

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

Analiza wpływu na budżet



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 nierefundowane:

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

SPIS TREŚCI

| | |
|---|-----------|
| SPIS TREŚCI | 5 |
| SKRÓTY I AKRONIMY | 9 |
| STRESZCZENIE | 10 |
| 1 CEL ANALIZY | 13 |
| 2 METODY | 15 |
| 2.1 Perspektywa analizy..... | 15 |
| 2.2 Horyzont czasowy..... | 15 |
| 2.3 Populacja..... | 15 |
| 2.3.1 Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana | 16 |
| 2.3.2 Populacja docelową, wskazana we wniosku | 17 |
| 2.3.3 Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana | 18 |
| 2.3.4 Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej | 18 |
| 2.3.5 Podsumowanie oszacowań wielkości populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach | 20 |
| 2.4 Interwencja wnioskowana – preparat Ikervis®..... | 21 |
| 2.5 Komparator..... | 22 |
| 2.5.1 Recepturowe krople do oczu z cyklosporyną..... | 22 |
| 2.5.2 Kortykosteroidy w kroplach do oczu | 23 |
| 2.6 Czas leczenia cyklosporyną..... | 25 |
| 2.6.1 Badania SANSIKA i Post-SANSIKA..... | 25 |
| 2.6.2 Badanie GfK Bridgehead..... | 27 |
| 2.7 Koszty..... | 28 |
| 2.7.1 Analizowane kategorie kosztów | 28 |
| 2.7.2 Koszty preparatu Ikervis®..... | 28 |
| 2.7.2.1 Wnioskowane warunki refundacji dla cyklosporyny (Ikervis®)..... | 28 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 2.7.2.2 | Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku..... | 31 |
| 2.7.2.3 | Koszt preparatu Ikervis® w scenariuszu istniejącym | 32 |
| 2.7.3 | Koszt leku recepturowego..... | 37 |
| 2.7.4 | Koszt kortykosteroidów w kroplach do oczu | 38 |
| 2.7.5 | Dyskontowanie | 39 |
| 2.8 | Scenariusze..... | 39 |
| 2.8.1 | Scenariusz istniejący..... | 39 |
| 2.8.2 | Scenariusz nowy - najbardziej prawdopodobny..... | 40 |
| 2.8.3 | Analiza wrażliwości - założenia | 41 |
| 3 | WYNIKI | 42 |
| 3.1 | Scenariusz istniejący..... | 42 |
| 3.2 | Scenariusz nowy - najbardziej prawdopodobny | 42 |
| 3.3 | Scenariusz minimalny | 47 |
| 3.4 | Scenariusz maksymalny | 51 |
| 3.5 | Jednokierunkowa analiza wrażliwości..... | 57 |
| 3.6 | Szacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii..... | 61 |
| 4 | ASPEKTY SPOŁECZNE I ETYCZNE | 64 |
| 5 | WPŁYW NA UDZIELANIE ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH..... | 66 |
| 6 | DYSKUSJA | 67 |
| 6.1 | Zastosowane metody..... | 67 |
| 6.2 | Wyniki | 67 |
| 6.3 | Ograniczenia | 68 |
| 7 | WNIOSKI | 71 |
| 8 | ANEKS | 72 |
| 8.1 | Zestawienie parametrów wejściowych kalkulatora analizy wpływu na budżet przyjętych w scenariuszu istniejącym..... | 72 |
| 8.2 | Zestawienie parametrów wejściowych kalkulatora analizy wpływu na budżet przyjętych w wariantach scenariusza nowego | 73 |

| | |
|--|-----------|
| 8.3 Zgodność z minimalnymi wymaganiami | 74 |
| SPIS TABEL..... | 77 |
| SPIS RYCIN..... | 79 |
| PIŚMIENNICTWO..... | 80 |

SKRÓTY I AKRONIMY

| | |
|--------|--|
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| BIA | Analiza wpływu na budżet (ang. <i>budget impact analysis</i>) |
| ChPL | Charakterystyka produktu leczniczego |
| DDD | Zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>defined daily dose</i>) |
| HTA | Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>) |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| RSS | Mechanizm podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>) |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>) |
| ZSO | Zespół suchego oka |

STRESZCZENIE

Cel

Celem analizy jest ocena obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) związanych z finansowaniem ze środków publicznych preparatu Ikervis® (cyklosporyna do stosowania na gałkę oczną, 1 mg/ml) w ramach refundacji aptecznej.

Metody

Populację docelową w analizie wpływu na budżet stanowią dorośli pacjenci z ciężkim zapaleniem rogówki z zespołem suchego oka, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez. Ze względu na brak danych epidemiologicznych z terenu Polski, wielkość populacji docelowej oszacowano w oparciu o dostępne dane z sześciu państw europejskich (na podstawie badania Clegg 2006). Analizę kosztów przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), perspektywy wspólnej oraz perspektywy pacjenta w 2-letnim horyzoncie czasowym, który uznano za wystarczający do ustalenia się stanu równowagi.

Za źródła danych w niniejszej analizie posłużyły: informacje zawarte w piśmie Prezesa AOTMiT informujące o niezgodnościach przedłożonych analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku (pismo datowane na 30.11.2017 roku; sygnatura OT.4330.2.2017.AKP.4) oraz dane przedstawione przez analityków Agencji na spotkaniu w siedzibie AOTMiT w dniu 15 grudnia 2017 roku, ankiety przeprowadzone wśród okulistów oraz farmaceutów, dane pochodzące z randomizowanych badań klinicznych, dane dotyczące cen leków z serwisu indeks.mp.pl.

Zgodnie z opinią AOTMiT przedstawioną w piśmie dot. minimalnych wymagań, w niniejszej analizie komparatorami dla leku Ikervis® były recepturowe krople do oczu z cyklosporyną oraz kortykosteroidy w kroplach do oczu. 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 nierefundowanymi 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, zostały przedstawiona w analizie jako komparatory.

Analizowano dwa scenariusze: istniejący (aktualnie realizowany, brak refundacji leków w terapii ZSO, koszty terapii lekiem Ikervis[®], recepturowymi kroplami do oczu z cyklosporyną i kroplami do oczu z kortykosteroidami w całości ponoszone przez pacjenta) oraz nowy (uwzględniający wprowadzenie refundacji aptecznej Ikervis[®] i naturalne wygaśnięcie zapotrzebowania na lek recepturowy oraz kortykosteroidy). Niepewność oszacowania liczby pacjentów leczonych cyklosporyną do stosowania na gałkę oczną zbadano poprzez zbudowanie scenariusza minimalnego i maksymalnego. W ramach analizy wrażliwości testowano niepewność co do czasu trwania terapii cyklosporyną.

Wyniki

W niniejszej analizie przyjęto, że liczba pacjentów kwalifikujących się rocznie do leczenia Ikervis[®] wynosi 2415. W ramach scenariusza istniejącego oszacowano, że liczba pacjentów z populacji docelowej leczonych Ikervis[®] wyniesie 1423 osób w 1. roku refundacji i 2415 osób w 2. roku refundacji. Całkowite wydatki NFZ na leczenie pacjentów z populacji docelowej będą ██████████ od ok. ██████████ w 1. roku do ok. ██████████ w 2. roku refundacji. Wzrost kosztów NFZ (wydatki inkrementalne) będzie wynikał wyłącznie z kosztów refundacji leku Ikervis[®], gdyż pozostałe leki stosowane w ZSO nie są w Polsce refundowane. Uwzględniając proponowany instrument dzielenia ryzyka, koszty NFZ związane z refundacją Ikervis[®] wyniosą ok. ██████████ w 1. roku i ok. ██████████ w 2. roku.

Natomiast z perspektywy pacjenta całkowite koszty terapii ZSO ██████████ się o ok. ██████████ w 1. roku oraz ██████████ w 2. roku refundacji. Zmniejszenie wydatków po stronie pacjenta będzie wynikało ze ██████████ wydatków na lek Ikervis[®] o ██████████ zarówno w 1., jak i 2. roku refundacji oraz zmniejszenia wydatków na recepturowe krople do oczu z cyklosporyną i krople do oczu z kortykosteroidami.

Wnioski

Wprowadzenie refundacji aptecznej preparatu Ikervis[®] w ciężkim zapaleniu rogówki w przebiegu zespołu suchego oka z perspektywy NFZ będzie wiązało się ze wzrostem ██████████ budżetowych.

Należy mieć jednak na uwadze, iż aktualnie brak jest refundowanych leków w terapii ZSO, a koszt terapii preparatem Ikervis®, recepturowymi kroplami do oczu z cyklosporyną oraz kortykosteroidami w kroplach do oczu w całości ponoszony jest przez pacjentów. Zdecydowana większość pacjentów z ZSO stosuje kortykosteroidy, które zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi zalecane są jedynie w krótkookresowej terapii do stosowania w nagłym pogorszeniu, a nie jako długookresowa terapia. Co za tym idzie większość chorych z ciężkim zespołem suchego oka stanowi populację pacjentów o niezaspokojonych potrzebach medycznych. Refundacja leku Ikervis® ułatwi pacjentom z ZSO, dla których aktualnie nie jest dostępna żadna refundowana technologia, dostęp do leku o potwierdzonej skuteczności w leczeniu tej choroby.

Słowa kluczowe

cyklosporyna, Ikervis®, zespół suchego oka, zapalenie rogówki, analiza wpływu na budżet

1 CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) związanych z finansowaniem ze środków publicznych kropli do oczu z cyklosporyną (Ikervis®) w leczeniu ciężkiego zapalenia rogówki u dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka (ZSO), u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez.

W pierwotnej analizie wpływu na budżet 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:

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

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w wspomnianym piśmie, lek Restasis nie jest aktualnie refundowany w Polsce (w ramach importu docelowego), a co za tym idzie nie jest dostępny dla pacjentów z ZSO. W związku z tym koszty terapii lekiem Restasis nie zostaną uwzględnione w analizie wpływu na budżet.

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.

Szczegółowy opis wyboru komparatorów przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego.¹

W Tab. 1 przedstawiono problem decyzyjny analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem schematu PICO.

Tab. 1. Problem decyzyjny analizy z uwzględnieniem schematu PICO.

| Kryterium | Charakterystyka |
|--------------------------|---|
| Populacja (P) | Dorośli pacjenci z ciężkim zapaleniem rogówki z zespołem suchego oka, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez. |
| Interwencja (I) | Cyklosporyna 0,1% (Ikervis®), jedna kropla raz na dobę do chorego oka/oczu |
| Komparator (C) | <ul style="list-style-type: none"> Cyklosporyna 0,05% (Restasis), jedna kropla dwa razy na dobę do chorego oka/oczu Komparatory zgodne ze stanowiskiem AOTMiT: <ul style="list-style-type: none"> Lek recepturowy - cyklosporyna w kroplach do oczu Steroidy w kroplach do oczu (zarejestrowane i dostępne w Polsce: deksametazon, fluorometolon, loteprednol) |
| Efekty (O) | <ul style="list-style-type: none"> bezpośrednie koszty związane z wprowadzeniem preparatu na listę leków refundowanych; wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych; aspekty etyczne i społeczne |
| Perspektywa analizy | NFZ, wspólna, pacjenta |
| Horyzont czasowy analizy | 2 lata: 2018-2019 |
| Porównywane scenariusze | <ul style="list-style-type: none"> scenariusz istniejący: aktualnie realizowany scenariusz nowy - po wprowadzeniu refundacji Ikervis® |

2 METODY

2.1 Perspektywa analizy

Analizę wpływu na budżet płatnika przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych – Narodowego Funduszu Zdrowia. Ze względu na fakt, iż koszty terapii komparatorami uwzględnionymi w analizie (recepturowymi kroplami do oczu z cyklosporyną oraz kroplami do oczu z kortykosteroidami) w całości pokrywane są przez pacjenta, analizę przeprowadzono również z perspektywy wspólnej oraz z perspektywy pacjenta.

2.2 Horyzont czasowy

Niniejszą analizą objęto okres 2 lat od momentu wprowadzenia refundacji wnioskowanej technologii (lata 2018-2019). Przyjęto, że 2-letni okres będzie wystarczający do ustalenia stanu równowagi.

Wydatki płatnika publicznego prezentowano w odniesieniu do pełnych lat horyzontu czasowego analizy.

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (wersja 3.0), nie dyskontowano przyszłych kosztów.²

2.3 Populacja

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia dotyczącym minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu³, w ramach analizy wpływu na budżet należy przedstawić oszacowanie rocznej liczebności następujących populacji:

- obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana;
- docelowej wskazanej we wniosku;
- w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana;
- w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.

2.3.1 Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Ikervis®,⁴

„Produkt leczniczy Ikervis® jest wskazany w leczeniu ciężkiego zapalenia rogówki u dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez”.

Ikervis® jest lekiem wydawanym na receptę do zastrzeżonego stosowania (Rpz).⁵ Leki przypisywane są do kategorii „Rpz” jeśli wykorzystuje się je w terapii chorób lub stanów klinicznych, które muszą być zdiagnozowane w warunkach szpitalnych lub w ośrodkach o odpowiednim zapleczu diagnostycznym.⁶ Z tego względu przy szacowaniu populacji docelowej przyjęto, że będą ją stanowić pacjenci leczeni przez lekarzy specjalistów w zakresie okulistyki.

Nie odnaleziono specyficznych danych dotyczących chorobowości lub zapadalności na ZSO opartych na polskich badaniach epidemiologicznych.

Z tego względu zdecydowano, że oszacowanie docelowej liczby pacjentów do leczenia Ikervis® zostanie oparte na badaniu Clegg 2006,⁷ zawierającym estymację chorobowości oraz udziału pacjentów z ciężkim ZSO w sześciu państwach europejskich: Francji, Niemczech, Włoszech, Hiszpanii, Szwecji oraz Wielkiej Brytanii (patrz Tab. 2).

W badaniu Clegg 2006⁷ wzięło udział 23 okulistów (ang. *consultant ophthalmologists*) zajmujących się leczeniem zespołu suchego oka w 6 wymienionych wyżej państwach europejskich. Chorobowość ZSO dla każdego państwa obliczono mnożąc średnią liczbę pacjentów widywanych w praktyce klinicznej przez okulistów z danego państwa biorących udział w badaniu, poprzez liczbę okulistów w danym kraju zajmujących się leczeniem ZSO. Wyniki oszacowań chorobowości ZSO oraz udziału ciężkiego ZSO w całkowitej puli pacjentów z ZSO przedstawiono w Tab. 2. Ponieważ powyższe badanie przeprowadzono z udziałem okulistów specjalizujących się w leczeniu ZSO, oszacowana chorobowość nie uwzględnia pacjentów leczących się samodzielnie, bądź konsultowanych tylko i wyłącznie przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, bądź przez okulistów ogólnych (ang. *generalist ophthalmologists*). W kontekście analizowanego problemu decyzyjnego i kategorii dostępności Rpz, taka konstrukcja badania wydaje się być właściwa: ciężki zespół suchego oka wymaga leczenia przez okulistów (wykluczenie pacjentów samoleczących się oraz leczonych przez lekarzy rodzinnych) oraz specjalistycznej diagnostyki (np. testu Schirmera, oceny osmolarności, badania czasu przerwania filmu łzowego), niedostępnych w ogólnych poradniach okulistycznych, zlokalizowanych np. w centrach handlowych.

Za wyborem publikacji Clegg 2006 jako źródła danych przemawiały następujące argumenty:

- publikacja zawiera oszacowania epidemiologiczne z państw europejskich, a więc jest bardziej reprezentatywna niż publikacje amerykańskie, bądź z państw azjatyckich,
- publikacja zawiera oszacowania z sześciu państw, a więc jest bardziej reprezentatywna niż publikacje dotyczące mniejszej liczby państw,
- publikacja zawiera nie tylko oszacowanie chorobowości ZSO, ale również oszacowanie udziału pacjentów z ciężkim ZSO w całej puli pacjentów z ZSO, a więc nie będzie konieczności łączenia danych z różnych źródeł, w tym opartych na różnych metodologiach, co zawsze prowadzi do pewnego zafałszowania,
- metodyka badania i uzyskane oszacowanie odpowiadają wskazaniu rejestracyjnemu oraz kategorii dostępności preparatu Ikervis® w większym stopniu, niż typowe badania ankietowe prowadzone wśród pacjentów,
- badanie charakteryzowało się wysokiej jakości metodyką (dobór ankietowanych lekarzy miał charakter losowy, badanie prowadzone było przy pomocy ustrukturyzowanej ankiety, notatki z każdego wywiadu były wysyłane do ankietowanych klinicystów celem weryfikacji i potwierdzenia ze stanem faktycznym).

Aby oszacować finalną docelową liczbę pacjentów kwalifikujących się do terapii Ikervis® w Polsce wykonano następujące kroki (Tab. 2):

- dla każdego państwa z badania Clegg 2006 oszacowano chorobowość ciężkiego ZSO (jako iloczyn ogólnej chorobowości ZSO oraz udziału pacjentów z ciężkim ZSO w ogólnej puli pacjentów z ZSO w danym państwie);
- dla każdego z sześciu oszacowań chorobowości ciężkiego ZSO, wyliczono potencjalną docelową liczbę pacjentów z ciężkim ZSO w Polsce (w oparciu o informację głównego Urzędu Statystycznego o stanie ludności Polski na dzień 31.12.2015 roku);^B
- uzyskane oszacowania mieściły się w zakresie od 1153 pacjentów (na bazie epidemiologii szwedzkiej), do 4574 pacjentów (na bazie epidemiologii niemieckiej), ze średnią arytmetyczną na poziomie 2415 pacjentów. Zdecydowano, że w scenariuszu podstawowym docelowa liczba pacjentów zostanie przyjęta na poziomie średniej arytmetycznej z sześciu oszacowań, w scenariuszach skrajnych zaś, na podstawie oszacowań minimalnego i maksymalnego (Szwecja i Niemcy);
- uzyskane wyniki zostały poddane walidacji poprzez porównanie z realnymi danymi sprzedażowymi IMS dotyczącymi preparatu Ikervis® z rynku w Wielkiej Brytanii z okresu lipiec 2015 - styczeń 2017 (co zostanie omówione w dyskusji).

2.3.2 Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Populacja docelowa wskazana we wniosku jest tożsama z populacją obejmującą wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia medyczna (Ikervis®), może być zastosowana (porównaj rozdz. 2.3.1).

Wnioskodawca ubiega się o refundację preparatu Ikervis® we wskazaniu refundacyjnym tożsamym ze wskazaniem rejestracyjnym (dla przypomnienia: *w leczeniu ciężkiego zapalenia rogówki u dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez*).

Jest to jedyne zarejestrowane wskazanie preparatu Ikervis®. W rozdziale 2.3.1 oszacowano całkowitą liczbę pacjentów spełniających wskazanie rejestracyjne Ikervis®. Ponieważ Wnioskodawca ubiega się o refundację zgodną ze wskazaniem rejestracyjnym (jedynym zarejestrowanym wskazaniem), populacja docelowa wskazana we wniosku jest tożsama z populacją obejmującą wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

2.3.3 Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Zgodnie z informacjami otrzymanymi od zleceniodawcy analizy w pierwszym roku od rozpoczęcia sprzedaży w Polsce (październik 2016 - wrzesień 2017) miesięczna sprzedaż leku Ikervis® wynosiła 100-150 opakowań. Od początku drugiego roku (od października 2017 do lutego 2018) miesięczna sprzedaż leku wzrosła do 200-250 opakowań.

W analizie założono, że populacja, w której technologia jest obecnie stosowana wynosi 250 osób. Lek nie podlega refundacji przez NFZ, pacjenci sami ponoszą koszty jego zakupu, a zgodnie z informacjami przekazanymi przez zleceniodawcę cena preparatu Ikervis® w aptekach wynosi średnio ██████ za opakowanie.

2.3.4 Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej

W analizie założono stopniowy, liniowy wzrost liczby pacjentów leczonych lekiem Ikervis®, od 250 chorych leczonych obecnie (patrz rozdział 2.3.3), do osiągnięcia populacji docelowej (2415 chorych) na koniec pierwszego roku refundacji. Oznacza to, że w 1. roku refundacji w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym średnio leczone będzie 59% populacji docelowej (1423 chorych). Począwszy od końca 1. roku refundacji, leczeni będą wszyscy pacjenci z populacji docelowej (2415 chorych; 100%).

Tab. 2. Oszacowanie liczby pacjentów z ciężkim zespołem suchego oka (ZSO) w Polsce, na podstawie danych z sześciu państw europejskich z badania Clegg 2006.⁷

| Państwo | Chorobowość ZSO | Udział pacjentów z danym stopniem zaawansowania ZSO | | | Oszacowanie chorobowości ciężkiego ZSO* | Oszacowanie liczby pacjentów z ciężkim ZSO w Polsce** |
|-----------------|-----------------|---|-------------|------------|---|---|
| | | Łagodny | Umiarkowany | Ciężki | | |
| Francja | 0,03% | 35% | 47% | 18% | 0,0054% | 2076 |
| Niemcy | 0,07% | 60% | 24% | 17% | 0,0119% | 4574 |
| Włochy | 0,03% | 41% | 35% | 24% | 0,0072% | 2767 |
| Hiszpania | 0,03% | 37% | 40% | 18% | 0,0054% | 2076 |
| Szwecja | 0,02% | 39% | 46% | 15% | 0,0030% | 1153 |
| Wielka Brytania | 0,04% | 46% | 41% | 12% | 0,0048% | 1845 |
| Średnio | 0,04% | 43% | 39% | 17% | 0,0063% | 2415 |

* oszacowano jako iloczyn chorobowości ZSO w danym państwie oraz udziału pacjentów z danym stopniem zaawansowania ZSO.

** przy założeniu ludności Polski na poziomie 38 437 000 (za GUS, Rocznik Demograficzny 2016, stan na 31.12.2015).⁸

2.3.5 Podsumowanie oszacowań wielkości populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach

W poniższej tabeli podsumowano oszacowania populacji zdefiniowanych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.³

Tab. 3. Podsumowanie oszacowań rocznej wielkości populacji zdefiniowanych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.

| Populacja | Oszacowanie | Lokalizacja opisu |
|---|---|-------------------|
| Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana | 2415 osób | Rozdział 1.1.1 |
| Populacja docelowa, wskazana we wniosku | 2415 osób | Rozdział 2.3.2 |
| Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana | 250 osób | Rozdział 2.3.3 |
| Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej | 1. rok: 1423 osób 2. rok: 2415 osoby | Rozdział 2.3.4 |

2.4 Interwencja wnioskowana – preparat Ikervis®

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące cyklosporyny (Ikervis®) zaczerpnięte z charakterystyki produktu leczniczego (ChPL).⁴

Tab. 4. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

| | |
|--|---|
| Nazwa handlowa | Ikervis® |
| Postać | Krople do oczu, mlecznobiała emulsja |
| Dawka | Jeśli jedna ml emulsji zawiera 1 mg cyklosporyny |
| Rodzaj i wielkość opakowania, kod EAN | Jeśli jedna dawkowe pojemniki o pojemności 0,3 ml; 30 lub 90 pojemników w opakowaniu |
| Kod ATC; nazwa grupy | S01XA18; Leki oftalmologiczne, inne leki oftalmologiczne |
| Substancja czynna | Cyklosporyna |
| Zarejestrowane wskazania do stosowania | Leczenie ciężkiego zapalenia rogówki u dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez |
| Wnioskowane wskazanie | Tożsamy ze wskazaniem rejestracyjnym (patrz wyżej). |
| Mechanizm działania na podstawie ChPL | Cyklosporyna ma działanie przeciwzapalne. U pacjentów z zespołem suchego oka cyklosporyna po podaniu do oka blokuje uwalnianie cytokin prozapalnych takich jak IL-2. (patrz. rozdział 3.1.2.) |
| Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | 19 marca 2015 dopuszczenie do obrotu w UE |

Zalecana dawka leku Ikervis® to jedna kropla raz na dobę podawana do chorego oka przed snem. W przypadku pominięcia dawki leku należy następną dawkę podać o zwykłej porze. Nie należy podawać więcej niż jednej kropli preparatu do chorego oka. Odpowiedź na leczenie należy oceniać co najmniej co 6 miesięcy.

Lek podaje się miejscowo na gałkę oczną. Pojemnik służy wyłącznie do jednorazowego użycia. Jeden pojemnik jednorazowy wystarcza do podania preparatu do obu oczu. Nie wykorzystane resztki emulsji należy usunąć.

Populacja pacjentów w podeszłym wieku nie wymaga dostosowywania dawki. Nie jest właściwe stosowanie produktu leczniczego Ikervis® w leczeniu ciężkiego zapalenia rogówki u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z zespołem suchego oka.

2.5 Komparator

2.5.1 Recepturowe 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 standardowego składu oraz kosztów leku z perspektywy pacjenta oraz perspektywy płatnika publicznego. Szczegółowy opis badania przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego.¹

W wyniku przeprowadzonego badania uzyskano trzy różne recepty na preparaty recepturowe cyklosporyny w kroplach do oczu (Tab. 5). 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. 6 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). Ze względu na objętość preparatu (10 ml) oraz deklarowaną trwałość (30 dni w aptekach przygotowujących lek w opakowaniu zbiorczym), można założyć, iż jedno opakowanie wystarcza na 30 dni terapii.

Tab. 5. 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> <i>10 ml S. 3x</i> |
| 3 | <i>Rp.</i> <i>Cyclosporini 0,5</i> <i>Oleum ricini ad 10,0</i> <i>M.f. gutt. ophth</i> <i>S. 1x</i> |

*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. 6. 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* | <i>Rp.</i> <i>0,2% sol. Cyclosporini</i> <i>m.f. gutt. ophth.</i> <i>10 ml S. 4x</i> | 30 dni (2-8°C) | 1 dzień**** (temp. pokojowa) | 30 dni (2-8°C) |
| 2* | <i>Rp.</i> <i>0,5% sol. Cyclosporini</i> <i>m.f. gutt. ophth.</i> <i>10 ml S. 3x</i> | 30 dni (2-8°C) | 1 dzień**** (temp. pokojowa) | 30 dni (2-8°C) |
| 3 | <i>Rp.</i> <i>Cyclosporini 0,5</i> <i>Oleum ricini ad 10,0</i> <i>M.f. gutt. ophth.</i> <i>S. 1x</i> | 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> | | | | |
| <p>**** apteka ma możliwość przygotowania minimsów, czyli jednorazowych opakowań (starczających na jeden dzień) z lekiem bez konserwantów</p> | | | | |

2.5.2 Kortykosteroidy w kroplach do oczu

W Tab. 7 przedstawiono produkty dopuszczone do obrotu w Polsce zawierające kortykosteroidy do stosowania do oczu (loteprednol, fluorometolon, deksametazon) wraz ze wskazaniami rejestracyjnymi. Żaden z produktów dopuszczonych do obrotu w Polsce zawierających kortykosteroidy nie jest wskazany bezpośrednio w leczeniu ZSO i nie jest refundowany w tym wskazaniu.

W niniejszej analizie dawkowanie preparatów zawierających kortykosteroidy przyjęto na podstawie randomizowanych badań klinicznych loteprednolu, fluorometolonu i deksametazonu w ZSO (badania opisane szczegółowo w analizie ekonomicznej^{9,10,11,12,13,14}). 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 zidenty-

fikowano żadnego opublikowanego randomizowanego badania klinicznego w ZSO. Dawkowanie przyjęto na podstawie badania zarejestrowanego w rejestrze clinicaltrials.gov (NCT01775540¹⁵), w którym pacjenci stosowali 1 kroplę preparatu do obu oczu 4 razy dziennie.

W przytoczonych powyżej badaniach klinicznych, czas terapii kortykosteroidami wynosił: 3 tygodnie, 4 tygodnie lub 8 tygodni. W większości badań randomizowanych oraz obserwacyjnych przedstawionych w wytycznych TFOS DEWS II¹⁶ z 2017 roku czas terapii kortykosteroidami wynosił 4-8 tygodni. W związku z tym w niniejszej analizie przyjęto średnią długość czasu terapii z przedstawionego przedziału, tj. 6 tygodni.

Tab. 7. Wskazania rejestracyjne produktów dopuszczonych do obrotu w Polsce zawierających kortykosteroidy do stosowania do oczu.

| Nazwa produktu | Skład | Postać farmaceutyczna | Wskazanie rejestracyjne |
|-------------------------------------|---|---------------------------|---|
| Deksametazon | | | |
| Demezoni ¹⁷ | 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 ¹⁸ | Dexamethasoni natrii phosphas | krople do oczu, roztwór | Leczenie niezakaźnych stanów zapalnych wpływających na przedni odcinek oka. |
| Dexamethason WZF 0,1% ¹⁹ | 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, półpaścowe zapalenie rogówki, powierzchowne punkcikowe 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 ²⁰ | 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 ²¹ | Fluorometholonum 1 mg/ml | krople do oczu, zawiesina | Leczenie niezakaźnych chorób zapalnych oczu, reagujących na kortykosteroidy, takich jak stany zapalne spojówki gałkowej i powie- |

| Nazwa produktu | Skład | Postać farmaceutyczna | Wskaźanie rejestracyjne |
|----------------------------|-----------------------|---------------------------|---|
| | | | kowej, rogówki oraz przedniego odcinka gałki ocznej. |
| Loteprednol | | | |
| Lotemax 0,5% ²² | Loteprednoli etabonas | krople do oczu, zawiesina | Leczenie zapalenia pooperacyjnego po zabiegach w chirurgii okulistycznej. |

2.6 Czas leczenia cyklosporyną

2.6.1 Badania SANSIKA i Post-SANSIKA

Założenie o długości terapii cyklosporyną oparto na najdłuższych dostępnych obserwacjach pacjentów leczonych preparatem Ikervis® (3 lata), pochodzących z badania SANSIKA²³ (okres obserwacji: 0 - 12 miesięcy) oraz obserwacji przedłużonej w badaniu Post-SANSIKA^{4,24} (okres obserwacji: 13 - 36 miesięcy). 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 powodów niż działania niepożądane.

Z II fazy badania SANSIKA (7-12 miesięcy), w grupie kontynuującej leczenie Ikervis®, 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® przez okres kolejnych 6 miesięcy. W oszacowaniu nie brano pod uwagę pacjentów, którzy odpadli z powodów innych niż działania niepożądane. Nie brano też pod uwagę wyższego odsetka odpadających z powodu działań niepożądanych w grupie, która rozpoczęła terapię Ikervis® w fazie otwartej (11,4%).

A zatem, średnią sumaryczną długość terapii Ikervis® 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® przez okres 12 miesięcy, ponownego włączenia leczenia wymagało 35% pacjentów. 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® 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® (i konsekwentnie innymi preparatami cyklosporyn do oczu - aptecznymi oraz Restasis®) 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 nie uwzględniono danych z badania Straub 2016²⁵ gdyż:

- badanie Straub 2016 dotyczyło pacjentów leczonych innym preparatem - Restasis® - 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®. 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.²⁶ 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 wnoskowanej populacji docelowej.

Niemniej, by wyjść naprzeciw sugestiom AOTMiT przedstawionym w piśmie dot. minimalnych wymagań, takie założenie zostanie przetestowane w analizie wrażliwości.

2.6.2 Badanie GfK Bridgehead

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. 8, 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. 9). 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 z średnich odpowiedzi z każdego wariantu państwo/środowisko pracy.

Scenariusz z czasem leczenia cyklosporyną równym 3,6 miesiąca zostanie przetestowany tylko i wyłącznie w ramach analizy wrażliwości.

Tab. 8. Długość leczenia preparatami zawierającymi cyklosporynę, w tym preparatem Restasis®, w opinii 124 okulistów europejskich (Źródło: raport z badania GfK Bridgehead 2013).²⁷

| 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 |
| Wielka Brytania | szpitalne | 18 | 99 | 60 |
| Francja | ambulatoryjne | 3 | 217 | 260 |
| Niemcy | ambulatoryjne | 21 | 52 | 45 |
| Hiszpania | ambulatoryjne | 20 | 72 | 50 |

Tab. 9. 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 |

2.7 Koszty

2.7.1 Analizowane kategorie kosztów

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty w nioskowanego leku (Ikervis®),
- koszty opcjonalnych, refundowanych technologii lekowych (recepturowe krople do oczu z cyklosporyną, kortykosteroidy w kroplach do oczu).

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 w sposób istotny analizowane terapie, stąd nie były brane pod uwagę.

Jak wykazano w Analizie klinicznej, terapia Ikervis® jest zasadniczo bezpieczna. Jedynymi działaniami niepożądanymi, które występowały statystycznie istotnie częściej w grupie Ikervis® w porównaniu z grupą kontrolną, w badaniach SANSIKA oraz SICCANOVE były: ból, dyskomfort oraz podrażnienie w miejscu aplikacji leku, nasilone łzawienie oraz działania niepożądane oczu.^{28,29,30}

2.7.2 Koszty preparatu Ikervis®

2.7.2.1 Wnioskowane warunki refundacji dla cyklosporyny (Ikervis®)

Wnioskowane jest objęcie leku Ikervis® refundacją apteczną do zastrzeżonego stosowania (RpZ) we wskazaniu „Leczenie ciężkiego zapalenia rogówki u dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez”, w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej. Dane dotyczące wnioskowanego sposobu finansowania leku Ikervis® przedstawiono w Tab. 10.

Koszt Ikervis® oszacowano na podstawie cen zadeklarowanych przez zleceniodawcę analizy (Tab. 11). Warto zaznaczyć, że przy cenie detalicznej opakowania leku Ikervis® na poziomie [REDACTED], opakowanie zawierające 30 pojemników jednorazowych kwalifikuje się do odpłatności ryczałtowej, gdyż miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę (100 zł), ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę.^{31,32}

Zleceniodawca proponuje instrument dzielenia ryzyka (RSS) [REDACTED]. Ceny leku po zastosowaniu instrumentu dzielenia ryzyka przedstawiono w Tab. 11.

Tab. 10. Wnioskowane wskazanie oraz wnioskowany sposób finansowania

| | |
|---|---|
| Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym (oraz wskazaniem rejestracyjnym) | Leczenie ciężkiego zapalenia rogówki u dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez. |
| Proponowana cena zbytu netto | 1mg/ml, 30 pojemników jednodawkowych [REDACTED] |
| Kategoria dostępności refundacyjnej | Lek dostępny w aptece na receptę do zastrzeżonego stosowania (RpZ) |
| Poziom odpłatności | Odpłatność ryczałtowa |
| Grupa limitowa | Nowa grupa limitowa |
| Proponowany instrument dzielenia ryzyka | [REDACTED] |

Tab. 11. Koszt opakowania preparatu Ikervis® na podstawie danych przekazanych przez zleceniodawcę: bez uwzględnienia RSS oraz z uwzględnieniem RSS. Założono stworzenie oddzielnej grupy limitowej oraz odpłatność ryczałtową pacjenta.

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

2.7.2.2 Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania terapii cyklosporyną w postaci kropli do oczu (Ikervis®) ze środków publicznych w leczeniu ciężkiego zapalenia rogówki u dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez. Wnioskowane warunki refundacji obejmują kwalifikację do nowej grupy limitowej. Lek Ikervis® ma być dostępny w aptece na receptę.

Zgodnie z art. 15 ust. 2 Ustawy o refundacji do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane,
- 2) podobnej skuteczności.

Natomiast zgodnie z art. 15 ust. 3 po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości, opierającej się w szczególności na porównaniu wielkości kosztów uzyskania podobnego efektu zdrowotnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego, dopuszcza się tworzenie:

- 1) odrębnej grupy limitowej, w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny.

Ikervis® jest preparatem podawanym bezpośrednio na gałkę oczną zawierającym cyklosporynę. Obecnie preparaty zawierające tę samą substancję czynną refundowane są w dwóch grupach limitowych:

- 137.1 (*Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne*) oraz
- 138.2 (*Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne; Tab. 12*) oraz
- jako leki stosowane w ramach katalogu chemioterapii (Tab. 13).³³

Żaden z refundowanych produktów zawierających cyklosporynę nie ma postaci umożliwiającej podanie leku na gałkę oczną. Ponadto żaden z obecnie refundowanych produktów zawierających cyklosporynę nie jest wskazany do stosowania w przypadku ciężkiego zapalenia rogówki u dorosłych pacjentów z zespołem suchego oka.

Na aktualnej liście leków refundowanych nie odnaleziono preparatów w postaci umożliwiającej stosowanie do oczu, które są wskazane w leczeniu ciężkiego zespołu suchego oka.³³

W związku z powyższym produkt leczniczy Ikervis® kwalifikuje się do nowej grupy limitowej ze względu na:

- brak refundowanych leków zawierających cyklosporynę wskazanych do stosowania w leczeniu ciężkiego zespołu suchego oka,
- brak refundowanych leków zawierających inną substancję czynną wskazanych do stosowania w leczeniu ciężkiego zespołu suchego oka.

2.7.2.3 Koszt preparatu Ikervis® w scenariuszu istniejącym

Zgodnie z informacjami otrzymanymi od zleceniodawcy analizy w pierwszym roku od rozpoczęcia sprzedaży w Polsce (październik 2016 - wrzesień 2017) miesięczna sprzedaż leku Ikervis® wynosiła 100-150 opakowań. Od początku drugiego roku (od października 2017 do sierpnia 2018) miesięczna sprzedaż leku wzrosła do 200-250 opakowań.

W analizie założono, że populacja, w której technologia jest obecnie stosowana wynosi ok. 250 osób. Lek nie podlega refundacji przez NFZ, pacjenci sami ponoszą koszty jego zakupu, a zgodnie z informacjami przekazanymi przez zleceniodawcę cena preparatu Ikervis® w aptekach wynosi średnio ██████.

W związku z tym w scenariuszu istniejącym przyjęto, iż aktualne koszty ponoszone przez pacjentów na zakup leku Ikervis® wynoszą ██████ za opakowanie.

Tab. 12. Przegląd preparatów zawierających cyklosporynę aktualnie refundowanych w ramach leków dostępnych w aptece na receptę zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 roku.³³

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Kod EAN | Grupa limitowa | Zakres wskazań objętych refundacją | Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją |
|-------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|----------------|---|--|
| Ciclosporinum | Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg | 50 szt. | 59099 90787 463 | 137.1 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerw onokrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek |
| Ciclosporinum | Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg | 50 szt. | 59099 90787 289 | 137.1 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerw onokrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek |
| Ciclosporinum | Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg | 50 szt. | 59099 90787 357 | 137.1 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerw onokrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek |
| Ciclosporinum | Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg | 50 szt. (5 blist, po 10 kaps.) | 59099 90946 624 | 137.1 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerw onokrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek |

Cyklosporyna (Ikervis®) w zespole suchego oka - analiza wpływu na budżet

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Kod EAN | Grupa limitowa | Zakres wskazań objętych refundacją | Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją |
|-------------------|--|-------------------------------------|-----------------------|----------------|---|--|
| Ciclosporinum | Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml | 50 ml | 59099 90946 716 | 138.2 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerw onokrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek |
| Ciclosporinum | Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg | 50 szt. (5 blist.po 10 szt.) | 59099 90946 426 | 137.1 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerw onokrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek |
| Ciclosporinum | Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg | 50 szt. (5 blist.po 10 kaps.) | 59099 90946 525 | 137.1 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerw onokrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek |
| Ciclosporinum | Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 10 mg | 60 szt. | 59099 90406 111 | 137.1 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerw onokrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Kod EAN | Grupa limitowa | Zakres wskazań objętych refundacją | Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją |
|-------------------|--|----------------------|-----------------------|----------------|---|--|
| Ciclosporinum | Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 100 mg | 50 szt. | 59099 90336 814 | 137.1 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerw onokrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek |
| Ciclosporinum | Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml | but. 50 ml | 59099 90336 913 | 138.2 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerw onokrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek |
| Ciclosporinum | Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 25 mg | 50 szt. | 59099 90336 616 | 137.1 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerw onokrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek |
| Ciclosporinum | Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 50 mg | 50 szt. | 59099 90336 715 | 137.1 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granularnych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerw onokrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek |

137.1 - Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne

138.2 - Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne

Tab. 13. Przegląd preparatów zawierających cyklosporynę aktualnie refundowanych w ramach chemioterapii zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 roku ³³

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Kod EAN | Grupa limitowa | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10) |
|-------------------|--|----------------------|---------------|-----------------------|--|
| Ciclosporinum | Sandimmun , koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml | 10 amp. po 1 ml | 5909990119813 | 1007.0, Ciclosporinum | C.10. |

2.7.3 Koszt leku recepturowego

Wycenę recept uzyskanych w I etapie badaniu ankietowego wśród okulistów (patrz rozdział 2.5.1) wykonali farmaceuci z trzech aptek otwartych. W Tab. 14 przedstawiono wycenę recept. 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 w analizowanym wskazaniu). 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.

Tab. 14. 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 [redacted] | Apteka nr 2 [redacted] | Apteka nr 3 [redacted] |
|--|---|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 1* | <i>Rp.</i> <i>0,2% sol. Cyclosporini</i> <i>m.f. gutt. opht.</i> <i>10 ml S. 4x</i> | 54,0 zł | 52,38 zł | 52,50 zł |
| 2* | <i>Rp.</i> <i>0,5% sol. Cyclosporini</i> <i>m.f. gutt. opht.</i> <i>10 ml S. 3x</i> | 54,0 zł | 52,38 zł | 52,50 zł |
| 3 | <i>Rp.</i> <i>Cyclosporini 0,5</i> <i>Oleum ricini ad 10,0</i> <i>M.f. gutt. opht.</i> <i>S. 1x</i> | 56,0 zł | 77,39 zł | - |
| <i>Średnia z recept w danej aptece</i> | | 54,67 zł | 60,72 zł | 52,50 zł |
| <i>Średnia z aptek</i> | | 55,96 zł | | |
| [redacted] | | | | |
| [redacted] | | | | |
| [redacted] | | | | |

2.7.4 Koszt kortykosteroidów w kroplach do oczu

W Tab. 15 zestawiono koszty opakowań produktów zawierających kortykosteroidy do stosowania do oczu dostępne w Polsce. Produkt Demezón (krople do oczu), który jest dopuszczony do obrotu w Polsce, nie jest aktualnie dostępny - nie odnaleziono informacji o koszcie opakowania produktu.

Tab. 15. Koszt opakowania produktów dopuszczonych do obrotu w Polsce zawierających kortykosteroidy do stosowania do oczu.³⁴

| 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.pl³⁴ dla Dexamethasonu 0,1% WZF, cenę zaczerpnięto z danych Bazy Leków mp.pl³⁵

Koszt 6-tygodniowej terapii kortykosteroidami w kroplach do oczu obliczono biorąc pod uwagę dawkowanie przedstawione w rozdziale 2.5.2. Na potrzeby obliczeń założono, iż jedna kropla preparatu z kortykosteroidami ma objętość 50 µl. Zużycie kropli do oczu z kortykosteroidami w czasie 6-tygodniowej terapii przedstawiono w rozdziale 2.5.2. 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. Średni koszt 6-tygodniowej terapii kortykosteroidami oszacowano na 128,58 zł (Tab. 17). Ze względu na brak refundacji kortykosteroidów w kroplach do oczu, cały koszt terapii ponoszony jest przez pacjenta.

Tab. 16. Zużycie preparatów kortykosteroidów w kroplach do oczu na 6-tygodniową terapię ZSO.

| | Zużycie (ml) | Zużycie (opakowania) |
|-----------------------|--------------|----------------------|
| Dexafree | 67,2 | 9 |
| Dexamethason 0,1% WZF | 16,8 | 4 |
| Fluorometolon | 16,8 | 4 |
| Loteprednol | 12,6 | 3 |

Tab. 17. Średni koszt 6-tygodniowej terapii kortykosteroidami w kroplach do oczu.

| Lek | Perspektywa w spólna | Perspektywa NFZ |
|--|----------------------|-----------------|
| Dexafree | 247,41 zł | 0,00 zł |
| Dexamethason 0,1% WZF | 66,36 zł | 0,00 zł |
| Flarex | 115,96 zł | 0,00 zł |
| Flucon | 117,20 zł | 0,00 zł |
| Lotemax 0,5% | 95,97 zł | 0,00 zł |
| Średni koszt terapii kortykosteroidami | 128,58 zł | 0,00 zł |

2.7.5 Dyskontowanie

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie prowadzono dyskontowania.

2.8 Scenariusze

2.8.1 Scenariusz istniejący

W scenariuszu istniejącym zostanie przedstawiona prognoza wydatków związanych z leczeniem pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z perspektywy NFZ, perspektywy wspólnej oraz perspektywy pacjenta.

W chwili obecnej brak jest leku refundowanego w ciężkim zespole suchego oka. Zgodnie z informacjami uzyskanymi w czasie spotkania w siedzibie AOTMiT w dniu 15 grudnia 2017 roku, w Polsce 80% chorych z ZSO leczonych jest kortykosteroidami w kroplach do oczu, a 20% chorych recepturowymi kroplami do oczu z cyklosporyną.

Poza wymienionymi lekami, w Polsce dostępny jest także preparat Ikervis®, którego aktualna miesięczna sprzedaż wynosi ok. 200-250 opakowań (patrz rozdział 2.3.3).

W związku z powyższym, w scenariuszu istniejącym założono, iż liczba pacjentów leczonych lekiem Ikervis® wynosić będzie 250, natomiast pozostali pacjenci z populacji docelowej stosują kortykosteroidy w kroplach do oczu (80% chorych) oraz recepturowe krople do oczu z cyklosporyną (20% chorych).

Zgodnie z 3-letnią obserwacją z badań SANSIKA i Post-SANSIKA średni czas leczenia cyklosporyną wynosi 14,31 miesiąca (takie założenie przyjęto również dla leków recepturowych z cyklosporyną, patrz rozdział 2.6.1). Ze względu na charakter danych wejściowych do modelu analizy wpływu na budżet dot. populacji docelowej tj. oszacowania liczebności populacji na podstawie chorobowości ZSO (a nie zapadalności ZSO), w analizie obliczono roczne koszty terapii dla zdefiniowanej rocznej docelowej populacji pacjentów przyjmujących cyklosporynę. W modelu, docelowa liczba pacjentów leczonych Ikervis® oparta jest na danych dot. chorobowości, a więc w kolejnych latach nie będzie się kumulować (jakby to miało miejsce w przypadku wykorzystania danych dot. zapadalności), tylko będzie pozostawała na poziomie stałym. Oszacowany średni czas leczenia przekracza rok (14,31 miesiąca), ale „nadmiar” powyżej roku (2,31 miesiąca) jest uwzględniony w rodzaju danych, które posłużyły do oszacowania populacji docelowej

(dane o charakterze chorobowości - liczba pacjentów z ciężkim ZSO jakich lekarz okulista przyjmuje co rok). Przy takiej konstrukcji modelu, zliczanie kosztów dla okresu powyżej roku (2,31 miesiąca), wiązałoby się z niedostosowaniem do danych wejściowych (model zakładałby, że lekarze leczą dwa razy większą liczbę pacjentów, niż było to deklarowane w badaniach źródłowych).

W analizie przyjęto średni czas leczenia kortykosteroidami równy 6 tygodni (patrz rozdział 2.5.2).

Koszt opakowania leku Ikervis® w aptece, zgodnie z informacjami otrzymanymi od zleceniodawcy, wynosi średnio ██████████. Koszty leku recepturowego, oszacowane w oparciu o ankietę wśród okulistów i farmaceutów, wynoszą 55,96 zł za opakowanie 10 ml, a średnie koszty terapii kortykosteroidami wynoszą 128,58 zł. Wszystkie koszty leków ujęte w scenariuszu istniejącym ponoszone są wyłącznie przez pacjenta.

2.8.2 Scenariusz nowy - najbardziej prawdopodobny

W scenariuszu nowym zostanie przedstawiona z perspektywy NFZ, perspektywy wspólnej oraz perspektywy pacjenta ilościowa prognoza wydatków jakie będą ponoszone w sytuacji, gdy wydana zostanie decyzja o objęciu refundacją produktu leczniczego Ikervis®.

Wielkość populacji docelowej oszacowano w oparciu o dane dot. chorobowości z badania Clegg 2006 (porównaj rozdział 2.3.1). Zdecydowano, że w scenariuszu podstawowym docelowa liczba pacjentów w Polsce zostanie przyjęta na poziomie średniej arytmetycznej opartej na danych z sześciu państw europejskich (2415 pacjentów), w scenariuszach skrajnych zaś, na podstawie oszacowań minimalnego (dane ze Szwecji, docelowo 1153 pacjentów w Polsce) i maksymalnego (dane z Niemiec, docelowo 4574 pacjentów w Polsce).

Populację, w której Ikervis® będzie stosowany przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej oszacowano w oparciu o wielkość populacji docelowej skorygowaną o prognozowany udział leczonych Ikervis® w populacji docelowej.

W analizie założono stopniowy, liniowy wzrost liczby pacjentów leczonych lekiem Ikervis®, od 250 chorych leczonych obecnie (patrz rozdział 2.3.3), do osiągnięcia populacji docelowej (2415 chorych) na koniec pierwszego roku refundacji. Oznacza to, że w 1. roku refundacji w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym średnio leczone będzie 59% populacji docelowej (1423 chorych), a w 2. roku refundacji 100% populacji docelowej (2415 chorych).

Należy zauważyć, że przedstawione założenia dotyczące dynamiki wydają się być bardzo konserwatywne. W dokumentacji HTA złożonej do SMC zakładano osiągnięcie 10% populacji docelowej w 1. roku, ze stopniowym dochodzeniem do 66% w 5. roku refundacji.³⁹ Analogicznie, w dokumentacji złożonej do NICE zakładano osiągnięcie od 3 do 16% populacji docelowej w 1. roku, od 10 do 35% populacji docelowej w 2. roku i od 33

do 88% populacji docelowej w 5. roku. Zarówno SMC, jak i NICE, wydały pozytywne rekomendacje refundacyjne dla leku Ikervis[®].^{38,39}

Zgodnie z 3-letnią obserwacją z badań SANSIKA i Post-SANSIKA średni czas leczenia cyklosporyną wynosi 14,31 miesiąca (zarówno preparatem Ikervis[®], jak i lekiem recepturowym, patrz rozdział 2.6.1). Ze względu na charakter danych wejściowych do modelu analizy wpływu na budżet dot. populacji docelowej tj. oszacowania liczebności populacji na podstawie chorobowości ZSO, w analizie obliczono roczne koszty terapii dla zdefiniowanej rocznej populacji pacjentów przyjmujących cyklosporynę.

W analizie przyjęto średni czas leczenia kortykosteroidami równy 6 tygodni (patrz rozdział 2.5.2).

2.8.3 Analiza wrażliwości - założenia

W ramach wariantów skrajnych analizy wpływu na budżet (czyli scenariusza minimalnego i maksymalnego) testowano niepewność co do prognozowanej docelowej liczby pacjentów.

W wariancie minimalnym BIA przyjęto liczebność populacji docelowej na poziomie 1153 pacjentów (na bazie epidemiologii szwedzkiej), a w scenariuszu maksymalnym 4574 pacjentów (na bazie epidemiologii niemieckiej, patrz rozdział 2.3.1). W związku z tym populacja pacjentów leczonych preparatem Ikervis[®] w 1. i 2. roku BIA będzie wynosić odpowiednio 739 i 1153 pacjentów w scenariuszu minimalnym oraz 2592 i 4574 pacjentów w scenariuszu maksymalnym.

Dodatkowo, ze względu na niepewność co do czasu trwania terapii cyklosporyną przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, w której testowano alternatywne czasy leczenia. Testowano 3 warianty czasu trwania terapii cyklosporyna: 3,6 miesiąca (zgodnie z badaniem GfK Brigehead), 14,31 miesiąca (zgodnie z oszacowaniem własnym na podstawie 3-letniej obserwacji z badań SANSIKA i Post-SANSIKA i przy zignorowaniu charakteru danych wejściowych, które posłużyły do oszacowania populacji docelowej) i 23 miesiące (zgodnie z medianą w badaniu Straub 2016, patrz rozdział 2.6).

3 WYNIKI

3.1 Scenariusz istniejący

Przy najbardziej prawdopodobnych założeniach, liczba pacjentów z ZSO w Polsce kwalifikujących się do leczenia cyklosporyną wynosi ok. 2415 (Tab. 18). Na chwilę obecną 683 pacjentów leczonych jest lekami zawierającymi cyklosporynę, w tym 250 chorych leczonych jest preparatem Ikervis® i 433 chorych recepturowymi kroplami do oczu z cyklosporyną. Ponadto 1732 chorych stosuje kortykosteroidy.

Wymienione leki nie są refundowane w ZSO, w związku z czym wydatki NFZ z tytułu refundacji w tym wskazaniu wynoszą 0 zł. Koszty leków ponoszone są w 100% przez pacjentów (perspektywa wspólna jest tożsama z perspektywą pacjenta) i wynoszą łącznie ██████████, w tym ██████████ to wydatki na lek Ikervis®, 0,3 mln zł to wydatki na recepturowe krople do oczu z cyklosporyną oraz 0,2 mln zł - wydatki na krople do oczu z kortykosteroidami (Tab. 18).

Tab. 18. Scenariusz istniejący: liczba pacjentów oraz koszty.

| Scenariusz istniejący | Perspektywa NFZ | | Perspektywa w spól- na/pacjenta | |
|--|-----------------|--------|------------------------------------|----------|
| | 1. rok | 2. rok | 1. rok | 2. rok |
| Liczba pacjentów z ciężkim zapaleniem rogówki w przebiegu ZSO | 2415 | 2415 | 2415 | 2415 |
| Liczba pacjentów leczonych lekiem Ikervis | 250 | 250 | 250 | 250 |
| Liczba pacjentów leczonych kroplami do oczu z kortykosteroidami | 1732 | 1732 | 1732 | 1732 |
| Liczba pacjentów leczonych recepturowymi kroplami do oczu z cyklosporyną | 433 | 433 | 433 | 433 |
| Koszt leku Ikervis (zł) | █ | █ | ████████ | ████████ |
| Koszt kropli do oczu z kortykosteroidami (zł) | 0 | 0 | 222 701 | 222 701 |
| Koszt recepturowych kropli do oczu z cyklosporyną (zł) | 0 | 0 | 290 774 | 290 774 |
| Całkowite koszty terapii w ZSO (zł) | █ | █ | ████████ | ████████ |

3.2 Scenariusz nowy - najbardziej prawdopodobny

Główne założenia oraz parametry wykorzystane do szacowania populacji oraz kosztów w ramach scenariusza nowego podsumowano w aneksie 8.2. Perspektywa pacjenta nie jest zależna od RSS, a więc wyniki przedstawiono jedynie w sekcji dotyczącej analizy bez uwzględnienia RSS.

Przy najbardziej prawdopodobnych założeniach, w sytuacji pozytywnej decyzji refundacyjnej dot. preparatu Ikervis[®], liczba pacjentów stosujących ten lek w 1. roku refundacji będzie rosła do osiągnięcia docelowej liczby pacjentów na koniec roku i będzie wynosiła średnio 1423 pacjentów, a w 2. roku będzie utrzymywała się na poziomie docelowym – 2415 pacjentów. Liczba pacjentów stosujących kortykosteroidy i recepturowe krople do oczu z cyklosporyną będzie wynosiła odpowiednio 794 i 198 w 1. roku refundacji oraz 0 w 2. roku refundacji, gdyż 100% populacji docelowej leczona będzie preparatem Ikervis[®].

Analiza bez uwzględnienia RSS

W 1. i 2. roku analizy koszty refundacji leku Ikervis[®] z perspektywy NFZ wyniosą odpowiednio [REDACTED], a koszty ponoszone na pozostałe leki stosowane w ZSO będą wynosiły 0 zł, gdyż nie są one refundowane. Z perspektywy wspólnej w 1. i 2. roku koszty refundacji leku Ikervis[®] wyniosą odpowiednio [REDACTED]. Koszty kropli do oczu z kortykosteroidami i recepturowych kropli do oczu z cyklosporyną wyniosą odpowiednio [REDACTED] w 1. roku oraz [REDACTED] w 2. roku refundacji. Z perspektywy pacjenta wydatki ponoszone na zakup preparatu Ikervis[®] będą wynosiły [REDACTED] w 1. roku i [REDACTED] w 2. roku refundacji. Koszty kropli do oczu z kortykosteroidami i recepturowych kropli do oczu z cyklosporyną wyniosą odpowiednio [REDACTED] i [REDACTED] w 1. roku oraz [REDACTED] w 2. roku refundacji (Tab. 19).

Inkrementalne wydatki płatnika na refundację preparatów stosowanych w ZSO [REDACTED] w 1. roku o [REDACTED] oraz w 2. roku o [REDACTED], natomiast z perspektywy wspólnej o odpowiednio [REDACTED]. Z perspektywy pacjenta koszty związane z wydatkami na terapię ZSO [REDACTED] w 1. roku oraz [REDACTED] w 2. roku refundacji, w tym koszty związane z zakupem leku Ikervis[®] [REDACTED] [REDACTED] w kolejnych latach (Tab. 20).

Analiza z uwzględnieniem RSS

W 1. i 2. roku koszty refundacji leku Ikervis[®] z perspektywy NFZ wyniosą odpowiednio [REDACTED] a koszty ponoszone na pozostałe leki stosowane w ZSO będą wynosiły [REDACTED], gdyż nie są one refundowane. Z perspektywy wspólnej w 1. i 2. roku koszty refundacji leku Ikervis[®] wyniosą odpowiednio [REDACTED]. Koszty kropli do oczu z kortykosteroidami i recepturowych kropli do oczu z cyklosporyną wyniosą odpowiednio [REDACTED] w 1. roku [REDACTED] w 2. roku refundacji (Tab. 21).

Inkrementalne wydatki płatnika na refundację preparatów stosowanych w ZSO [REDACTED] w 1. roku o [REDACTED] oraz w 2. roku o [REDACTED], natomiast z perspektywy wspólnej o odpowiednio [REDACTED] (Tab. 22).

Tab. 19. Scenariusz nowy (najbardziej prawdopodobny) - bez uwzględnienia RSS: liczba pacjentów oraz koszty.

| Scenariusz nowy | Perspektywa NFZ | | Perspektywa wspólna | | Perspektywa pacjenta | |
|--|-----------------|--------|---------------------|--------|----------------------|--------|
| | 1. rok | 2. rok | 1. rok | 2. rok | 1. rok | 2. rok |
| Liczba pacjentów z ciężkim zapaleniem rogówki w przebiegu ZSO | 2415 | 2415 | 2415 | 2415 | 2415 | 2415 |
| Liczba pacjentów leczonych lekiem Ikervis | 1423 | 2415 | 1423 | 2415 | 1423 | 2415 |
| Liczba pacjentów leczonych kroplami do oczu z kortykosteroidami | 794 | 0 | 794 | 0 | 794 | 0 |
| Liczba pacjentów leczonych recepturowymi kroplami do oczu z cyklosporyną | 198 | 0 | 198 | 0 | 198 | 0 |
| Koszt leku Ikervis (zł) | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszt kropli do oczu z kortykosteroidami (zł) | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszt recepturowych kropli do oczu z cyklosporyną (zł) | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Całkowite koszty terapii w ZSO (zł) | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

Tab. 20. Analiza inkrementalna w scenariuszu nowym (najbardziej prawdopodobnym) – bez uwzględnienia RSS: liczba pacjentów oraz koszty.

| Scenariusz inkrementalny | Perspektywa NFZ | | Perspektywa wspólna | | Perspektywa pacjenta | |
|--|-----------------|--------|---------------------|--------|----------------------|--------|
| | 1. rok | 2. rok | 1. rok | 2. rok | 1. rok | 2. rok |
| Liczba pacjentów z ciężkim zapaleniem rogówki w przebiegu ZSO | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Liczba pacjentów leczonych lekiem Ikervis | 1173 | 2165 | 1173 | 2165 | 1173 | 2165 |
| Liczba pacjentów leczonych kroplami do oczu z kortykosteroidami | -938 | -1732 | -938 | -1732 | -938 | -1732 |
| Liczba pacjentów leczonych recepturowymi kroplami do oczu z cyklosporyną | -235 | -433 | -235 | -433 | -235 | -433 |
| Koszt leku Ikervis (zł) | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszt kropli do oczu z kortykosteroidami (zł) | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszt recepturowych kropli do oczu z cyklosporyną (zł) | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Całkowite koszty terapii w ZSO (zł) | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

Tab. 21. Scenariusz nowy (najbardziej prawdopodobny) - z uwzględnieniem RSS: liczba pacjentów oraz koszty.

| Scenariusz nowy | Perspektywa NFZ | | Perspektywa w spólna | |
|--|-----------------|--------|----------------------|--------|
| | 1. rok | 2. rok | 1. rok | 2. rok |
| Liczba pacjentów z ciężkim zapaleniem rogówki w przebiegu ZSO | 2415 | 2415 | 2415 | 2415 |
| Liczba pacjentów leczonych lekiem Ikervis | 1423 | 2415 | 1423 | 2415 |
| Liczba pacjentów leczonych kroplami do oczu z kortykosteroidami | 794 | 0 | 794 | 0 |
| Liczba pacjentów leczonych recepturowymi kroplami do oczu z cyklosporyną | 198 | 0 | 198 | 0 |
| Koszt leku Ikervis (zł) | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszt kropli do oczu z kortykosteroidami (zł) | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszt recepturowych kropli do oczu z cyklosporyną (zł) | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Całkowite koszty terapii w ZSO (zł) | ■ | ■ | ■ | ■ |

Tab. 22. Analiza inkrementalna w scenariuszu nowym (najbardziej prawdopodobnym) - z uwzględnieniem RSS: liczba pacjentów oraz koszty.

| Scenariusz inkrementalny | Perspektywa NFZ | | Perspektywa w spólna | |
|--|-----------------|--------|----------------------|--------|
| | 1. rok | 2. rok | 1. rok | 2. rok |
| Liczba pacjentów z ciężkim zapaleniem rogówki w przebiegu ZSO | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Liczba pacjentów leczonych lekiem Ikervis | 1173 | 2165 | 1173 | 2165 |
| Liczba pacjentów leczonych kroplami do oczu z kortykosteroidami | -938 | -1732 | -938 | -1732 |
| Liczba pacjentów leczonych recepturowymi kroplami do oczu z cyklosporyną | -235 | -433 | -235 | -433 |
| Koszt leku Ikervis (zł) | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszt kropli do oczu z kortykosteroidami (zł) | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszt recepturowych kropli do oczu z cyklosporyną (zł) | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Całkowite koszty terapii w ZSO (zł) | ■ | ■ | ■ | ■ |

3.3 Scenariusz minimalny

W scenariuszu minimalnym zakładano, że docelowa liczba pacjentów z ciężkim ZSO będzie wynosiła 1153 pacjentów (oszacowanie na bazie danych szwedzkich, Tab. 23). Główne założenia oraz parametry wykorzystane do szacowania populacji oraz kosztów w ramach scenariusza minimalnego podsumowano w aneksie 8.2. Perspektywa pacjenta nie jest zależna od RSS, a więc wyniki przedstawiono jedynie w sekcji dotyczącej analizy bez uwzględnienia RSS.

W scenariuszu minimalnym, w sytuacji pozytywnej decyzji refundacyjnej dot. preparatu Ikervis®, liczba pacjentów stosujących ten lek w 1. roku refundacji będzie rosła do osiągnięcia docelowej liczby pacjentów na koniec roku i będzie wynosiła średnio 739 pacjentów, a w 2. roku będzie utrzymywała się na poziomie docelowym – 1153 pacjentów. Liczba pacjentów stosujących kortykosteroidy i recepturowe krople do oczu z cyklosporyną będzie wynosiła odpowiednio 331 i 83 w 1. roku refundacji oraz 0 w 2. roku, gdyż 100% populacji docelowej leczona będzie preparatem Ikervis®.

Analiza bez uwzględnienia RSS

W 1. i 2. roku koszty refundacji leku Ikervis® z perspektywy NFZ wyniosą odpowiednio ██████████, a koszty ponoszone na pozostałe leki stosowane w ZSO będą wynosiły ██████████, gdyż nie są one refundowane. Z perspektywy wspólnej w 1. i 2. roku koszty refundacji leku Ikervis® wyniosą odpowiednio ██████████. Koszty kropli do oczu z kortykosteroidami i recepturowych kropli do oczu z cyklosporyną wyniosą odpowiednio ██████████ w 1. roku oraz ██████████ w 2. roku refundacji. Z perspektywy pacjenta wydatki ponoszone na zakup preparatu Ikervis® wyniosą ██████████ odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji. Koszty kropli do oczu z kortykosteroidami i recepturowych kropli do oczu z cyklosporyną wyniosą odpowiednio ██████████ w 1. roku oraz ██████████ w 2. roku refundacji (Tab. 24).

Inkrementalne wydatki płatnika na refundację preparatów stosowanych w ZSO ██████████ w 1. roku o ██████████ oraz w 2. roku o ██████████, natomiast z perspektywy wspólnej o odpowiednio ██████████. Z perspektywy pacjenta koszty związane z wydatkami na terapię ZSO ██████████ w 1. roku oraz ██████████ w 2. roku refundacji, w tym koszty związane z zakupem leku Ikervis® ██████████ odpowiednio o ██████████ w kolejnych latach (Tab. 25).

Analiza z uwzględnieniem RSS

W 1. i 2. roku koszty refundacji leku Ikervis® z perspektywy NFZ wyniosą odpowiednio ██████████, a koszty ponoszone na pozostałe leki stosowane w ZSO będą wynosiły ██████████, gdyż nie są one refundowane. Z perspektywy wspólnej w 1. i 2. roku koszty refundacji leku Ikervis® wyniosą odpowiednio ██████████. Koszty kropli do oczu z kortykosteroidami i recepturowych kropli do oczu z cyklosporyną wyniosą odpowiednio ██████████ w 1. roku oraz ██████████ w 2. roku refundacji (Tab. 26).

Inkrementalne wydatki płatnika na refundację preparatów stosowanych w ZSO [redacted] w 1. roku o [redacted] oraz w 2. roku o [redacted], natomiast z perspektywy wspólnej o odpowiednio [redacted] (Tab. 27).

Tab. 23. Scenariusz istniejący - minimalny: liczba pacjentów oraz koszty.

| Scenariusz istniejący | Perspektywa NFZ | | Perspektywa w spól- na/pacjenta | |
|--|-----------------|--------|------------------------------------|--------|
| | 1. rok | 2. rok | 1. rok | 2. rok |
| Liczba pacjentów z ciężkim zapaleniem rogówki w przebiegu ZSO | 1153 | 1153 | 1153 | 1153 |
| Liczba pacjentów leczonych lekiem Ikervis | 250 | 250 | 250 | 250 |
| Liczba pacjentów leczonych kroplami do oczu z kortykosteroidami | 722 | 722 | 722 | 722 |
| Liczba pacjentów leczonych recepturowymi kroplami do oczu z cyklosporyną | 181 | 181 | 181 | 181 |
| Koszt leku Ikervis (zł) | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszt kropli do oczu z kortykosteroidami (zł) | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszt recepturowych kropli do oczu z cyklosporyną (zł) | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Całkowite koszty terapii w ZSO (zł) | ■ | ■ | ■ | ■ |

Tab. 24 Scenariusz minimalny – bez uwzględnienia RSS: liczba pacjentów oraz koszty.

| Scenariusz nowy | Perspektywa NFZ | | Perspektywa wspólna | | Perspektywa pacjenta | |
|--|-----------------|--------|---------------------|--------|----------------------|--------|
| | 1. rok | 2. rok | 1. rok | 2. rok | 1. rok | 2. rok |
| Liczba pacjentów z ciężkim zapaleniem rogówki w przebiegu ZSO | 1153 | 1153 | 1153 | 1153 | 1153 | 1153 |
| Liczba pacjentów leczonych lekiem Ikervis | 739 | 1153 | 739 | 1153 | 739 | 1153 |
| Liczba pacjentów leczonych kroplami do oczu z kortykosteroidami | 331 | 0 | 331 | 0 | 331 | 0 |
| Liczba pacjentów leczonych recepturowymi kroplami do oczu z cyklosporyną | 83 | 0 | 83 | 0 | 83 | 0 |
| Koszt leku Ikervis (zł) | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszt kropli do oczu z kortykosteroidami (zł) | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszt recepturowych kropli do oczu z cyklosporyną (zł) | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Całkowite koszty terapii w ZSO (zł) | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

Tab. 25. Analiza inkrementalna w scenariuszu minimalnym – bez uwzględnienia RSS: liczba pacjentów oraz koszty.

| Scenariusz inkrementalny | Perspektywa NFZ | | Perspektywa w spólna | | Perspektywa pacjenta | |
|--|-----------------|--------|----------------------|--------|----------------------|--------|
| | 1. rok | 2. rok | 1. rok | 2. rok | 1. rok | 2. rok |
| Liczba pacjentów z ciężkim zapaleniem rogówki w przebiegu ZSO | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Liczba pacjentów leczonych lekiem Ikervis | 489 | 903 | 489 | 903 | 489 | 903 |
| Liczba pacjentów leczonych kroplami do oczu z kortykosteroidami | -391 | -722 | -391 | -722 | -391 | -722 |
| Liczba pacjentów leczonych recepturowymi kroplami do oczu z cyklosporyną | -98 | -181 | -98 | -181 | -98 | -181 |
| Koszt leku Ikervis (zł) | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszt kropli do oczu z kortykosteroidami (zł) | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszt recepturowych kropli do oczu z cyklosporyną (zł) | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Całkowite koszty terapii w ZSO (zł) | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

Tab. 26. Scenariusz minimalny – z uwzględnieniem RSS: liczba pacjentów oraz koszty.

| Scenariusz nowy | Perspektywa NFZ | | Perspektywa wspólna | |
|--|-----------------|----------|---------------------|----------|
| | 1. rok | 2. rok | 1. rok | 2. rok |
| Liczba pacjentów z ciężkim zapaleniem rogówki w przebiegu ZSO | 1153 | 1153 | 1153 | 1153 |
| Liczba pacjentów leczonych lekiem Ikervis | 739 | 1153 | 739 | 1153 |
| Liczba pacjentów leczonych kroplami do oczu z kortykosteroidami | 331 | 0 | 331 | 0 |
| Liczba pacjentów leczonych recepturowymi kroplami do oczu z cyklosporyną | 83 | 0 | 83 | 0 |
| Koszt leku Ikervis (zł) | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| Koszt kropli do oczu z kortykosteroidami (zł) | █ | █ | ██████ | █ |
| Koszt recepturowych kropli do oczu z cyklosporyną (zł) | █ | █ | ██████ | █ |
| Całkowite koszty terapii w ZSO (zł) | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |

Tab. 27. Analiza inkrementalna w scenariuszu minimalnym – z uwzględnieniem RSS: liczba pacjentów oraz koszty.

| Scenariusz inkrementalny | Perspektywa NFZ | | Perspektywa wspólna | |
|--|-----------------|----------|---------------------|----------|
| | 1. rok | 2. rok | 1. rok | 2. rok |
| Liczba pacjentów z ciężkim zapaleniem rogówki w przebiegu ZSO | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Liczba pacjentów leczonych lekiem Ikervis | 489 | 903 | 489 | 903 |
| Liczba pacjentów leczonych kroplami do oczu z kortykosteroidami | -391 | -722 | -391 | -722 |
| Liczba pacjentów leczonych recepturowymi kroplami do oczu z cyklosporyną | -98 | -181 | -98 | -181 |
| Koszt leku Ikervis (zł) | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| Koszt kropli do oczu z kortykosteroidami (zł) | █ | █ | ██████ | ██████ |
| Koszt recepturowych kropli do oczu z cyklosporyną (zł) | █ | █ | ██████ | ██████ |
| Całkowite koszty terapii w ZSO (zł) | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |

3.4 Scenariusz maksymalny

W scenariuszu maksymalnym zakładano, że docelowa liczba pacjentów z ciężkim ZSO będzie wynosiła 4574 pacjentów (oszacowanie na bazie danych niemieckich, Tab. 28).

Główne założenia oraz parametry wykorzystane do szacowania populacji oraz kosztów w ramach scenariusza minimalnego podsumowano w aneksie 8.2. Perspektywa pacjenta nie jest zależna od RSS, a więc wyniki przedstawiono jedynie w sekcji dotyczącej analizy bez uwzględnienia RSS.

W scenariuszu maksymalnym, w sytuacji pozytywnej decyzji refundacyjnej dot. preparatu Ikervis®, liczba pacjentów stosujących ten lek w 1. roku refundacji będzie rosła do osiągnięcia docelowej liczby pacjentów na koniec roku i będzie wynosiła średnio 2592 pacjentów, a w 2. roku będzie utrzymywała się na poziomie docelowym - 4574 pacjentów. Liczba pacjentów stosujących kortykosteroidy i recepturowe krople do oczu z cyklosporyną będzie wynosiła odpowiednio 1586 i 396 w 1. roku refundacji, a w 2. roku 0, gdyż 100% populacji docelowej leczona będzie preparatem Ikervis®.

Analiza bez uwzględnienia RSS

W 1. i 2. roku koszty refundacji leku Ikervis® z perspektywy NFZ wyniosą odpowiednio [redacted] a koszty ponoszone na pozostałe leki stosowane w ZSO będą wynosiły [redacted] gdyż nie są one refundowane. Z perspektywy wspólnej w 1. i 2. roku koszty refundacji leku Ikervis® wyniosą odpowiednio [redacted]. Koszty kropli do oczu z kortykosteroidami i recepturowych kropli do oczu z cyklosporyną wyniosą odpowiednio [redacted] zł w 1. roku oraz [redacted] w 2. roku refundacji. Z perspektywy pacjenta wydatki ponoszone na zakup preparatu Ikervis® wyniosą [redacted] [redacted] odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji. Koszty kropli do oczu z kortykosteroidami i recepturowych kropli do oczu z cyklosporyną wyniosą odpowiednio [redacted] [redacted] w 1. roku oraz [redacted] w 2. roku refundacji (Tab. 29).

Inkrementalne wydatki płatnika na refundację preparatów stosowanych w ZSO [redacted] w 1. roku o [redacted] oraz w 2. roku o [redacted], natomiast z perspektywy wspólnej o odpowiednio [redacted]. Z perspektywy pacjenta koszty związane z wydatkami na terapię ZSO [redacted] w 1. roku oraz [redacted] w 2. roku refundacji, w tym koszty związane z zakupem leku Ikervis® [redacted] odpowiednio o [redacted] w kolejnych latach (Tab. 30).

Analiza z uwzględnieniem RSS

W 1. i 2. roku koszty refundacji leku Ikervis® z perspektywy NFZ wyniosą odpowiednio [redacted] a koszty ponoszone na pozostałe leki stosowane w ZSO będą [redacted] gdyż nie są one refundowane. Z perspektywy wspólnej w 1. i 2. roku koszty refundacji leku Ikervis® wyniosą odpowiednio [redacted]. Koszty kropli do oczu z kortykosteroidami i recepturowych kropli do oczu z cyklosporyną wyniosą odpowiednio [redacted] w 1. roku oraz [redacted] w 2. roku refundacji (Tab. 31).

Inkrementalne wydatki płatnika na refundację preparatów stosowanych w ZSO [redacted] w 1. roku o [redacted] oraz w 2. roku o [redacted], natomiast z perspektywy wspólnej o odpowiednio [redacted] (Tab. 32).

Tab. 28. Scenariusz istniejący - maksymalny: liczba pacjentów oraz koszty.

| Scenariusz istniejący | Perspektywa NFZ | | Perspektywa w spółna/pacjenta | |
|--|-----------------|--------|-------------------------------|--------|
| | 1. rok | 2. rok | 1. rok | 2. rok |
| Liczba pacjentów z ciężkim zapaleniem rogówki w przebiegu ZSO | 4574 | 4574 | 4574 | 4574 |
| Liczba pacjentów leczonych lekiem Ikervis | 250 | 250 | 250 | 250 |
| Liczba pacjentów leczonych kroplami do oczu z kortykosteroidami | 3459 | 3459 | 3459 | 3459 |
| Liczba pacjentów leczonych recepturowymi kroplami do oczu z cyklosporyną | 865 | 865 | 865 | 865 |
| Koszt leku Ikervis (zł) | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszt kropli do oczu z kortykosteroidami (zł) | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszt recepturowych kropli do oczu z cyklosporyną (zł) | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Całkowite koszty terapii w ZSO (zł) | ■ | ■ | ■ | ■ |

Tab. 29. Scenariusz maksymalny – bez uwzględnienia RSS: liczba pacjentów oraz koszty.

| Scenariusz nowy | Perspektywa NFZ | | Perspektywa wspólna | | Perspektywa pacjenta | |
|--|-----------------|--------|---------------------|--------|----------------------|--------|
| | 1. rok | 2. rok | 1. rok | 2. rok | 1. rok | 2. rok |
| Liczba pacjentów z ciężkim zapaleniem rogówki w przebiegu ZSO | 4574 | 4574 | 4574 | 4574 | 4574 | 4574 |
| Liczba pacjentów leczonych lekiem Ikervis | 2592 | 4574 | 2592 | 4574 | 2592 | 4574 |
| Liczba pacjentów leczonych kroplami do oczu z kortykosteroidami | 1586 | 0 | 1586 | 0 | 1586 | 0 |
| Liczba pacjentów leczonych recepturowymi kroplami do oczu z cyklosporyną | 396 | 0 | 396 | 0 | 396 | 0 |
| Koszt leku Ikervis (zł) | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszt kropli do oczu z kortykosteroidami (zł) | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszt recepturowych kropli do oczu z cyklosporyną (zł) | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Całkowite koszty terapii w ZSO (zł) | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

Tab. 30. Analiza inkrementalna w scenariuszu maksymalnym – bez uwzględnienia RSS: liczba pacjentów oraz koszty.

| Scenariusz inkrementalny | Perspektywa NFZ | | Perspektywa wspólna | | Perspektywa pacjenta | |
|--|-----------------|--------|---------------------|--------|----------------------|--------|
| | 1. rok | 2. rok | 1. rok | 2. rok | 1. rok | 2. rok |
| Liczba pacjentów z ciężkim zapaleniem rogówki w przebiegu ZSO | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Liczba pacjentów leczonych lekiem Ikervis | 2342 | 4324 | 2342 | 4324 | 2342 | 4324 |
| Liczba pacjentów leczonych kroplami do oczu z kortykosteroidami | -1873 | -3459 | -1873 | -3459 | -1873 | -3459 |
| Liczba pacjentów leczonych recepturowymi kroplami do oczu z cyklosporyną | -469 | -865 | -469 | -865 | -469 | -865 |
| Koszt leku Ikervis (zł) | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszt kropli do oczu z kortykosteroidami (zł) | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszt recepturowych kropli do oczu z cyklosporyną (zł) | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Całkowite koszty terapii w ZSO (zł) | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

Tab. 31. Scenariusz maksymalny – z uwzględnieniem RSS: liczba pacjentów oraz koszty.

| Scenariusz nowy | Perspektywa NFZ | | Perspektywa w spółna | |
|--|-----------------|----------|----------------------|----------|
| | 1. rok | 2. rok | 1. rok | 2. rok |
| Liczba pacjentów z ciężkim zapaleniem rogówki w przebiegu ZSO | 4574 | 4574 | 4574 | 4574 |
| Liczba pacjentów leczonych lekiem Ikervis | 2592 | 4574 | 2592 | 4574 |
| Liczba pacjentów leczonych kroplami do oczu z kortykosteroidami | 1586 | 0 | 1586 | 0 |
| Liczba pacjentów leczonych recepturowymi kroplami do oczu z cyklosporyną | 396 | 0 | 396 | 0 |
| Koszt leku Ikervis (zł) | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| Koszt kropli do oczu z kortykosteroidami (zł) | █ | █ | ████████ | █ |
| Koszt recepturowych kropli do oczu z cyklosporyną (zł) | █ | █ | ████████ | █ |
| Całkowite koszty terapii w ZSO (zł) | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |

Tab. 32. Analiza inkrementalna w scenariuszu maksymalnym – z uwzględnieniem RSS: liczba pacjentów oraz koszty.

| Scenariusz inkrementalny | Perspektywa NFZ | | Perspektywa w spółna | |
|--|-----------------|----------|----------------------|----------|
| | 1. rok | 2. rok | 1. rok | 2. rok |
| Liczba pacjentów z ciężkim zapaleniem rogówki w przebiegu ZSO | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Liczba pacjentów leczonych lekiem Ikervis | 2342 | 4324 | 2342 | 4324 |
| Liczba pacjentów leczonych kroplami do oczu z kortykosteroidami | -1873 | -3459 | -1873 | -3459 |
| Liczba pacjentów leczonych recepturowymi kroplami do oczu z cyklosporyną | -469 | -865 | -469 | -865 |
| Koszt leku Ikervis (zł) | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| Koszt kropli do oczu z kortykosteroidami (zł) | █ | █ | ████████ | ████████ |
| Koszt recepturowych kropli do oczu z cyklosporyną (zł) | █ | █ | ████████ | ████████ |
| Całkowite koszty terapii w ZSO (zł) | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |

3.5 Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W jednokierunkowej analizie wrażliwości testowano alternatywne czasy terapii cyklosporyną. Testowano 3 warianty czasu trwania terapii cyklosporyną: 3,6 miesiąca (zgodnie z badaniem GfK Bridgehead), 14,31 miesiąca (zgodnie z oszacowaniem własnym na podstawie 3-letniej obserwacji z badań SANSIKA i Post-SANSIKA, przy zignorowaniu charakteru danych wejściowych dot. wielkości populacji docelowej) i 23 miesiące (zgodnie z badaniem Straub 2016, patrz rozdział 2.6).

Wyniki analiz wrażliwości z perspektywy NFZ wskazują, iż w wariacie z najkrótszym czasem terapii dodatkowe obciążenia budżetowe w 1. i 2. roku refundacji będą [REDACTED] [REDACTED] względem scenariusza podstawowego. Dla dwóch dłuższych wariantów czasu terapii koszty ponoszone przez NFZ będą takie same jak w scenariuszu podstawowym w 1. roku refundacji oraz [REDACTED] w 2. roku refundacji (Tab. 33).

Analiza wrażliwości z perspektywy wspólnej wykazała, iż w wariacie z najkrótszym czasem terapii dodatkowe obciążenia budżetowe w 1. i 2. roku refundacji będą [REDACTED] [REDACTED] względem scenariusza podstawowego. Dla dwóch dłuższych wariantów czasu terapii koszty ponoszone przez NFZ będą takie same jak w scenariuszu podstawowym w 1. roku refundacji oraz [REDACTED] w 2. roku refundacji (Tab. 34).

Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy pacjenta wskazują, iż w wariacie z najkrótszym czasem terapii dodatkowe wydatki związane z terapią ZSO w 1. i 2. roku refundacji będą [REDACTED] o odpowiednio [REDACTED] [REDACTED] ale nadal pozostaną [REDACTED] niż wydatki w scenariuszu istniejącym. Dla dwóch dłuższych wariantów czasu terapii wydatki po stronie pacjenta będą takie same jak w scenariuszu podstawowym w 1. roku refundacji oraz [REDACTED] w 2. roku refundacji (Tab. 35).

Tab. 33. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat – analiza wrażliwości (perspektywa NFZ).

| Wariant | I rok (zł) | Zmiana vs sc. podstawowy (bezwzględna, zł) | Zmiana vs sc. podstawowy (procentowa) | II rok (zł) | Zmiana vs sc. podstawowy (bezwzględna, zł) | Zmiana vs sc. podstawowy (procentowa) |
|-----------------|------------|--|---------------------------------------|-------------|--|---------------------------------------|
| Analiza bez RSS | | | | | | |
| Sc. podstawowy | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| 3,6 miesiąca | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| 14,31 miesiąca | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| 23 miesiące | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| Analiza z RSS | | | | | | |
| Sc. podstawowy | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| 3,6 miesiąca | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| 14,31 miesiąca | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| 23 miesiące | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |

Tab. 34 Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat – analiza wrażliwości (perspektywa wspólna).

| Wariant | I rok (zł) | Zmiana vs sc. podstawowy (bezwzględna, zł) | Zmiana vs sc. podstawowy (procentowa) | II rok (zł) | Zmiana vs sc. podstawowy (bezwzględna, zł) | Zmiana vs sc. podstawowy (procentowa) |
|-----------------|------------|--|---------------------------------------|-------------|--|---------------------------------------|
| Analiza bez RSS | | | | | | |
| Sc. podstawowy | ████████ | █ | █ | ████████ | █ | █ |
| 3,6 miesiąca | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| 14,31 miesiąca | ████████ | █ | █ | ████████ | ████████ | ████████ |
| 23 miesiące | ████████ | █ | █ | ████████ | ████████ | ████████ |
| Analiza z RSS | | | | | | |
| Sc. podstawowy | ████████ | █ | █ | ████████ | █ | █ |
| 3,6 miesiąca | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| 14,31 miesiąca | ████████ | █ | █ | ████████ | ████████ | ████████ |
| 23 miesiące | ████████ | █ | █ | ████████ | ████████ | ████████ |

Tab. 35. Prognozowane dodatkowe wydatki w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości (perspektywa pacjenta).

| Wariant | I rok (zł) | Zmiana vs sc. podstawowy (bezwzględna, zł) | Zmiana vs sc. podstawowy (procentowa) | II rok (zł) | Zmiana vs sc. podstawowy (bezwzględna, zł) | Zmiana vs sc. podstawowy (procentowa) |
|----------------|------------|--|---------------------------------------|-------------|--|---------------------------------------|
| Sc. podstawowy | ████████ | █ | █ | ████████ | █ | █ |
| 3,6 miesiąca | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ | ████████ |
| 14,31 miesiąca | ████████ | █ | █ | ████████ | ████████ | ████████ |
| 23 miesiące | ████████ | █ | █ | ████████ | ████████ | ████████ |

3.6 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii

Aktualnie w Polsce brak jest leków refundowanych w terapii zespołu suchego oka.³³

Zgodnie z rekomendacjami *American Academy of Ophthalmology* z 2013 roku dotyczącymi postępowania w przypadku zespołu suchego oka (wersja polskojęzyczna zamieszczona na stronie internetowej Polskiego Towarzystwa Okulistycznego), u pacjentów z ciężkim suchym okiem mogą zostać zastosowane procedury korekcji nieprawidłowości powiek oraz stałe zamknięcie punktów łzowych.³⁶

Wśród refundowanych w Polsce ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych, które mogą być stosowane w leczeniu ciężkiego zespołu suchego oka, dostępny jest zabieg całkowitego zamknięcia otworu łzowego (Obliteracja otworu łzowego, kod 5.31.00.0000102), który został wyceniony na 93 zł. Nie odnaleziono informacji o całkowitej liczbie tego typu procedur wykonanych w Polsce oraz ich kosztach.

Tab. 36. Koszt świadczenia zabiegowego wykonywanego w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.³⁷

| Kod | Nazwa | Wycena (zł) |
|-----------------|----------------------------|-------------|
| 5.31.00.0000102 | Obliteracja otworu łzowego | 93 |

Zgodnie z Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (Rewizja dziesiąta) zespół suchego oka przypisany jest do kodu H04.1 Inne zaburzenia gruczołu łzowego. W Statystyce JGP za rok 2014, 2015, 2016 i 2017 nie odnaleziono Grupy w ramach której finansowano świadczenia dla kodu ICD-10 H04.1. W statystykach JGP nie odnaleziono też procedury obliteracji punktów łzowych. Jest natomiast procedura zeszczenia kąta powieki lub plastyki powieki (procedury realizowane w ramach grup JGP B34, średnia wartość hospitalizacji w 2016 roku 243,61 zł oraz B33, średnia wartość hospitalizacji w 2016 roku 719,47 zł; średnia arytmetyczna wartość hospitalizacji dla grup B33 oraz B34: 481,54 zł; ze względu na brak danych kosztowych w statystykach JGP dla roku 2017, bazowano na danych za rok 2016).

Koszty procedur medycznych stosowanych w ciężkim ZSO w Polsce (Tab. 38) oszacowano w oparciu do powyższe założenia oraz częstości wykonywania procedur w oparciu o dane z badania Clegg 2006 (porównaj Tab. 37).

W związku z tym, iż brak jest w Polsce leków refundowanych w leczeniu ZSO, jedynymi wydatkami ponoszonymi aktualnie na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków

publicznych są koszty procedur medycznych, które rocznie wynoszą 22 809,96 zł (Tab. 38).

Tab. 37. Oszacowanie średniej częstości wykonywania procedur częściowego zeszcicia powieki (inaczej plastyki powieki, korekcji nieprawidłowości powieki) oraz zamknięcia punktów łzowych (inaczej obliteracji otworu łzowego) na podstawie danych z badania Clegg 2006 (tabela 7 w publikacji).⁷

| Procedura | Państwo | Roczna liczba procedur w przeliczeniu na pacjenta z ZSO | Oszacowanie średniej liczby procedur w przeliczeniu na pacjenta z ZSO |
|-----------------------------|-----------------|---|---|
| Częściowe zeszcicie powieki | Francja | 0,01 | 0,01 |
| | Niemcy | <0,01 | |
| | Włochy | <0,01 | |
| | Hiszpania | <0,01 | |
| | Szwecja | 0,01 | |
| | Wielka Brytania | <0,01 | |
| Zamknięcie punktów łzowych | Francja | 0,26 | 0,05 |
| | Niemcy | < 0,01 | |
| | Włochy | <0,01 | |
| | Hiszpania | 0,01 | |
| | Szwecja | 0,01 | |
| | Wielka Brytania | <0,01 | |

Tab. 38. Oszacowanie wydatków płatnika publicznego na procedury medyczne stosowane w ciężkim ZSO (opracowanie własne).

| Etap szacowania kosztów: | Procedura: Częściowe zeszcicie powieki | Procedura: Zamknięcie punktów łzowych | Źródło |
|--|--|---------------------------------------|---------------------------|
| Docelowa liczba pacjentów z ciężkim ZSO | 2415 | 2415 | Tab. 2 |
| Odsetek pacjentów korzystających z danej procedury | 0,01 | 0,05 | Tab. 37 |
| Liczba pacjentów korzystających z danej procedury | 24 | 121 | iloczyn |
| Koszt jednostkowy procedury (zł) | 481,54 | 93,00 | Tab. 36, tekst rozdz. 3.6 |
| Koszt całkowity procedury (zł) | 11 556,96 | 11 253,00 | iloczyn |

| | | |
|---------------------------------|-----------|------|
| Koszty całkowite z abiegów (zł) | 22 809,96 | suma |
|---------------------------------|-----------|------|

4 ASPEKTY SPOŁECZNE I ETYCZNE

Populacja docelowa dla leku Ikervis® stanowi grupę pacjentów o niezaspokojonych potrzebach medycznych. W Polsce brak jest aktualnie technologii refundowanych we wnioskowanym wskazaniu.

Refundacja leku Ikervis® umożliwi osobom cierpiącym na ciężkie zapalenie rogówki w przebiegu zespołu suchego oka na łatwiejszy dostęp do rekomendowanej przez wytyczne kliniczne terapii przeciwzapalnej cyklosporyną w postaci kropli do oczu.

Nie zidentyfikowano dziedziny życia społecznego, która mogłaby ponieść straty związane z wprowadzeniem refundacji preparatu Ikervis® w ramach refundacji aptecznej. Nie ma podstaw, by spodziewać się, że wprowadzenie refundacji Ikervis® będzie powodowało problemy natury moralnej.

Poniżej przedstawiono komentarze do obszarów etycznych i społecznych wskazanych w Wytycznych oceny technologii medycznych AOTMiT (wersja 3,0).²

CZY POZYTYWNE ROZPATRZENIE WNIOSKU WPŁYNIĘ NA OSOBY INNE NIŻ STO SUJĄCE TĘ TECHNOLOGIĘ (WPŁYWY ZEWNĘTRZNE)?

Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie?

Nie zidentyfikowano grup chorych, które mogą być faworyzowane.

Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jedynakowych potrzebach?

Tak. Dostęp w obrębie zarejestrowanego wskazania będzie równy.

Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna?

Spodziewana jest duża korzyść dla relatywnie wąskiej grupy pacjentów (kilkę tysięcy pacjentów).

Czy technologia jest odpowiedzią na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych?

Pacjenci z ciężkim zapaleniem rogówki w przebiegu zespołu suchego oka są grupą upośledzoną społecznie, w tym kontekście, że na liście refundacyjnej brak jest preparatów refundowanych w tym wskazaniu. Pacjenci z ZSO, w tym pacjenci z ciężkim ZSO, muszą bazować na samofinansowaniu leczenia. W odniesieniu do pacjentów z zapaleniem rogówki w przebiegu ciężkiego ZSO zagrożenie upośledzenia zmysłu wzroku ma charakter realny.

Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia?

Dostępne metody leczenia nie są współfinansowane przez państwo.

CZY POZYTYWNA DECYZJA MOŻE POWODOWAĆ PROBLEMY SPOŁECZNE?

Czy może wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej?

Spodziewane jest zwiększenie poziomu satysfakcji pacjentów. Refundacja produktu Ikervis® umożliwi pacjentom łatwiejszy dostęp do skutecznej terapii.

Czy może grozić niezakoceptowaniem postępowania przez poszczególne chorych?

Jak każde leczenie, terapia preparatem Ikervis® może być niezakoceptowana przez poszczególnych pacjentów.

Czy może powodować lub zmieniać stygmatyzację?

Mało prawdopodobne.

Czy może wywoływać lęk?

Mało prawdopodobne.

Czy może powodować dylematy moralne?

Mało prawdopodobne.

Czy może stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne?

Mało prawdopodobne.

CZY DECYZJA DOTYCZĄCA TECHNOLOGII NIE KOLIDUJE Z PRAWEM?

Czy nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?

Nie zidentyfikowano sprzeczności z regulacjami prawnymi.

Czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach?

Nie zidentyfikowano regulacji prawnych wymagających zmian.

Czy oddziałuje na prawa człowieka lub pacjenta?

Technologia nie oddziałuje na prawa człowieka i pacjenta.

CZY STOSOWANIE TECHNOLOGII NAKŁADA SZCZEGÓLNE WYMAGI?

Czy jest konieczność szczególnie go informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

5 WPLYW NA UDZIELANIE ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH

Decyzja o finansowaniu preparatu Ikervis® w ramach refundacji aptecznej z odpłatnością ryczałtową ułatwi pacjentom dostęp do analizowanej interwencji, ze względu na większościowe finansowanie ze środków publicznych.

Finansowanie preparatu Ikervis® ze środków publicznych nie będzie się wiązało się z wydatkami NFZ z tytułu dodatkowych wymagań związanych z ocenianym lekiem takimi jak: wizyty związane z podaniem leku (Ikervis® podawany jest do oka, samodzielnie przez pacjentów; pacjenci mają duże doświadczenie w stosowaniu kropli do oczu, gdyż właściwie wszyscy korzystali wcześniej z preparatów sztucznych łez - leczenia pierwszego rzutu w łagodnym ZSO), zakup dodatkowego sprzętu specjalistycznego czy transport pacjenta do wysokospecjalistycznego ośrodka. Ponadto stosowanie Ikervis® nie powinno wiązać się z dodatkowymi kosztami dotyczącymi wyposażenia placówek medycznych.

Podjęcie decyzji o finansowaniu Ikervis® ze środków publicznych nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego też nie przeprowadzono oddzielnej analizy w tym zakresie.

6 DYSKUSJA

6.1 Zastosowane metody

Populację docelową w analizie wpływu na budżet stanowią dorośli pacjenci z ciężkim zapaleniem rogówki z zespołem suchego oka, u których nie nastąpiła poprawa pomimo stosowania preparatów sztucznych łez. Ze względu na brak danych epidemiologicznych z terenu Polski, wielkość populacji docelowej oszacowano w oparciu o dostępne dane z sześciu państw europejskich (na podstawie badania Clegg 2006). Analizę kosztów przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), perspektywy wspólnej oraz perspektywy pacjenta w 2-letnim horyzoncie czasowym, który uznano za wystarczający do ustalenia się stanu równowagi.

Za źródła danych w niniejszej analizie posłużyły: informacje zawarte w piśmie 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 dane przedstawione przez analityków Agencji na spotkaniu w siedzibie AOTMiT w dniu 15 grudnia 2017 roku, ankieta przeprowadzona wśród okulistów oraz farmaceutów, dane pochodzące z randomizowanych badań klinicznych, dane dotyczące cen leków z serwisu indeks.mp.pl.

Analizowano dwa scenariusze: istniejący (aktualnie realizowany, brak refundacji leków w terapii ZSO, koszty terapii lekiem Ikervis[®], recepturowymi kroplami do oczu z cyklosporyną i kroplami do oczu z kortykosteroidami w całości ponoszone przez pacjenta) oraz nowy (uwzględniający wprowadzenie refundacji aptecznej Ikervis[®] i naturalne wygaśnięcie zapotrzebowania na lek recepturowy oraz kortykosteroidy). Niepewność oszacowania liczby pacjentów leczonych cyklosporyną do stosowania na gałkę oczną zbadano poprzez zbudowanie scenariusza minimalnego i maksymalnego (opartych na skrajnych oszacowaniach z badania Clegg 2006 – dane, odpowiednio, ze Szwecji i Niemiec). W ramach analizy wrażliwości testowano niepewność co do czasu trwania terapii cyklosporyną.

6.2 Wyniki

W niniejszej analizie przyjęto, że liczba pacjentów kwalifikujących się rocznie do leczenia Ikervis[®] wynosi 2415. W ramach scenariusza istniejącego oszacowano, że liczba pacjentów z populacji docelowej leczonych Ikervis[®] wyniesie 1423 osób w 1. roku refundacji i 2415 osób w 2. roku refundacji. Całkowite wydatki NFZ na leczenie pacjentów z populacji docelowej będą ██████████ w 1. roku ██████████ w 2. roku refundacji. Wzrost kosztów NFZ (wydatki inkrementalne) będzie wynikał wyłącznie z kosztów refundacji leku Ikervis[®], gdyż pozostałe leki stosowane w ZSO nie są

w Polsce refundowane. Uwzględniając proponowany instrument dzielenia ryzyka, koszty NFZ związane z refundacją Ikervis® wyniosą [REDAKTOWANE] w 1. roku i [REDAKTOWANE] w 2. roku.

Natomiast z perspektywy pacjenta całkowite koszty terapii ZSO [REDAKTOWANE] w 1. roku oraz [REDAKTOWANE] w 2. roku refundacji. [REDAKTOWANE] wydatków po stronie pacjenta będzie wynikało ze [REDAKTOWANE] wydatków na lek Ikervis® o [REDAKTOWANE] zarówno w 1., jak i 2. roku refundacji oraz [REDAKTOWANE] wydatków na recepturowe krople do oczu z cyklosporyną i krople do oczu z kortykosteroidami.

6.3 Ograniczenia

Jak w każdej analizie wpływu na budżet, tak i w obecnej, jednym z najważniejszych czynników wpływających na wysokość prognozowanych wydatków płatnika jest wielkość docelowej grupy pacjentów. Ze względu na brak specyficznych danych epidemiologicznych pochodzących z terenu Polski, zdecydowano się na użycie dostępnych danych z innych państw europejskich dot. chorobowości (publikacja Clegg 2006; dane z Francji, Niemiec, Włoch, Hiszpanii, Szwecji oraz Wielkiej Brytanii).⁷ Wydaje się, że w odniesieniu do zespołu suchego oka użycie danych epidemiologicznych z państw z podobnego regionu geograficzno-kulturowego jest szczególnie ważne, ze względu na czynniki wpływające na częstość występowania ZSO (m. in. powszechne stosowanie klimatyzatorów wysuszających ochronny film łzowy w państwach o gorącym klimacie).

Dodatkowym czynnikiem uwiarygadniającym badanie Clegg 2006, jako źródło danych epidemiologicznych, w kontekście leku ze wskazaniem do zastosowania w ciężkim ZSO, były deklarowane metody diagnostyczne. Badanie oparte było nie na deklaracjach samych pacjentów, ale na przeglądzie literatury oraz opinii okulistów, którzy zadeklarowali powszechne stosowanie wybranych testów diagnostycznych pozwalających na rozróżnienie stopnia ciężkości ZSO (Tab. 39), co pozwala na obiektywizację rozpoznania i oceny stopnia ciężkości. Oszacowana w oparciu o badanie Clegg 2006, docelowa liczba pacjentów wyniosła 2415 osób.

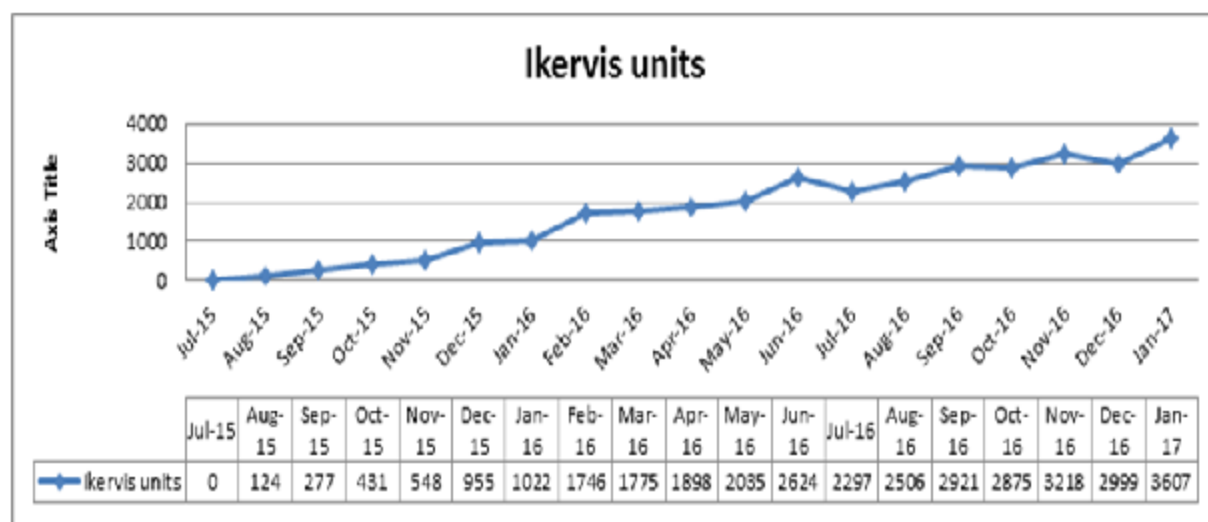
Wreszcie, wnioskodawca w swoich aplikacjach refundacyjnych dot. Ikervis® złożonych do NICE oraz SMC oparł się na danych epidemiologicznych pochodzących ze Stanów Zjednoczonych, co zaowocowało większą docelową liczbą pacjentów.^{38,39} Niemniej, w samej rekomendacji SMC zwrócono wprost uwagę, że eksperci kliniczni SMC uważają zaprezentowaną przez firmę docelową populację pacjentów za znacznie przeszacowaną (co dodatkowo znalazło potwierdzenie w danych ISD dotyczących preskrypcji z lat 2013 i 2014).³⁹ Z kolei w odniesieniu do prezentowanej docelowej liczby pacjentów w dokumentacji NICE, nie znalazła ona potwierdzenia w rzeczywistej sprzedaży preparatu Ikervis® w Wielkiej Brytanii, która była wielokrotnie mniejsza (Ryc. 1). Biorąc pod uwagę, że liczba ludności Wielkiej Brytanii wynosi ok. 64,1 mln i jest o ok. 66% większa od po-

populacji Polski, sprzedaż Ikervis® w danych brytyjskich w styczniu 2017 roku dobrze koresponduje z oszacowaną wielkością populacji docelowej w Polsce (3607/2415=1,49).

Tab. 39. Częstość stosowania najważniejszych testów diagnostycznych ciężkości zespołu suchego oka przez okulistów w sześciu państwach europejskich (za Clegg 2006).

| Test diagnostyczny | Stopień ciężkości ZSO | Częstość stosowania w poszczególnych państwach | | | | | |
|--|---|--|--------|--------|-----------|---------|-----------------|
| | | Francja | Niemcy | Włochy | Hiszpania | Szwecja | Wielka Brytania |
| Nieinwazyjny test przerywania filmu łzowego (bez fluoresceiny) | Łagodny | 20% | 0% | 67% | 60% | 0% | 33% |
| | Umiarkowany | 40% | 0% | 68% | 60% | 0% | 33% |
| | Ciężki | 20% | 0% | 41% | 60% | 0% | 33% |
| Meniscometria refleksyjna | Łagodny | 20% | 31% | 67% | 0% | 0% | 67% |
| | Umiarkowany | 20% | 31% | 67% | 20% | 0% | 67% |
| Ciężki | 0% | 31% | 67% | 20% | 0% | 67% | |
| | Test przerywania filmu łzowego z fluoresceiną | Łagodny | 80% | 75% | 50% | 100% | 100% |
| | Umiarkowany | 100% | 100% | 50% | 100% | 100% | 100% |
| | Ciężki | 80% | 100% | 50% | 100% | 100% | 100% |
| Barwienie fluoresceiną spojówki gałki ocznej | Łagodny | 80% | 50% | 70% | 100% | 100% | 100% |
| | Umiarkowany | 100% | 75% | 70% | 100% | 100% | 100% |
| | Ciężki | 100% | 75% | 70% | 100% | 100% | 100% |
| Test Schirmera | Łagodny | 60% | 50% | 43% | 42% | 7% | 37% |
| | Umiarkowany | 60% | 100% | 50% | 52% | 80% | 37% |
| | Ciężki | 60% | 100% | 57% | 62% | 100% | 70% |
| Barwienia spojówki zieloną lizaminą | Łagodny | 64% | 28% | 60% | 2% | 0% | 0% |
| | Umiarkowany | 64% | 70% | 57% | 22% | 0% | 17% |
| | Ciężki | 66% | 75% | 68% | 52% | 0% | 33% |
| Ocena gruczołów łojowych | Łagodny | 84% | 50% | 70% | 100% | 33% | 67% |
| | Umiarkowany | 88% | 50% | 70% | 100% | 33% | 67% |
| Meibometria oraz inferometria | Ciężki | 92% | 50% | 70% | 100% | 33% | 67% |
| | Łagodny | 0% | 28% | 50% | 0% | 0% | 0% |
| | Umiarkowany | 0% | 45% | 57% | 0% | 0% | 0% |
| Ciężki | 0% | 50% | 44% | 0% | 0% | 0% | |

Ryc. 1. Dane dotyczące miesięcznej sprzedaży opakowań Ikervis® w Wielkiej Brytanii, w okresie od lipca 2015 do stycznia 2017 (Źródło: dane Wnioskodawcy⁴⁹).



W analizie wpływu na budżet jako komparator uwzględniono recepturowe krople do oczu z cyklosporyną oraz kortykosteroidy w kroplach do oczu. Obie technologie aktualnie nie są w Polsce refundowane. Brak jest opublikowanych danych o liczbie pacjentów z zespołem suchego oka, którzy leczeni są wymienionymi interwencjami. W związku z tym na potrzeby oszacowania populacji pacjentów leczonych lekiem recepturowym oraz kortykosteroidami założono, zgodnie z informacjami uzyskanymi w czasie spotkania w siedzibie AOTMiT w dniu 15 grudnia 2017 roku, iż w Polsce 80% chorych z ZSO leczonych jest kortykosteroidami w kroplach do oczu, a 20% recepturowymi kroplami do oczu z cyklosporyną.

Ograniczeniem analizy jest także różnorodność podejść w przygotowywaniu recepturowych kropli do oczu z cyklosporyną oraz brak danych dotyczących kosztów takich preparatów. W celu określenia kosztów kropli recepturowych przeprowadzono dwuetapowe badanie ankietowe wśród okulistów oraz farmaceutów. Rezultatem pierwszego etapu było uzyskanie trzech różnych recept na preparaty recepturowe cyklosporyny w kroplach do oczu. W drugim etapie badania farmaceuci wycenili recepty uzyskane w I etapie badania. Na tej podstawie oszacowano średni koszt leku recepturowego.

7 WNIOSKI

Wprowadzenie refundacji aptecznej preparatu Ikervis® w ciężkim zapaleniu rogówki w przebiegu zespołu suchego oka z perspektywy NFZ będzie wiązało się ze [REDACTED] wydatków budżetowych.

Należy mieć jednak na uwadze, iż aktualnie brak jest refundowanych leków w terapii ZSO, a koszt terapii preparatem Ikervis®, recepturowymi kroplami do oczu z cyklosporyną oraz kortykosteroidami w kroplach do oczu w całości ponoszony jest przez pacjentów. Zdecydowana większość pacjentów z ZSO stosuje kortykosteroidy, które zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi zalecane są jedynie w krótkookresowej terapii do stosowania w nagłym pogorszeniu, a nie jako długookresowa terapia. Co za tym idzie większość chorych z ciężkim zespołem suchego oka stanowi populację pacjentów o niezaspokojonych potrzebach medycznych. Refundacja leku Ikervis® ułatwi pacjentom z ZSO, dla których aktualnie nie jest dostępna żadna refundowana technologia, dostęp do leku o potwierdzonej skuteczności w leczeniu tej choroby.

8 ANEKS

8.1 Zestawienie parametrów wejściowych kalkulatora analizy wpływu na budżet przyjętych w scenariuszu istniejącym

| Parametr | Wartość | Źródło oszacowania |
|---|-----------|--|
| Liczba pacjentów z ciężkim zapaleniem rogówki w przebiegu ZSO | 2415 | Średnia z oszacowań na podstawie danych z sześciu państw europejskich (badanie Clegg 2006). |
| Liczba pacjentów leczonych lekiem Ikervis® | 250 | Dane otrzymane od zleceniodawcy |
| Odsetek pacjentów leczonych kroplami do oczu z kortykosteroidami | 80% | Informacje uzyskane w czasie spotkania w siedzibie AOTMiT w dniu 15 grudnia 2017 roku |
| Odsetek pacjentów leczonych recepturowymi kroplami do oczu z cyklosporyną | 20% | |
| Koszt opakowania leku Ikervis® | ████████ | Dane otrzymane od zleceniodawcy dot. średniej ceny leku w aptekach, koszt ponoszony w 100% przez pacjenta |
| Koszt 6 tygodniowej terapii kroplami do oczu z kortykosteroidami | 128,58 zł | Na podstawie cen preparatów dostępnych w Polsce oraz dawkowania z randomizowanych badań klinicznych, koszt ponoszony w 100% przez pacjenta |
| Koszt opakowania leku recepturowego 10 ml - cyklosporyna w kroplach do oczu | 55,96 zł | Na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród okulistów oraz farmaceutów, koszt ponoszony w 100% przez pacjenta |

8.2 Zestawienie parametrów wejściowych kalkulatora analizy wpływu na budżet przyjętych w wariantach scenariusza nowego

| Parametr | Wartość | | | Źródło oszacowania |
|---|-------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|--|
| | Sc. podstawowy | Sc. minimalny | Sc. maksymalny | |
| Liczba pacjentów z ciężkim zapaleniem rogówki w przebiegu ZSO | 2415 | 1153 | 4574 | Średnia z oszacowań na podstawie danych z sześciu państw europejskich (badanie Clegg 2006). |
| Liczba pacjentów leczonych lekiem Ikervis® | I rok: 1423 II rok: 2415 | I rok: 739 II rok: 1153 | I rok: 2592 II rok: 4574 | Założenie o stopniowym wzroście liczby leczonych pacjentów do 100% populacji na koniec I roku refundacji |
| Odsetek pozostałych pacjentów leczonych kroplami do oczu z kortykosteroidami | 80% | | | Informacje uzyskane w czasie spotkania w siedzibie AOTMiT w dniu 15 grudnia 2017 roku |
| Odsetek pozostałych pacjentów leczonych recepturowymi kroplami do oczu z cyklosporyną | 20% | | | |
| Koszt opakowania leku Ikervis® | Perspektywa NFZ [redacted] | Perspektywa wspólna [redacted] | | Dane otrzymane od zleceniodawcy |
| Koszt 6 tygodniowej terapii kroplami do oczu z kortykosteroidami | 0 zł | 128,58 zł | | Na podstawie cen preparatów dostępnych w Polsce oraz dawkowania z randomizowanych badań klinicznych |
| Koszt opakowania leku recepturowego 10 ml - cyklosporyna w kroplach do oczu | 0 zł | 55,96 zł | | Na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród okulistów oraz farmaceutów |

8.3 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 40. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).

| Wymaganie | Rozdział/Tabela |
|---|--|
| § 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych. | Dane o cenach z Obwieszczenia MZ z dnia 29 czerwca 2018 r. |
| § 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera: | |
| <ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie rocznej liczebności populacji: <ul style="list-style-type: none"> ▪ obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana; ▪ docelowej, wskazanej we wniosku; ▪ w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana; | |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana; | Rozdział 2.3.1 |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ docelowej, wskazanej we wniosku; | Rozdział 2.3.2 |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana; | Rozdział 2.3.3; Rozdział 3.6 |
| <ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...); | Rozdział 2.3.4 |
| <ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje; | Rozdział 3.6 |
| <ul style="list-style-type: none"> • ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...); | Rozdział 3.1 |
| <ul style="list-style-type: none"> • ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...); | Rozdział 3.2 |
| <ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę między prognozami (...); | Rozdział 3 |

| Wymaganie | Rozdział/Tabela |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...); | Wariant minimalny rozdział 3.3 Wariant maksymalny rozdział 3.4 |
| <ul style="list-style-type: none"> zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...); | Rozdział Metody oraz aneks 8.1 i 8.2 |
| <ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu; | Rozdział 2.7.2.2 |
| <ul style="list-style-type: none"> dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie w wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...). | Dokument załączono |
| § 6.2 Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet. | Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym; Rozdział 2.2 |
| § 6.3 Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane. | Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, przeprowadzono na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. |
| § 6.4 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach: | |
| <ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka; | Wykonano |
| <ul style="list-style-type: none"> bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka | |
| § 6.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy. | Rozdział 2.7.2.2 |
| § 6.6 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy. | Nie dotyczy |
| § 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać: | |
| <ul style="list-style-type: none"> dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiające go jednoznacznie zidentyfikację każdej z wykorzystanych publikacji; | PIŚMIENNICTWO |

| Wymaganie | Rozdział/Tabela |
|--|-----------------|
| <ul style="list-style-type: none">wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii. | |

SPIS TABEL

| | |
|---|----|
| Tab. 1. Problem decyzyjny analizy z uwzględnieniem schematu PICO. | 14 |
| Tab. 2. Oszacowanie liczby pacjentów z ciężkim zespołem suchego oka (ZSO) w Polsce, na podstawie danych z sześciu państw europejskich z badania Clegg 2006. | 19 |
| Tab. 3. Podsumowanie oszacowań rocznej wielkości populacji zdefiniowanych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. | 20 |
| Tab. 4. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu. | 21 |
| Tab. 5. 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). | 22 |
| Tab. 6. 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). | 23 |
| Tab. 7. Wskazania rejestracyjne produktów dopuszczonych do obrotu w Polsce zawierających kortykosteroidy do stosowania do oczu. | 24 |
| Tab. 8. Długość leczenia preparatami zawierającymi cyklosporynę, w tym preparatem Restasis®, w opinii 124 okulistów europejskich (Źródło: raport z badania GfK Bridgehead 2013). | 27 |
| Tab. 9. Długość leczenia preparatami zawierającymi cyklosporynę, w tym preparatem Restasis®, w opinii 124 okulistów europejskich z badania GfK Bridgehead 2013: sześć wariantów agregacji danych. | 28 |
| Tab. 10. Wnioskowane wskazanie oraz wnioskowany sposób finansowania. | 29 |
| Tab. 11. Koszt opakowania preparatu Ikervis® na podstawie danych przekazanych przez zleceniodawcę; bez uwzględnienia RSS oraz z uwzględnieniem RSS. Założono stworzenie oddzielnej grupy limitowej oraz odpłatność ryczałtową pacjenta. | 30 |
| Tab. 12. Przegląd preparatów zawierających cyklosporynę aktualnie refundowanych w ramach leków dostępnych w aptece na receptę zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 roku. ³³ | 33 |
| Tab. 13. Przegląd preparatów zawierających cyklosporynę aktualnie refundowanych w ramach chemioterapii zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 roku. ³³ | 36 |
| Tab. 14. 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). | 37 |
| Tab. 15. Koszt opakowania produktów dopuszczonych do obrotu w Polsce zawierających kortykosteroidy do stosowania do oczu. | 38 |
| Tab. 16. Zużycie preparatów kortykosteroidów w kroplach do oczu na 6-tygodniową terapię ZSO. | 38 |
| Tab. 17. Średni koszt 6-tygodniowej terapii kortykosteroidami w kroplach do oczu. | 39 |
| Tab. 18. Scenariusz istniejący: liczba pacjentów oraz koszty. | 42 |
| Tab. 19. Scenariusz nowy (najbardziej prawdopodobny) – bez uwzględnienia RSS: liczba pacjentów oraz koszty. | 44 |

| | |
|---|----|
| Tab. 20. Analiza inkrementalna w scenariuszu nowym (najbardziej prawdopodobnym) – bez uwzględnienia RSS: liczba pacjentów oraz koszty..... | 45 |
| Tab. 21. Scenariusz nowy (najbardziej prawdopodobny) – z uwzględnieniem RSS: liczba pacjentów oraz koszty..... | 46 |
| Tab. 22. Analiza inkrementalna w scenariuszu nowym (najbardziej prawdopodobnym) – z uwzględnieniem RSS: liczba pacjentów oraz koszty..... | 46 |
| Tab. 23. Scenariusz istniejący - minimalny: liczba pacjentów oraz koszty..... | 48 |
| Tab. 24. Scenariusz minimalny – bez uwzględnienia RSS: liczba pacjentów oraz koszty..... | 49 |
| Tab. 25. Analiza inkrementalna w scenariuszu minimalnym – bez uwzględnienia RSS: liczba pacjentów oraz koszty..... | 50 |
| Tab. 26. Scenariusz minimalny – z uwzględnieniem RSS: liczba pacjentów oraz koszty..... | 51 |
| Tab. 27. Analiza inkrementalna w scenariuszu minimalnym – z uwzględnieniem RSS: liczba pacjentów oraz koszty..... | 51 |
| Tab. 28. Scenariusz istniejący - maksymalny: liczba pacjentów oraz koszty..... | 53 |
| Tab. 29. Scenariusz maksymalny – bez uwzględnienia RSS: liczba pacjentów oraz koszty..... | 54 |
| Tab. 30. Analiza inkrementalna w scenariuszu maksymalnym – bez uwzględnienia RSS: liczba pacjentów oraz koszty..... | 55 |
| Tab. 31. Scenariusz maksymalny – z uwzględnieniem RSS: liczba pacjentów oraz koszty..... | 56 |
| Tab. 32. Analiza inkrementalna w scenariuszu maksymalnym – z uwzględnieniem RSS: liczba pacjentów oraz koszty..... | 56 |
| Tab. 33. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat – analiza wrażliwości (perspektywa NFZ)..... | 58 |
| Tab. 34. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat – analiza wrażliwości (perspektywa wspólna)..... | 59 |
| Tab. 35. Prognozowane dodatkowe wydatki w horyzoncie 2 lat – analiza wrażliwości (perspektywa pacjenta)..... | 60 |
| Tab. 36. Koszt świadczenia zabiegowego wykonywanego w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej..... | 61 |
| Tab. 37. Oszacowanie średniej częstości wykonywania procedur częściowego zeszczenia powieki (inaczej plastyki powieki, korekcji nieprawidłowości powieki) oraz zamknięcia punktów łzowych (inaczej obliteracji otworu łzowego) na podstawie danych z badania Clegg 2006 (tabela 7 w publikacji). ⁷ | 62 |
| Tab. 38. Oszacowanie wydatków płatnika publicznego na procedury medyczne stosowane w ciężkim ZSO (opracowanie własne)..... | 62 |
| Tab. 39. Częstość stosowania najważniejszych testów diagnostycznych ciężkości zespołu suchego oka przez okulistów w sześciu państwach europejskich (za Clegg 2006)..... | 69 |
| Tab. 40. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)..... | 74 |

SPIS RYCIN

Ryc. 1. Dane dotyczące miesięcznej sprzedaży opakowań Ikervis® w Wielkiej Brytanii, w okresie od lipca 2015 do stycznia 2017 (Źródło: dane Wnioskodawcy) 70

PIŚMIENNICTWO

¹ [REDACTED] Cyklosporyna (Ikervis®) w leczeniu ciężkiego zapalenia rogówki u pacjentów z zespołem suchego oka. Analiza problemu decyzyjnego, wersja II. HealthQuest. Warszawa 2018

² Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.

³ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

⁴ Charakterystyka Produktu Leczniczego Ikervis®.

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002066/WC500186590.pdf [dostęp 2.03.2018]

⁵ <http://indeks.mp.pl/de.sc.php?id=15584> [dostęp 22.03.2017]

⁶ Zimmermann A & Michalski B. Kategorie dostępności produktów leczniczych. Farm Pol. 2009;65(6):453-7.

http://www.ptfarm.pl/pub/File/FP/6_2009/13_kategorie%20dostepnosci.pdf [dostęp 17.08.2016]

⁷ Clegg JP, Guest JF, Lehman A, Smith AF. The annual cost of dry eye syndrome in France, Germany, Italy, Spain, Sweden and the United Kingdom among patients managed by ophthalmologists. Ophthalmic Epidemiol. 2006 Aug;13(4):263-74. Pub Med PMID: 16877285.

⁸ Główny Urząd Statystyczny. Rocznik Demograficzny 2016. Str. 30

<http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2016,3,10.html> [dostęp 22.03.2017]

⁹ Kamińska E, Golicki D, Ozdżyński Ł, Niewada M. Cyklosporyna (Ikervis®) w leczeniu ciężkiego zapalenia rogówki u pacjentów z zespołem suchego oka. Analiza minimalizacji kosztów, wersja II. HealthQuest. Warszawa 2018

¹⁰ 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.

¹¹ 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.

¹² 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.

¹³ 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.

¹⁴ 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.

15

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

¹⁶ Jones L, Downie LE, Korb D, et al. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *Ocul Surf.* 2017; 15: 575-628.

¹⁷ Charakterystyka Produktu Leczniczego Demezon 1,315 mg/ml
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=35694> [dostęp 02.08.2018]

¹⁸ Charakterystyka Produkt Leczniczego Dexafree.
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=15970> [dostęp 02.08.2018]

¹⁹ Charakterystyka Produkt Leczniczego Dexamethason WZF 0,1%.
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=1834> [dostęp 02.08.2018]

²⁰ Charakterystyka Produkt Leczniczego Flarex.
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9263> [dostęp 02.08.2018]

²¹ Charakterystyka Produkt Leczniczego Flucon.
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=2471> [dostęp 02.08.2018]

²² Charakterystyka Produkt Leczniczego Lotemax 0,5%.
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=15838> [dostęp 02.08.2018]

²³ Leonardi A, Van SG, Amrane M et al. 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;26:287-296.

²⁴ 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

²⁵ 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.

²⁶ 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.

²⁷ 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.

²⁸ Wójcik 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.

²⁹ 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.

³⁰ manuskrypt zaakceptowany do druku w czasopiśmie *European Journal of Ophthalmology*, dostarczony przez zleceniodawcę: Baudouin C, Figueiredo FC, Messmer EM, et al. A randomized study of the efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in treatment of moderate to severe dry eye.

³¹ Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 11 września 2015 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2016 r. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20150001385> [dostęp: 23.09.2016]

³² 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]

³³ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 r.

<https://www.gov.pl/zdrowie/obwie-szczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-29-sierpnia-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2018-r> [dostęp 05.09.2018]

³⁴ <https://indeks.mp.pl/> [dostęp 2018_08_21]

³⁵ <http://bazalekow.mp.pl/> [dostęp 2018_08_21]

³⁶ American Academy of Ophthalmology. Podsumowanie założeń dla zalecanych algorytmów postępowania w praktyce klinicznej. 2013. Wersja przetłumaczona na język polski. www.pto.com.pl [dostęp 23.01.2017], wersja angielska dostępna na stronie: <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/dry-eye-syndrome-ppp--2013> [dostęp 23.01.2017]

³⁷ Załącznik 5a do Zarządzenia Nr 22/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 14 marca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-222018dsoz,6739.html> [dostęp 22.08.2018]

³⁸ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta369> [dostęp 9.02.2017]

³⁹

http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ciclosporin_eye_drops_Ikervis®_FINAL_Sept_Amended_091015_for_website.pdf [dostęp 9.02.2017]

⁴⁰ Sprzedaż opakowań Ikervis® w Wielkiej Brytanii. Dane przesłane drogą e-mailową od p. Frederica Ernsta (frederic.ernst@santen.com) z firmy Santen, w dniu 17.03.2017.