lek recepturowy (cyklosporyna w kroplach do oczu), perspektywa wspólna. ....	55
Tab. 37 Bezwzględne różnice między scenariuszem podstawowym a wariantami analizy wrażliwości dla analizy ilorazu kosztu i efektu bez uwzględnienia oraz z uwzględnieniem RSS - Ikervis® vs lek recepturowy (cyklosporyna w kroplach do oczu), perspektywa wspólna.....	56
Tab. 38 Procentowe różnice między scenariuszem podstawowym a wariantami analizy wrażliwości dla analizy ilorazu kosztu i efektu bez uwzględnienia oraz z uwzględnieniem RSS - Ikervis® vs lek recepturowy (cyklosporyna w kroplach do oczu), perspektywa wspólna.....	58
Tab. 39. Wskazania rejestracyjne produktów dopuszczonych do obrotu w Polsce zawierających kortykosteroidy do stosowania do oczu.....	60
Tab. 40. Koszt opakowania produktów dopuszczonych do obrotu w Polsce zawierających kortykosteroidy do stosowania do oczu.....	61
Tab. 41. Zużycie kropli do oczu z kortykosteroidami w czasie 4- i 8-tygodniowej terapii. ....	62
Tab. 42. Charakterystyka zidentyfikowanych badań kortykosteroidów w leczeniu zespołu suchego oka.....	63

---

Tab. 43. Charakterystyka populacji pacjentów w badaniach kortykosteroidów w leczeniu zespołu suchego oka.....	70
Tab. 44 Zestawienie konsekwencji zdrowotnych stosowania preparatu Ikervis® oraz kropli do oczu zawierających kortykosteroidy.....	72
Tab. 45 Zestawienie kosztów terapii preparatem Ikervis® oraz kroplami do oczu zawierającymi kortykosteroidy. ....	79
Tab. 46 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dot. Ikervis® w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 03.08.2018.....	91
Tab. 47 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dot. Ikervis® w bazie Cochrane na dzień 03.08.2018.....	91
Tab. 48 Publikacje odrzucone w toku przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych. ....	93
Tab. 49 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 03.08.2018 r.....	94
Tab. 50 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących użyteczności w bazie Cochrane na dzień 03.08.2018 r. ....	95
Tab. 51 Publikacje odrzucone w toku przeglądu systematycznego badań użyteczności. ....	97
Tab. 52. Zestawienie skuteczności Ikervis® vs nośnik i Restasis® vs nośnik: punkty końcowe, dla których wykazano istotność statystyczną wyniku. ....	101
Tab. 53. Zestawienie bezpieczeństwa Ikervis® vs nośnik i Restasis® vs nośnik: zdarzenia/działania niepożądane, dla których wykazano istotność statystyczną wyniku. ....	102
Tab. 54 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.). ....	103

## SPIS RYCIN

Ryc. 1 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dot. Ikervis® (diagram PRISMA).....	93
Ryc. 2 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji publikacji dotyczących użyteczności (diagram PRISMA) - 03.08.2018 r.....	96

## PIŚMIENNICTWO

---

- <sup>1</sup> Golicki D, Ożdżyński Ł, Wójcik A, Niewada M. Cyklosporyna (Ikervis®) w leczeniu ciężkiego zapalenia rogówki u pacjentów z zespołem suchego oka. Analiza problemu decyzyjnego, wersja II. HealthQuest. Warszawa 2018
- <sup>2</sup> Leonardi A, Van Setten G, Amrane M, Ismail D, Garrigue JS, Figueiredo FC, Baudouin C. Efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in the treatment of severe dry eye disease: a multicenter randomized trial. *Eur J Ophthalmol.* 2016;26(4):287-96.
- <sup>3</sup> Baudouin C, Figueiredo FC, Messmer EM, Ismaili D, Amrane M, Garrigue JS, Bonini S, Leonardi A. A randomized study of the efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in treatment of moderate to severe dry eye. *Eur J Ophthalmol.* 2017;27(5):520-530.
- <sup>4</sup> Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. *CsA Phase 3 Study Group. Ophthalmology* 2000;107:631-639.
- <sup>5</sup> Stevenson D, Tauber J, Reis BL. Efficacy and safety of cyclosporin A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate-to-severe dry eye disease: a dose-ranging, randomized trial. *The Cyclosporin A Phase 2 Study Group. Ophthalmology* 2000;107:967-974.
- <sup>6</sup> Wójcik A, Smolarska A, Golicki D, Ożdżyński Ł, Niewada M. Cyklosporyna (Ikervis®) w leczeniu ciężkiego zapalenia rogówki u pacjentów z zespołem suchego oka. Analiza kliniczna. HealthQuest. Warszawa 2017.
- <sup>7</sup> Baiza-Durán L, Medrano-Palafox J, Hernández-Quintela E, Lozano-Alcazar J, Félix Alaníz-de La OJ, Author A, et al. A comparative clinical trial of the efficacy of two different aqueous solutions of cyclosporine for the treatment of moderate-to-severe dry eye syndrome. *British Journal of Ophthalmology* 2010;94(10):1312-1315.
- <sup>8</sup> Jain AK, Sukhija J, Dwedi S, Sood A, Author A, Department o, et al. Effect of topical cyclosporine on tear functions in tear-deficient dry eyes. *Annals of Ophthalmology* 2007;39(1):19-25.
- <sup>9</sup> Schrell C, Cursiefen C, Kruse F, Jacobi C. [Topical cyclosporine A 0.05% in the treatment of keratoconjunctivitis sicca]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2012;229(5):548-553.
- <sup>10</sup> Shah S, Badhu BP, Lavaju P, Chaudhary S, Sinha AK, Author A, et al. Efficacy of topical carboxymethyl cellulose 0.5% and cyclosporine A 0.05% in dry eye syndrome. *Cogent Medicine* 2017;4(1).
- <sup>11</sup> Moon JW, Lee HJ, Shin KC, Wee WR, Lee JH, Kim MK. Short term effects of topical cyclosporine and viscoelastic on the ocular surfaces in patients with dry eye. *Korean J Ophthalmol* 2007;21(4):189-194.
- <sup>12</sup> Wang Y, Ogawa Y, Dogru M, Kawai M, Tatematsu Y, Uchino M, et al. Ocular surface and tear functions after topical cyclosporine treatment in dry eye patients with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplantation* 2008;41(3):293-302.
- <sup>13</sup> Kheirkhah A, Dohlman T, Amparo F, Arnoldner M, Jamali A, Hamrah P, Dana R. Effects of Corneal Nerve Density on the Response to Treatment in Dry Eye Disease. *Ophthalmology.* 2015;122(4):662-668.
- <sup>14</sup> Pflugfelder S, Maskin S, Anderson B, Chodosh J, Holland E, De Paiva C, Bartels S, Micuda T, Proskin H, Vogel R. Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled, Multicenter Comparison of Loteprednol Etabonate Ophthalmic Suspension, 0.5%, and Placebo for Treatment of Keratoconjunctivitis Sicca in Patients With Delayed Tear Clearance. *American Journal Of Ophthalmology* 2004;138(3):444-457.

- <sup>15</sup> Sheppard J, Donnenfeld E, Holland E, Slonim C, Solomon R, Solomon K, McDonald M, Perry H, Lane S, Pflugfelder S, Samudre S. Effect of Loteprednol Etabonate 0.5% on Initiation of Dry Eye Treatment With Topical Cyclosporine 0.05%. *Eye & Contact Lens*. 2014;40(5):289-296.
- <sup>16</sup> Avunduk A, Avunduk M, Varnell E, Kaufman H. The Comparison of Efficacies of Topical Corticosteroids and Nonsteroidal Antiinflammatory Drops on Dry Eye Patients: A Clinical and Immunocytochemical Study *American Journal Of Ophthalmology*. 2003;136(4):593-602.
- <sup>17</sup> Pinto-Fraga J, López-Miguel A, González-García M, Fernández I, López-de-la-Rosa A, Enríquez-de-Salamanca A, Stern M, Calonge M. Topical Fluorometholone Protects the Ocular Surface of Dry Eye Patients from Desiccating Stress. *Ophthalmology*. 2016;123(1):141-153.
- <sup>18</sup> Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- <sup>19</sup> Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.
- <sup>20</sup> Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
- <sup>21</sup> Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 9 września 2016 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2017 r. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20160001456&min=1> [dostęp: 23.09.2016]
- <sup>22</sup> Ustawa z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę. Dz.U.2002.200.1679. źródło: <http://www.abc.com.pl/du-akt/-/akt/dz-u-02-200-1679> [dostęp: 23.09.2016]
- <sup>23</sup> Stanowisko Rady Przejrzystości nr 72/2014 z dnia 25 lutego 2014 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Restasis®. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/166/SRP/U\\_8\\_109\\_140225\\_stanowisko\\_72\\_Restasis\\_import.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/166/SRP/U_8_109_140225_stanowisko_72_Restasis_import.pdf) [dostęp 07.07.2016]
- <sup>24</sup> Stanowisko Rady Przejrzystości nr 72/2014 z dnia 25 lutego 2014 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Restasis®. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/166/SRP/U\\_8\\_109\\_140225\\_stanowisko\\_72\\_Restasis\\_import.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/166/SRP/U_8_109_140225_stanowisko_72_Restasis_import.pdf) [dostęp 07.09.2016]
- <sup>25</sup> Rekomendacja nr 63/2014 z dnia 25 lutego 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Restasis® (ciclosporinum), krople do oczu a 0,05%. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/163/REK/RP\\_63\\_2014\\_Restasis.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/163/REK/RP_63_2014_Restasis.pdf) [dostęp 07.09.2016]
- <sup>26</sup> <http://kbpoz.gs1.pl/Kbpoz?Search.Name=restasis&Search.SearchInDescription=false&Search.Producer=&Search.Gtin=&Search.BazylCode=&Search.HasGtin=GTIN&Search.IsApproved=false&Search.IsApprovalEnd=false&Search.IsUnregistered=false&Search.MarketPresence=active> [dostęp 22.03.2017]
- <sup>27</sup> Charakterystyka Produktu leczniczego Ikervis®, str. 7 [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150319131066/anx\\_131066\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150319131066/anx_131066_pl.pdf) [dostęp 2.03.2018]

<sup>28</sup> Leonardi A, Amrane M, Garhofer G, Labetoulle M, Sainz de la Maza M. Persistence of Efficacy of 0.1% Cyclosporin A Cationic Emulsion in Subjects with Severe Keratitis Due to Dry Eye Disease. 32nd Asia-Pacific Academy of Ophthalmology Congress. 1-5 march 2017

<sup>29</sup> Straub M, Bron AM, Muselier-Mathieu A, Creuzot-Garcher C. Long-term outcome after topical ciclosporin in severe dry eye disease with a 10-year follow-up. *Br J Ophthalmol*. 2016 Nov;100(11):1547-1550.

<sup>30</sup> Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554-8.

<sup>31</sup> Dr. Marco Rauland. The use of Cyclosporine A preparations and Restasis® in Europe. Third phase - Overview report. GfK Bridgehead, marzec 2013. Slajdy 11 i 12.

<sup>32</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/ta369/resources/ciclosporin-for-treating-dry-eye-disease-that-has-not-improved-despite-treatment-with-artificial-tears-82602737172421> [dostęp 18.04.2017]

<sup>33</sup> Buchholz P, Steeds CS, Stern LS, Wiederkehr DP, Doyle JJ, Katz LM, Figueiredo FC. Utility assessment to measure the impact of dry eye disease, *Ocul Surf*. 2006 Jul;4(3):155-61.

<sup>34</sup> Rajagopalan K, Abetz L, Mertzanis P, Espindle D, Begley C, Chalmers R, Caffery B, Snyder C, Nelson JD, Simpson T, Edrington T.. Comparing the discriminative validity of two generic and one disease-specific health-related quality of life measures in a sample of patients with dry eye. *Value Health*. 2005 Mar-Apr;8(2):168-74.

<sup>35</sup> Schiffman RM, Walt JG, Jacobsen G, Doyle JJ, Lebovics G, Sumner W. Utility assessment among patients with dry eye disease. *Ophthalmology*. 2003 Jul;110(7):1412-9.

<sup>36</sup> Charakterystyka Produktu Leczniczego Demezón 1,315 mg/ml

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=35694> [dostęp 02.08.2018]

<sup>37</sup> Charakterystyka Produktu Leczniczego Dexafree.

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=15970> [dostęp 02.08.2018]

<sup>38</sup> Charakterystyka Produkt Leczniczego Dexamethason WZF 0,1%.

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=1834> [dostęp 02.08.2018]

<sup>39</sup> Charakterystyka Produktu Leczniczego Flarex.

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9263> [dostęp 02.08.2018]

<sup>40</sup> Charakterystyka Produktu Leczniczego Flucon.

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=2471> [dostęp 02.08.2018]

<sup>41</sup> Charakterystyka Produktu Leczniczego Lotemax 0,5%.

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=15838> [dostęp 02.08.2018]

<sup>42</sup> <https://indeks.mp.pl/> [dostęp 2018\_09\_05]

<sup>43</sup> <https://bazalekow.mp.pl/> [dostęp 2018\_09\_05]

<sup>44</sup>

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01775540?cond=Dry+Eye+Syndromes&intr=Dexamethasone&rank=6> [dostęp 20.02.2018]

<sup>45</sup> Baudouin C, Sainz de la Maza M, Amrane M, Garrigue JS, Ismaili D, Figueiredo F, Leonardi A. One-year efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in the treatment of severe dry eye disease. *Eur J Ophthalmol*. 2017, 27(6), 678-685.



- <sup>46</sup> Jones L, Downie LE, Korb D, et al. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *Ocul Surf*. 2017; 15: 575-628.
- <sup>47</sup> Brown MM, Brown GC, Brown HC, Peet J, Roth Z. Value-based medicine, comparative effectiveness, and cost-effectiveness analysis of topical cyclosporine for the treatment of dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol*. 2009 Feb;127(2):146-52.
- <sup>48</sup> Yu J, Asche CV, Fairchild CJ. The economic burden of dry eye disease in the United States: a decision tree analysis. *Cornea*. 2011 Apr;30(4):379-87.
- <sup>49</sup> Galor A, Zheng DD, Arheart KL, Lam BL, Perez VL, McCollister KE, Ocasio M, McClure LA, Lee DJ. Dry eye medication use and expenditures: data from the medical expenditure panel survey 2001 to 2006. *Cornea*. 2012 Dec;31(12):1403-7.
- <sup>50</sup> Fiscella RG. Understanding dry eye disease: a managed care perspective. *Am J Manag Care*. 2011 Dec;17 Suppl 16:S432-9.
- <sup>51</sup> Cardarelli WJ, Smith RA. Managed care implications of age-related ocular conditions. *Am J Manag Care*. 2013 May;19(5 Suppl):S85-91.
- <sup>52</sup> Waduthantri S, Yong SS, Tan CH, Shen L, Lee MX, Nagarajan S, Hla MH, Tong L. Cost of dry eye treatment in an Asian clinic setting. *PLoS One*. 2012;7(6):e37711.
- <sup>53</sup> Paulsen AJ, Cruickshanks KJ, Fischer ME, Huang GH, Klein BE, Klein R, Dalton DS. Dry eye in the beaver dam offspring study: prevalence, risk factors, and health-related quality of life. *Am J Ophthalmol*. 2014 Apr;157(4):799-806.
- <sup>54</sup> Wlodarczyk J, Fairchild C. United States cost-effectiveness study of two dry eye ophthalmic lubricants. *Ophthalmic Epidemiol*. 2009 Jan-Feb;16(1):22-30.
- <sup>55</sup> Willen CM, McGwin G, Liu B, Owsley C, Rosenstiel C. Efficacy of cyclosporine 0.05% ophthalmic emulsion in contact lens wearers with dry eyes. *Eye Contact Lens*. 2008 Jan;34(1):43-5.
- <sup>56</sup> Wang, Y., Lv, H., Liu, Y., Jiang, X., Zhang, M., Li, X., & Wang, W. (2017). Characteristics of symptoms experienced by persons with dry eye disease while driving in China. *Eye*, 31(11), 1550.
- <sup>57</sup> Hirsch JD, Morello C, Singh R, Robbins SL. Pharmacoeconomics of new medications for common chronic ophthalmic diseases. *Surv Ophthalmol*. 2007 Nov-Dec;52(6):618-33.