

ANALIZA EKONOMICZNA

Wersja 2.00



BEOVU (BROLUCIZUMAB) W LECZENIU WYSIĘKOWEJ POSTACI ZWYRODNIENIA PLAMKI ŻÓLTEJ ZWIĄZANEGO Z WIEKIEM



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: 30 kwietnia 2020 r.

Projekt zaktualizowano: 27 października 2020 r.

W dniu 27 października 2020 roku analizę uzupełniono o kwestie wskazane w ramach procesu oceny spełnienia minimalnych wymagań dla analiz HTA. Dokument otrzymał wtedy numer wersji 2.0.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED] koordynacja prac, metodyka analizy, analiza danych, opracowanie raportu
[REDACTED] metodyka analizy, analiza danych, dostosowanie aplikacji obliczeniowej do warunków polskich, opracowanie raportu
[REDACTED] analiza danych, opracowanie raportu

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

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

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Novartis Poland Sp. z o.o.

Ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa

Zamawiającego reprezentowali:

[REDACTED]

Spis treści

STRESZCZENIE	6
1. WPROWADZENIE	7
1.1. Cel	7
1.2. Komparatory	8
1.3. Uzasadnienie metodyki analizy	9
2. METODYKA	10
2.1. Technika analityczna	10
2.2. Struktura modelu	10
2.3. Populacja docelowa	11
2.4. Porównywane interwencje	12
2.5. Perspektywa analizy	12
2.6. Horyzont czasowy analizy	12
2.7. Koszty	13
2.8. [REDAKOWANE]	13
2.9. Dyskontowanie	13
2.10. Korekta połowy cyklu	14
2.11. Analiza wrażliwości	14
3. DANE ŹRÓDŁOWE	15
3.1. Charakterystyka populacji	15
3.2. Prawdopodobieństwo rozwinięcia się wAMD w drugim (zdrowym) oku	15
3.3. Dawkowanie i liczba iniekcji	16
3.4. Przerwanie leczenia	18
3.5. Zdarzenia niepożądane	19
3.6. Śmiertelność	21
3.7. Koszty	21
3.7.1. Koszty leków	21
3.7.2. Koszty iniekcji doszklistkowych	23
3.7.3. Koszty kwalifikacji do programu lekowego	24
3.7.4. Koszt monitorowania leczenia	24
3.7.5. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	24

4. CHARAKTERYSTYKA MODELU	26
4.1. Założenia.....	26
4.2. Zasada działania.....	27
4.3. Opcje modelu.....	27
5. WYNIKI	29
6. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	30
6.1. Scenariusze analizy wrażliwości.....	30
6.2. Wyniki.....	30
7. WALIDACJA	32
7.1. Walidacja wewnętrzna.....	32
7.2. Walidacja konwergencji.....	32
7.3. Walidacja zewnętrzna.....	32
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	33
9. OGRANICZENIA	34
10. DYSKUSJA	35
11. BIBLIOGRAFIA	37
12. SPIS TABEL I RYSUNKÓW	39
13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	40
ANEKS A	43
■ [REDAKTORZ].....	43
■ [REDAKTORZ].....	43
■ [REDAKTORZ].....	44
A.2. Strategie wyszukiwania.....	44
A.2.1. Analizy ekonomiczne.....	44

Indeks skrótów

AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AFL	Aflibercept
AMD	Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (<i>Age-Related Macular Degeneration</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BCVA	Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (<i>Best corrected visual acuity</i>)
BRO	Brolucizumab
BVC	Bewacyzumab
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CNV	Neowaskularyzacja naczyniówkowa (<i>Choroidal Neovascularization</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
JGP	Jednorodne grupy pacjentów
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
PrL	Program Lekowy
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
[REDACTED]	[REDACTED]
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (<i>Serious Adverse Event</i>)
VEGF	Czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>)
wAMD	Neowaskularna (wysiękowa) postać zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (<i>Wet Age-Related Macular Degeneration</i>)

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności brolicizumabu (Beovu®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii stosowanej u dorosłych pacjentów z neowaskularną (wysiękową) postacią zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (wAMD).

■ Metodyka

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów. Koszty dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model zbudowany na potrzeby niniejszej analizy, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnym horyzoncie czasowym. W analizie minimalizacji kosztów za opcję najbardziej opłacalną uznaje się interwencję o najniższym koszcie. Cena progowa w analizie tego typu określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której koszty terapii porównywanymi schematami terapeutycznymi są sobie równe.

■ Wyniki

[Redacted content]

■ Wnioski końcowe

Przeprowadzone w ramach niniejszej analizy obliczenia wskazują, że w przypadku uwzględnienia proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka, w analizowanym horyzoncie czasowym, koszty leczenia z zastosowaniem BRO są niższe niż koszty leczenia z zastosowaniem AFL.

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności brolucizumabu (Beovu®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii stosowanej u dorosłych pacjentów z neowaskularną (wysiękową) postacią zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (wAMD).

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

Populacja

Pacjenci z neowaskularną (wysiękową) postacią zwyrodnienia plamki żółtej związanej z wiekiem (ICD-10 H35.3).

Zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego, populacja docelowa obejmuje pacjentów spełniających łącznie poniższe kryteria:

- obecność aktywnej (pierwotnej lub wtórnej), klasycznej, ukrytej lub mieszanej neowaskularyzacji podsiatkówkowej (CNV) zajmującej ponad 50% zmiany w przebiegu AMD potwierdzona w OCT i angiografii fluoresceinowej lub badaniu angio-OCT;
- wiek powyżej 45. roku życia;
- wielkość zmiany mniejsza niż 12 DA (12 powierzchni tarczy nerwu wzrokowego);
- najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) w leczonym oku 0,2–0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS);
- brak dominującego zaniku geograficznego;
- brak dominującego wylewu krwi;
- przed rozpoczęciem leczenia brak istotnego, trwałego uszkodzenia struktury dołka (istotne uszkodzenie struktury jest zdefiniowane jako obecne zwłóknienie lub atrofia w dołku albo istotna przewlekła tarczowata blizna).

Interwencja

Brolucizumab (BRO) 6 mg (0,05 ml) w postaci iniekcji doszklistkowej podawany w odstępach miesięcznych (przez pierwsze 3 miesiące), następnie co 12 tygodni lub co 8 tygodni.

Komparatory

Aflibercept (AFL) 2 mg (0,05 ml) w postaci iniekcji doszkliskowej podawany w odstępach miesięcznych (pierwsze 3 miesiące) następnie co 2 miesiące przez pierwsze 12 miesięcy. Po tym czasie odstęp pomiędzy dawkami może być wydłużony (w zależności od oceny parametrów wzrokowych lub anatomicznych).

Schemat dawkowania AFL zgodny z zapisami programu lekowego B.70.: „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3)” [1].

Punkty końcowe

- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

1.2. Komparatory

Zgodnie z zaleceniem wytycznych AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię [2].

Wybór komparatorów został oparty na wynikach przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego [3]. Analiza aktualnej praktyki klinicznej wykazała, że obecnie złotym standardem leczenia wAMD są iniekcje doszkliskowe inhibitorów VEGF, spośród których w Polsce dostępne i finansowane ze środków publicznych, w ramach programu lekowego, są AFL (aflibercept, produkt leczniczy Eylea®) oraz RAN (ranibizumab, produkt leczniczy Lucentis®). Ponadto pacjenci mają możliwość leczenia BVC (bewacyzumab, produkt leczniczy Avastin®), w ramach leczenia szpitalnego (JGP: B84), przy czym zgodnie z zapisem uwzględnionym w katalogu grup JGP, w ramach grupy B84 nie dopuszcza się rozliczania iniekcji doszkliskowych u pacjentów zakwalifikowanych do dedykowanego programu lekowego. Zatem pacjentom spełniającym kryteria kwalifikacji do programu lekowego nie będzie oferowana terapia BVC, która dodatkowo nie posiada rejestracji we wskazaniach okulistycznych. W związku z powyższym, BVC nie będzie komparatorem dla BRO w ramach analiz HTA [3].

W ramach dedykowanego programu lekowego (B.70) możliwe jest leczenie AFL lub RAN. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi leki te charakteryzują się zbliżoną skutecznością i bezpieczeństwem. W warunkach polskich AFL otrzymuje zdecydowana większość (ponad 70%) pacjentów kwalifikujących do programu lekowego, podczas gdy RAN stosowany jest u niespełna 30% chorych. Ponadto zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne III fazy, w których skuteczność i bezpieczeństwo BRO porównywano w sposób bezpośredni z AFL. Zatem dostępne są najwyższej jakości dowody naukowe umożliwiające porównanie BRO z AFL. W związku z powyższymi AFL będzie stanowił komparator w przedmiotowych analizach HTA [3].

1.3. Uzasadnienie metodyki analizy

W ramach analizy klinicznej [4] przedstawiono wyniki metaanalizy randomizowanych badań klinicznych porównujących skuteczność i bezpieczeństwo BRO względem AFL w leczeniu pacjentów z wAMD, którzy nie stosowali wcześniej terapii anty-VEGF. Metaanaliza wyników wykazała, że istotnie mniej pacjentów leczonych BRO wykazuje aktywność choroby w badanym oku w stosunku do chorych otrzymujących AFL w 16 tygodniu obserwacji (RR = 0,70 [0,59; 0,83], NNT = 10 [7; 19]). Średnia liczba iniekcji również była istotnie statystycznie mniejsza w przypadku podania BRO w porównaniu do AFL (WMD = -1,20 [-1,48; -0,92]). Jednocześnie wyniki analizy dla pierwszorzędnego punktu końcowego wskazują na zbliżoną skuteczność między analizowanymi interwencjami w odniesieniu do:

- średniej zmiany najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA), mierzonej liczbą liter odczytanych w skali ETDRS, zarówno po 48 (WMD = -0,49 [-1,75; 0,76]), jak i 96 tygodniach terapii (WMD = 0,01 [-1,46; 1,49]);
- odsetka pacjentów uzyskujących poprawę BCVA o ≥ 15 liter w skali ETDRS (RR = 1,14 [0,84; 1,54] i RR = 1,08 [0,80; 1,47] odpowiednio po 48 i 96 tygodniach);
- odsetka pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie BCVA o ≥ 15 liter w skali ETDRS (RR = 0,97 [0,63; 1,52] i RR = 1,00 [0,70; 1,43] odpowiednio po 48 i 96 tygodniach).

Finalnie w analizie klinicznej wykazano, że terapia BRO jest nie gorsza od AFL w odniesieniu do parametrów wzrokowych, w szczególności dotyczących poprawy najlepszej skorygowanej ostrości wzroku. Jednocześnie wykazano, że terapia BRO przyczynia się do znamiennej statystycznie poprawy parametrów anatomicznych leczonego oka w stosunku do terapii AFL, umożliwiając bardziej efektywną resorpcję płynu w obrębie siatkówki, co w długoterminowej perspektywie może przekładać się na poprawę/utrzymanie ostrości wzroku. W związku z powyższym, biorąc pod uwagę brak bezpośredniego przełożenia danych dotyczących poprawy parametrów anatomicznych na jakość życia pacjentów z wAMD, analizę przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów. Należy mieć na uwadze, iż stanowi to podejście konserwatywne w świetle uzyskanych wyników w analizie klinicznej.

2. Metodyka

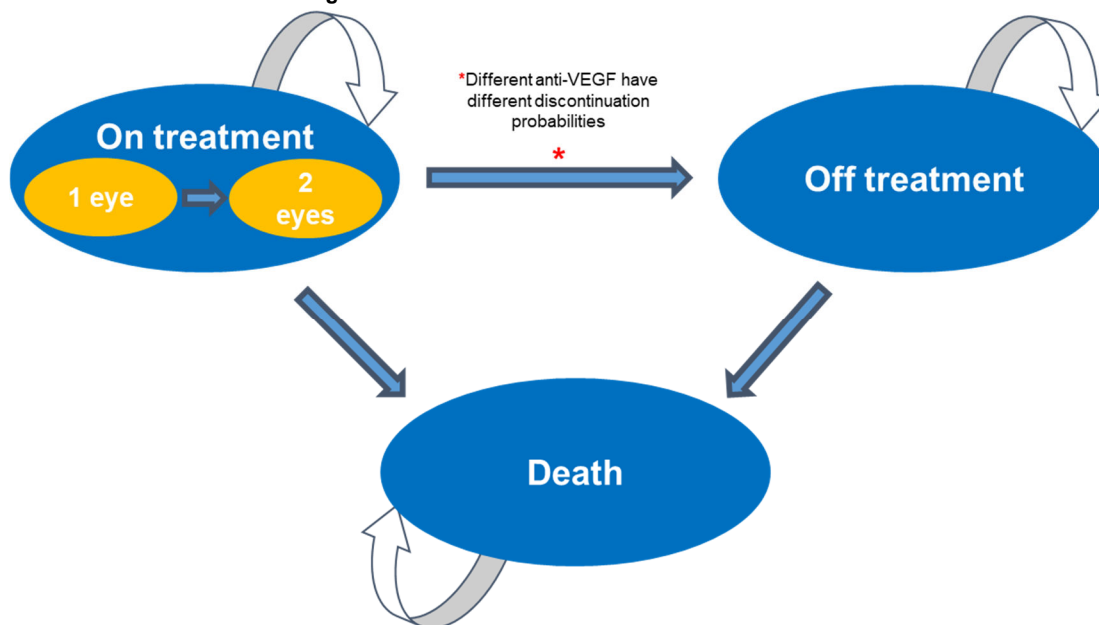
2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów. Koszty dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model zbudowany na potrzeby niniejszej analizy, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym. W analizie minimalizacji kosztów za opcję najbardziej opłacalną uznaje się interwencję o najniższym koszcie. Cena progowa w analizie tego typu określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której koszty terapii porównywanymi schematami terapeutycznymi są sobie równe.

2.2. Struktura modelu

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o model otrzymany od Podmiotu Odpowiedzialnego *Cost Minimization Model for brolucizumab for the treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (nAMD)* [5], w dalszej części dokumentu nazywany modelem globalnym. Model został zaprojektowany z użyciem aplikacji Microsoft Excel jako model Markowa. Umożliwia on przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w populacji pacjentów z neowaskularną (wysiękową) postacią zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem w porównaniu z afliberceptem w dożywotnim horyzoncie czasowym (prezentowanym przez 30-letni czas przeprowadzania obliczeń). Cykl modelu wynosi 1 rok. W wyniku modelowania uzyskiwana jest informacja dotycząca średnich kosztów na pacjenta w zależności od zastosowanego leczenia. Model zbudowany został przy uwzględnieniu danych wejściowych określonych na podstawie wyników badań HAWK/HARRIER [6], opisanych w raporcie technicznym oraz w przeprowadzonej w ramach niniejszego raportu analizy klinicznej [4] oraz został dostosowany do warunków polskich pod względem uwzględnionych kosztów jednostkowych.

Rysunek 1.
Struktura modelu zastosowanego w obliczeniach



Symulacja rozpoczyna się przy uwzględnieniu zdefiniowanego odsetka pacjentów z chorobą jedno- i dwuoczną. U pacjentów z chorobą jednooczną może dojść do rozwinięcia choroby dwuocznej w czasie. Po wykształceniu choroby dwuocznej, nie jest możliwe przejście do stanu choroby jednoocznej.

Stany w modelu zdefiniowano w zależności od statusu leczenia:

- W trakcie leczenia (choroba jednooczna i choroba dwuoczna),
- Dyskontynuacja leczenia,
- Zgon.

2.3. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią pacjenci z neowaskularną (wysiękową) postacią zwyrodnienia plamki żółtej związanej z wiekiem (ICD-10 H35.3).

Zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego, populacja docelowa obejmuje pacjentów spełniających łącznie poniższe kryteria:

- obecność aktywnej (pierwotnej lub wtórnej), klasycznej, ukrytej lub mieszanej neowaskularyzacji podsiatkówkowej (CNV) zajmującej ponad 50% zmiany w przebiegu AMD potwierdzona w OCT i angiografii fluoresceinowej lub badaniu angio-OCT;
- wiek powyżej 45. roku życia;
- wielkość zmiany mniejsza niż 12 DA (12 powierzchni tarczy nerwu wzrokowego);
- najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) w leczonym oku 0,2–0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS);

- brak dominującego zaniku geograficznego;
- brak dominującego wylewu krwi;
- przed rozpoczęciem leczenia brak istotnego, trwałego uszkodzenia struktury dołka (istotne uszkodzenie struktury jest zdefiniowane jako obecne zwłóknienie lub atrofia w dołku albo istotna przewlekła tarczowata blizna).

2.4. Porównywane interwencje

W analizie przeprowadzono porównanie BRO 6 mg (0,05 ml) w postaci iniekcji doszkliskowej z AFL 2 mg (0,05 ml) w postaci iniekcji doszkliskowej. Aktualnie aflibercept finansowany jest w Polsce ze środków publicznych w populacji docelowej niniejszej analizy w programie lekowym B.70 leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD). Dawkowanie interwencji uwzględnionej w analizie jest w dużej mierze uzależnione od uzyskiwanych efektów zdrowotnych i od decyzji lekarza prowadzącego terapię. Do określenia danych uwzględnionych w analizie posłużono się wynikami odnalezionych badań w tym zakresie. Wartości uwzględnione w analizie służące do wyznaczenia zużycia leków przedstawiono w rozdziale 3.3.

2.5. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [7], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki. Ze względu na sposób finansowania uwzględnionych w analizie leków oraz świadczeń brak jest współpłacenia pacjenta za terapię, zatem obie perspektywy są tożsame. W związku z powyższym w niniejszym dokumencie przedstawiono wyłącznie wyniki z perspektywy płatnika publicznego.

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym, przy uwzględnieniu rocznego cyklu.

Roczna długość cyklu jest zgodna z typowymi raportowanymi wynikami zdrowotnymi dotyczącymi zmian w BCVA w badaniach klinicznych. Odnalezione badania kliniczne najczęściej raportowały ocenę BCVA po roku i po dwóch latach od rozpoczęcia terapii.

Dożywotni horyzont czasowy modelu pozwala na uwzględnienie wszystkich różnic w kosztach ponoszonych na leczenie pacjentów z populacji docelowej.

2.7. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne. Wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty iniekcji doszkliskowych,
- koszty kwalifikacji do programu lekowego,
- koszty monitorowania leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.7.

[REDACTED]

[REDACTED]

2.9. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie kosztów.

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczna stopa dyskontowa dla kosztów wynosi 5%, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [7]

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości zgodnie z zapisami wytycznych AOTMiT przeprowadzono obliczenia przy braku uwzględnienia dyskontowania kosztów.

2.10. Korekta połowy cyklu

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

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 1 rok, a zatem jest względnie długa, wobec czego uwzględniono korektę połowy cyklu.

2.11. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym, w ramach analizy, przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stopy dyskontowej,
- prawdopodobieństwa rozwinięcia się wAMD w drugim (zdrowym) oku,
- prawdopodobieństwa przerwania leczenia,
- średniej rocznej liczby iniekcji na pacjenta,
- częstości występowania zdarzeń niepożądanych,
- kosztu pojedynczej dawki dla BRO i AFL (możliwość podzielenia jednej ampułkostrzykawki na dwóch pacjentów).

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

3. Dane źródłowe

3.1. Charakterystyka populacji

Początkową charakterystykę kohorty określono na podstawie danych zbiorczych z badań HAWK oraz HARRIER [6]. Wartości zaczerpnięto z raportu technicznego do modelu globalnego i przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 1).

Tabela 1.
Charakterystyka początkowa kohorty

Parametr	HAWK	HARRIER	Połączenie badań
Liczba pacjentów	■	■	■
Wiek początkowy			
Średnia	■	■	■
SD	■	■	■
SE	■	■	■
Płeć			
Liczba kobiet	■	■	■
Odsetek kobiet	■	■	■
Choroba obustronna			
Liczba pacjentów z chorobą obustronną	■	■	■
Odsetek pacjentów z chorobą obustronną	■	■	■

3.2. Prawdopodobieństwo rozwinięcia się wAMD w drugim (zdrowym) oku

Zgodnie z charakterystyką początkową populacji (rozdz. 3.1), w momencie rozpoczęcia leczenia ■■■■■ pacjentów ma chorobą obustronną. W modelu uwzględniono możliwość rozwinięcia się wAMD w drugim oku u pozostałych ■■■■■ pacjentów, którzy początkowo mają wAMD tylko w jednym oku. Założono, że tempo rozwoju wAMD jest stałe w czasie. W poniższej tabeli zestawiono badania przedstawione w raporcie do modelu globalnego, wraz z wartościami (Tabela 2).

Tabela 2.
Prawdopodobieństwo rozwinięcia się wAMD w zdrowym oku

Źródło	Odsetek pacjentów u których rozwinęło się wAMD w zdrowym oku	Okres obserwacji (lata)	Roczne prawdopodobieństwo
Zarranz-Ventura 2014 [8]	42,0%	3	16,60%

Źródło	Odsetek pacjentów u których rozwinęło się wAMD w zdrowym oku	Okres obserwacji (lata)	Roczne prawdopodobieństwo
Wong 2008 [9]	26,8%	4	7,50%

Omawiany parametr analizowano również w ramach analizy wpływu na budżet, jednak wartość uwzględniona w modelu BIA dotyczyła ogólnego odsetka pacjentów z chorobą obustronną, zaś w modelu CUA konieczne jest oszacowanie rocznego prawdopodobieństwa. W ramach analizy BIA odnaleziono raport *Spółeczny audyt leczenia AMD w Polsce* [10] z którego wynika, iż spośród 378 pacjentów, u 76,6% występowała choroba obustronna. Wśród analizowanych pacjentów pierwsze objawy choroby pojawiły się średnio 8,83 lat wcześniej. Na podstawie dostępnych informacji oszacowano roczne prawdopodobieństwo rozwinięcia się wAMD w drugim oku na poziomie 15,17%.

W analizie podstawowej wykorzystano wartości z badania Zarranz-Ventura 2014 [8], w którym zaprezentowano dane z brytyjskiej bazy danych o pacjentach z AMD obejmującej 11 135 chorych, jako najbardziej reprezentatywne (największa grupa badanych). Badanie to również przez autorów oryginalnego modelu zostało uwzględnione w ramach analizy podstawowej. Wartość ta jest spójna z odnalezionym raportem o polskich chorych z wAMD.

W ramach analiz wrażliwości przetestowano maksymalne oraz minimalne roczne prawdopodobieństwo. Wartości wykorzystane w analizie zestawiono w tabeli.

Tabela 3.
Roczne prawdopodobieństwo rozwinięcia się wAMD w zdrowym oku – wartości w analizie

Wariant	Roczne prawdopodobieństwo	Źródło
Analiza podstawowa	16,60%	Zarranz-Ventura 2014 [8]
Scenariusz minimalny	7,50%	Wong 2008 [9]
Scenariusz maksymalny	18,07%	Finger 2014 [11]

3.3. Dawkowanie i liczba iniekcji

W poniższej tabeli zestawiono dostępne informacje dotyczące schematów dawkowania BRO i AFL.

Dawkowanie preparatu Beovu® zaczerpnięto z charakterystyki produktu leczniczego [12]. Dawkowanie afliberceptu zaczerpnięto z charakterystyki produktu leczniczego dla leku Eylea® [13] oraz z aktualnie obowiązującego programu lekowego „B.70. Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem” [14]. W poniższej tabeli zestawiono zebrane informacje.

Tabela 4.
Dawkowanie leków uwzględnionych w analizie na podstawie

Substancja	Dawka na podanie	ChPL	Program lekowy
Brolucizumab	6 mg	Zalecana dawka to 6 mg BRO podawanego we wstrzyknięciu do ciała szklistego co 4 tygodnie (co miesiąc) w przypadku pierwszych 3 dawek. Następnie lekarz może indywidualnie ustalić odstępy między dawkami w zależności od aktywności choroby ocenianej na podstawie ostrości wzroku i (lub) parametrów anatomicznych. Sugeruje się, by oceny aktywności choroby dokonać po 16 tygodniach (4 miesiącach) od rozpoczęcia leczenia. U pacjentów bez aktywności choroby należy rozważyć dawkowanie co 12 tygodni (3 miesiące). U pacjentów z aktywnością choroby należy rozważyć dawkowanie co 8 tygodni (2 miesiące). Lekarz może następnie indywidualnie ustalać odstępy pomiędzy dawkami na podstawie aktywności choroby.	nd.
Aflibercept	2 mg	Jednego wstrzyknięcia na miesiąc w trzech kolejnych dawkach. Następnie odstęp pomiędzy dawkami wydłuża się do dwóch miesięcy. Na podstawie oceny przez lekarza parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych, odstęp pomiędzy dawkami może pozostać dwumiesięczny lub może zostać bardziej wydłużony według zasady dawkowania „treat-and-extend”, w którym odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami wydłuża się o 2- lub 4-tygodnie, na tyle, aby podtrzymać odpowiedź w zakresie parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych. W przypadku pogorszenia się parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych należy odpowiednio skrócić odstęp między kolejnymi dawkami do nie mniej niż dwóch miesięcy w ciągu pierwszych 12 miesięcy leczenia.	Leczenie afliberceptem rozpoczyna się od jednego wstrzyknięcia na miesiąc (tj. w odstępach co najmniej 28 dni, ale nie później niż 7 dni po upływie tego terminu) przez trzy kolejne miesiące, a następnie lek podaje się w postaci jednego wstrzyknięcia co 2 miesiące; Po pierwszych 12 miesiącach leczenia afliberceptem odstęp pomiędzy dawkami można wydłużyć – kolejne dawki podaje się w przypadku pogorszenia się parametrów wzrokowych lub anatomicznych

Dawkowanie analizowanych leków zależy przede wszystkim od uzyskiwanych efektów zdrowotnych. W modelu w przypadku BRO i AFL efekty leczenia pochodzą z badań HAWK i HARRIER, zatem najważniejszym podejściem w ramach analizy ekonomicznej jest uwzględnienie dawkowania na podstawie tych badań.

Poniżej zestawiono średnie liczby wstrzyknięć w roku na jednego pacjenta na podstawie zbiorczych danych z badań HAWK i HARRIER [6], które zaczerpnięto z oryginalnego modelu.

Tabela 5.
Liczba iniekcji w roku zgodnie z badaniami klinicznymi

Interwencja	HAWK			HARRIER			Zbiorcze dane		
	Średnia	SD	SE	Średnia	SD	SE	Średnia	SD	SE
I rok									
BRO	■	■	■	■	■	■	■	■	■
AFL	■	■	■	■	■	■	■	■	■
II rok									
BRO	■	■	■	■	■	■	■	■	■
AFL	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz z alternatywnymi wartościami dla średniej liczby iniekcji na pacjenta. W scenariuszu tym, dawkowanie AFL określono na podstawie polskich danych z Encyklopedii Profilaktyki (patrz analiza wpływu na budżet [15]), zaś dawkowanie BRO ustalono tak, aby zachować różnice między BRO i AFL wynikające z badań klinicznych HAWK/HARRIER. Poniżej przedstawiono podsumowanie danych zastosowanych w analizie wrażliwości.

Tabela 6.
Roczna liczba iniekcji – wartości uwzględnione w analizie

Interwencja	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości	
	I rok	II rok i kolejne lata	I rok	II rok i kolejne lata
BRO	■	■	■	■
AFL	■	■	5,62	2,01

3.4. Przerwanie leczenia

Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia dla BRO i AFL oszacowane na podstawie danych z 96-tygodniowego czasu obserwacji z badań HAWK i HARRIER [16] (z przyczyn dyskontynuacji leczenia wykluczono zgony) przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 7).

Tabela 7.
Przerwanie leczenia na podstawie badań HAWK i HARRIER (96-tygodniowy okres obserwacji) – wartości przyjęte w analizie wrażliwości

Interwencja	Liczba pacjentów leczonych	Liczba pacjentów przerywających leczenie	Prawdopodobieństwo przerwania	Roczne prawdopodobieństwo przerwania
BRO	730	101	13,84%	7,75%
AFL	729	113	15,50%	8,72%

Należy zaznaczyć, iż zgodnie z przeprowadzoną analizą bezpieczeństwa [4], nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy odsetkiem pacjentów z dyskontynuacją leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z podanym lekiem. W związku z tym należy uznać, iż różnice w odsetku pacjentów przerywających leczenie BRO i AFL wynikają z przyczyn nie związanych z leczeniem (mogą np. wynikać z warunków realizacji badania klinicznego).

Mając na uwadze powyższe, w ramach analizy podstawowej przyjęto, że roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia jest równe dla BRO i AFL i wynosi 7,75%.

W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu odsetków z badania HAWK i HARRIER (dane zaprezentowane w tabeli powyżej Tabela 7).

3.5. Zdarzenia niepożądane

Częstości występowania zdarzeń niepożądanych w zależności od stosowanej interwencji zaczerpnięto z przeprowadzonej analizy klinicznej, która opierała się na wynikach badań HAWK i HARRIER porównujących BRO vs AFL [4].

W modelu uwzględniono ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, ang. *serious adverse event*) definiowane w protokole badania HAWK [17] jako każde niekorzystane doświadczenie spełniające którykolwiek z poniższych kryteriów:

- skutkiem tego zdarzenia jest śmierć;
- zdarzenie to zagraża życiu;
- zdarzenie, które wymaga hospitalizacji szpitalnej lub przedłużenia hospitalizacji (gdy wystąpiło w czasie hospitalizacji);
- zdarzenie, które powoduje trwałą lub znaczącą niepełnosprawność/niezdolność do pracy (niepełnosprawność jest definiowana jako znaczne zaburzenie zdolności danej osoby do pełnienia funkcji życiowych);
- zdarzenie jest wrodzoną anomalią lub wadą wrodzoną;
- zdarzenie jest ważnym zdarzeniem medycznym.

Zgodnie z przeprowadzoną analizą kliniczną wyróżniono 9 ciężkich zdarzeń niepożądanych:

- zmniejszona ostrość widzenia,
- zaćma,
- zapalenie wnętrza gałki ocznej (ang. *endophthalmitis*),
- zapalenie błony naczyniowej oka,
- zapalenie ciała szklanego,
- przedarcie nabłonka barwnikowego,
- odwarstwienie siatkówki,
- przedarcie siatkówki,
- zaćma pourazowa,
- niedrożność tętnicy siatkówki.

Zmniejszona ostrość widzenia jest efektem choroby zatem nie została uwzględniona jako zdarzenie niepożądane.

W poniższej tabeli zastawiono częstości zdarzeń niepożądanych dla ramienia BRO oraz oszacowane współczynniki RR dla AFL zgodnie z analizą kliniczną [4].

Tabela 8.
Zdarzenia niepożądane – dane z analizy klinicznej

Zdarzenie niepożądane	BRO	
	n/N (%)	BRO vs AFL
Zaćma	1/730 (0,1)	1,00 [0,06; 15,94]
Zapalenie wnętrza gałki ocznej (<i>endophthalmitis</i>)	4/730 (0,5)	3,99 [0,45; 35,65]
Zapalenie błony naczyniowej oka	7/730 (1,0)	14,98 [0,86; 261,79]
Zapalenie ciała szklonego	1/730 (0,1)	3 [0,12; 73,42]
Przedarcie nabłonka barwnikowego	2/730 (0,3)	4,99 [0,24; 103,82]
Odwarstwienie siatkówki	2/730 (0,3)	1 [0,14; 7,07]
Przedarcie siatkówki	2/730 (0,3)	2 [0,18; 21,98]
Zaćma pourazowa	1/730 (0,1)	3 [0,12; 73,42]
Niedrożność tętnicy siatkówki	0/730 (0)	0,33 [0,01; 8,16]

Raportowane powyżej częstości dotyczą 96-tygodniowego okresu obserwacji, w modelu wartości te zostały przeliczone na roczne prawdopodobieństwa. Finalne wartości wykorzystane w modelu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9.
Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia niepożądanego – wartości wykorzystane w analizie

Zdarzenie niepożądane	BRO	AFL
Zaćma	█	█
Zapalenie wnętrza gałki ocznej (<i>endophthalmitis</i>)	█	█
Zapalenie błony naczyniowej oka	█	█
Zapalenie ciała szklonego	█	█
Przedarcie nabłonka barwnikowego	█	█
Odwarstwienie siatkówki	█	█
Przedarcie siatkówki	█	█
Zaćma pourazowa	█	█
Niedrożność tętnicy siatkówki	█	█

W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy braku uwzględnienia zdarzeń niepożądanych. Scenariusz ten bada wpływ różnicowania częstości występowania zdarzeń niepożądanych na wyniki przeprowadzonej analizy.

3.6. Śmiertelność

W analizie do modelowania śmiertelności wykorzystano dane na temat śmiertelności naturalnej w populacji Polski, zaczerpnięte z tablic trwania życia Głównego Urzędu Statystycznego za rok 2018 [18] (najnowsze dostępne dane).

W każdym cyklu modelu naliczane jest śmiertelność, która odpowiada płci i bieżącemu wiekowi pacjenta.

3.7. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. Wyróżniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty kwalifikacji do programu lekowego,
- koszty monitorowania leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

3.7.1. Koszty leków

3.7.1.1. Koszt brolucizumabu (Beovu®)

Koszt brolucizumabu uzyskano od Podmiotu Odpowiedzialnego. Proponowana cena zbytu netto za opakowanie zawierające 120 mg/ml roztworu w ampułko-strzykawce wynosi [REDACTED]. Każda ampułko-strzykawka zawiera 19,8 mg brolucizumabu w 0,165 ml roztworu.

Tabela 10.
Cena brolucizumabu

Nazwa leku	Opakowanie	Cena zbytu netto	Cena hurtowa brutto
Beovu	1 fio ka 0,165 ml (19,8 mg)	[REDACTED]	[REDACTED]

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

Tabela 11.
Cena preparatu Beovu® - [REDACTED]

Nazwa leku	Opakowanie	Cena hurtowa brutto
Beovu	1 fiolka 0,165 ml (19,8 mg)	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W tabeli poniżej zaprezentowano wykorzystany w analizie koszt jednostkowy opakowania preparatu Beovu®, [REDACTED] (Tabela 12).

Tabela 12.
Koszt jednostkowy opakowania preparatu Beovu® - wartości wykorzystane w analizie

Opcja analizy	Koszt opakowania
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

3.7.1.2. Koszt afliberceptu (Eylea®)

Poniżej przedstawiono cenę afliberceptu na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [19].

Tabela 13.
Cena afliberceptu wg aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia

Substancja czynna	Kod EAN leku	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto	Cena hurtowa	Limit finansowania
Aflibercept	3837000137095	Eylea, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml	1 fiol.a 100 µl	2 808,00 zł	2 948,40 zł	2 948,40 zł

Aby określić realne ceny afliberceptu, przeszukano niesystematycznie przetargi publiczne ogłaszane przez szpitale w Polsce. Na podstawie odnalezionego przetargu ogłoszonego przez Wojewódzki Szpital Zespolony w Koninie (data zamieszczenia ogłoszenia: 17 września 2019 r, data publikacji

informacji o wyborze najkorzystniejszej oferty: 16 stycznia 2020 [20]) oszacowano realną cenę preparatu Eylea®. W analizie założono, że ceny oszacowane na podstawie przetargu są cenami rzeczywistymi, [REDACTED]

Tabela 14.
Dane z przetargu na zakup preparatu Eylea® - wartości uwzględnione w analizie

Opis przedmiotu zamówienia	Wartość brutto	Ilość	Cena jedn. brutto
Aflibercept 40 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań fiołka, przeznaczony wyłącznie do wstrzyknięcia do ciała szklistego	167 200,20 zł	100,00	1 672,20 zł

3.7.1.3. Możliwość dzielenia dawki

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Eylea® [13], jedna ampułkostrzykawka zawiera 100 µl, co odpowiada 4 mg afliberceptu. Taka objętość jest wystarczająca do podania pojedynczej dawki o objętości 50 µl, zawierającej 2 mg afliberceptu. Jak wynika z odnalezionych dokumentów dotyczących praktyki klinicznej w Polsce, w przypadku leków podawanych doszkliskowo (Eylea®, Lucentis®) jedna ampułkostrzykawka podawana jest dwóm pacjentom, niezależnie od zapisów charakterystyk produktu leczniczego. [21] Należy przypuszczać, że w przypadku finansowania produktu Beovu® ze środków publicznych wprowadzona zostanie analogiczna możliwość dotycząca dzielenia fiołki. W związku z tym, w analizie podstawowej przeprowadzono obliczenia przy założeniu, że jedna fiołka produktów Beovu® i Eylea® wystarcza do zapewnienia dawki leku dla dwóch pacjentów (dwóch podań leku). W analizie wrażliwości przeprowadzono dodatkowe obliczenia przy założeniu, że jedna fiołka wystarcza na podanie pojedynczej dawki produktu, zgodnie z zapisami ChPL.

3.7.2. Koszty iniekcji doszkliskowych

Koszt jednorazowej iniekcji doszkliskowej określono na podstawie wyceny świadczenia *przyjęcie pacjenta z trybie ambulatoryjnym połączone z podaniem iniekcji doszkliskowej anti-VEGF w programie lekowym* zgodnie z obowiązującym zarządzeniem [22]. Tym świadczeniem aktualnie rozliczane jest podanie ranibizumabu i afliberceptu w ramach programu lekowego. Założono, że koszt iniekcji naliczany jest osobno w przypadku podania do obu oczu. Szczegóły zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15.
Koszt iniekcji doszkliskowej – wartości w analizie

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wartość
5.08.07.0000018	Przyjęcie pacjenta z trybie ambulatoryjnym połączone z podaniem iniekcji doszkliskowej anti-VEGF w programie lekowym	378,56	378,56 zł

3.7.3. Koszty kwalifikacji do programu lekowego

Koszt kwalifikacji do programu lekowego przyjęto zgodnie z wyceną świadczenia *kwalifikacja do leczenia w programie lekowym i weryfikacja jego skuteczności* na podstawie aktualnie obowiązującego zarządzenia. W poniższej tabeli przedstawiono wykorzystaną wartość.

Tabela 16.
Koszty kwalifikacji do programu lekowego – wartość w analizie

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wartość [PLN]
5.08.07.0000023	Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym i weryfikacja jego skuteczności	338	338,00 zł

3.7.4. Koszt monitorowania leczenia

Koszt monitorowania leczenia w ramach programu lekowego przyjęto zgodnie z wyceną świadczenia *Diagnostyka w programie leczenia neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD)* na podstawie aktualnie obowiązującego zarządzenia. W poniższej tabeli przedstawiono wykorzystaną wartość.

Tabela 17.
Koszty monitorowania w ramach programu lekowego – wartość przyjęta w analizie

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wartość [PLN]
5.08.08.0000078	Diagnostyka w programie leczenia neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem	2 128,59	2 128,59 zł

3.7.5. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

W modelu uwzględniono następujące zdarzenia niepożądane:

- zaćma,
- zapalenie wnętrza gałki ocznej (ang. *endophthalmitis*),
- zapalenie błony naczyniowej oka,
- zapalenie ciała szklistego,
- przedarcie nabłonka barwnikowego,
- odwarstwienie siatkówki,
- przedarcie siatkówki,
- zaćma pourazowa,
- niedrożność tętnicy siatkówki.

Koszty wymienionych zdarzeń oszacowano na podstawie średnich wartości jednostek grup JGP [23].

W przypadku zaćmy zidentyfikowano dwie grupy JGP, w ramach których możliwe jest rozliczanie świadczeń związanych z usunięciem zaćmy: B18G oraz B19G. Koszt zabiegu usunięcia zaćmy oszacowano jako średnia wartość jednostek grupy ważona liczbą pacjentów w grupie (Tabela 18).

Tabela 18.
Koszt usunięcia zaćmy

Grupa JGP	Nazwa grupy	Liczba pacjentów	Średnia wartość jednostek grupy
B18G	Usunięcia zaćmy – kategoria I	49 100	2 179,02 zł
B19G	Usunięcie zaćmy – kategoria II	114 093	1 860,32 zł
	Średnia ważona		1 956, 21 zł

W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych założono, że ich leczenie będzie rozliczane w grupie B98A – Leczenie zachowawcze okulistyczne > 17 r.ż. Średnia wartość jednostek tej grupy wynosi 1 745,62 zł.

Poniżej podsumowano koszty uwzględnionych zdarzeń niepożądanych.

Tabela 19.
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Koszt zdarzenia
Zaćma	1 956, 21 zł
Zapalenie wnętrza gałki ocznej (<i>endophthalmitis</i>)	1 745,62 zł
Zapalenie błony naczyniowej oka	1 745,62 zł
Zapalenie ciała szklistego	1 745,62 zł
Przedarcie nabłonka barwnikowego	1 745,62 zł
Odwarstwienie siatkówki	1 745,62 zł
Przedarcie siatkówki	1 745,62 zł
Zaćma pourazowa	1 956, 21 zł
Niedrożność tętnicy siatkówki	1 745,62 zł

4. Charakterystyka modelu

4.1. Założenia

- Analiza została przeprowadzona w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego [5].
- Długość cyklu w modelu wynosi 1 rok.
- W obliczeniach został uwzględniony dożywotni horyzont czasowy.
- Uwzględniono dyskontowanie kosztów na poziomie 5%.
- W analizie zastosowano korektę połowy cyklu.

- Model został zaprojektowany jako model Markowa. Składa się z dwóch części: pierwsza dotyczy czasu leczenia, zaś druga dotyczy czasu po zakończeniu terapii. Dodatkowo modelowane jest prawdopodobieństwo zgonu.
- Charakterystykę początkową pacjentów określono na podstawie danych z badań HAWK i HARRIER [6], a wartości zaczerpnięto z raportu technicznego do oryginalnego modelu.
- Śmiertelność określono w oparciu o dane GUS za 2018 rok [18].
- Prawdopodobieństwo zachorowania drugiego oka w ramach scenariusza podstawowego określono zgodnie z analizą podstawową modelu oryginalnego (wartości określone na podstawie publikacji Zarranz-Ventura 2014 [8]).
- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla BRO i AFL określono w oparciu o badania HAWK i HARRIER [6], zgodnie z przeprowadzoną analizą kliniczną [4].
- Dane odnośnie przerwania leczenia dla BRO jak i AFL przyjęto zgodnie z informacjami zawartymi w badaniach HAWK i HARRIER [6].
- Liczbę iniekcji uwzględnioną w modelu określono na podstawie danych pacjenckich z badań HAWK i HARRIER [6] (jest to najdokładniejsze źródło danych – liczba iniekcji została w określona z rozróżnieniem na I oraz II rok terapii).
- Koszt preparatu Beovu® otrzymano od Podmiotu Odpowiedzialnego. [REDACTED]
- Koszt iniekcji doszklistkowych określono na podstawie wyceny świadczenia przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym połączone z podaniem iniekcji doszklistkowej anti-VEGF w programie lekowym zgodnie z obowiązującym zarządzeniem [22]. Przyjęto, że koszt iniekcji naliczany jest osobno na każde oko ze stwierdzonym wAMD.

- Koszt kwalifikacji do programu lekowego przyjęto zgodnie z wyceną świadczenia *kwalifikacja do leczenia w programie lekowym i weryfikacja jego skuteczność* na podstawie aktualnie obowiązującego zarządzenia [22]. Koszt kwalifikacji do programu lekowego naliczany jest jednorazowo na każde leczone oko.
- Koszt monitorowania leczenia w ramach programu lekowego przyjęto zgodnie z wyceną świadczenia *diagnostyka w programie leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD)* na podstawie obowiązującego zarządzenia [22]. Koszt monitorowania leczenia w programie lekowym jest kosztem rocznym.
- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie średnich jednostek grup JGP [23]. Koszty leczenia zaćmy zostały oszacowane na podstawie wyceny grup B18G oraz B19G. Koszty leczenia pozostałych zdarzeń niepożądanych określono na podstawie grupy B98A.

4.2. Zasada działania

Symulacja w modelu rozpoczyna się w stanie „W trakcie leczenia”, z podziałem na pacjentów z chorobą jednooczną i dwuoczną. Wraz z postępowaniem czasu w modelu, z zadaniem prawdopodobieństwem u pacjentów z chorobą jednooczną, choroba rozwija się w drugim oku. W każdym cyklu modelu możliwe jest przerwanie terapii (przejście do stanu „Dyskontynuacja leczenia”). W każdym cyklu modelu uwzględniana jest śmiertelność pacjentów.

W stanie „W trakcie leczenia” naliczane są koszty leczenia i monitorowania terapii, koszty kwalifikacji do leczenia oraz koszty leczenia występujących zdarzeń niepożądanych. W stanie „Dyskontynuacja leczenia” oraz w stanie „Zgon” nie są naliczane żadne koszty.

4.3. Opcje modelu

Model zaimplementowany z wykorzystaniem języka programowania VBA w obrębie aplikacji Microsoft Excel® pozwala na przeprowadzanie symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych dla porównywanych interwencji. W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wykorzystywane są domyślne wartości oraz zakresy zmienności uwzględnionych parametrów. Wyodrębniono ponadto szereg opcji, z pomocą których użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych przy różnych założeniach. Dostępne opcje opisano w dalszej części rozdziału. W poniższej tabeli przedstawiono zawartość arkusza kalkulacyjnego (Tabela 20).

Tabela 20.
Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy

Arkusz	Charakterystyka
Main Menu	Strona tytułowa zawierająca informacje odnośnie przedmiotu niniejszej analizy
Model structure	Arkusz z graficzną prezentacją struktury modelu Markowa zaimplementowanego w analizie oraz podstawowymi założeniami niniejszej analizy.

Arkusz	Charakterystyka
Inputs	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę wartości parametrów modelu oraz zawierający podsumowanie wyników.
Calculations	Arkusz zawierający rozkład kohorty na poszczególne stany w kolejnych cyklach modelu oraz obliczenia kosztów.
Mortality	Zestawienie prawdopodobieństw przeżycia dla populacji docelowej (tablice trwania życia).
Frequency tables	Zestawienie danych dotyczących częstotliwości iniekcji oraz monitorowania terapii.
Cost data	Zestawienie danych kosztowych wykorzystanych w analizie.
AE tables	Zestawienie danych klinicznych dotyczących zdarzeń niepożądanych.

5. Wyniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

6. Analiza wrażliwości

6.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Tabela 23.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu					
1	Dyskontowanie (5% dla kosztów)	5% dla kosztów	0% dla kosztów	Annual costs discount rate					
2a	Roczne prawd. rozwinięcia się wAMD w drugim (zdrowym) oku	16,60%	7,50%	Developing nAMD in fellow eye					
2b			18,07%						
3	Roczne prawd. przerwania leczenia	BRO 7,75%, AFL 7,75%	BRO 7,75%, AFL 8,72%	Annual probability of discontinuation					
4	Średnia roczna liczba iniekcji	I rok	II+	Resource utilization					
		BRO	■		■	BRO	■	■	
		AFL	■	■	AFL	5,62	2,01		
5	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	Na podstawie HAWK/HARRIER	Brak uwzględnienia zdarzeń niepożądanych	Include AEs					
6	Możliwość dzielenia fiołki	1 fiołka = 2 dawki	1 fiołka = 1 dawka	Share vial between 2 patients					

6.2. Wyniki

[Redacted content]

I					
II					
III					
IV					
V					
VI					
VII					
VIII					

[Redacted text block]

7. Walidacja

7.1. Walidacja wewnętrzna

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

7.2. Walidacja konwergencji

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeszukano w sposób systematyczny bazy informacji medycznych pod kątem odnalezienia analiz ekonomicznych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami modelu. W wyniku przeprowadzonego przeszukania nie odnaleziono odpowiednich źródeł danych, w związku z czym niemożliwe było przeprowadzenie walidacji konwergencji.

7.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych.

Ze względu na typ analizy (analiza minimalizacji kosztów) jedynym wynikiem możliwym do walidacji jest roczna częstość iniekcji interwencji uwzględnionych w analizie. W trakcie prac nad analizą nie odnaleziono dodatkowych źródeł danych w tym zakresie.

8. Podsumowanie i wnioski

Wyniki

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioski końcowe

Przeprowadzone w ramach niniejszej analizy obliczenia wskazują, [REDACTED]
[REDACTED], koszty leczenia pacjentów z populacji docelowej z zastosowaniem BRO są niższe niż koszty leczenia z zastosowaniem AFL.

9. Ograniczenia

- Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego. Wszelkie ograniczenia modelu oryginalnego stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.
- W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne (koszty leków, koszty podania leków, koszty kwalifikacji do programu lekowego, koszty monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych).
- Zdarzenia niepożądane uwzględnione w niniejszej analizie oraz częstości występowania tych zdarzeń określono w oparciu o dane zaprezentowane w analizie klinicznej [4]. Ograniczenia analizy klinicznej w tym zakresie są również ograniczeniami analizy ekonomicznej.

10. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności brolucizumabu (Beovu®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii stosowanej u dorosłych pacjentów z neowaskularnym zwyrodnieniem plamki żółtej związanym z wiekiem (wAMD).

Efektywność brolucizumabu została oceniona w przeprowadzonej analizie klinicznej. Jej wyniki wskazują, iż brolucizumab jest terapią nie gorszą od afliberceptu w odniesieniu do parametrów wzrokowych, w szczególności dotyczących poprawy najlepszej skorygowanej ostrości wzroku. Jednocześnie wykazano, że terapia BRO przyczynia się do znamiennej statystycznie poprawy parametrów anatomicznych leczonego oka w stosunku do terapii AFL, umożliwiając bardziej efektywną resorpcję płynu w obrębie siatkówki, co w długoterminowej perspektywie może przekładać się na poprawę/utrzymanie ostrości wzroku. W związku z powyższym, biorąc pod uwagę brak bezpośredniego przełożenia danych dotyczących poprawy parametrów anatomicznych na jakość życia pacjentów z wAMD, analizę przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów. Należy mieć na uwadze, iż stanowi to podejście konserwatywne w świetle uzyskanych wyników w analizie klinicznej.

W niniejszej analizie modelowano koszty ponoszone na leczenie pacjentów z wAMD z zastosowaniem brolucizumabu (preparat Beovu®) oraz afliberceptu. W tym celu dokonano adaptacji do warunków polskiego modelu kohortowego dostarczonego przez Zamawiającego.

Zgodnie z charakterystyką początkową populacji, w momencie rozpoczęcia leczenia, [REDACTED] pacjentów ma chorobą obustronną. W modelu uwzględniono możliwość rozwinięcia się wAMD w drugim oku u pozostałych [REDACTED] pacjentów, którzy początkowo mają stwierdzoną chorobę wAMD tylko w jednym oku. Założono, że tempo rozwoju wAMD jest stałe w czasie. W analizie podstawowej wykorzystano wartości otrzymane na podstawie badania Zarranz-Ventura 2014 [8] (16,60%), w którym zaprezentowano dane z brytyjskiej bazy danych o pacjentach z AMD obejmującej 11 135 chorych, jako najbardziej reprezentatywne (największa grupa badanych). Badanie to również przez autorów oryginalnego modelu zostało uwzględnione w ramach analizy podstawowej. Wartość ta jest spójna z odnalezionym raportem o polskich chorych z wAMD.

W analizie uwzględniono również prawdopodobieństwo przerwania terapii. Należy zaznaczyć, iż zgodnie z przeprowadzoną analizą bezpieczeństwa [4], nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy odsetkiem pacjentów z dyskontynuacją leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z podanym lekiem. W związku z tym należy uznać, iż różnice w odsetku pacjentów przerywających leczenie BRO i AFL wynikają z przyczyn nie związanych z leczeniem (mogą np. wynikać z warunków realizacji badania klinicznego). Mając na uwadze powyższe, w

ramach analizy podstawowej przyjęto, że roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia jest równe dla BRO i AFL i wynosi 7,75%.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że oszacowane dla populacji docelowej średnie koszty leczenia jednego pacjenta w przyjętym horyzoncie czasowym z zastosowaniem BRO są niższe niż koszty terapii z zastosowaniem AFL. W związku z czym terapia z wykorzystaniem preparatu Beovu® jest tańsza od terapii AFL.

11. Bibliografia

1. IkarPro. <https://ikarpro.pl/pl/#/> (18.11.2019).
2. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/> (12.3.2020).
3. ██████████, i in. Analiza problemu decyzyjnego. Beovu (brolucizumab) w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem. HTA Consulting 2020.
4. ██████████. Analiza kliniczna. Beovu (brolucizumab) w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem. HTA Consulting 2020.
5. Cost Minimization Model for brolucizumab for the treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (nAMD). Novartis.
6. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, i in. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2020; 127(1):72–84.
7. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20120000388> (17.12.2019).
8. Zarranz-Ventura J, Liew G, Johnston RL, i in. The Neovascular Age-Related Macular Degeneration Database. *Ophthalmology*. 2014; 121(10):1966–1975.
9. Wong T, Chakravarthy U, Klein R, i in. The Natural History and Prognosis of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2008; 115(1):116-126.e1.
10. Społeczny audyt leczenia AMD w Polsce. <http://retinaamd.org.pl/wp-content/uploads/2016/02/Audyt-raport.pdf> (5.12.2019).
11. Finger RP, Wu Z, Luu CD, i in. Reticular Pseudodrusen. *Ophthalmology*. 2014; 121(6):1252–1256.
12. ChPL Beovu. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beovu-epar-product-information_pl.pdf (12.3.2020).
13. ChPL Eylea. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/eylea#product-information-section> (4.12.2019).
14. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2019 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-23-pazdziernika-2019-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2019-r> (4.12.2019).
15. ██████████. Analiza wpływu na budżet. Beovu (brolucizumab) w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem. HTA Consulting 2020.
16. Clinical review(s). Supplement do publikacji: HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration.
17. CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH. APPLICATION NUMBER: 761125Orig1s000. CLINICAL REVIEW of BLA 761125. https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/82/NCT02307682/Prot_000.pdf.
18. Tablice trwania życia 2018 - GUS. <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/> (30.1.2020).
19. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2020-r> (11.3.2020).
20. Postępowanie ID 257047: Ogłoszenie o zamówieniu (PL/UE)WSZ-EP-35/2019 - dostawa leków biorących udział w programach lekowych, chemioterapii oraz wspomagających na rok 2020. <https://platformazakupowa.pl/transakcja/257047> (20.1.2020).
21. Sprawozdanie z przeprowadzonej kontroli nr 10.7300.49.2017.WDKRU. NFZ http://www.nfz.gov.pl/download/gfx/nfz/pl/defaultstronaopisowa/637/1/1/36_-_sprawozdanie_z_przeprowadzonej_kontroli_wdkru.7300.49.2017.pdf.
22. Zarządzenie Nr 16/2020/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.

<https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-162020dgl,7120.html>
(13.3.2020).

23. Statystyka NFZ - Start. <https://statystyki.nfz.gov.pl/> (13.3.2020).

24. Encyklopedia profilaktyki. <https://encyklopedia.wim.mil.pl/programy/amd/dla-pacjenta/wojewodztwo/MZ>
(20.1.2020).

12. Spis tabel i rysunków

Spis tabel

Tabela 1.	Charakterystyka początkowa kohorty.....	15
Tabela 2.	Prawdopodobieństwo rozwinięcia się wAMD w zdrowym oku.....	15
Tabela 3.	Roczne prawdopodobieństwo rozwinięcia się wAMD w zdrowym oku – wartości w analizie.....	16
Tabela 4.	Dawkowanie leków uwzględnionych w analizie na podstawie.....	17
Tabela 5.	Liczba iniekcji w roku zgodnie z badaniami klinicznymi.....	17
Tabela 6.	Roczna liczba iniekcji – wartości uwzględnione w analizie.....	18
Tabela 7.	Przerwanie leczenia na podstawie badań HAWK i HARRIER (96-tygodniowy okres obserwacji) – wartości przyjęte w analizie wrażliwości.....	18
Tabela 8.	Zdarzenia niepożądane – dane z analizy klinicznej.....	20
Tabela 9.	Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia niepożądanego – wartości wykorzystane w analizie.....	20
Tabela 10.	Cena brolucizumabu.....	21
Tabela 11.	Cena preparatu Beovu® - [REDACTED].....	22
Tabela 12.	Koszt jednostkowy opakowania preparatu Beovu® - wartości wykorzystane w analizie.....	22
Tabela 13.	Cena afliberceptu wg aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia.....	22
Tabela 14.	Dane z przetargu na zakup preparatu Eylea® - wartości uwzględnione w analizie.....	23
Tabela 15.	Koszt iniekcji doszkliskowej – wartości w analizie.....	23
Tabela 16.	Koszty kwalifikacji do programu lekowego – wartość w analizie.....	24
Tabela 17.	Koszty monitorowania w ramach programu lekowego – wartość przyjęta w analizie.....	24
Tabela 18.	Koszt usunięcia zaćmy.....	25
Tabela 19.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	25
Tabela 20.	Opis arkuszy pliku obliczeniowego analizy.....	27
[REDACTED]	[REDACTED].....	29
[REDACTED]	[REDACTED].....	29
Tabela 23.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości.....	30
[REDACTED]	[REDACTED].....	30
Tabela 25.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku.....	40
[REDACTED]	[REDACTED].....	43
[REDACTED]	[REDACTED].....	43
[REDACTED]	[REDACTED].....	44
Tabela 29.	Kryteria włączenia i wykluczenia – analizy ekonomiczne dla brolucizumabu.....	45
Tabela 30.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed (w tym Medline).....	45
Tabela 31.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane.....	46
Tabela 32.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych – strony: NICE, AOTMiT oraz ISPOR.....	46

Spis rysunków

Rysunek 1.	Struktura modelu zastosowanego w obliczeniach.....	11
Rysunek 2.	Schemat selekcji analiz ekonomicznych dla brolucizumabu w leczeniu wAMD.....	47

13. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 25.

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

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Rozdz. 3 (str. 15)
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 5 (str. 29)
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 6 (str. 30)
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.2.1 (str.44)
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 5 (str. 29)
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	nd
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	nd
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	nd
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 4.1 (str. 26)
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich ka kulacji i oszacowań (...)	Tak
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Rozdz. 5 (str. 29)
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Rozdz. 5 (str. 29)

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.5	
§ 5.6	
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia nd
	2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...) nd
	3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. nd
§ 5.7	
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdz. 2.9 (str. 13)
§ 5.8	
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	nd.
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Rozdz. 6.1 (str. 30)
2. uzasadnienie zakresów zmienności	Rozdz. 6.1 (str. 30)
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	Rozdz. 6.2 (str. 30) Rozdział A.1.2 (str. 44)
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdz. 2.5 (str. 12)
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	Rozdz. 2.5 (str. 12)
§ 5.11	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.6 (str. 12)
§ 5.12	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	nd.

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane biograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 11 (str. 37)
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 11 (str. 37)

Aneks A.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

A.2. Strategie wyszukiwania

A.2.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia oraz porównania opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących badanego problemu zdrowotnego z wynikami niniejszej analizy przeprowadzono systematyczne przeszukanie

bazy PubMed. Kryteria włączenia i wykluczenia uwzględnione w ramach przeprowadzonego przeglądu literatury zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 29).

Tabela 29.
Kryteria włączenia i wykluczenia – analizy ekonomiczne dla brolucizumabu

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Analizy ekonomiczne; • Interwencja – brolucizumab; • Populacja z wysiękową postacią zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem, • Raportowane wielkości efektów zdrowotnych – QALY, LY. 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych; • Wyłącznie dane dotyczące kosztów leczenia; • Interwencja inna niż brolucizumab.

Strategię wyszukiwania wykorzystaną w ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 30).

Tabela 30.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed (w tym Medline)

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	1 227 362
#2	((age-related macular degeneration OR AMD OR ARMD) AND (neovascular or wet)) OR nAMD	6 637
#3	Beovu OR brolucizumab	22
#4	#2 and #3	12
#5	#1 and #4	0
Data przeszukania: 25 lutego 2020		

Jak zaprezentowano w tabeli powyżej (Tabela 30) w bazie PubMed nie zostały odnalezione żadne analizy ekonomiczne dla ocenianej interwencji.

Dodatkowo w celu odnalezienia analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego przeszukano bazę Cochrane. Wykorzystaną strategię przeszukania wraz z liczbą odnalezionych pozycji zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 31).

Tabela 31.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	60 294
#2	((age-related macular degeneration OR AMD OR ARMD) AND (neovascular or wet)) OR nAMD	1 551
#3	Beovu OR brolucizumab	32
#4	#2 and #3	21
#5	#1 and #4	1
Data przeszukania: 25 lutego 2020		

W bazie Cochrane odnaleziona została 1 pozycja. Publikacja ta nie została uwzględniona w dalszej analizie.

Ponadto przeprowadzono przeszukiwanie na stronach: NICE, AOTMiT oraz ISPOR. W przeszukanych stronach internetowych nie odnaleziono publikacji dotyczących analiz ekonomicznych dla brolucizumabu (Tabela 32).

Tabela 32.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych – strony: NICE, AOTMiT oraz ISPOR

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Liczba wyników		
		NICE	AOTMiT	ISPOR
#1	brolucizumab/brolucizumab	0	0	0
Data przeszukania: 25 lutego 2020				

Łącznie odnaleziono 1 publikację, która nie została włączona do niniejszej analizy. Proces weryfikacji odnalezionych publikacji przedstawiono na schemacie poniżej (Rysunek 2).

Rysunek 2.
Schemat selekcji analiz ekonomicznych dla brolucizumabu w leczeniu wAMD

