

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

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;
www.hta.pl

Projekt zakończono: 15 maja 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]

metodyka analizy, opracowanie tekstu analizy, koordynacja prac

[REDACTED]

metodyka analizy, dostosowanie aplikacji obliczeniowej, analiza danych, opracowanie tekstu analizy

[REDACTED]

analiza danych, opracowanie tekstu analizy

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTM 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.

Marynarska 15
02-674 Warszawa

Zamawiającego reprezentowali:

[REDACTED]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE	7
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	10
1.1. Cel analizy	10
1.2. Stan aktualny	10
1.3. Kwalifikacja do grupy limitowej	14
1.4. Założenia analizy	14
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	17
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy	17
2.2. Forma analizy	17
2.3. Perspektywa analizy	18
2.4. Horyzont czasowy analizy	18
2.5. Populacja docelowa	18
2.6. Rozpowszechnienie	25
2.7. Odsetek pacjentów z chorobą obustronną	29
2.8. Dawkowanie	31
2.9. Zdarzenia niepożądane	34
2.10. Koszty	35
2.11. Obliczenia	38
2.12. Analiza wrażliwości	39
3. WYNIKI ANALIZY	41
3.1. Populacja docelowa	41
■ [REDAKTOWANA]	42
■ [REDAKTOWANA]	43
■ [REDAKTOWANA]	43
■ [REDAKTOWANA]	44
4. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	46
4.1. Warianty analizy wrażliwości	46
■ [REDAKTOWANA]	47

4.3. Podsumowanie.....	47
5. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	48
5.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	48
5.2. Aspekty etyczne i społeczne.....	48
6. PODSUMOWANIE	50
7. WNIOSKI	52
8. OGRANICZENIA.....	53
9. DYSKUSJA	54
10. BIBLIOGRAFIA	55
11. SPIS ELEMENTÓW.....	57
11.1. Spis tabel	57
12. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	59
ANEKS A.....	61
■ [REDAKTORZ].....	61
■ [REDAKTORZ].....	63

Indeks skrótów

AFL	Aflibercept
AMD	Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (<i>Age-Related Macular Degeneration</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BCVA	Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (<i>Best Corrected Visual Acuity</i>)
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
BRO	Brolucizumab
BVC	Bewacyzumab
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CNV	Neowaskularyzacja naczyńówkowa (<i>Choroidal neovascularization</i>)
DA	Powierzchnia tarczy nerwu wzrokowego (<i>Disc area</i>)
ETDRS	Badanie kliniczne dotyczące wczesnego leczenia retinopatii cukrzycowej (<i>Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OCT	Optyczna tomografia koherencyjna (<i>Optical Coherence Tomography</i>)
RAN	Ranibizumab



wAMD Neowaskularna (wysiękowa) postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem
(*Wet Age-related Macular Degeneration*)

Streszczenie

• Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Beovu® (brolucizumab, BRO) w leczeniu dorosłych pacjentów z neowaskularną (wysiękową) postacią zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (wAMD).

• Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Ze względu na sposób finansowania uwzględnionych w analizie leków oraz świadczeń brak jest współpłacenia pacjenta za terapię, zatem wyniki z obu perspektyw są tożsame. Analizę opracowano w horyzoncie czasowym obejmującym okres od 1 września 2021 do 31 grudnia 2023.

Populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjenci z neowaskularną (wysiękową) postacią zwyrodnienia plamki żółtej związanego 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).

Liczebność populacji docelowej niniejszej analizy określono na podstawie danych z Uchwał Rady NFZ oraz danych ze statystyk JGP. Oba wykorzystane źródła danych są rzetelne (dane NFZ) i prezentują spójne wartości, zatem oszacowana liczebność populacji docelowej uznano za wiarygodne.

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.

Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w kolejnych latach analizy:

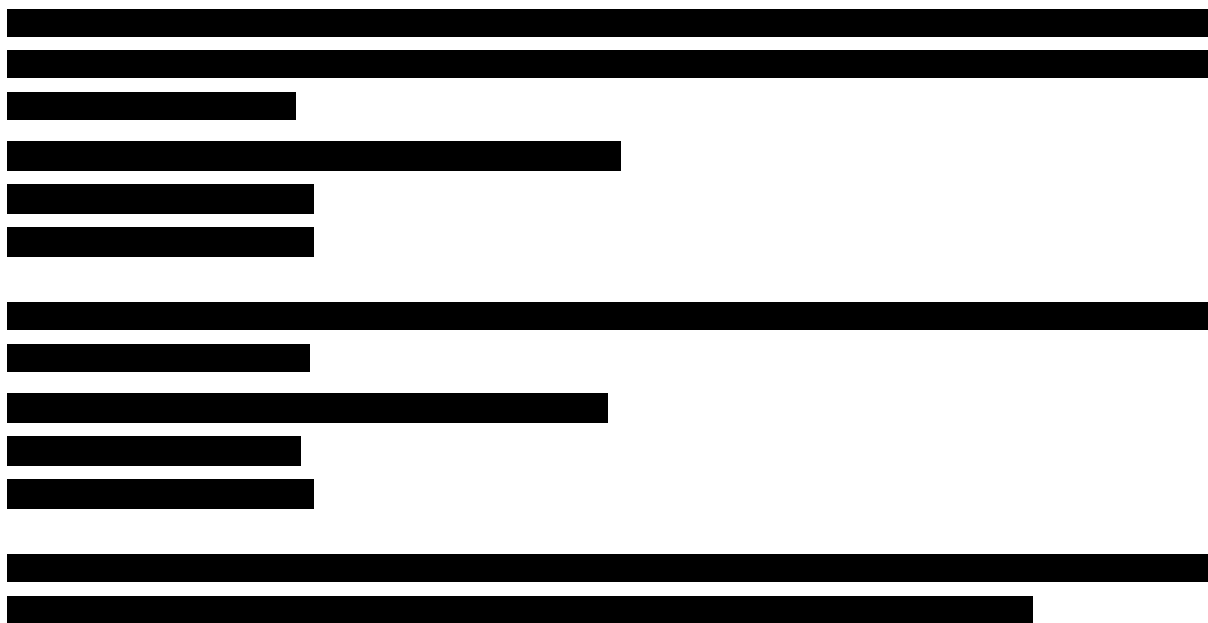
1. dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, tj. w przypadku braku finansowania ze środków publicznych preparatu Beovu®.
2. dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Beovu®.

Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem istniejącym a scenariuszem nowym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.

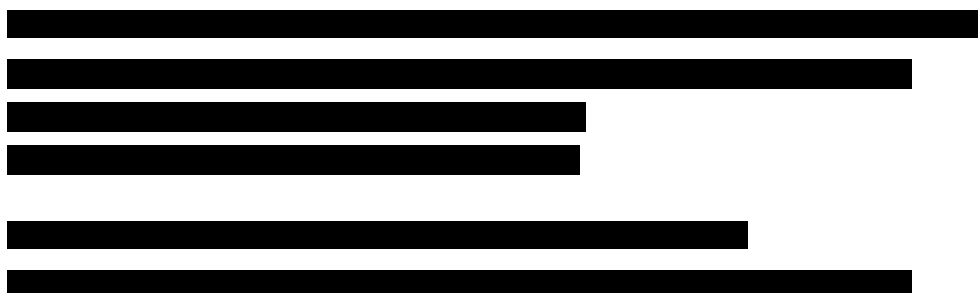
- **Wyniki**

Populacja

Scenariuszu istniejący



Scenariusz nowy



[Redacted text block]

Wydatki

Scenariusz istniejący

[Redacted text block]

Scenariusz nowy

[Redacted text block]

Wydatki inkrementalne

[Redacted text block]

Wnioski końcowe

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych preparatu Beovu® w ramach proponowanego programu lekowego spowoduje spadek wydatków płatnika publicznego.

Finansowanie preparatu Beovu® w populacji docelowej pozwoli na zaspokojenie niezaspokojonych dotąd potrzeb pacjentów, dla których brak jest dostępnych kolejnych opcji terapeutycznych. Dodatkowo nowi pacjenci będą mieć dostęp do terapii wymagającej mniej podań, przez co iniekcje staną się dla nich mniej uciążliwe. Może to wpłynąć na ich systematyczność w leczeniu, która będzie miała znaczący wpływ na uzyskiwane efekty zdrowotne (poprawa *compliance*). Zgodnie z dostępnymi danymi, pacjenci w 2. roku leczenia otrzymują średnio 2 dawki leku, jednak prawdopodobnie nie wynika to z zaleceń lekarza, ale z rezygnacji z leczenia spowodowanymi częstymi wizytami w odległych placówkach. [Redacted text block]

[Redacted text block]

1. Wprowadzenie do analizy

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Beovu® (brolucizumab, BRO) w leczeniu dorosłych pacjentów z neowaskularną (wysiękową) postacią zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (wAMD).

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego, interwencji ocenianej i technologii opcjonalnych przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [1].

1.2. Stan aktualny

1.2.1. Aktualna praktyka kliniczna

W Polsce pacjenci z wAMD (pacjenci z populacji docelowej niniejszej analizy) mogą korzystać z terapii refundowanych aktualnie przez Ministerstwo Zdrowia w ramach programu lekowego B.70: „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10: H35.3)”, tj. produktu leczniczego Eylea® (aflibercept, AFL) oraz produktu leczniczego Lucentis® (ranibizumab, RAN). Ponadto pacjenci mogą być leczeni bewacyzumabem (produkt leczniczy Avastin®, BVC) (*off-label*) w ramach świadczenia szpitalnego rozliczanego grupą B84 „Małe zabiegi witreoretinalne” (5.51.01.0002084). Należy zaznaczyć, iż pacjenci leczeni w ramach JGP nie mogą zostać włączeni do leczenia w ramach proponowanego programu lekowego stąd też nie stanowią populacji docelowej niniejszej analizy.

1.2.1.1. Program lekowy B.70: Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3)

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego

O kwalifikacji pacjenta do programu lekowego decyduje Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Neowaskularnej (Wysiękowej) Postaci Zwyrodnienia Plamki Związanego z Wiekiem, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Decyzję o kwalifikacji pacjenta do podania kolejnej dawki leku podejmuje lekarz prowadzący.

Do kryteriów kwalifikacji do podania AFL lub RAN należą:

- obecność aktywnej (pierwotnej lub wtórnej), klasycznej, ukrytej lub mieszanej neowaskularyzacji podsiatkówkowej (CNV) zajmującej ponad 50% zmiany w przebiegu AMD potwierdzonej w OCT (optycznej koherentnej tomografii) 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 wg tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS);
- zgoda pacjenta na wykonanie iniekcji doszkliskowych;
- 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).

Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Ponadto do programu kwalifikowani są pacjenci, którzy przed wprowadzeniem programu rozpoczęli leczenie iniekcjami doszkliskowymi przeciwciała monoklonalnego anti-VEGF lub rekombinowanego białka fuzyjnego:

- w ramach świadczeń gwarantowanych rozliczanych w ramach JGP: B02 – Leczenie wysiękowej postaci AMD z zastosowaniem iniekcji doszkliskowych przeciwciała monoklonalnego anti-VEGF/rekombinowanego białka fuzyjnego, lub
- u świadczeniodawców, którzy nie posiadali umowy na udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych

pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia terapii spełniali kryteria włączenia do programu. Jeżeli wykazano w tym czasie skuteczność leczenia, wtedy terapia powinna być kontynuowana zgodnie z zapisami programu.

Kryteria wyłączenia z programu lekowego

- nadwrażliwość na ranibizumab lub aflibercept (w zależności od zastosowanego leczenia) lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- czynne zakażenie oka lub jego okolic;
- czynne ciężkie zapalenie wnętrza gałki;
- okres ciąży lub karmienia piersią;
- wystąpienie działań niepożądanych związanych z lekiem uniemożliwiających jego dalsze stosowanie;
- przedarciowe odwarstwienie siatkówki lub otwór w plamce 3. lub 4. stopnia;
- brak współpracy pacjenta z lekarzem prowadzącym (niezgłaszanie się z powodów nieuzasadnionych na określone przez program minimum 2 kolejne punkty kontrolne);

- progresja choroby definiowana jako:
 - pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) do wartości <0,2 określonej wg tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) utrzymujące się dłużej niż 2 miesiące, lub
 - obecność trwałego uszkodzenia struktury dołka, która uniemożliwia uzyskanie u pacjenta stabilizacji lub poprawy czynnościowej (istotne uszkodzenie struktury jest zdefiniowane jako obecne zwłóknienie lub atrofia w dołku albo istotna przewlekła tarczowata blizna).

W przypadku braku skuteczności dotychczasowej terapii lekarz prowadzący może zmienić dotychczas podawany lek (pod warunkiem niespełnienia kryteriów wyłączenia z programu) na lek z inną substancją czynną finansowaną w ramach programu, jednak nie wcześniej niż po 7 iniekcjach tego samego leku. Za brak skuteczności terapii należy uznać:

- pogorszenie ostrości wzroku w stosunku do wartości przy kwalifikacji do leczenia, przy braku spełnienia kryterium wyłączenia z programu lub
- utrzymującą się lub cyklicznie nawracającą aktywność choroby, tj. płyn podsiatkówkowy lub obrzęk siatkówki, przy braku spełnienia kryterium wyłączenia z programu i gdy nie doszło do nieodwracalnych zmian w plamce w postaci dominującego bliznowacenia lub zaniku.

1.2.1.2. Finansowanie bewacyzumabu w ramach świadczenia szpitalnego B84 „Małe zabiegi witreoretinalne” (5.51.01.0002084)

W Polsce istnieje możliwość podania iniekcji doszklistkowych bewacyzumabu (BVC) w ramach JGP – B84 „Małe zabiegi witreoretinalne” (ICD-9: 99.293: „Wstrzyknięcie rekombinowanych białek”). W ramach tej grupy nie dopuszcza się rozliczania iniekcji doszklistkowych u pacjentów zakwalifikowanych do dedykowanego programu lekowego. Leczenie szpitalne w zakresie okulistyki świadczone jest nieodpłatnie i może być wykonywane w placówkach, które posiadają kontrakt z NFZ w powyższym zakresie [2].

1.2.2. Aktualna liczebność populacji docelowej – rok 2019

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5. Aktualną liczebność populacji docelowej tj. liczebność populacji leczonej w ramach programu lekowego B.70. zaczerpnięto z portalu IkarPro [3]. W 2019 roku w ramach PL B.70 leczonych było 24 885 pacjentów z wAMD.

Tabela 1.
Aktualna liczebność populacji docelowej

Parametr	Wartość
Aktualna liczebność populacji docelowej	24 885

1.2.3. Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów w populacji docelowej analizy tj. pacjentów aktualnie leczonych w programie lekowym B.70 zaczerpnięto z portalu IkarPro [3]. W 2019 roku wydatki na leczenie pacjentów w programie B.70 wyniosły [REDACTED]

Tabela 2.
Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2019 roku

Świadczenie	Wartość
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	[REDACTED]
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	[REDACTED]
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	[REDACTED]
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym połączone z podaniem iniekcji doszklistkowej anti-VEGF w programie lekowym	[REDACTED]
Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności	[REDACTED]
Diagnostyka w programie leczenia neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodniania plamki związanej z wiekiem (AMD)	[REDACTED]
Aliberceptum – P – pozajelitowo (parenteral) – 1 mg	[REDACTED]
Ranibizumabum – P – pozajelitowo (parenteral) – 1 mg	[REDACTED]
Razem	[REDACTED]

1.2.4. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Aktualnie brolucizumab nie jest finansowany w Polsce ze środków publicznych. W świetle dostępnych danych obecnie brak jest pacjentów leczonych preparatem Beovu®.

1.2.5. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Beovu® (brolucizumab) wskazany jest do stosowania u dorosłych w leczeniu wAMD.

Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia może być stosowana oszacowano na podstawie analizy weryfikacyjnej do zlecenia Ministra Zdrowia o objęcie refundacją leku Lucentis stosowanego w leczeniu wAMD [4]. Zgodnie z raportowanymi wartościami, w Polsce jest od 1,2 do 1,5 mln osób z AMD, z czego u ok. 10-15% stwierdzono postać wysiękową. Oznacza to, że w Polsce jest od 120 do 225 tys. chorych z wAMD, u których mógłby zostać zastosowany BRO.

Tabela 3.
Populacja, w której wnioskowana technologia może być zastosowana

Parametr	Wartość
Liczba pacjentów z AMD w Polsce	1,2 – 1,5 mln
Odsetek pacjentów z postacią wysiękową	10 – 15%
Liczba pacjentów z wAMD w Polsce	120 – 225 tys.

1.3. Kwalifikacja do grupy limitowej

W analizie założono, że preparat Beovu® będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu wAMD w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem”.

Zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [5], do grupy limitowej kwalifikuje się leki o podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- te same wskazania lub przeznaczenia, w których są refundowane,
- podobna skuteczność.

W obowiązującym obwieszczeniu Ministra Zdrowia każda substancja czynna finansowana w obrębie programów lekowych refundowana jest w ramach odrębnej grupy limitowej (każdy z leków jest jedyną substancją czynną w swojej grupie limitowej). Odrębne grupy limitowe przypisane są także do leków o podobnym mechanizmie działania i podobnej skuteczności. W związku z powyższym, w celu zachowania spójności z aktualną strukturą grup limitowych (każdy lek jest jedyną substancją w swojej grupie limitowej), proponuje się utworzenie odrębnej grupy limitowej dla preparatu Beovu®.

1.4. Założenia analizy

- Analiza została przeprowadzona w horyzoncie czasowym od 1 września 2021 roku do 31 grudnia 2023 roku.
- Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent). Ze względu na sposób finansowania uwzględnionych w analizie leków i świadczeń obie perspektywy są tożsame.
- Populację docelową niniejszej analizy podzielono na dwie grupy pacjentów:
 - pacjentów aktualnie leczonych w ramach programu B.70, którzy w przypadku wprowadzenia do refundacji preparatu Beovu® (brolucizumab) będą mogli zmienić aktualną terapię na BRO,
 - pacjentów, którzy rozpoczną leczenie w ramach programu w horyzoncie czasowym analizy (część z nich rozpocznie leczenie BRO, pozostali rozpoczną leczenia AFL lub RAN).

- Populację docelową niniejszej analizy oszacowano na podstawie danych z Uchwał Rady NFZ prezentowanych na portalu IKARpro oraz danych ze statystyk JGP dotyczących m.in. liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.70.
- Założono, że część pacjentów z wAMD ma chorobę obustronną, tzn. leczenie wymagają oba oczy chorego. Odsetek pacjentów z chorobą obustronną przyjęto ma poziomie 30% (zgodnie ze zleceniem o objęciu refundacją leku Lucentis [6]). Parametr ten testowano w ramach analizy wrażliwości.
- Rozpowszechnienie interwencji w scenariuszu istniejącym oszacowano na podstawie danych z portalu IKARpro dotyczących liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.70.
- W scenariuszu istniejącym założono, że zarówno pacjenci aktualnie leczeni w ramach programu lekowego, jak i nowi pacjenci rozpoczynający leczenie w horyzoncie czasowym analizy, zmieniają leczenie z RAN na AFL oraz z AFL na RAN. Prawdopodobieństwo zmiany leczenia oszacowano na podstawie danych ze statystyk JGP.
- W scenariuszu nowym założono, że pacjenci aktualnie leczeni RAN lub AFL w ramach programu lekowego, w przypadku dostępności BRO mogą zmienić leczenie na jeden z dwóch pozostałych leków (tzn. w przypadku AFL można zmienić leczenie na RAN lub BRO, w przypadku RAN można zmienić leczenia na AFL lub BRO). Założono, że liczba dostępnych terapii nie ma wpływu na prawdopodobieństwo zmiany leczenia, odsetek pacjentów zmieniających leczenie z AFL i z RAN będzie taki sam, jak w przypadku scenariusza istniejącego. Założono, że połowa pacjentów zmieniających leczenie z AFL zmieni ją na RAN, a połowa na BRO; analogicznie w przypadku pacjentów zmieniających leczenie z RAN, połowa zmienia na AFL, a połowa na BRO.
- W scenariuszu nowym założono, że nowi pacjenci włączani do programu lekowego mogą otrzymać jedną z trzech interwencji: BRO, AFL lub RAN. Rozpowszechnienie interwencji oszacowano na podstawie aktualnego rozpowszechnienia AFL i RAN oraz przy założeniu, że w przypadku refundacji BRO rozpowszechnienie RAN wśród nowych pacjentów będzie takie samo, jak obecnie wśród pacjentów leczonych w programie lekowym, natomiast BRO przejmie połowę aktualnych udziałów AFL. W przypadku pacjentów rozpoczynających leczenie w horyzoncie czasowym analizy istnieje również możliwość zmiany leczenia. Przyjęto założenie, że prawdopodobieństwo zmiany leczenia wśród pacjentów nowych jest takie samo, jak wśród pacjentów już leczonych w ramach programu lekowego.
- Zgodnie z zapisami istniejącego programu lekowego, zmiana leczenia może nastąpić nie wcześniej niż po 7 iniekcjach tego samego leku. W modelu założono, że pacjenci w I roku leczenia w ramach programu lekowego nie mogą zmienić leczenia. Możliwość zmiany leczenia istnieje dopiero w przypadku, gdy pacjent będzie co najmniej rok leczony jednym lekiem.
- W analizie podstawowej dawkowanie AFL i RAN określono na podstawie danych z Encyklopedii Profilaktyki Wojskowego Instytutu Medycznego [8]. Dawkowanie BRO oszacowano na podstawie danych dla AFL oraz zależności w dawkowaniu na podstawie badania klinicznego. Dawkowanie testowano w ramach analizy wrażliwości.

- W modelu założono możliwość przerywania leczenia. Roczne prawdopodobieństwa przerywania leczenia dla AFL i RAN oszacowano na podstawie danych ze statystyk JGP. Przyjęto założenie, że prawdopodobieństwo przerywania leczenia wśród pacjentów leczonych BRO będzie takie, samo jak w przypadku pacjentów leczonych AFL i RAN.
- Koszty BRO uzyskano do Zamawiającego. [REDACTED]
- Koszty jednostkowe podania leku, kwalifikacji i monitorowanie w PL oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych zaczerpnięto z analizy ekonomicznej.

W poniższej tabeli (Tabela 4) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie.

Tabela 4.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr	Źródło	Referencje
Dane populacyjne	Liczba pacjentów aktualnie leczonych w ramach programu B.70 i kontynuujących leczenie w horyzoncie czasowym analizy	Dane z Uchwał Rady NFZ prezentowane na portalu IkarPRO, Statystyki JGP	[3, 7]
	Liczba nowych pacjentów rozpoczynających leczenie w ramach programu B.70 w horyzoncie czasowym analizy	Dane z Uchwał Rady NFZ prezentowane na portalu IkarPRO, Statystyki JGP	[3, 7]
	Odsetek pacjentów z chorobą obustronną	Zlecenie 184/2014	[6]
Rozpowszechnienie	Scenariusz istniejący	Dane z Uchwał Rady NFZ prezentowane na portalu IkarPRO, Statystyki JGP	[3, 7]
	Scenariusz nowy	Dane z Uchwał Rady NFZ prezentowane na portalu IkarPRO, Statystyki JGP	[3, 7]
Zużycie zasobów	Średnia liczba iniekcji	Encyklopedia Profilaktyki,	[8]
Przerwanie leczenia	Prawdopodobieństwo przerywania leczenia	Statystyki JGP (AFL, RAN) Założenie własne (BRO)	[7]
Koszty	Leki	Dane otrzymane od Zamawiającego, Obwieszczenie MZ, Przetarg na zakup preparatu Eylea® oraz Lucentis®	[9, 10]
	Podanie leku / iniekcja doszkliskowa	Analiza ekonomiczna	[11]
	Kwalifikacja do programu lekowego	Analiza ekonomiczna	[11]
	Monitorowanie leczenia	Analiza ekonomiczna	[11]
	Leczenie zdarzeń niepożądanych dla BRO i AFL	Analiza ekonomiczna	[11]
	Leczenie zdarzeń niepożądanych dla RAN	Badania VIEW 1 i VIEW 2	[12]

2. Metodyka i dane źródłowe

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla preparatu Beovu® jako pacjentów z neowaskularną (wysiękową) postacią zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (wAMD).
2. Na podstawie dostępnych danych oszacowano liczebność populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy tj. od 1 września 2021 do 31 grudnia 2023.
3. Na podstawie dostępnych danych oszacowano rozpowszechnienie brolocizumabu oraz pozostałych interwencji uwzględnionych w analizie.
4. Określono schematy dawkowania, koszty jednostkowe związane z terapią BRO, AFL oraz RAN, koszty iniekcji doszkliskowych, koszty kwalifikacji do leczenia i monitorowania leczenia pacjentów z wAMD oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.
5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w kolejnych latach analizy:
 - a. dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, tj. w przypadku braku finansowania ze środków publicznych preparatu Beovu®.
 - b. dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Beovu®.
6. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem istniejącym a scenariuszem nowym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
7. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki niniejszej analizy oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (od A do E). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel® 2016, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

2.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [13], 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 wyniki z obu perspektyw są tożsame.

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w horyzoncie czasowym obejmującym okres od 1 września 2021 do 31 grudnia 2023.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [14] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres co najmniej 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [5], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata. W związku z powyższym, 2-letni horyzont czasowy analizy można uznać za uzasadniony.

2.5. Populacja docelowa

Populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjenci z neowaskularną (wysiękową) postacią zwyrodnienia plamki żółtej związanego 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).

Zgodnie z analizą weryfikacyjną do wniosku o objęcie refundacją leku Lucentis (ranibizumab) w ramach programu „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem” (zlecenie 184/2014) [4], wynika, że w Polsce jest około 1,2 do 1,5 mln osób chorych na AMD, z czego ok. 10–15% ma postać wysiękową. Oznacza to, że chorych z wAMD jest w Polsce od 120 do 225 tys. (oszacowania w AWA oparto o publikację Stankiewicz 2011 [15]). Jednak, jak wskazują dostępne w 2019 roku dane, w ramach programu lekowego B.70 leczonych było około 25 tys. pacjentów. Może to wynikać z faktu, że część pacjentów nie jest zdiagnozowana, nie wie o swojej chorobie, bądź nie spełnia kryteriów kwalifikacji do obowiązującego programu lekowego.

Aktualnie dostępne są dwa źródła danych dotyczące liczby pacjentów leczonych w programach lekowych:

- uchwały Rady NFZ (na podstawie których przygotowywane są raporty o realizacji programu lekowego prezentowane na portalu IkarPro [3]),
- statystyki JGP [7].

W danych z uchwał Rady NFZ zaprezentowano liczbę pacjentów, u których rozliczono świadczenie: *Diagnostyka w programie leczenia neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD)*, liczbę pacjentów, którzy w danym roku otrzymali co najmniej jedną dawkę AFL oraz liczbę pacjentów, którzy w danym roku otrzymali co najmniej jedną dawkę RAN. Dane dostępne są za lata 2015 - 2019. W statystykach JGP prezentowane są te same informacje pochodzące z lat 2017-2018. Wartości nieznacznie różnią się między źródłami danych.

Poniżej zastawiono dane z uchwał Rady NFZ, prezentowane na portalu IkarPro [3] (Tabela 5) oraz dane prezentowane w statystykach JGP [7] (Tabela 5).

Tabela 5.
Uchwały Rady NFZ – realizacja programu lekowego B.70 (liczba pacjentów) [3]

Świadczenie	2015**	I poł. 2016	2016	I poł. 2017	2017	I poł. 2018	2018	I poł. 2019	2019
Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności*	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	4 033	3 960	8 163
Diagnostyka w programie leczenia neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD)	bd.	7 670	11 342	11 941	15 764	16 071	20 524	20 032	24 885
Afliberceptum - P - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	2 441	7 785	10 440	10 432	13 218	12 502	15 941	15 169	18 934
Ranibizumabum - P - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg		664	1 545	2 561	3 998	4 126	5 823	5 734	7 563

* świadczenie wprowadzono w 2018 roku

**program obowiązuje od maja 2015 roku, wcześniej pacjenci otrzymywali iniekcje doszkliskowe w ramach grup JGP B01 oraz B02

Tabela 6.
Statystyki JGP – realizacja programu lekowego B.70 (liczba pacjentów) [7]

Lata	AFL	RAN	RAZEM
2017	13 261	4 026	16 117
2018	15 946	5 823	20 269
2017-2018	19 096	6 952	23 391

Suma pacjentów z lat 2017 i 2018 nie jest równa sumie pacjentów w latach 2017-2018, ze względu na fakt, że część pacjentów leczona była w 2017 roku, ale nie kontynuowała leczenia w 2018 roku oraz w 2018 roku doszli nowi pacjenci, nieleczeni w 2017

Suma pacjentów na AFL i RAN nie jest równa łącznej liczbie pacjentów, ze względu na fakt, że część pacjentów otrzymywała oba leki w jednym roku, a łączna liczba pacjentów to unikatowi pacjenci

Należy podkreślić, że dane z uchwał Rady NFZ publikowane są na początku roku, po roku którego dotyczą (dane za rok 2019 publikowane w marcu 2020 roku). Opublikowane pliki nie były już później aktualizowane, a więc nie zawierają ewentualnych korekt. Z kolei w statystykach JGP dane zostały opublikowane znacznie później niż uchwały Rady NFZ, zatem można przypuszczać, że uwzględniają już wszystkie korekty danych.

Dodatkowo 15 stycznia 2020 w ramach prac nad analizą skierowane zostało pismo do NFZ w sprawie udostępnienia danych dotyczących leczenia wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (wAMD) (ICD-10: H35.3). W odpowiedzi otrzymanej 21 kwietnia 2020 roku zawarto informację, że wnioskowane dane nie są danymi publicznymi, z wyłączeniem danych publikowanych na stronach internetowych NFZ [16]. W piśmie zawarto odwołanie do danych prezentowanych w statystykach JGP, zatem można założyć, że dane te są bardziej wiarygodne niż dane prezentowane w uchwałach Rady NFZ.

2.5.1. Liczba pacjentów aktualnie leczonych w PL B.70 (stan na 31 sierpnia 2021) oraz kontynuujących leczenie w horyzoncie czasowym analizy

Liczba pacjentów leczonych w danym roku w programie lekowym to suma pacjentów leczonych w roku poprzednim, którzy kontynuują leczenie oraz pacjentów nowych, rozpoczynający leczenie w

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

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

[Redacted 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 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 text block]

[Redacted text block]

Tabela 12.
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych latach w ramach programu B.70 – wartości uwzględnione w analizie

2.5.3. Podsumowanie

W poniższej tabeli zastawiono dane populacyjne wykorzystane w analizie.

Tabela 13.
Liczebność populacji docelowej – wartości uwzględnione w analizie

* stan na 31 sierpnia 2021 roku

2.6. Rozpowszechnienie

2.6.1. Scenariusz istniejący

2.6.1.1. Podział na poszczególne terapie

Aktualnie w Polsce pacjenci z wAMD mają dostęp do programu lekowego, w ramach którego refundowane są dwa preparaty: Eylea® (aflibercept) oraz Lucentis® (ranibizumab).

Poniżej zastawiono dane dotyczące rozpowszechnienia aktualnie stosowanych interwencji zgodnie z danymi z Uchwał Rady NFZ (Tabela 14) oraz ze statystyk JGP (Tabela 15).

Tabela 14.
Rozpowszechnienie interwencji na podstawie danych z Uchwał Rady NFZ

Interwencja	2015		2016		2017		2018		2019	
	Liczba	Odsetek	Liczba	Odsetek	Liczba	Odsetek	Liczba	Odsetek	Liczba	Odsetek
AFL	bd	bd	10 440	87,11%	13 218	76,78%	15 941	73,24%	18 934	71,46%
RAN	bd	bd	1 545	12,89%	3 998	23,22%	5 823	26,76%	7 563	28,54%

Interwencja	2015		2016		2017		2018		2019	
	Liczba	Odsetek	Liczba	Odsetek	Liczba	Odsetek	Liczba	Odsetek	Liczba	Odsetek
Łącznie	2 441	100%	11 985	100%	17 216	100%	21 764	100%	26 497	100%

Tabela 15.
Rozpowszechnienie interwencji na podstawie danych ze statystyk JGP

Interwencja	2017		2018	
	Liczba	Odsetek	Liczba	Odsetek
AFL	13 261	76,71%	15 946	73,25%
RAN	4 026	23,29%	5 823	26,75%
Łącznie	17 287	100%	21 769	100%

Rozpowszechnienie interwencji w scenariuszu istniejącym oszacowano na podstawie danych z uchwał Rady NFZ, prezentowanych na portalu IkarPro [3], dotyczących realizacji PL B.70. Zarówno dane ze statystyk JGP, jak i uchwał Rady NFZ, wskazują na podobny udział terapii, jednak w uchwałach zaprezentowano nowsze dane (za rok 2019).

Zgodnie z analizowanymi danymi, zdecydowana większość pacjentów leczonych w ramach programu lekowego stosuje aflibercept, jednak udział tego leku z każdym rokiem zmniejsza się o kilka punktów procentowych. Na podstawie dostępnych danych trudno określić, czy podobny trend będzie utrzymywał się w kolejnych latach. W ramach niniejszej analizy założono, że rozpowszechnienie interwencji w scenariuszu istniejącym w kolejnych latach będzie takie samo, jak w 2019 roku. Wykorzystane wartości zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 16).

Tabela 16.
Rozpowszechnienie interwencji – scenariusz istniejący

Interwencja	Udział
Aflibercept	71,46%
Ranibizumab	28,54%
Łącznie	100%

Zestawione powyżej rozpowszechnienie zostało uwzględniono zarówno w przypadku już leczonych pacjentów, jak i w przypadku pacjentów nowych, rozpoczynających leczenie w ramach programu.

2.6.1.2. Zmiana leczenia

W scenariuszu istniejącym założono możliwość zmiany aktualnego leczenia na inne dostępne w ramach programu lekowego, czyli w przypadku scenariusza istniejącego pacjenci mogą zmienić leczenie z AFL na RAN oraz z RAN na AFL. Dotyczy to zarówno pacjentów aktualnie leczonych, jak i

tych, którzy rozpoczną leczenie w horyzoncie czasowym analizy. Zgodnie z zapisami aktualnego programu lekowego możliwość zmiany leczenia dotyczy wyłącznie pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 7 dawek jednego leku. W modelu założono, że otrzymanie 7 dawek jest równoznaczne z jednym pełnym rokiem leczenia jedną substancją.

Prawdopodobieństwo zmiany leczenia oszacowano na podstawie danych ze statystyk JGP. Na podstawie dostępnych danych obliczono, że spośród 16 117 pacjentów leczonych w PL B.70 w 2017 roku, 3 122 przerwało leczenie (nie byli już leczeni w 2018 roku) (patrz. [REDACTED]). Zatem roczne prawdopodobieństwo przerywania leczenia wynosi 19,37% (3 122/16 177), niezależnie od stosowanego leczenia. Analogiczne obliczenia przeprowadzono z podziałem na terapię.

W latach 2017-2018 leczonych AFL było 19 069 pacjentów, w roku 2018 tych pacjentów było 13 261, zatem 3 123 przerwało leczenie AFL (23,55%). Należy jednak zaznaczyć że przerywanie leczenie AFL nie oznacza przerywania leczenia w programie lekowym, pacjenci mogą zmienić leczenie z AFL na RAN. Zakładając że oszacowane na poziomie 19,37% przerywanie dotyczy pacjentów leczonych AFL i RAN oraz przy założeniu, że leczenie AFL przerywa 23,55% pacjentów, oszacowano odsetek pacjentów zmieniających leczenie z AFL - odsetek ten wynosi 4,18% (23,55%-19,37%). Analogicznie oszacowano odsetek pacjentów zmieniających leczenie z RAN na AFL, odsetek ten wynosi 8,67%.

Przeprowadzone oszacowania zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 17).

Tabela 17.
Prawdopodobieństwo przerywania i zmiany leczenia

Parametr	Wszyscy pacjenci w B.70	AFL	RAN
Liczba pacjentów leczonych w latach 2017-2018 (A)	23 391	19 069	6 952
Liczba pacjentów leczonych w 2017 (B)	16 117	13 261	4 026
Liczba pacjentów leczona w 2018 (C)	20 269	15 946	5 823
Liczba pacjentów przerywających leczenie w 2017 (D= A – C)	3 122	-	-
Odsetek pacjentów przerywających leczenie (E=D/B)	19,37 %	-	-
Liczba pacjentów przerywających leczenie lub zmieniających leczenie (F= A – C)	-	3 123	1 129
Odsetek pacjentów przerywających leczenie lub zmieniających leczenie (G=F/B)	-	23,55%	28,04%
Odsetek pacjentów zmieniających leczenie (D-G)	-	4,18%	8,67%

W modelu analizy wpływu na budżet cykl wynosi 1 miesiąc, zatem konieczne było przeliczenie rocznego prawdopodobieństwa zmiany leczenie na prawdopodobieństwo miesięczne (Tabela 18).

Tabela 18.
Prawdopodobieństwo zmiany leczenia – scenariusz istniejący

Parametr	Roczne prawdopodobieństwo	Miesięczne prawdopodobieństwo
Zmiana leczenia z AFL na RAN	4,18%	0,36%

Parametr	Roczne prawdopodobieństwo	Miesięczne prawdopodobieństwo
Zmiana leczenia z RAN na AFL	8,67%	0,75%

W celu uproszczenia obliczeń przyjęto założenie, że zmiana leczenia może nastąpić tylko raz, tj. pacjent, który zmienił leczenie z AFL na RAN nie może wrócić na leczenie AFL i analogicznie w przypadku pacjenta leczonego RAN.

2.6.2. Scenariusz nowy

2.6.2.1. Pacjenci aktualnie leczeni w ramach programu lekowego

Pacjenci aktualnie leczeni w ramach programu lekowego w momencie rozpoczęcia refundacji BRO, w pierwszym cyklu analizy pozostają na aktualnie stosowanym leczeniu (zgodnie z rozpowszechnieniem w scenariuszu istniejącym), natomiast w kolejnych cyklach może nastąpić zmiana leczenia, analogicznie jak w przypadku scenariusza istniejącego (tylko w przypadku pacjentów co najmniej rok leczonych danym lekiem). Oprócz zmiany leczenia z AFL na RAN oraz z RAN na AFL, w scenariuszu nowym istnieje możliwość zmiany leczenia na BRO, zarówno z AFL, jak i z RAN.

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

[REDACTED]

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

Zgodnie z zapisami istniejącego programu lekowego, zmiana leczenia może nastąpić nie wcześniej niż po 7 iniekcjach tego samego leku. W modelu założono, że pacjenci na I roku leczenia RAN lub AFL w ramach programu lekowego nie mogą zmienić leczenia na BRO. Możliwość zmiany leczenia istnieje dopiero w przypadku, gdy pacjent będzie co najmniej rok leczony danym lekiem.

2.6.2.2. Pacjenci nowi

W scenariuszu nowym założono, że pacjenci nowi rozpoczynający leczenie w programie lekowym otrzymają jeden z trzech leków: BRO, AFL lub RAN. Rozpowszechnienie interwencji oszacowano na podstawie aktualnego rozpowszechnienia AFL i RAN oraz przy założeniu, że w przypadku refundacji

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

2.7. Odsetek pacjentów z chorobą obustronną

Część pacjentów z wAMD ma chorobą obustronną, a więc zwyrodnienie plamki występuje w obu oczach chorego.

W oryginalnym modelu analizy BIA odsetek pacjentów, którzy wymagają leczenia obojga oczu wynosi [REDACTED]. Wartość ta pochodzi z raportu NICE: *Aflibercept solution for injection for treating wet age related macular degeneration* [17].

Odnaleziono raport pt.: *Spółeczny audyt leczenia AMD w Polsce* [18], w którym analizowano dostępność i jakość leczenia (w opinii pacjentów) wysiękowego AMD. Badanie obejmowało 378 osób, u których rozpoznano AMD. Spośród badanych pacjentów, ponad trzy czwarte miało chorych oboje oczu (76,6%)

Dodatkowo na podstawie danych zaprezentowanych w zleceniu 184/2014 (wniosek o objęcie refundacją leku Lucentis w leczeniu AMD) [6] wynika, że 30% pacjentów ma chorobę obustronną.

W raporcie technicznym do modelu CUA *Cost-effectiveness analysis (Markov model) of brolocizumab for the treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (nAMD)* [19] przedstawiono wartości z 5 badań, w których raportowano odsetek pacjentów, u których rozwija się wAMD w drugim oku. Wartości z badań zestawiono w tabeli (Tabela 21).

Tabela 21.
Odsetek pacjentów z chorobą obustronną – wartości z badań

Badanie	Odsetek pacjentów
Zarranz-Ventura 2014 [20]	42,0%
Wong 2008 [21]	26,8%
Finger 2014 [22]	45,0%
Solomon 2009 [23]	40,0%
Bressler 1990 [24]	28,0%

Wartości prezentowane w odnalezionych źródłach danych są rozbieżne, od [] do 76,6%. Najbardziej zasadne wydaje się wykorzystanie wartości środkowej, tj. 30%, która została wykorzystana w polskich analizach i została zaakceptowana przez analityków AOTMiT. W ramach analiz wrażliwości przetestowano wartość maksymalną (76,6%) oraz minimalną ([]). Zastawienie uwzględnionych wartości przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 22). Omawiany parametr analizowano również w ramach analizy ekonomicznej, jednak wartość uwzględniona w analizie minimalizacji kosztów dotyczyła rocznego prawdopodobieństwa rozwinięcia się wAMD w drugim (zdrowym) oku, zaś w modelu BIA niezbędne jest oszacowanie ogólnego odsetka pacjentów z chorobą obustronną.

Tabela 22.
Odsetek pacjentów z chorobą obustronną – wartości w analizie

Wariant	Wartość
Wariant podstawowy	30%
Analiza wrażliwości I (wariant B1)	[]
Analiza wrażliwości II (wariant B2)	76,6%

2.8. Dawkowanie

W poniższej tabeli zestawiono dostępne informacje dotyczące schematów dawkowania BRO, AFL oraz RAN.

Dawkowanie leków zaczerpnięto z odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych [25–27] oraz z aktualnie obowiązującego programu lekowego „B.70. Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem” [28] w przypadku AFL i RAN oraz z projektu programu lekowego w przypadku Beovu [29]. W poniższej tabeli zestawiono zebrane informacje.

Tabela 23.
Dawkowanie leków uwzględnionych w analizie

Substancja	Dawka na podanie	ChPL	Program lekowy
Brolucizumab	6 mg	Podanie w odstępach miesięcznych (mniej więcej co 25-31 dni) przez pierwsze trzy dawki, a następnie raz na 8-12 tygodni. 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.	Leczenie brolucizumabem rozpoczyna się od jednego wstrzyknięcia co 4 tygodnie (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 12 tygodni (tj. w odstępach co najmniej 84 dni, ale nie później niż 7 dni po upływie tego terminu). Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami leku może zostać skrócony do 8 tygodni (tj. co najmniej 56 dni, ale nie później niż 7 dni po upływie tego terminu). Lekarz prowadzący może ponownie wydłużyć odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami, uzależniając swoją decyzję od aktywności choroby, ocenianej na podstawie ostrości wzroku i/lub parametrów anatomicznych. Po pierwszych 12 miesiącach leczenia brolucizumabem odstęp pomiędzy dawkami można wydłużyć lub skrócić – kolejne dawki podaje się w przypadku pogorszenia się parametrów wzrokowych lub anatomicznych.
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.

Substancja	Dawka na podanie	ChPL	Program lekowy
Ranibizumab	0,5 mg	Jednej iniekcji na miesiąc, do czasu uzyskania maksymalnej ostrości wzroku i (lub) braku cech aktywności choroby, tj. braku zmian w ostrości wzroku oraz innych objawów przedmiotowych choroby podczas kontynuowania leczenia. U pacjentów z wysiękową postacią AMD, DME, PDR i RVO, początkowo mogą być potrzebne trzy lub więcej kolejne, comiesięczne iniekcje. Następnie odstępy w leczeniu i badaniach kontrolnych powinny być ustalane przez lekarza i powinny być uzależnione od aktywności choroby, ocenianej na podstawie ostrości wzroku i (lub) parametrów anatomicznych.	Leczenie rozpoczyna się od jednej iniekcji na miesiąc (tj. w odstępach co najmniej 28 dni, ale nie później niż 7 dni po upływie tego terminu) do czasu uzyskania maksymalnej ostrości wzroku lub braku cech aktywności choroby tj. braku zmian w ostrości wzroku oraz innych objawów przedmiotowych choroby podczas kontynuowania leczenia. Następnie odstępy pomiędzy podaniem kolejnych dawek oraz częstotliwość wykonywania badań kontrolnych są ustalane przez lekarza prowadzącego i powinny być uzależnione od aktywności choroby, ocenianej na podstawie ostrości wzroku lub parametrów anatomicznych. Odstęp pomiędzy wstrzyknięciem dwóch dawek do tego samego oka powinien wynosić co najmniej 4 tygodnie.

Dawkowanie analizowanych leków zależy przede wszystkim od uzyskiwanych efektów zdrowotnych, zatem trudno określić rzeczywistą liczbę dawek, jaką otrzymują pacjenci leczeni w programie lekowym. Jedyne odnalezione dane dotyczące liczby iniekcji pochodzą z Encyklopedii Profilaktyki Wojskowego Instytutu Medycznego [8]. Prezentowane dane nie przedstawiają podziału na stosowany lek (tj. AFL i RAN), jednak ze względu na brak innych rzeczywistych wartości, zostały wykorzystane w niniejszej analizie w ramach wariantu podstawowego (przy założeniu dawkowania obu leków na takim samym poziomie). Dane uzyskane z Encyklopedii Profilaktyki WIM przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 24).

Tabela 24.
Dawkowanie leków w programie B.70 na podstawie danych z Encyklopedii Profilaktyki [8] – dane za dzień 17.03.2020

Województwo	Liczba pacjentów w toku + liczba pacjentów zakończonych	Śr. liczba iniekcji w I roku	Śr. liczba iniekcji w II
dolnośląskie	2 527	5,66	2,16
kujawsko-pomorskie	1 623	5,46	2,88
lubelskie	1 226	5,20	1,86
lubuskie	334	3,93	2,07
łódzkie	1 849	5,37	2,18
małopolskie	2 250	5,74	1,27
mazowieckie	3 430	5,60	2,12
opolskie	406	5,42	1,94
podkarpackie	1 092	5,73	2,42
podlaskie	804	5,66	1,57
pomorskie	1 209	5,13	1,48
śląskie	4 138	6,06	2,06

Województwo	Liczba pacjentów w toku + liczba pacjentów zakończonych	Śr. liczba iniekcji w I roku	Śr. liczba iniekcji w II
świętokrzyskie	704	4,82	1,45
warmińsko-mazurskie	858	5,86	1,99
wielkopolskie	953	6,13	1,87
zachodniopomorskie	1 011	5,76	2,29
Średnia ważona liczba iniekcji		5,62	2,01

Zgodnie z prezentowanymi danymi, w pierwszym roku leczenia pacjent otrzymuje średnio 5,62 iniekcji doszkliskowych, natomiast w II roku 2,01 iniekcji. Założono, że w kolejnych latach liczba iniekcji będzie taka sama jak w II roku leczenia.

Odnalezione dane dotyczą leków aktualnie stosowanych w ramach programu, zatem brak jest danych dotyczących rzeczywistego dawkowania BRO. Założono, że rzeczywista liczba iniekcji BRO będzie na takim poziomie, aby zachowana została zależność między dawkowaniem AFL i BRO wynikająca z badania klinicznego. Poniżej zestawiono liczbę podań w roku na jednego pacjenta zgodnie z badaniami HAWK i HARRIER [30].

Tabela 25.
Liczba iniekcji w roku zgodnie z badaniami klinicznymi

Substancja	I rok	II rok i kolejne lata
BRO	■	■
AFL	■	■
Różnica	■	■

W badaniu klinicznym pacjenci leczeni BRO otrzymywali ■ iniekcji w I roku niż pacjenci leczenia AFL. W kolejnych latach tych dawek było ■

Zależności te zostały wykorzystane do oszacowania rzeczywistego dawkowania BRO tj. liczba iniekcji AFL zgodnie z danymi z Encyklopedii Profilaktyki została pomniejszona o obliczone powyżej odsetki na podstawie badania klinicznego i przyjęto, że otrzymane wartości będą realną liczbą iniekcji BRO w przypadku refundowania w programie lekowym – ■

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przetestowano roczną liczbę dawek BRO i AFL zgodnie z badaniem klinicznym (Tabela 23). W przypadku RAN wykorzystano dane z ChPL Eylea [26], w której zaprezentowano dane z badań VIEW1 i VIEW2 [12]. Zgodnie z przedstawionymi danymi, pacjenci leczeni RAN otrzymali w I roku 12,3 dawki, natomiast między 52 a 96 tyg. leczenia 4,7 dawki. W celu oszacowania liczby dawek dla II roku i kolejnych lat analizy, średnią liczbę iniekcji dla okresu od 52 do 96 tygodnia (44 tygodni) przeskalowano na okres 52 tygodni.

Wartości zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 26).

Tabela 26.
Dawkowanie – wartości uwzględnione w analizie

Interwencja	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości (wariant D1)	
	I rok	II rok i kolejne lata	I rok	II rok i kolejne lata
BRO	■	■	■	■
AFL	5,62	2,01	■	■
RAN	5,62	2,01	12,30	5,55

2.9. Zdarzenia niepożądane

Częstości występowania zdarzeń niepożądanych w ramieniu BRO i AFL zaczerpnięto z przeprowadzonej analizy klinicznej [31] i zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 27).

Tabela 27.
Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych w ramieniu BRO i AFL

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

Częstości występowania zdarzeń niepożądanych w ramieniu RAN zaczerpnięto z badań VIEW 1 i VIEW 2 [12], w przypadku braku raportowania danego zdarzenia w badaniach przyjęto częstość tego zdarzenia na poziomie 0,00%. Wykorzystano odsetki dla 96-tygodniowego okresu obserwacji i przeliczono je na roczne prawdopodobieństwa (Tabela 28).

Tabela 28.
Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia niepożądanego w ramieniu RAN

Zdarzenie niepożądane	Prawdopodobieństwo 96 tyg. okresie obserwacji	Roczne prawdopodobieństwo
Zaćma	■	■
Zapalenie wnętrza gałki ocznej (<i>endophthalmitis</i>)	■	■
Zapalenie błony naczyniowej oka	■	■

Zdarzenie niepożądane	Prawdopodobieństwo 96 tyg. okresie obserwacji	Roczne prawdopodobieństwo
Zapalenie ciała szklстого	■■■■	■■■■
Przedarcie nabłonka barwnikowego	■■■■	■■■■
Odwarstwienie siatkówki	■■■■	■■■■
Przedarcie siatkówki	■■■■	■■■■
Zaćma pourazowa	■■■■	■■■■
Niedrożność tętnicy siatkówki	■■■■	■■■■

2.10. Koszty

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

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

2.10.1. Koszty leków

2.10.1.1. Koszt brolucizumabu (Beovu®)

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

Tabela 29.
Cena brolucizumabu

Nazwa leku	Opakowanie	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa
Beovu	1 fio ka 6 mg/0,05 ml	■■■■	■■■■	■■■■
■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■

Tabela 30.

Nazwa leku	Opakowanie	
Beovu	1 fiolka 0,165 ml (19,8 mg)	

W tabeli poniżej zaprezentowano koszty 1 opakowania preparatu Beovu®, wykorzystane w obliczeniach (Tabela 31).

Tabela 31.
Koszt 1 opakowania preparatu Beovu® - wartości wykorzystane w analizie

Opcja analizy	Koszt opakowania

2.10.1.2. Koszt afliberceptu (Eylea®) i ranibizumabu (Lucentis®)

Poniżej przedstawiono cenę afliberceptu na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [9].

Tabela 32.
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
Ranibizumab	5909990000005	Lucentis, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 0,23 ml	3133,41 zł	3290,08 zł	3290,08 zł

Aby określić realne ceny afliberceptu oraz ranibizumabu, 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 [10]) oszacowano realne ceny preparatu Eylea® oraz preparatu Lucentis®. [REDACTED]

Tabela 33.
Dane z przetargu na zakup preparatu Eylea® oraz Lucentis®

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	1 672,00 zł
Ranibizumab 2,3 mg/0,23 ml inj. x 1 fiołka	169,985,52 zł	100,00	1 699,86 zł

2.10.1.3. Możliwość dzielenia dawki

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Eylea® [26] 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. Zgodnie z ChPL Lucentis® [25] jedna ampułkostrzykawka zawiera 230 µl, co odpowiada 2,3 mg ranibizumabu. Taka ilość zapewnia podanie pojedynczej dawki 0,05 ml zawierającej 0,5 mg ranibizumabu. 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 [32]. 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®, Eylea® oraz Lucentis® 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 (wariant E1).

2.10.2. Pozostałe koszty

Pozostałe koszty zaczerpnięto z analizy ekonomicznej [11]. Wykorzystane wartości zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 34).

Tabela 34.
Pozostałe kategorie kosztowe uwzględnione w analizie

Kategoria kosztowa	Wartość			Założenie
	BRO	AFL	RAN	
Podanie leku/iniekcja doszkliskowa	378,56 zł	378,56 zł	378,56 zł	Koszt na podanie do jednego oka
Kwalifikacji do programu lekowego	338,00 zł	338,00 zł	338,00 zł	Koszt jednorazowy, naliczany na każde oko z wAMD, które jest leczone w programie
Monitorowanie leczenia	2 128,59 zł	2 128,59 zł	2 128,59 zł	Koszt roczny, naliczany każdemu pacjentowi
Leczenie zdarzeń niepożądanych	26,25 zł	9,98 zł	16,11 zł*	Koszt roczny

*koszt policzony na podstawie częstości przedstawionych w rozdziale 2.9 oraz kosztów oszacowanych w analizie ekonomicznej [11]

2.11. Obliczenia

Długość cyklu w modelu BIA wynosi jeden miesiąc. Koszty leków oraz pozostałe dane kosztowe (oprócz kosztu kwalifikacji) zostały przeliczone na koszty roczne, a następnie na średnie koszty miesięczne na jednego pacjenta. Przeprowadzone oszacowania dla wariantu podstawowego, [REDAKTOWANE], przedstawiono poniżej.

Koszt kwalifikacji naliczamy jest wyłącznie nowym pacjentom rozpoczynającym leczenie w programie lekowym. Pacjenci zmieniający leczenie w programie nie przechodzą kolejny raz badań kwalifikacyjnych. W koszcie kwalifikacji uwzględniono odsetek pacjentów, którzy mają chorobę obustronną, zatem średni koszt kwalifikacji na jednego pacjenta wynosi w wariantie podstawowym analizy 439,40 zł (338,00 zł * (1 + 30%)).

Koszty leków

Roczny koszt leków oszacowano w zależności od interwencji oraz roku leczenia. W średnim koszcie uwzględniono również odsetek pacjentów, którzy mają chorobę obustronną (Tabela 35).

Tabela 35.
Koszty leków - miesięczne

Interwencja	Koszt dawki	Liczba iniekcji		Odsetek pacjentów z chorobą obustronną	Koszt roczny		Średni koszt miesięczny	
		I rok	II i kolejne lata		I rok	II i kolejne lata	I rok	II i kolejne lata
BRO	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]		[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
AFL	836,00 zł	5,62	2,01	30%	6 110,98 zł	2 185,53 zł	509,25 zł	182,13 zł
RAN	849,93 zł	5,62	2,01		6 212,78 zł	2 221,94 zł	517,73 zł	185,16 zł

koszty roczny = koszt dawki * liczba iniekcji * (1 + odsetek pacjentów z chorobą obustronną), średni koszt miesięczny = koszt roczny / 12

Koszty iniekcji

Analogicznie jak koszty leków, oszacowano średnie miesięczne koszty iniekcji w zależności od interwencji oraz roku leczenia. Założono, że koszt iniekcji naliczany jest osobno na każde oko z wAMD.

Tabela 36.
Koszty iniekcji - miesięczne

Interwencja	Koszt jednorazowy	Liczba iniekcji		Odsetek pacjentów z chorobą obustronną	Koszt roczny		Średni koszt miesięczny	
		I rok	II i kolejne lata		I rok	II i kolejne lata	I rok	II i kolejne lata
BRO	378,56 zł	■	■		■	■	■	■
AFL	378,56 zł	5,62	2,01	30%	2 767,19 zł	989,66 zł	230,60 zł	82,47 zł
RAN	378,56 zł	5,62	2,01		2 767,19 zł	989,66 zł	230,60 zł	82,47 zł

koszty roczny = koszt iniekcji * liczba iniekcji * (1 + odsetek pacjentów z chorobą obustronną), średni koszt miesięczny = koszt roczny / 12

Koszty monitorowania

Niezależnie od interwencji oraz roku leczenia, średni miesięczny koszt monitorowania leczenia wynosi 177,38 zł (2 128,59 zł / 12). Koszt monitorowanie nie zależy od liczby oczu chorych u jednego pacjenta.

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Średni miesięczny koszt leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano niezależnie od roku leczenia. Założono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych jest taka sama w I roku leczenia jak i w kolejnych latach.

Tabela 37.
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych- miesięczne

Interwencja	Koszt roczny	Koszt miesięczny
BRO	■	■
AFL	■	■
RAN	■	■

2.12. Analiza wrażliwości

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

- wariant A: liczebność populacji docelowej;

- wariant B: rozpowszechnienie interwencji w scenariuszu nowym
- wariant C: odsetek pacjentów z chorobą obustronną;
- wariant D: dawkowanie;
- wariant E: dzielenie fiołki.

We wszystkich wariantach jednokierunkowej analizie wrażliwości obliczono prognozowane wydatki płatnika w sytuacji, gdy jeden parametr podlegał zmianie, przyjmując wartość uwzględnioną w analizie wrażliwości, natomiast pozostałe zmienne przyjmowały wartości uwzględnione w analizie podstawowej. W ten sposób oszacowano, jaki wpływ na zmianę wydatków płatnika może mieć niepewność w oszacowaniu poszczególnych zmiennych.

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

3. Wyniki analizy

3.1. Populacja docelowa

Populacja docelowa niniejszej analizy składa się z dwóch grup pacjentów: pacjentów leczonych w ramach programu lekowego przed horyzontem czasowym analizy i kontynuujących leczenie w horyzoncie analizy (GRUPA 1) oraz pacjentów nowych, którzy dopiero rozpoczną leczenie w programie lekowym (GRUPA 2).

3.1.1. Scenariusz istniejący

[Redacted content]

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

3.1.2. Scenariusz nowy

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[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 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 text block]

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

4. Analiza wrażliwości

4.1. Warianty analizy wrażliwości

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

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

Tabela 45.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach			Uzasadnienie	
		Aktualnie leczeni w PL	Nowi 09.2021-12.2021	2022		2023
Liczebność populacji docelowej	Wariant A0	30 665	3 314	10 830	11 719	Rozdział 2.5
	Wariant A1	30 300	2 425	7 274	7 274	
	Wariant A2	31 030	4 203	14 386	16 164	
Rozpowszechnienie w scenariuszu nowym		BRO/AFL/RAN				
	Wariant B0					Rozdział 2.6.2.2
	Wariant B1					
	Wariant B2					
Odsetek pacjentów z chorobą obustronną	Wariant C0		30%			Rozdział 2.7
	Wariant C1					
	Wariant C2		76,6%			
Dawkowanie	Wariant D0	wartości określone na podstawie Encyklopedii Profilaktyki [8] i badania klinicznego [30]			Rozdział 2.7	
	Wariant D1	wartości określone na podstawie badań klinicznych [26, 30]				
Dzielenie dawki	Wariant E0		AFL: 836,00 zł RAN: 849,93 zł			Rozdział 2.10.1.3
	Wariant E1		AFL: 1 672,00 zł RAN: 1699,86 zł			Rozdział 2.10.1.3

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

[Redacted]

[Redacted]

■	[Redacted]						
	[Redacted]						
■	[Redacted]						
	[Redacted]						
■	[Redacted]						
	[Redacted]						
■	[Redacted]						
	[Redacted]						
■	[Redacted]						
	[Redacted]						
■	[Redacted]						
	[Redacted]						
■	[Redacted]						
	[Redacted]						
■	[Redacted]						
	[Redacted]						
■	[Redacted]						
	[Redacted]						

4.3. Podsumowanie

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

5. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

5.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Brolucizumab podawany jest pacjentom w formie roztworu do wstrzykiwań do ciała szklistego. Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia zdarzeń niepożądanych nie zmieniają się w przypadku finansowania brolucizumabu ze środków publicznych w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym terapię wAMD. W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie leczenie chorych z wAMD będą w stanie prowadzić również terapię lekiem Beovu®.

Podjęcie decyzji o finansowaniu brolucizumabu ze środków publicznych nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzono oddzielnej analizy w tym zakresie. Jednocześnie mniejsza liczba iniekcji może przyczynić się do poprawy „przepustowości” szpitali i zredukowania kolejek, które według ostatnich dostępnych danych wynoszą około 1 200 pacjentów w przypadku PL B.70 [3]. Warto również zwrócić uwagę na fakt, iż zmniejszenie liczby iniekcji, a więc zmniejszenie liczby wizyt w szpitalu, zmniejszy ryzyko wystąpienia zakażeń szpitalnych u pacjentów leczonych w ramach analizowanego PL. Zgodnie z wnioskami płynącymi z raportu Najwyższej Izby Kontroli, zakażenia szpitalne związane z udzielaniem świadczeń zdrowotnych stanowią poważny problem wszystkich szpitali i dotyczą od 5 do 10% osób leczonych w szpitalu [33].

5.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu BRO zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie BRO w populacji pacjentów z wAMD.

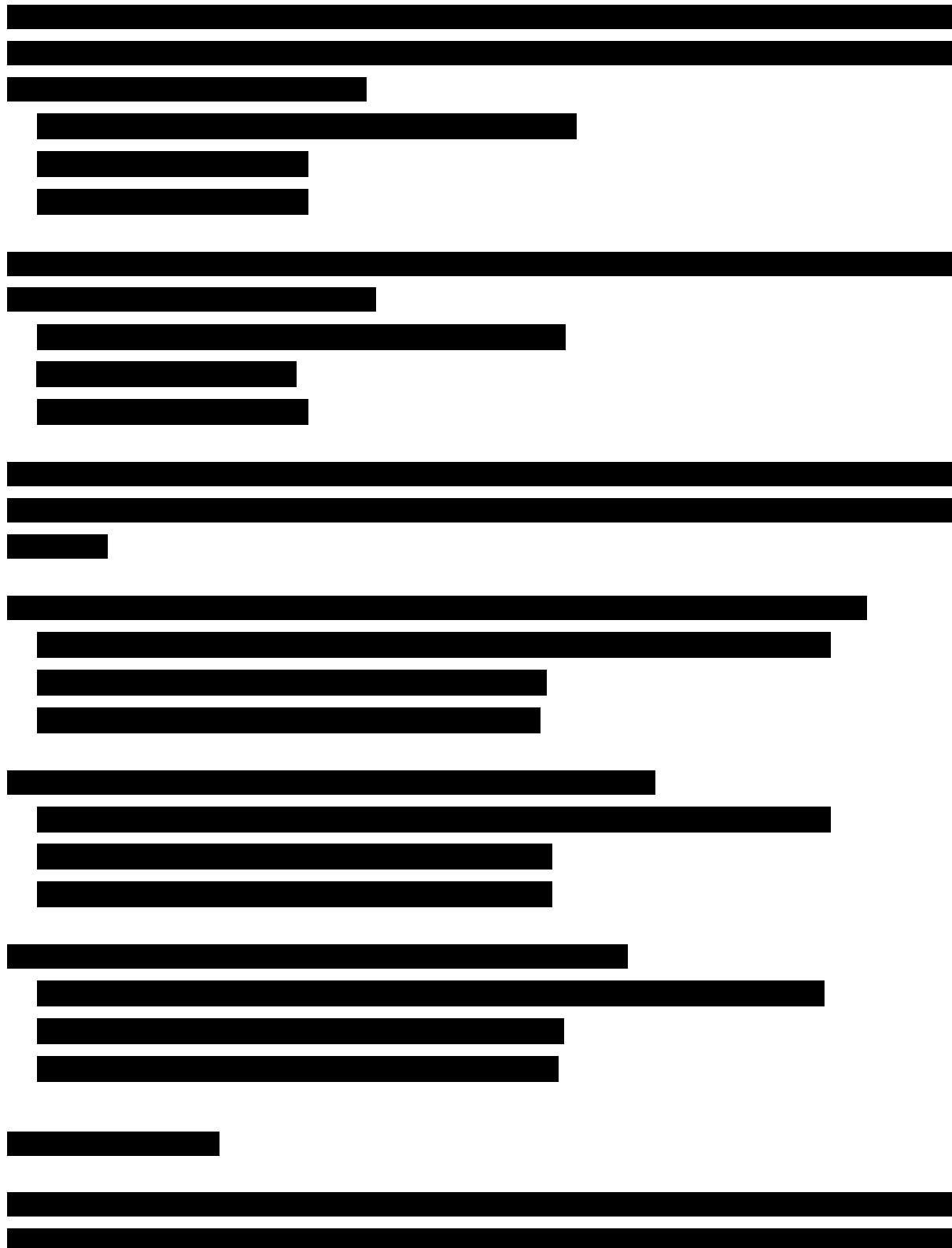
Tabela 47.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu Beovu® ze środków publicznych

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

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finasowanie technologii w ramach programu lekowego (zgodnie z ustawą o refundacji z dnia 12 maja 2011 roku) pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń zgodnie z kryteriami włączenia do terapii
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	W ocenianym wskazaniu dostępne są opcjonalne metody leczenia
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finasowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżona do alternatywnych technologii
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Zbliżone do obecnie stosowanych terapii
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewiele, zbliżone do alternatywnych technologii i prawdopodobnie dotyczy jedynie przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Zbliżona do alternatywnych technologii.

6. Podsumowanie

Populacja



[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

7. Wnioski

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych preparatu Beovu® w ramach proponowanego programu lekowego spowoduje spadek wydatków płatnika publicznego.

Finansowanie preparatu Beovu® w populacji docelowej pozwoli na zaspokojenie niezaspokojonych dotąd potrzeb pacjentów, dla których brak jest dostępnych kolejnych opcji terapeutycznych. Dodatkowo nowi pacjenci będą mieć dostęp do terapii wymagającej mniej podań, przez co iniekcje staną się dla nich mniej uciążliwe, co może wpłynąć na ich systematyczność w leczeniu, która będzie miała znaczący wpływ na uzyskiwane efekty zdrowotne (poprawa *compliance*). Zgodnie z dostępnymi danymi, pacjenci w 2. roku leczenia otrzymują średnio 2 dawki leku, jednak prawdopodobnie nie wynika to z zaleceń lekarza, ale z rezygnacji z leczenia spowodowanymi częstymi wizytami w odległych placówkach. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

8. Ograniczenia

- W analizie został uwzględniony odsetek pacjentów z chorobą obustronną. Ze względu na fakt, iż wartości prezentowane w odnalezionych źródłach są rozbieżne (od [REDACTED] do 76,6%), w obliczeniach przyjęto wartość środkową (30%), która została zaakceptowana przez analityków AOTMiT w polskich analizach. Ze względu na niepewność, parametr ten przetestowano w ramach analizy wrażliwości.
- Rozpowszechnienie substancji w scenariuszu nowym wśród pacjentów nowych oszacowano na podstawie aktualnego rozpowszechnienia AFL i RAN oraz przy założeniu, [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]. Założenie to jest niepewne i zostało przetestowane w ramach analizy wrażliwości.
- W modelu uwzględniono możliwość zmiany leczenia z jednego leku na inny, w celu uproszczenia obliczeń przyjęto założenie, że zmiana leczenia może nastąpić tylko raz.
- Średnią liczbę iniekcji dla AFL i RAN określono na podstawie informacji zawartych w Encyklopedii Profilaktyki Wojskowego Instytutu Medycznego. Zaprezentowane tam dane nie przedstawiają podziału na stosowany lek, jednak ze względu na brak innych rzeczywistych danych wartości te zostały wykorzystane w ramach wariantu podstawowego niniejszej analizy przy założeniu dawkowania obu leków na takim samym poziomie.
- Ze względu na brak rzeczywistych danych dotyczących dawkowania BRO, średnią liczbę iniekcji oszacowano kompilując dane zawarte w Encyklopedii Profilaktyki Wojskowego Instytutu Medycznego oraz dane dotyczące dawkowania w badaniu klinicznym. Założono, że rzeczywista liczba iniekcji BRO będzie na takim poziomie, aby zachowana została zależność między dawkowaniem AFL i BRO wynikająca z badania klinicznego, a liczba iniekcji zgodnie z danymi z Encyklopedii Profilaktyki została pomniejszona o zależność wynikającą z badania klinicznego.
- Jednostkowe koszty podania leków/iniekcji doszklistkowych, kwalifikacji do programu lekowego, monitorowania leczenia oraz leczenia zdarzeń niepożądanych dla BRO i AFL zaczerpnięto z analizy ekonomicznej w związku z czym ograniczenia analizy ekonomicznej są również ograniczeniami niniejszej analizy.
- Dane kliniczne dla RAN zaczerpnięto z badania klinicznego VIEW 1 i VIEW 2, które może nie odzwierciedlać rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce.

9. Dyskusja

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Beovu® (brolucizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z neowaskularną (wysiękową) postacią zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (wAMD).

W Polsce pacjenci z wAMD mogą korzystać z terapii refundowanych aktualnie przez Ministerstwo Zdrowia w ramach programu lekowego B.70: „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10: H35.3)”, tj. produktu leczniczego Eylea® oraz produktu leczniczego Lucentis®. Ponadto pacjenci mogą być leczeni bewacyzumabem (*off-label*) w ramach świadczenia szpitalnego B84 „Małe zabiegi witreoretinalne” (5.51.01.0002084).

Liczebność populacji docelowej niniejszej analizy określono na podstawie danych z uchwał Rady NFZ oraz danych ze statystyk JGP. Oba wykorzystane źródła danych są rzetelne (dane NFZ) i prezentują spójne wartości, zatem oszacowana liczebność populacji docelowej uznano za wiarygodne.

[REDACTED]

Dawkowanie analizowanych leków zależy przede wszystkim od uzyskiwanych efektów zdrowotnych, zatem trudno określić rzeczywistą liczbę dawek, jaką otrzymują pacjenci leczeni w programie lekowym. Jedyne odnalezione dane dotyczące liczby iniekcji AFL i RAN pochodzą z Encyklopedii Profilaktyki Wojskowego Instytutu Medycznego [8]. Zgodnie z prezentowanymi danymi, w pierwszym roku leczenia, pacjent otrzymuje średnio 5,62 iniekcji doszklistkowych, natomiast w drugim roku 2,01 iniekcji. Zgodnie z wynikami badania klinicznego, BRO uzyskuje podobne wyniki jak AFL przy mniejszej liczbie iniekcji. Założono, że rzeczywista liczba iniekcji BRO będzie na takim poziomie, aby zachowana została zależność między dawkowaniem AFL i BRO wynikająca z badania klinicznego. Zatem pacjenci leczeni BRO w programie lekowym będą otrzymywać odpowiednio mniejszą liczbę dawek.

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych preparatu Beovu® w ramach proponowanego programu lekowego spowoduje spadek wydatków płatnika publicznego przy jednoczesnym zwiększeniu opcji terapeutycznych dla pacjentów ze stwierdzoną wAMD.

10. Bibliografia

1. ██████████ i in. Analiza problemu decyzyjnego. Beovu (brolucizumab) w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem. HTA Consulting 2020.
2. Zarządzenie Nr 87/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23 sierpnia 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-872018dsoz,6811.html> (17.12.2019).
3. IkarPro. <https://ikarpro.pl/pl/#/> (2.12.2019).
4. Zlecenie 184/2014. Analiza Weryfikacyjna do wniosku o objęcie refundacją leku Lucentis (ranibizumab) w ramach programu „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem”. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=3178> (2.12.2019).
5. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20111220696> (17.12.2019).
6. Zlecenie 184/2014. Analiza wpływu na budżet. Lucentis w leczeniu chorób plamki. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2014/3179-zlecenie-184-2014> (5.12.2019).
7. Statystyki JGP - programy lekowe. <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms> (7.5.2020).
8. Encyklopedia profilaktyki. <https://encyklopedia.wim.mil.pl/programy/amd/dla-pacjenta/województwo/MZ> (20.1.2020).
9. 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).
10. 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).
11. ██████████ Analiza ekonomiczna. Beovu (brolucizumab) w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem. HTA Consulting 2020.
12. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik J-F, i in. Intravitreal Aflibercept Injection for Neovascular Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2014; 121(1):193–201.
13. 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).
14. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. AOTMiT <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/> (17.12.2019).
15. Stankiewicz A. [Age-related macular degeneration (AMD)--primary results „Bus-Tour’2011” action]. *Klinika Oczna*. 2011; 113(10–12):341–345.
16. Odpowiedź na pismo dotyczące udostępnienia danych dotyczących leczenia wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (wAMD) (ICD-10:H35.3), znak sprawy: DAil.0123.5.2020-2020.15465.MAS.
17. NICE. Aflibercept solution for injection for treating wet age related macular degeneration. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta294/documents/macular-degeneration-wet-agerelated-aflibercept-1st-line-final-appraisal-determination-document2> (5.12.2019).
18. Społeczny audyt leczenia AMD w Polsce. <http://retinaamd.org.pl/wp-content/uploads/2016/02/Audyt-raport.pdf> (5.12.2019).
19. Cost-effectiveness analysis (Markov model) of brolucizumab for the treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (nAMD). Technical Report.
20. Zarranz-Ventura J, Liew G, Johnston RL, i in. The Neovascular Age-Related Macular Degeneration Database. *Ophthalmology*. 2014; 121(10):1966–1975.
21. 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.

22. Finger RP, Wu Z, Luu CD, i in. Reticular Pseudodrusen. *Ophthalmology*. 2014; 121(6):1252–1256.
23. Submacular Surgery Trials Research Group, Solomon SD, Jefferys JL, i in. Risk factors for second eye progression to advanced age-related macular degeneration: SST report No. 21 Submacular Surgery Trials Research Group. *Retina (Philadelphia, Pa.)*. 2009; 29(8):1080–1090.
24. Bressler SB, Maguire MG, Bressler NM, i in. Relationship of drusen and abnormalities of the retinal pigment epithelium to the prognosis of neovascular macular degeneration. The Macular Photocoagulation Study Group. *Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)*. 1990; 108(10):1442–1447.
25. ChPL Lucentis. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lucentis#product-information-section> (4.12.2019).
26. ChPL Eylea. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/eylea#product-information-section> (4.12.2019).
27. ChPL Beovu. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beovu-epar-product-information_pl.pdf (12.3.2020).
28. 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).
29. Projekt programu lekowego. Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanej z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3).
30. 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.
31. ██████████ Analiza kliniczna. Beovu (brolucizumab) w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanej z wiekiem. HTA Consulting 2020.
32. 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.
33. Najwyższa Izba Kontroli. Zakażenia w podmiotach leczniczych. Informacja o wynikach kontroli. Najwyższa Izba Kontroli. <https://www.nik.gov.pl/plik/id,16720,vp,19276.pdf>.

11. Spis elementów

11.1. Spis tabel

Tabela 1.	Aktualna liczebność populacji docelowej.....	12
Tabela 2.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2019 roku	13
Tabela 3.	Populacja, w której wnioskowana technologia może być zastosowana	14
Tabela 4.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie	16
Tabela 5.	Uchwały Rady NFZ – realizacja programu lekowego B.70 (liczba pacjentów) [3]	20
Tabela 6.	Statystyki JGP – realizacja programu lekowego B.70 (liczba pacjentów) [7].....	20
Tabela 7.	Liczba pacjentów PL B.70 w latach 2017-2018	21
Tabela 8.	Oszacowana liczba pacjentów w PL B.70 w latach 2019- 2021 – na podstawie danych ze statystyk JGP	21
Tabela 9.	Oszacowana liczba pacjentów przerywających i rozpoczynających leczenie w kolejnych latach	23
Tabela 10.	Oszacowana liczba pacjentów PL B.70 w latach 2019- 2021 – na podstawie danych ze statystyk JGP i danych z uchwał Rady NFZ.....	23
Tabela 11.	Liczba pacjentów aktualnie leczonych w ramach programu B.70 – wartości uwzględnione w analizie	24
Tabela 12.	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych latach w ramach programu B.70 – wartości uwzględnione w analizie	25
Tabela 13.	Liczebność populacji docelowej – wartości uwzględnione w analizie.....	25
Tabela 14.	Rozpowszechnienie interwencji na podstawie danych z Uchwał Rady NFZ	25
Tabela 15.	Rozpowszechnienie interwencji na podstawie danych ze statystyk JGP.....	26
Tabela 16.	Rozpowszechnienie interwencji – scenariusz istniejący	26
Tabela 17.	Prawdopodobieństwo przerwania i zmiany leczenia	27
Tabela 18.	Prawdopodobieństwo zmiany leczenia – scenariusz istniejący	27
Tabela 19.	Prawdopodobieństwo zmiany leczenia, pacjenci aktualnie leczeni w PL B.70.– scenariusz nowy.....	28
Tabela 20.	Rozpowszechnienie interwencji wśród nowych pacjentów – scenariusz nowy, analiza podstawowa	29
Tabela 21.	Odsetek pacjentów z chorobą obustronną – wartości z badań.....	30
Tabela 22.	Odsetek pacjentów z chorobą obustronną – wartości w analizie.....	30
Tabela 23.	Dawkowanie leków uwzględnionych w analizie.....	31
Tabela 24.	Dawkowanie leków w programie B.70 na podstawie danych z Encyklopedii Profilaktyki [8] – dane za dzień 17.03.2020	32
Tabela 25.	Liczba iniekcji w roku zgodnie z badaniami klinicznymi.....	33
Tabela 26.	Dawkowanie – wartości uwzględnione w analizie	34
Tabela 27.	Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych w ramieniu BRO i AFL	34
Tabela 28.	Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia niepożądanego w ramieniu RAN	34
Tabela 29.	Cena brolucizumabu	35
Tabela 30.	36
Tabela 31.	Koszt 1 opakowania preparatu Beovu® - wartości wykorzystane w analizie.....	36
Tabela 32.	Cena afliberceptu wg aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia	36
Tabela 33.	Dane z przetargu na zakup preparatu Eylea® oraz Lucentis®	37
Tabela 34.	Pozostałe kategorie kosztowe uwzględnione w analizie.....	38
Tabela 35.	Koszty leków - miesięczne	38
Tabela 36.	Koszty iniekcji - miesięczne.....	39

Tabela 37.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych- miesięczne.....	39
Tabela 38.	Populacja docelowa – średnia liczba pacjentów leczona w danym okresie – scenariusz istniejący	41
Tabela 39.	Populacja docelowa – średnia liczba pacjentów leczona w danym okresie – scenariusz nowy.....	42
	43
	43
	44
	44
	44
Tabela 45.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	46
	47
Tabela 47.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu Beovu® ze środków publicznych.....	48
Tabela 48.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet.....	59
	61
	62
	62
	63

12. Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na minimalne wymagania Ministerstwa Zdrowia

Tabela 48.
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymaganie	Rozdział
§ 2.	
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Dane w zakresie cen leków oraz sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
a. Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	Rozdz. 1.2.5
b. Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 2.5
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz. 1.2.4
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 2.5
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz. 1.2.3
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.2
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.3
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3.4
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. A.1
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 2
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 2
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załącznik analizy

Wymaganie	Rozdział
§ 6.2	
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 3, 2.4
§ 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.	Rozdz. 2.5
§ 6.4	
<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>
§ 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.	Rozdz. 1.3
§ 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:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji.	Rozdz. 10, Rozdz. 11
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

Aneks A.

[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]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[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]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]		
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]