



IGNORANTIA NOCET

Ozurdex[®] (deksametazon) w leczeniu dorosłych chorych z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.2

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Allergan Sp. z o. o.

Warszawa, 08.06.2022 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

8 czerwca 2022 r. *Analiza ekonomiczna* została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.23.2022.MKS.8 z dnia 19 maja 2022 r. Pierwotnie analiza została zakończona 17 grudnia 2021 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Modelowanie; ⊗ Wnioski i dyskusja; ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Analiza wrażliwości; ⊗ Opracowanie wyników; ⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; ⊗ Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Wnioski i dyskusja

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Allergan Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	9
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	14
2. Strategia analityczna.....	14
3. Perspektywa	15
4. Horyzont czasowy	15
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	16
5.1. Skuteczność kliniczna	16
5.2. Profil bezpieczeństwa.....	20
6. Technika analityczna.....	21
7. Modelowanie.....	22
7.1. Struktura modelu.....	22
7.2. Częstotliwość podań wynikająca ze skuteczności technologii	24
7.2.1. Deksametazon	24
7.2.2. Acetonid triamcynolonu	26
7.3. Wielokrotność podań (dyskontynuacja leczenia)	27
7.3.1. Dane źródłowe	28
7.3.2. Prawdopodobieństwo stosowania kolejnych implantów/iniekcji	34
7.4. Horyzont czasowy w modelu	38
7.5. Dyskontowanie.....	39

8. Analiza kosztów	39
8.1. Koszt produktów leczniczych.....	40
8.1.1. Dawkowanie produktów leczniczych	41
8.1.2. Ceny leków	43
8.1.3. Zestawienie kosztów produktów leczniczych.....	44
8.2. Koszty przepisania i podania produktów leczniczych	44
8.3. Koszty pozostałych leków	46
8.4. Koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego	47
8.5. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia	48
8.5.1. Deksametazon	48
8.5.2. Acetonid triamcynolonu	53
8.6. Modelowanie kosztów	55
8.7. Całkowity koszt różniący	57
9. Założenia i dane wejściowe	59
10. Wyniki analizy	64
10.1. Analiza minimalizacji kosztów oraz analiza CUR.....	64
10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	65
11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości	67
11.1. Analiza wartości skrajnych oraz scenariuszy	67
12. Walidacja modelu	75
12.1. Walidacja wewnętrzna.....	75

12.2. Walidacja konwergencji.....	77
12.3. Walidacja zewnętrzna	77
13. Ograniczenia i założenia	78
14. Podsumowanie i wnioski końcowe	80
15. Dyskusja	82
16. Załączniki	84
16.1. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	84
16.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	84
16.1.2. Strategia wyszukiwania	85
16.1.3. Selekcja badań.....	86
16.1.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	88
16.1.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	88
16.2. Przeglądy systematyczne literatury dla kluczowych danych wejściowych modelu ...	89
16.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia analiz dla kluczowych danych wejściowych modelu.....	89
16.2.2. Strategia wyszukiwania	90
16.2.3. Selekcja badań.....	90
16.2.4. Publikacje do analiz dla kluczowych danych wejściowych modelu	92
16.2.5. Metodyka włączonych badań do oceny kluczowych danych wejściowych modelu.....	92

16.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej...	93
16.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	93
17. Spis tabel	96
18. Spis rysunków	99
19. Bibliografia.....	100

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
AKL	analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	analiza weryfikacyjna AOTMiT
b.d.	brak danych
BCVA	ang. <i>Best Corrected Visual Activity</i> - najlepsza skorygowana ostrość wzroku
CFT	ang. <i>central foveal thickness</i> - grubość siatkówki w centrum dołka
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CME	ang. <i>cystoid macular edema</i> - torbielowaty obrzęk plamki
CMT	ang. <i>central macular thickness</i> , centralna grubość plamki
CST	ang. <i>central subfield thickness</i> – grubość siatkówki w polu centralnym
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
DEX	deksametazon
ETDRS	ang. <i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i> – badanie wczesnego leczenia retinopatii cukrzycowej.
IOP	ang. <i>intraocular pressure</i> – ciśnienie wewnątrzgałkowe / śródgałkowe
ITA	acetamid triamcynolon
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacji zgodna z zaplanowanym leczeniem
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
logMAR	ang. <i>logarithm of the minimum angle of resolution</i> - logarytm minimalnego kąta rozdzielczości)
ME	ang. <i>macular edema</i> - obrzęk plamki
MZ	Minister Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
OCT	ang. <i>optical coherence tomography</i> – optyczna koherentna tomografia
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PL	program lekowy
PLC	placebo, zabieg pozorowany
PLN	polski złoty
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
RHV	ang. <i>refractory vitreous haze</i> - odporne zamglenie ciała szklistego
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka

Skrót	Rozwinięcie
SAE	ang. <i>serious adverse events</i> – ciężkie zdarzenia niepożądane
VFQ-25	ang. <i>visual function questionnaire 25</i> – kwestionariusz funkcji wzrokowych
VH	ang. <i>vitreous haze</i> - zamglenie ciała szklistego
ZBN	zapalenie błony naczyniowej

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce deksametazonu (Ozurdex®) w leczeniu dorosłych chorych z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej. Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem, *Analizą kliniczną* oraz proponowanymi zapisami programu lekowego „*Leczenia zapalenia błony naczyniowej oka – część pośrednia, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa*” stanowią chorzy (spełniający wszystkie kryteria łącznie):

- ⊕ dorośli chorzy z niezakaźnym przewlekłym, przetrwałym lub nawrotowym ZBN (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej);¹
- ⊕ u których obecny jest klinicznie znamienne obrzęk płamki w przebiegu zapalenia błony naczyniowej (ZBN);
- ⊕ z najlepszą skorygowaną ostrością wzroku (BCVA ang. *Best Corrected Visual Activity*) w leczonym oku w zakresie 0,1-0,8 określoną na tablicach Snellena lub ETDRS (ang. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*, badanie wczesnego leczenia retinopatii cukrzycowej).

Wskazana populacja chorych odznacza się wyjątkowym obciążeniem. Zapalenie błony naczyniowej oraz jego powikłania stanowią jedną z najczęstszych przyczyn pogorszenia widzenia lub całkowitej utraty wzroku. Analizowany problem zdrowotny nie łączy się z zagrożeniem życia, jednak choroba ta charakteryzuje się charakterem przewlekłym (częste nawroty dolegliwości) z wysokim ryzykiem całkowitej utraty wzroku, wpływającym istotnie na pogorszenie jakości życia chorych. Dostępne miejscowe leczenie kortykosteroidami lub steroidowe terapie systemowe, które łączą się z dużym obciążeniem organizmu (zwiększonym ryzykiem występowania działań niepożądanych) nie wykazują odpowiedniej skuteczności leczenia. W analizowanym wskazaniu największą skutecznością charakteryzuje się terapia do obszaru docelowego, czyli opierająca się na iniekcjach do ciała szklistego. Brakuje jednak skutecznej i trwałej metody leczenia doszklistego z zapaleniem błony naczyniowej. Dostępna

¹ W piśmie OT.4231.23.2022.MKS.8 z dnia 19 maja 2022 r. wskazano, że zmianie uległa treść programu lekowego (wskazania), która została zaakceptowana przez Wnioskodawcę 25.04.2022 r. w związku z czym analizy muszą uwzględniać populację z zapaleniem błony naczyniowej oka obejmującym nie tylko część tylną wnioskowaną pierwotnie, ale także część pośrednią oraz całą błonę naczyniową

metoda leczenia acetonidem triamcynolonu (ITA) pozwala u części chorych na kontrolowanie objawów choroby, jednak skuteczność zastosowanych iniekcji po określonym czasie najczęściej spada. Istnieje więc duża niezaspokojona potrzeba na wprowadzenie skutecznej terapii przynoszącej trwalsze efekty. Dotychczas stosowane leczenie przy pomocy ITA nie może zostać uznane za satysfakcjonujące. Leczenie to pozwala na uzyskanie krótkiej kontroli objawów. Zastosowanie deksametazonu w postaci implantu doszklistkowego, który charakteryzuje się przedłużonym uwalnianiem substancji czynnej pozwoli na ograniczenie częstotliwości kolejnych podań, co może dodatkowo wpłynąć na uniknięcie potencjalnych powikłań związanych z każdorazową iniekcją doszklistkową.

METODYKA

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie deksametazon porównano z acetonidem triamcynolonu stosowanym doszklistkowo, wskazanym jako komparator w *Analizie problemu decyzyjnego*.

Z uwagi na niewykazanie istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem, zdecydowano o przeprowadzeniu analizy ekonomicznej **techniką minimalizacji kosztów**, polegającą na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora przy braku różnic w wynikach zdrowotnych.

Brak różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem określono na podstawie wyników przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj. na wynikach badania POINT [Thorne 2019], przy pomocy którego bezpośrednio porównano wnioskowaną technologię z komparatorem.

Dawkowanie implantów deksametozanu oraz częstotliwość podań doszklistkowych acetonidu triamcynolonu oparto na badaniach POINT oraz HURON [Lowder 2011, Lightman 2013, Thorne 2019].

Dodatkowo, zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. Ustawy o refundacji oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, ponieważ w ramach Analizy klinicznej nie odnaleziono

randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu, obliczono cenę progową wynikającą z równoważności współczynników kosztów-użyteczności. Biorąc pod uwagę fakt, że porównywane technologie wykazują się równorzędną skutecznością w analizie nie przedstawiono współczynników kosztów-użyteczności ze względu na niską wartość informatywną tych danych. Dla analizowanego problemu przedstawiana cena progowa wynika z równoważności kosztów ponoszonych w leczeniu porównywanymi technologiami.

W celu wyznaczenia kosztów dla interwencji oraz komparatora opracowano model decyzyjny, uwzględniający koszty różniące dla deksametazonu podawanego w formie implantu podawanego doszklitkowo oraz acetonidu triamcynolonu podawanego w postaci iniekcji doszklitkowej. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów: koszty produktów leczniczych, koszty podania produktów leczniczych, koszty pozostałych leków, koszt kwalifikacji chorych do programu lekowego, oraz koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia. Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka. W związku z tym wyniki zaprezentowano w wariancie uwzględniającym i nieuwzględniającym proponowaną umowę podziału ryzyka.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w 3-letnim horyzoncie czasowym. Ze względu na znikomy koszt ponoszony przez świadczenioborców w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego uznano, iż możliwe jest przyjęcie, że koszty w obu perspektywach są tożsame i w niniejszym dokumencie prezentowane są jedynie wyniki w perspektywie płatnika publicznego.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[Redacted text block]

Zastosowanie deksametazonu związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi, które obejmują polepszenie widzenia oraz zmniejszenie stanu zapalnego błony naczyniowej oka. Zastosowanie interwencji względem komparatora łączy się z niższą częstotliwością podawania implantów względem iniekcji triamcynolonem, a co za tym idzie

może również wpłynąć na zmniejszenie stopnia komplikacji czy działań niepożądanych
związanych ze sposobem podawania leków. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce deksametazonu (Ozurdex®) w leczeniu dorosłych chorych z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka.

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

Populacja:

- ⊗ dorośli chorzy z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej z współwystępującym znamionym klinicznie obrzękiem plamki w przebiegu ZBN oraz o określonej ostrości widzenia (BCVA w leczonym oku w zakresie 0,1-0,8 określoną na tablicach Snellena lub ETDRS).

Interwencja:

- ⊗ deksametazon podawany w postaci implantu doszklistkowego (DEX).

Komparator:

- ⊗ acetonid triamcynolonu podawany w iniekcji doszklistkowej (ITA).

Wyniki:

- ⊗ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN).

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu dorosłych chorych z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej [*Analiza kliniczna*].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej*.

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na wykonanym od podstaw modelu (model wykonany *de novo*), w którym uwzględniono wyniki bezpośredniego porównania dla deksametazonu względem acetonidu triamcynolonu podawanego w iniekcji doszklistkowej stosowanych w Polsce u dorosłych chorych z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej.

Ze względu na przyjętą technikę analityczną minimalizacji kosztów związaną z udowodnioną porównywalną skutecznością analizowanych technologii, w modelu nie rozpatrywano korzyści zdrowotnych, a jedynie koszty stosowania porównywanych technologii.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model decyzyjny zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości (z uwzględnieniem wartości skrajnych oraz scenariuszy). Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

Ze względu na wybór techniki modelowania (zestawienia kosztów stosowanych technologii) odstąpiono od wykonania probabilistycznej analizy wrażliwości.

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊗ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia);
- ⊗ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

Ze względu na znikomy koszt ponoszony przez świadczenioborców w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego (koszty dla świadczeniobiorcy dotyczą jedynie dodatkowych leków - antybiotyków, które podawane są przy iniekcjach), uznano iż możliwe jest przyjęcie, że koszty w obu perspektywach są tożsame i w niniejszym dokumencie prezentowane są jedynie wyniki w perspektywie płatnika publicznego.

4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty

ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta.

W związku z tym, że w analizie wybrano technikę minimalizacji kosztów zdecydowano się na wybór krótkiego horyzontu czasowego, w którym zostaną uchwycone różnice ponoszonych kosztów w leczeniu analizowanymi technologiami. Na podstawie założeń dotyczących częstotliwości stosowania DEX i ITA (2 oraz 3 razy w roku), dostępnych danych dotyczących wielokrotnych podań (dyskontynuacji leczenia deksametazonem) oraz oszacowanej na podstawie założeń o porównywaną skuteczności dyskontynuacji triamcynolonem, przyjęto 3-letni horyzont czasowy analizy – rozdział 7.4.

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

Porównanie DEX z ITA

W *Analizie klinicznej* przedstawiono wyniki dla bezpośredniego porównania DEX i ITA na podstawie otwartego, wielośrodkowego, randomizowanego badania *POINT* [Thorne 2019]. Badanie *POINT* obejmowało trzy ramiona – deksametazonu, triamcynolonu podawanego w iniekcji doszklistkowej oraz triamcynolonu podawanego w okolicy oczu. [REDACTED]

[REDACTED] W niniejszym dokumencie odwołując się do acetonidu triamcynolonu, stosowane jest odniesienie do ITA stosowanego doszklistkowo (chyba, że bezpośrednio zaznaczono, że chodzi o ITA stosowany w okolicach oka).

W badaniu *POINT* dokonano oceny skuteczności względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ ocena grubości siatkówki w polu centralnym (CST, ang. *central subfield thickness*) w optycznej koherentnej tomografii (OCT, ang. *optical coherence tomography*) – pierwszorzędowy punkt końcowy;
- ⊕ poprawa o $\geq 20\%$ i ustąpienie obrzęku plamki;
- ⊕ najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA, ang. *best corrected visual acuity*).

Pierwszorzędowy punkt końcowy – wskaźnik względnej zmiany CST mierzony za pomocą OCT - oceniano jako stosunek wartości CST w punktach czasowych (8. oraz 24. tygodnia badania) do wartości na początku badania.

W 8. i 24. tygodniu badania wskaźnik względnej zmiany CST wyniósł odpowiednio 0,54 i 0,61 co odpowiada redukcji grubości siatkówki w polu centralnym o odpowiednio 46% i 39% u chorych leczonych DEX. Zmiana wartości CST w 8. i 24. tygodniu względem wartości CST na początku badania początkowej była istotna statystycznie ($p < 0,0001$).

W 8. i 24. tygodniu badania wskaźnik względnej zmiany CST wyniósł odpowiednio 0,61 i 0,64 co odpowiada redukcji grubości siatkówki w polu centralnym o odpowiednio 39% i 36% u chorych leczonych ITA. Zmiana wartości CST w 8. i 24. tygodniu względem wartości CST na początku badania początkowej była istotna statystycznie ($p < 0,0001$).

Dla obu analizowanych technologii zaobserwowano więc istotne statystycznie zmiany, jednak wykazano również, że deksametazon nie był gorszy od acetonidu triamcynolonu w 8 tygodniu terapii (HR: 0.88; 99.87% CI: 0.71; 1.08). Po ustaleniu nie gorszej terapii (testowaniu hipotezy *non-inferiority*) wykonano dodatkowo test na wyższość deksametazonu (*superiority*), jednak różnica nie osiągnęła istotności statystycznej. Autorzy badania wskazali, że we wszystkich pozostałych punktach czasowych różnice między dwiema terapiami były mniejsze, przy czym nie gorszą skuteczność interwencji ustalono dopiero w 24. tygodniu bez dowodów na wyższość DEX ($p = 0,39$).

W ramach drugorzędowego punktu końcowego oceniano również obrzęk plamki. Analizowano zarówno odsetki chorych ze zmniejszeniem plamki o $\geq 20\%$ względem wartości początkowej, jak również odsetki chorych, u których ustąpił obrzęk plamki (określony na podstawie grubości siatkówki wynoszącej $< 260 \mu\text{m}$). W przypadku obu parametrów zaobserwowano zmniejszenie wskaźników zmian (mniejszych odsetków chorych z poprawą obrzęku plamki) w czasie dla obu rozpatrywanych technologii. Nie stwierdzono jednak istotnych statycznie różnic pomiędzy DEX i ITA.

W obu analizowanych grupach odnotowano również polepszenie skorygowanej ostrości wzroku (BCVA), jednak nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy DEX i ITA w żadnym z okresów oceny. Zauważono również, że ryzyko obniżenia ostrości widzenia ≥ 15 liter nie różniło się istotnie statystycznie między grupami.

Porównanie DEX z PLC

Dodatkowo w *Analizie klinicznej* przedstawiono kompleksową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania implantu Ozurdex® na podstawie wielośrodkowego, randomizowanego badania *HURON* (służącego za podstawę rejestracji produktu), w którym dokonano porównania DEX z procedurą pozorowaną – PLC ([Lowder 2011, Lightman 2013].

Ocenę skuteczności na podstawie badania *HURON* przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zmętnienie ciała szklistego (VH, ang. *vitreous haze*);
- obrzęk plamki;
- najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA);
- ocena wg Kwestionariusza Funkcji Wzrokowych (VFQ-25, ang. *Visual Function Questionnaire*).

Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu stanowił stopień zmętnienia ciała szklistego (uzyskanie wyniku 0 oznaczające brak zmętnienia). Analiza została oparta na populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. *intention-to-treat*), a głównym punktem czasowym był 8. tydzień po podaniu implantu. Wyniki zbierano do 26. tygodnia. Istotne statystycznie wyniki dla porównania DEX z PLC otrzymano prawie dla wszystkich podgrup i analizowanych okresów obserwacji (8 i 26 tyg.)²

W ramach pozostałych parametrów dotyczących stopnia zmętnienia (tj. poprawy wyniku w skali zmętnienia, średniego wyniku w skali zmętnienia, obecności komórek zapalnych czy czasu do uzyskania wyniku 0 w skali zmętnienia ciała szklistego) również odnotowywano wyniki istotne statystycznie dla porównania DEX z PLC.

W trakcie analizy zmiany grubości centralnej plamki u chorych z obrzękiem plamki określono, że dla 8. tygodnia średnie zmniejszenie grubości centralnej plamki był istotnie statystycznie różne pomiędzy analizowanymi grupami. Natomiast w 26. tygodniu analiza porównania tych parametrów tej istotności już nie wykazała.

²Poza chorymi z początkowym wynikiem +3 lub +4 w skali zmętnienia ciała szklistego (oba okresy obserwacji) oraz chorymi uprzednio leczonymi systemowo

Ocena BCVA wskazała na istotne statystycznie różnice co do poprawy zmiany ostrości widzenia względem wartości początkowych (oceniano częstość występowania poprawy określoną wg tablicy ETDRS o ≥ 10 liter lub o ≥ 15 liter, co odpowiada poprawie widzenia o odpowiednio ≥ 2 linie lub ≥ 3 linie). Różnice były istotne statycznie pomiędzy grupami dla obu okresów obserwacji (8. oraz 26. tygodnia).

Na podstawie przedstawionych w *Analizie klinicznej* wyników z badania *HURON* można wnioskować, że istotna statycznie poprawa (przewaga nad PLC) utrzymuje się do 26. tygodnia dla większości ocenianych parametrów w ramach analizowanych punktów końcowych.

Pełna charakterystykę badań *POINT* oraz *HURON* wraz ze szczegółowym opisem ich wyników przedstawiono w *Analizie klinicznej*. Dodatkowo dokument *Analizy klinicznej* uzupełniono o dane przybliżające rzeczywistą praktykę kliniczną stosowania deksametazonu, tj. wyniki 6 badań obserwacyjnych [Wallsh 2020, Teja 2019, Hasanreisoglu 2019, Tufail 2018, Pohlmann 2018 oraz Pleyer 2014].

Podsumowanie

Na podstawie *Analizy klinicznej* określono, że skuteczność DEX vs. ITA jest porównywalna. Dodatkowo można wnioskować, że skuteczność implantu deksametazonu może utrzymywać się do 26. tygodni (ok. 6 miesięcy).

W niniejszej analizie modelowanie skuteczności technologii wnioskowanej i komparatora oparto na potwierdzeniu nie gorszej skuteczności porównywanych technologii. Dodatkowo wykorzystano założenia z konstrukcji badania *POINT*, które określały częstość stosowania kolejnych implantów / iniekcji analizowanych technologii medycznych (w przypadku ITA, możliwość reiniekcji w odstępach 8. tygodniowych, natomiast w przypadku DEX możliwość reimplantacji w odstępach minimum 12. tygodniowych). W niniejszym modelowaniu uwzględniono również potwierdzenie utrzymywania się skuteczności implantu DEX do 6 miesięcy na podstawie badania *HURON*. W ramach określenia prawdopodobieństw kolejnych implantacji oraz iniekcji w niniejszej analizie wykorzystano dane z badania *Pohlmann 2018* (analiza podstawowa) oraz dane z badań *Hasanreisoglu 2019* i badania *Thorne 2019* (analiza wrażliwości). Dodatkowo uwzględniono również dane z części publikacji dotyczących badań wielokrotnego stosowania implantów w dłuższym horyzoncie czasowym, które nie zostały ostatecznie włączone do *Analizy klinicznej*, jednak zostały wykorzystane w niniejszej analizie ze względu na potencjalną, dodatkową wartość informacyjną w kwestii dyskontynuacji leczenia. Wykorzystanie danych dotyczących wielokrotnego stosowania

implantów / iniekcji przedstawiono ze szczegółami w podrozdziałach opisujących strukturę modelu – rozdziały 7.1 - 7.3. Natomiast zebrane wartości, uzasadnienie ich wyboru do uwzględnienia w analizie podstawowej oraz do testowania w analizie wrażliwości oraz analizie scenariuszy przedstawiono również w rozdziale 9. (Tabela 20.).

5.2. Profil bezpieczeństwa

W *Analizie klinicznej* ocenę bezpieczeństwa analizowanych technologii medycznych oparto przede wszystkim na badaniu *POINT*, w którym dokonano bezpośredniego porównania DEX z ITA (stosowanego doszklistkowo oraz w okolicach oka) [Thorne 2019].

W badaniu *POINT* analizowano następujące punkty końcowe, dla 24-tygodniowego okresu obserwacji:

- ⊗ zgony;
- ⊗ ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, ang. *serious adverse events*)
- ⊗ zdarzenia niepożądane (AE, ang. *adverse events*);
- ⊗ wyniki dotyczące ciśnienia śródgałkowego.

Zgodnie z przedstawionymi wynikami *Analizy klinicznej* w badaniu *POINT* nie zaobserwowano zgonów, a dla porównania DEX z ITA stosowanym doszklistkowo dla wyszczególnionych występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. W trakcie badania zaobserwowano pojedyncze przypadki zapalenia płuc, zaburzeń naczyniówki, ZBN, krwotoku do ciała szklistego, polipów żołądka oraz endoprotezoplastyki barku w ramieniu DEX oraz przypadki przewlekłej, obturacyjnej choroby płuc, nadciśnienia płucnego, zwiększenia ciśnienia śródgałkowego, czy mediastinoskopii w ramieniu ITA.

Analiza profilu bezpieczeństwa obejmowała również ocenę zmian ciśnienia śródgałkowego (IOP, ang. *intraocular pressure*) oraz konieczność stosowania leków obniżających ciśnienie. Wykazano jednak, że ciśnienie śródgałkowe utrzymywało się na podobnym poziomie przez cały okres badania. Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi technologiami w odsetkach chorych, u których konieczne było zastosowanie leków obniżających ciśnienie śródgałkowe.

Dodatkowo w ramach *Analizy klinicznej* przeprowadzono ocenę bezpieczeństwa dla porównania DEX z PLC na podstawie badania *HURON* [Lowder 2011].

Szczegółowy opis analizy bezpieczeństwa zawarto w *Analizie klinicznej*.

Ze względu na niewykazanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy występowaniem zdarzeń niepożądanych, uznano, że profil bezpieczeństwa dla uwzględnionych w niniejszej analizie technologii medycznych jest porównywalny. Nie uwzględniono więc w modelowaniu występowania żadnych działań/zdarzeń niepożądanych.

6. Technika analityczna

Z uwagi na niewykazanie istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem, w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna minimalizacji kosztów (CMA), polegająca na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora przy braku różnic w wynikach zdrowotnych.

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Ponadto zgodnie z *Wytocznymi AOTMiT* opracowano analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA).

W przypadku analizy CMA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero.

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie wykazano wyższej skuteczności technologii wnioskowanej nad komparatorem w danym wskazaniu, w analizie uwzględniono oszacowanie progowej ceny zbytu netto wnioskowanej technologii wynikające z równoważności współczynników kosztów-użyteczności (CUR) dla porównywanych technologii. W przypadku analizowanego problemu cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero. W analizie nie przedstawiono oddzielnie współczynników kosztów-użyteczności ze względu na niską wartość informatywną tych danych, prezentując jedynie cenę progową wynikającą z zapisów ustawy (równorzędną z ceną progową szacowaną na podstawie analizy CMA).

7. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania deksametazonu vs acetonidu triamcynolonu w rozpatrywanym wskazaniu skonstruowano prosty model decyzyjny. Na podstawie danych z badań włączonych do *Analizy klinicznej* nie wykazano istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic pomiędzy porównywalnymi technologiami. W obliczu tego faktu uznano, że wystarczająca będzie prosta analiza wykonana techniką minimalizacji kosztów w krótkim, 3-letnim horyzoncie czasowym pozwalającym uchwycić różnice w kosztach stosowania rozważanych opcji terapeutycznych.

7.1. Struktura modelu

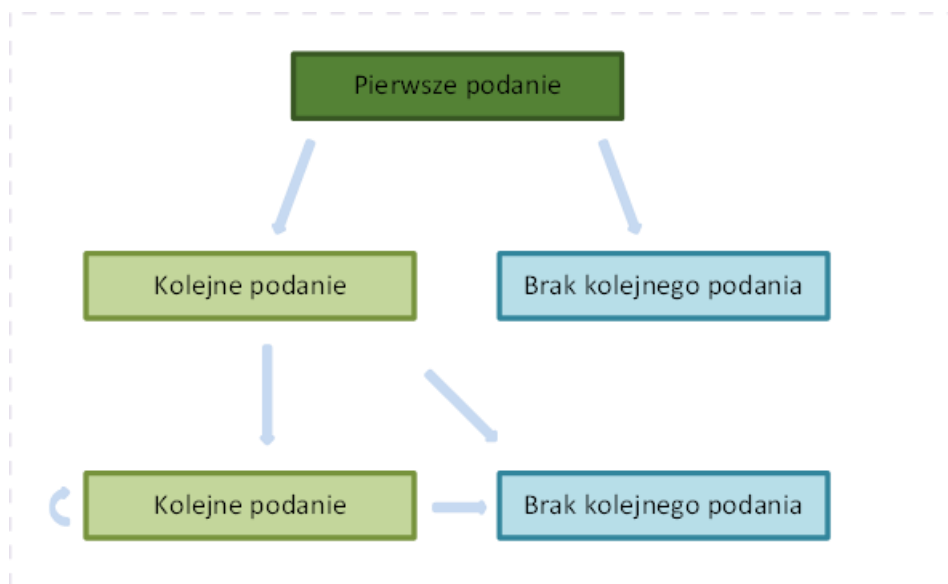
Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Model wykonano w 3-letnim horyzoncie czasowym. Oceniono, że zgodnie z przyjętą w analizie dyskontynuacją oraz założoną częstotliwością podań produktów leczniczych, odsetki stosowanych implantów/iniekcji deksametazonu oraz acetonidu triamcynolonu po analizowanym okresie 3 lat będzie bardzo niskie (prawdopodobieństwo zastosowania kolejnych podań wynosi dla DEX 2% a dla ITA – 1% dla kolejnego roku analizy).

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2016.

Struktura modelu obejmuje proste drzewo decyzyjne, przedstawione na poniższym rysunku.

Rysunek 1.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



Zgodnie z uproszczoną strukturą modelu chory otrzymuje podanie rozważanej interwencji lub komparatora (implantu deksametazonu lub iniekcji acetonidu triamcynolonu). W przypadku niepowodzenia leczenia, braku skuteczności leczenia, nasilenia objawów lub wystąpienia działań niepożądanych chory nie otrzymuje kolejnego podania (dokładny opis kryteriów dla stosowania deksametazonu przedstawiono w rozdziale 7.2). Chory może otrzymać kolejne podania implantu/iniekcji w przypadku nawrotu objawów (dla deksametazonu określonych programem lekowym, tj. pogorszenia widzenia, nawrotu obrzęku płamki, czy aktywności określonej według kryteriów SUN – oceny nacieków komórkowym oraz nasilenia stanu zapalnego oka).

W celu uproszczenia oszacowań w analizie przyjęto cykl roczny naliczania kosztów. Wiąże się to z uwzględnieniem, że rok stanowi wielokrotność dla założonej częstotliwości obu podań (w analizie podstawowej przyjęto, że deksametazon będzie podawany co 6 miesięcy, a acetonid triamcynolonu co 4 miesiące), a większość kosztów naliczana jest w zależności od podania leków.

W niniejszej analizie uwzględniono możliwość leczenia obojga oczu. Schemat drzewa decyzyjnego przedstawiony powyżej odnosi się oddzielnie do każdego z oczu chorego, natomiast ostateczne koszty na chorego sumowane są biorąc pod uwagę oboje oczu.

Poniżej przedstawiono opis założonej częstotliwości podań porównywanych technologii wynikający z określonej ich skuteczności wraz z określeniem prawdopodobieństwa wykonywania kolejnych implantów/iniekcji (określenie stopnia dyskontynuacji leczenia)

7.2. Częstotliwość podań wynikająca ze skuteczności technologii

7.2.1. Deksametazon

W niniejszej analizie częstość stosowania wnioskowanej technologii medycznych określono biorąc pod uwagę *Charakterystykę Produktu Leczniczego Ozurdex®*, zapisy programu lekowego „*Leczenia zapalenia błony naczyniowej oka – część pośrednia, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa*”, dane dotyczące skuteczności stosowania implantów deksametazonu na podstawie badania *HURON* [Lowder 2011] oraz dane z literatury uwzględnione w *Analizie klinicznej*.

Zgodnie z zapisami *ChPL Ozurdex®* podanie kolejnych dawek należy rozważyć, jeśli u pacjenta wystąpi odpowiedź na leczenie, po której nastąpi utrata ostrości wzroku oraz jeśli według lekarza prowadzącego zastosowanie ponownego leczenia może być korzystne dla pacjenta i nie będzie stanowić dla niego poważnego zagrożenia.

Natomiast zgodnie z zapisami programu lekowego w przypadku chorych z remisją (czyli brakiem aktywności według kryteriów SUN trwającej więcej niż 6 miesięcy po ostatnim podaniu implantu oraz ustąpienia obrzęku plamki) chorzy wyłączeni są z leczenia, jednak mogą zostać do niego ponownie włączeni, gdy dojdzie do nawrotu objawów. W przypadku utrzymującego się obrzęku bez wykładników zapalenia, leczenie powinno być kontynuowane, jeżeli obrzęk ustępuje po podaniu implantu deksametazonu.

Zgodnie z danymi dotyczącymi skuteczności stosowania deksametazonu na podstawie badań obserwacyjnych przedstawionych w *Analizie klinicznej* ponowne stosowanie implantów następowało po różnych interwałach czasu. W retrospektywnym badaniu *Teja 2019* wskazano, że po 3. i 6. miesiącach 23% oraz 38% chorych potrzebowało kolejnej implantacji. W badaniu wskazano również zmiany ostrości widzenia, tj. poprawę, spadek oraz ponowny wzrost wartości BCVA oraz podobne zmiany w wartości anatomicznej CRT utrzymujące się do 6. miesiąca badania, przy czym związane to jest zapewne z podawaniem kolejnych implantów [Teja 2019]. Również w badaniu prospektywnym *Pleyer 2014* wskazano, że wstępne

polepszenie ostrości widzenia określone z wykorzystaniem pomiaru BCVA w kolejnych tygodniach obserwacji ulega pogorszeniu. Autorzy wskazują, że jest to najprawdopodobniej związane z farmakokinetycznymi właściwościami leku ograniczającymi jego działanie do ok. 4-5 miesięcy.

Dodatkowo wskazane w badaniach obserwacyjnych średnie wartości lub mediany odstępów pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami oscylują w okolicach 4-7 miesięcy (31,1 tygodni na podstawie badania *Tufail 2018*, 126 dni na podstawie publikacji *Walsh 2020*). Zgodnie z badaniem *Pohlmann 2018* odstępy pomiędzy kolejnymi implantami wynoszą od $5,4 \pm 1,9$ do $12,1 \pm 9,6$ (średnio 8,3 miesiąca³).

Jak wskazano powyżej dane dotyczące częstotliwości podawania implantów uwidaczniają szerszy zakres interwałów pomiędzy kolejnymi podaniami. W niniejszej analizie w wariancie podstawowym przyjęto jednak liczbę podań wynoszącą 2 implanty w roku (czyli implanty podawane co 6 miesięcy), bazując przede wszystkim na wynikach randomizowanego badania *HURON* [Lowder 2011, Lightman 2013], które w porównaniu dla DEX i PLC wskazują na utrzymywanie się skuteczności deksametazonu przez 6. miesięcy. Dodatkowo okres 6. miesięcy jest minimalnym czasem definiowania chorych remisyjnych, którzy mogą zostać wyłączeni z leczenia i powrócić do niego po nawrocie objawów. Przyjęte założenie stanowi uproszczenie i wiąże się z ograniczeniami, jednak dane z przedstawionych badań wskazują na zbliżoną częstotliwość podawania kolejnych implantów.

Badanie *Pohlmann 2018*, które posłużyło do określenia dyskontynuacji stosowanego leczenia, określa stosowanie do 7 implantów deksametazonu. Przy czym średni *follow-up* określony w publikacji wynosi $22 \pm 14,2$ miesiąca. Przy założeniu stosowania 2 implantów w roku, czas zastosowania wszystkich z nich powinien obejmować horyzont ok. 3,5 roku. Wartość ta wykracza poza średni czasu obserwacji na podstawie badania, jednak zbliżona jest do wskazanej maksymalnej wartości *follow-up* z badania. W obliczu uwzględnionego krótkiego horyzontu czasowego, założenia dotyczące częstotliwości podania w roku nie powinny jednak mieć istotnego wpływu na inkrementalne wyniki analizy, wpływając przede wszystkim na rozkład kosztów na konkretne lata analizy.

³ Wskazano jedynie wartości skrajne spośród przedstawionych w publikacji *Pohlmann 2018*. Przytoczone dane dotyczą odpowiednio czasu do piątego implantu oraz czasu do drugiego implantu. Średnia stanowi oszacowanie własne.

Ze względu na przedstawione szersze zakresy częstotliwości podań oraz wskazania utrzymującej się skuteczności w analizie wrażliwości testowano minimalną oraz maksymalną częstość podań DEX w roku, przy czym testowano ją nie zmieniając odsetków dyskontynuacji leczenia dla danego ramienia.

7.2.2. Acetonid triamcynolonu

W celu określenia częstotliwości stosowania acetonidu triamcynolonu wykorzystano oszacowanie rocznej liczby podań dla deksametazonu oraz założenia konstrukcji badania *POINT*, które wskazuje na porównywalną skuteczność analizowanych technologii [Analiza kliniczna, Thorne 2019]. W badaniu *POINT*, bazując na doświadczeniu klinicznym wskazującym na różnice w częstotliwościach stosowania kolejnych implantów/iniekcji, założono, że iniekcje ITA mogą nastąpić po okresie 8 tyg. (oraz kolejne w odstępach 8. tygodniowych), a w przypadku deksametazonu po okresie 12 tyg. (oraz kolejne w odstępach 12. tygodniowych). Na podstawie tej zależności oraz przyjętej częstotliwości stosowania DEX oszacowano roczną liczbę iniekcji acetonidu triamcynolonu na podstawie poniższej zależności pomiędzy częstotliwością a interwałami podań z badania *POINT*:

$$Lp_{ITA} = \frac{Lp_{DEX}}{Int_{ITA}} * Int_{DEX}$$

gdzie:

Lp_{ITA} – roczna liczba podań acetonidu triamcynolonu;

Lp_{DEX} – roczna liczba podań deksametazonu;

Int_{ITA} – interwał pomiędzy podaniami acetonidu triamcynolonu na podstawie badania *POINT*;

Int_{DEX} – interwał pomiędzy podaniami deksametazonu na podstawie badania *POINT*.

Na podstawie powyższego wzoru oszacowano, że rocznie będą podawane 3 iniekcje acetonidu triamcynolonu.

Brakuje wiarygodnych źródeł, które mogłyby dostarczyć informacji na temat długoterminowego stosowania acetonidu triamcynolonu w analizowanym wskazaniu. W analizie wrażliwości testowano więc alternatywne wartości wynikające z konstrukcji badania *POINT* oraz założeń o nie gorszej skuteczności i testowanych wartości dla deksametazonu.

7.3. Wielokrotność podań (dyskontynuacja leczenia)

Na podstawie proponowanych zapisów programu lekowego „Leczenia zapalenia błony naczyniowej oka – część pośrednia, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa” czas leczenia chorych określony jest przez lekarza na podstawie kryteriów wyłączenia, jak również poprzez kryteria związane z remisją (chory z remisją⁴ jest wyłączany z programu) oraz możliwymi nawrotami choroby, w przypadku których chory włączany jest do programu zgodnie z kryteriami włączenia.

Kryteria wyłączenia chorego z programu obejmują spełnienie przynajmniej jednego z poniższych:

- ⊗ niepowodzenie leczenia - wystąpienie w oku poddanym leczeniu jednej z poniższych zmian w czasie pomiędzy 1-wszym a 2-gim miesiącem (chorzy z aktywną postacią ZBN) od rozpoczęcia terapii deksametazonem w postaci implantu:
 - powstanie nowych aktywnych zmian zapalnych naczyńki lub siatkówki, lub naczyń siatkówki,
 - pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku do dali względem wartości początkowej o ≥ 15 liter (≥ 3 linie na tablicach Snellena lub ETDRS),
 - stopień klasyfikacji liczby komórek w komorze przedniej oka oraz przymglenie ciała szklanego oka wynoszącą $\geq 0,5$ dla pacjentów, którzy osiągnęli stopień 0 według kryteriów SUN,
 - zwiększenie stopnia klasyfikacji liczby komórek w komorze przedniej oka lub przymglenie ciała szklanego o ≥ 2 stopnie lub zwiększenie z +3 na +4 według kryteriów SUN;
- ⊗ brak skuteczności leczenia tj. brak poprawy w zakresie morfologii siatkówki i ostrości wzroku
- ⊗ nasilenie obrzęku plamki;
- ⊗ nadwrażliwość na deksametazon w postaci implantu;
- ⊗ wystąpienie działań niepożądanych związanych z lekiem uniemożliwiających jego dalsze stosowanie;

⁴ Remisję definiowaną jako brak aktywności według kryteriów SUN trwający więcej niż 6 miesięcy po ostatnim podaniu implantu oraz ustąpienie obrzęku plamki.

- ⊗ brak współpracy pacjenta z lekarzem prowadzącym w monitorowaniu leczenia (niezgłaszanie się na wizyty kontrolne).

W niniejszej analizie nie uwzględniano odsetków odpowiedzi opartych na każdym z tych kryteriów oddzielnie, ze względu na brak dokładnych danych dotyczących odpowiedzi na leczenie wedle wszystkich wspomnianych kryteriów w dłuższym horyzoncie czasowym. Nie modelowano również oddzielnie nawrotu objawów choroby po wcześniejszej remisji, zakładając, że chory po remisji i nawrocie będzie uwzględniony w ramach założonej częstotliwości podań oraz danych dotyczących dyskontynuacji.

Ponadto, zgodnie z zapisami *ChPL Ozurdex*® podanie kolejnych dawek należy rozważyć, jeśli u pacjenta wystąpi odpowiedź na leczenie, po której nastąpi utrata ostrości wzroku oraz jeśli według lekarza prowadzącego zastosowanie ponownego leczenia może być korzystne dla pacjenta i nie będzie stanowić dla niego poważnego zagrożenia.

Prawdopodobieństwo podań kolejnych implantów zostało uwzględnione z wykorzystaniem odsetków chorych potrzebujących kolejnych implantów na podstawie danych literaturowych, które mogą uwzględniać zarówno pacjentów, u których nastąpiło pogorszenia widzenia po wstępnej poprawie (po uzyskaniu odpowiedzi na zastosowane leczenie), jak i wykazano u nich całkowitą remisję wraz z następującym po tym nawrotem choroby.

7.3.1. Dane źródłowe

W ramach *Analizy klinicznej* wykonano przegląd systematyczny w celu wyróżnienia badań dla interwencji, które mogłyby posłużyć do oceny skuteczności stosowania deksametazonu w porównaniu z potencjalnymi komparatorami. Wykorzystując wyniki tego przeglądu wyodrębniono publikacje, które mogłyby posłużyć do określenia prawdopodobieństwa kolejnych podań DEX (kontynuacji i dyskontynuacji leczenia) w dłuższym horyzoncie czasowym.

W celu określenia prawdopodobieństw kontynuacji i dyskontynuacji stosowania DEX wybrano publikacje, w których określona była liczba kolejnych implantów deksametazonu podawanych u chorych z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej (ZBN). Ze względu na brak dostatecznej ilości wiarygodnych danych stosowania implantów w analizowanym wskazaniu do niniejszej analizy włączono publikacje, które uwzględniały badania na grupie chorych powyżej 20 osób (wartość dotycząca całej badanej populacji). Biorąc pod uwagę wspomniane kryterium, w niniejszej analizie uwzględniono badania, które nie zostały ostatecznie włączone

do *Analizy klinicznej* ze względu na bardziej restrykcyjne kryteria włączenia dotyczące wielkości rozpatrywanej populacji. Wielkość grupy implikuje pewne ograniczenia wiarygodności oszacowań, jednak zdecydowano się też włączyć publikacje na populacjach mniej licznych, by w analizie wrażliwości móc zaprezentować wpływ alternatywnych odsetków dyskontynuacji na wyniki analizy.

Wykorzystanie badań, w których decyzja o podawaniu kolejnych implantów nie odnosi się dokładnie do kryteriów włączenia oraz wyłączenia zaproponowanych w programie lekowym, jak również do uwzględnionych w *ChPL Ozurdex®* warunków kolejnych podań, stanowi pewne ograniczenie. Jednak dane z rzeczywistej praktyki klinicznej, które zostały uwzględnione w celu określenia wartości prawdopodobieństwa stosowania kolejnych implantów i dyskontynuacji leczenia, powinny przedstawiać faktyczny przebieg leczenia deksametazonem oparty na charakterystyce produktu leczniczego oraz na standardowych metodach oceny skuteczności leczenia w analizowanym wskazaniu mierzonych w odniesieniu do wartości początkowych, a co za tym idzie nie powinno mieć to istotnego wpływu na wyniki analizy. W tabeli poniżej (Tabela 1.) przedstawiono uwzględnione dane źródłowe wraz ze opisywanymi w nich wskazaniem określającymi warunki kolejnych podań analizowanych technologii.

W *Analizie klinicznej* nie wykonywano odrębnego przeglądu dla komparatora jakim jest acetonid triamcynolonu podawany w iniekcji doszkliskowej. Ze względu na konieczność uwzględnienia w niniejszej analizie dyskontynuacji dla acetonidu triamcynolonu w dłuższym horyzoncie czasowym wykonano odrębny przegląd dotyczący wielokrotnego stosowania iniekcji ITA (z dłuższym okresem *follow-up*) (Załącznik 16.2).

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu udało się odnaleźć dwie publikacje dotyczące stosowania w analizowanej populacji, jednak odnalezione badania uwzględniały małą ilość chorych, a tym samym również niską ilość wielokrotnych podań triamcynolonu. W związku z powyższym w niniejszej analizie, w wariancie analizy wrażliwości testowano jedynie wartości wielokrotnych podań na podstawie bezpośredniego badania *POINT* (z liczniejszą grupą badaną w porównaniu z odnalezionymi publikacjami), które wykorzystano również do określenia skuteczności w porównaniu DEX z ITA [Thorne 2019].

W poniższej tabeli zaprezentowano wszystkie uwzględnione w ramach niniejszej analizy publikacje dotyczące wielokrotnego stosowania implantów DEX oraz iniekcji ITA, pozwalające na oszacowanie prawdopodobieństw kontynuacji/dyskontynuacji leczenia.

Tabela 1.
Charakterystyka danych źródłowych uwzględnionych w niniejszej analizie w celu oszacowania dyskontynuacji leczenia DEX oraz ITA

Źródło	Typ badania	Analizowana technologia	Follow-up	Liczba chorych w badaniu (liczba oczu)	Przyczyna leczenia [^]	Wskazania do kolejnych implantów/iniekcji
<i>Zarranz-Ventura 2014</i>	Wieloośrodkowe, retrospektywne	DEX	Średnia - 15,4 ± 9 mc	63 chorych (82 oczu)	CME – 50 oczu (60,9%); CME z obecnością komórek zapalnych – 9 oczu (10,9%);	Nawrót CME
<i>Tomkins-Netzer 2014</i>	Retrospektywne, dwuośrodkowe badanie przypadków	DEX	Średnia - 17,3 ± 1,8 mc	27 chorych (38 oczu)	CME – 35 oczu (92,1%)	Decyzja o podaniu kolejnego implantu na podstawie nawrotu CME lub zmniejszenia ostrości widzenia, na skutek wznowy stanu zapalnego ciała szklanego (obserwowane jako większe niż podwojenie kąta BCVA)
<i>Nobre-Cordoso 2016</i>	Retrospektywne	DEX	Średnia - 13,4 ± 1,8 mc	31 chorych (41 oczu)	ME – 100%; CME – 26 oczu (63,4%); CME z płynem podsiatkówkowym - 9 oczu (22%)	Decyzja oparta o zmniejszenie ostrości widzenia (mierzone w skali BCVA) i/lub zwiększenie wartości CRT
<i>Pohlmann 2018</i>	Prospektywne, interwencyjne, jednoośrodkowe	DEX	Średnia – 22,0 ± 14,2 mc	76 chorych (109 oczu)	CME – 94 oczu (86%); CME + VH – 65 oczu (60%)	Decyzja oparta o zmiany parametrów w odniesieniu do wartości początkowych. Parametry: zwiększenie wartości CRT wraz z rozwojem płynu śródsiatkówkowego; polepszenie ostrości widzenia o wartości mniejszej niż 0,3 logMAR [#] ; zmniejszenie przymglenia ciała szklanego o mniej niż 2 punkty w skali SUN

Źródło	Typ badania	Analizowana technologia	Follow-up	Liczba chorych w badaniu (liczba oczu)	Przyczyna leczenia [^]	Wskazania do kolejnych implantów/iniekcji
<i>Thorne 2019</i>	Wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane, trójramienne	DEX, ITA doszklistkowo, ITA w okolicy oka	24 tyg	DEX – 63 chorych (82 oczu); ITA doszklistkowo - 64 chorych (79 oczu)	ME – 100%, CME – 76 (95%); ITA doszklistkowo - 77 (97%)	Brak spełnienia kryteriów poprawy (20% spadek w wartości CST) lub normalna wartość CST z występowaniem przestrzeni torbielowatych w 1 mm pola centralnego lub obrzęk płamki pogorszył się po wstępnej poprawie. Dodatkowo odpowiednie ciśnienie IOP < 25 mm Hg i leczenie maksymalnie trzema lekami obniżającymi ciśnienie IOP
<i>Hasanreisoglu 2019</i>	Retrospektywne	DEX	Średnia – 20,16 ± 11,65 mc	44 chorych (62 oczu)	CME – 18 oczu (29%); CME + z zapaleniem błony naczyniowej – 2 oczu (3,2%) CME + RVH – 26 oczu (41,9%)	Brak dokładnej informacji o wskazaniach do ponownej iniekcji. Jedyne informacje dotyczące mierzonych parametrów w kolejnych miesiącach po wstrzyknięciu implantów (BCVA, IOP, badanie przedniego odcinka oka, CFT ^{##} , ocena VH według punktacji SUN)
<i>Berkenstock 2020</i>	Otwarte, jednoośrodkowe, jednoramienne, interwencyjne	DEX	12 mc	20 chorych (28 oczu)	CME – 20 oczu (71,4%)	Wznowa ZBN - aktywne zapalenie wewnątrzgałkowe (określone np. poprzez liczbę komórek w komorze przedniej >0,5+, komórek w płynie szklistym >0,5+, stopień VH ≥1+, obecność aktywnych zmian naczyniówkowo-siatkówkowych) lub/oraz nawrót CME (określone poprzez np. 20% wzrost w wartości CST)
<i>Mathis 2021</i>	Wieloośrodkowe, retrospektywne	DEX	Średnia – 19,0 ± 11,5 mc	115 chorych (152 oczu)	ME – 78 oczu (51,3%); ME + VH – 61 oczu (40,1%)	Wznowa obrzęku płamki (20% wzrost wartości CMT ^{###} i/lub występowanie płynu wewnątrzsiatkówkowego lub podsiatkówkowego wykazane w badaniu spektralnym OCT) lub wzrost VH o więcej niż jeden punkty (kryteria SUN)

*Wartości zaprezentowano w przeliczeniu na liczbę chorych lub/oraz oczu w zależności od informacji zawartych w publikacji

[^]W zależności od publikacji wymienione liczby oczu lub odsetki dla występowania przyczyny leczenia ME (ang. *macular edema*, obrzęk płamki) lub najczęściej występujące przyczyny leczenia w przypadku klasyfikacji podtypów ME

^^ Z wymienionych przyczyn stosowania implantów/iniekcji zawartych w publikacjach – RVH (ang. *refractory vitreous haze*, oporne zamglenie ciała szklanego), VH (ang. *vitreous haze*, zamglenie ciała szklanego), CME (ang. *cystoid macular edema*, torbielowaty obrzęk plamki)
logMAR (ang. *logarithm of the minimum angle of resolution*, logarytm minimalnego kąta rozdzielczości)
CFT (ang. *central foveal thickness*, grubość siatkówki w centrum dołka)
CMT (ang. *central macular thickness*, centralna grubość plamki)

W wyróżnionej w powyższej tabeli publikacji dotyczącej stosowania acetonidu triamcynolonu – publikacji *Thorne 2019*, uwzględniono krótki czas obserwacji (24 tygodnie). Ze względu na potrzebę modelowania dyskontynuacji w dłuższym horyzoncie czasowym w analizie podstawowej postanowiono przyjąć dane dotyczące wielokrotnego stosowania deksametazonu oparte na publikacji *Pohlmann 2018* natomiast w przypadku ITA oszacowano dyskontynuację leczenia biorąc pod uwagę dane dla DEX oraz dodatkowe założenia wynikające z doświadczeń klinicznych oraz konstrukcji badania *POINT*.

W badaniu *Pohlmann 2018* wyróżniono liczby oczu, u których zastosowano konkretną liczbę implantów dla całej rozważanej populacji (76 chorych, łącznie 109 implantów). W analizie *Pohlmann 2018* rozważano również wielkości odstępów pomiędzy implantami. Zgodnie z danymi z badania interwały pomiędzy kolejnymi podaniami zmniejszyły się z wartości $10,3 \pm 5,4$ miesiąca (pomiędzy pierwszym a drugim) do $6,4 \pm 5,4$ miesiąca (pomiędzy ostatnimi implantami), nie były to jednak zmiany istotne statystycznie. Biorąc pod uwagę założoną częstotliwość podawania deksametazonu w niniejszej analizie (szczegółowy opis zawarto w rozdziale 7.2), równoznaczną z interwałem 6 miesięcznym, uwzględnienie tych danych łączy się z pewnym ograniczeniem. Jednak przedstawione w publikacji *Pohlmann 2018* uwzględnione średnie charakteryzują się dużym odchyleniem a zmiany pomiędzy długościami interwałów czasowym nie są istotne statystycznie, nie powinno więc mieć to istotnego wpływu na wyniki analizy.

Dodatkowo w badaniu *Pohlmann 2018* określono stosowanie do 7 implantów deksametazonu, przy czym średni *follow-up* określony w publikacji wyniósł $22 \pm 14,2$ miesiąca. Przy założeniu stosowania 2 implantów w roku, czas zastosowania wszystkich z nich powinien obejmować średni horyzont ok. 3,5 roku. Wartość ta wykracza poza średni czasu obserwacji na podstawie badania, jednak zbliżona jest do wskazanej maksymalnej wartości *follow-up* z badania. W obliczu uwzględnionego krótkiego horyzontu czasowego, założenia dotyczące częstotliwości podania w roku nie powinny jednak mieć istotnego wpływu na inkrementalne wyniki analizy, wpływając przede wszystkim na rozkład kosztów na konkretne lata analizy.

Ze względu na istniejące ograniczenia w analizie wrażliwości uwzględniono zarówno alternatywne źródła służące oszacowaniu dyskontynuacji, jak również alternatywną liczbę podań DEX (zmienioną częstotliwość podań implantu).

7.3.2. Prawdopodobieństwo stosowania kolejnych implantów/iniekcji

Na podstawie odsetków chorych stosujących kolejne implanty z publikacji *Pohlmann 2018* określono prawdopodobieństwo stosowania kolejnych implantów (czyli również dyskontynuację leczenia deksametazonem). W celu oszacowania dyskontynuacji leczenia triamcynolonem wykorzystano wskazane odsetki (prawdopodobieństwa) dla stosowania DEX oraz założenie, że skuteczność zastosowania jednej iniekcji acetonidu triamcynolonu jest równorzędna ze skutecznością zastosowania 0,67 implantu deksametazonu. Odsetek określający zależność pomiędzy skutecznością implantów a iniekcji - 0,67 (8/12) oszacowano na podstawie badania *POINT* [Thorne 2019], tj. założenia wypływającego z praktyki klinicznej⁵ oraz badań farmakokinetycznych leków, iż kolejne możliwe podanie iniekcji ITA może nastąpić po okresie 8 tygodni (oraz kolejne w odstępach 8. tygodniowych), a w przypadku deksametazonu po okresie 12 tygodni (oraz kolejne w odstępach 12. tygodniowych). Liczbę implantów przeliczono z wykorzystaniem proporcji na liczbę iniekcji, następnie do oszacowanej równoważnej liczby iniekcji dopasowano trendy, po czym wybrano najlepiej dopasowany, tj. trend logarytmiczny⁶. Na podstawie współczynników tego trendu wyznaczono odsetki chorych stosujących kolejne iniekcje acetonidu triamcynolonu (czyli dyskontynuację leczenia ITA)⁷.

W modelowaniu ekonomicznym ostateczna liczba podań w danym cyklu modelowania stanowi iloczyn maksymalnej liczby implantów DEX lub iniekcji ITA, które powinny być podane w analizowanym przedziale cykli (założonej częstotliwości podań) oraz prawdopodobieństwa stosowania dalszego leczenia na podstawie uwzględnionych odsetków liczby chorych leczonych odpowiadającą liczbą implantów/iniekcji.

W analizie wrażliwości testowano dane dla obu ramion zaczerpnięte bezpośrednio z badania *POINT* [Thorne 2019], jak również odsetki dyskontynuacji oszacowane biorąc pod uwagę powyższą metodykę (opartą na wykorzystaniu zależności o stosunku skuteczności DEX i ITA,

⁵ W odniesieniu do różnic w okresach podań rozpatrywanych technologii, nie w wartości bezwzględnej przypisanej dla danego ramienia – określone interwały uwzględniają minimalne odstępy czasu pomiędzy implantami

⁶ Wartość współczynników $a = -0,517$ oraz $b = 1,2293$, dla funkcji $y = a \cdot \ln(x) + b$

⁷ W przypadku wartości wykraczających poza 100% na podstawie dopasowania uwzględniano wartość 100% dla danej liczby iniekcji, natomiast w przypadku wartości ujemnych wartości 0%.

oraz dopasowania trendem logarytmicznym) w oparciu o dane źródłowe z uwzględnionych publikacji. Dodatkowo testowano również wariant, w którym przyjęto brak dyskontynuacji chorych leczonych.

Tabela 2.

Odsetki chorych otrzymujących daną liczbę podań (implantów lub iniekcji) uwzględnione w analizie podstawowej na podstawie *Pohlmann 2018* (cała populacja) oraz w analizie wrażliwości (pozostałe źródła danych oraz założenia)

Liczba podań*	Odsetek (%) chorych otrzymujących implant lub iniekcję, na podstawie uwzględnione źródła danych									
	Pohlmann 2018 (cała populacja)	Pohlmann 2018 (chorzy z zapaleniem odcinka tylnego)	Zaranz-Ventura 2014	Tomkins-Netzer 2014	Nobre-Cordoso 2016	Hasanreisioğlu 2019	Berkenstock 2020	Mathis 2021	Brak dyskont.	POINT (Thorne 2019)
Deksametazon										
1	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
2	72%	67%	80%	63%	32%	35%	57%	57%	100%	56%
3	44%	39%	20%	26%	7%	5%	39%	29%	100%	4%
4	28%	26%	5%	8%	2%	0%	18%	18%	100%	0%
5	16%	13%	0%	3%	0%	0%	4%	14%	100%	0%
6	11%	9%	0%	3%	0%	0%	0%	10%	100%	0%
7	3%	2%	0%	0%	0%	0%	0%	5%	100%	0%
8	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	3%	100%	0%
Acetonid triamcynolonu										
1	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
2	87%	85%	88%	82%	72%	74%	83%	77%	100%	48%
3	66%	64%	59%	58%	43%	38%	59%	59%	100%	10%
4	51%	49%	38%	41%	22%	13%	42%	45%	100%	3%
5	40%	37%	22%	27%	6%	0%	29%	35%	100%	1%
6	30%	28%	8%	17%	0%	0%	18%	27%	100%	0%
7	22%	20%	0%	8%	0%	0%	9%	20%	100%	0%
8	15%	13%	0%	0%	0%	0%	1%	13%	100%	0%
9	9%	7%	0%	0%	0%	0%	0%	8%	100%	0%
10	4%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	3%	100%	0%

Liczba podań*	Odsetek (%) chorych otrzymujących implant lub iniekcję, na podstawie uwzględnione źródła danych									
	Pohlmann 2018 (cała populacja)	Pohlmann 2018 (chorzy z zapaleniem odcinka tylnego)	Zaranz-Ventura 2014	Tomkins-Netzer 2014	Nobre-Cordoso 2016	Hasanreisoğlu 2019	Berkenstock 2020	Mathis 2021	Brak dyskont.	POINT (Thorne 2019)
11	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	100%	0%
12	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	100%	0%

*Wartości 0% dla deksametazonu przyjęto w przypadku braku danych dotyczących stosowania kolejnych implantów. W przypadku szacowania wartości trendu pozwalającego na oszacowanie dyskontynuacji stosowania acetonidu triamcynolonu wartości współczynników szacowano jednak na danych określonych bezpośrednio z publikacji (czyli z pominięciem przyjętych wartości 0%).

W modelowaniu ekonomicznym ostateczna liczba podań w danym cyklu modelowania stanowi iloczyn maksymalnej liczby implantów DEX lub iniekcji ITA, które powinny być podane w analizowanym przedziale cykli, wynikająca z założonej częstotliwości podań będącej pochodną skuteczności technologii oraz odsetka chorych stosujących leczenie na podstawie uwzględnionych odsetków liczby chorych leczonych odpowiadającą liczbę implantów/iniekcji.

7.4. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta, co jest tożsame z przyjęciem dożywotniego horyzontu czasowego.

W związku z faktem, że w niniejszej analizie wybrano technikę minimalizacji kosztów, zdecydowano również o wyborze krótkiego horyzontu czasowego, w którym uchwycone będą wszystkie różnice ponoszonych kosztów w leczeniu analizowanymi technologiami.

Dane z *Analizy klinicznej* stanowiące podstawę oceny skuteczności deksametazonu w porównaniu z acetonidem triamcynolonu obejmują krótki horyzont czasowy, tj. 24 tygodni.

Należy przyjąć, że badanie kliniczne pokazuje jedynie początkowy fragment interesującej nas rzeczywistości, natomiast modelowanie służy do zaprezentowania najbardziej prawdopodobnego kształtu całości procesu (co pozwala uchwycić łączny efekt kliniczny). Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* modelowanie przeprowadza się, jeśli dostępne dane są niewystarczające do określenia opłacalności (jest to dokładanie sytuacja, z jaką mamy do czynienia w rozpatrywanym przypadku). Literatura w zakresie farmakoekonomiki wskazuje, że modelowanie powinno opierać się na danych z badań klinicznych, ale też powinno (jeśli ramy czasowe badania nie obejmują wszystkich różnic pomiędzy porównywanymi technologiami) sięgać poza horyzont badań [*Orlewska 1999, Drummond 2003*].

Ponadto w literaturze istnieje dużo dodatkowych doniesień w postaci badań z rzeczywistej praktyki klinicznej z dłuższym okresem obserwacji, które pozwoliły na modelowanie podań technologii w dłuższym horyzoncie czasu. Biorąc pod uwagę założoną częstotliwość podań wynikającą ze skuteczności stosowanych technologii DEX i ITA (2 oraz 3 razy w roku), jak również odsetków chorych stosujących kolejne implanty na podstawie badania *Pohlmann 2018* (przedstawiającego stosowanie do 7 implantów) określono, że w horyzoncie 3-letnim prawdopodobieństwo zastosowania kolejnych implantów będzie bliskie 0% (dla DEX 3% oraz dla ITA 4%).

W analizie wrażliwości testowano alternatywny horyzont czasowy (2-letni) bliższy średniemu czasowi z badania *Pohlmann 2018* służącemu jako źródło danych dotyczących dyskontynuacji leczenia, jak również testowano horyzont roczny w ramach walidacji modelowania.

7.5. Dyskontowanie

W decyzji dotyczącej finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne, jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów.

8. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej w analizie uwzględniono koszty odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą w analizie uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia (zwłaszcza *Programu lekowego*) w analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- ⊗ koszty produktów leczniczych;
- ⊗ koszty przepisania i podania produktów leczniczych;
- ⊗ koszty pozostałych leków;
- ⊗ koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego;
- ⊗ koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich, tj. koszt działań/zdarzeń niepożądanych uznano za nieróżniący, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli (Tabela 3.) przedstawiono uwzględniony koszt nieróżniący oraz zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 3.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt leczenia działań/zdarzeń niepożądanych	W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii w <i>Analizie klinicznej</i> wykazano porównywalny profil bezpieczeństwa technologii wnioskowanej oraz komparatora

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) określono na podstawie proponowanych zapisów *Programu lekowego leczenia ZBN, Statystyk NFZ oraz Analizy ekonomicznej Ozurdex DME 2016*.

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy [Dane od Wnioskodawcy]. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych w ramach umów w rodzaju leczenie szpitalne i ambulatoryjna opieka specjalistyczna przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ [*Zarządzenie programy lekowe, Zarządzenie leczenie szpitalne, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna*].

Dla wszystkich świadczeń w analizie założono wycenę 1 punktu na wartość 1 PLN.

8.1. Koszt produktów leczniczych

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz cen jednostkowych technologii medycznych.

8.1.1. Dawkowanie produktów leczniczych

DEKSAMETAZON

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Ozurdex®* i *Programu lekowego leczenia ZBN* określono, że u dorosłych chorych z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka, którzy włączani do PL spełnili kryteria określające konieczność występowania klinicznie znamiennego obrzęku plamki oraz określonej ostrości widzenia (najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) w leczonym oku w zakresie 0,1-0,8 określona na tablicach Snellena lub ETDRS) implant deksametazonu podawany jest doszkliskowo do zmienionego chorobowo oka.

Zgodnie z *ChPL Ozurdex®* podanie kolejnych dawek należy rozważyć, jeśli u pacjenta wystąpi odpowiedź na leczenie, po której nastąpi utrata ostrości wzroku, oraz jeśli według lekarza prowadzącego zastosowanie ponownego leczenia może być korzystne dla pacjenta i nie będzie stanowić dla niego poważnego zagrożenia.

Ponadto, zgodnie z *ChPL Ozurdex®* nie zaleca się podawania implantu jednocześnie do obu oczu. W niniejszej analizie przyjęto, że istnieje możliwość podania implantu do obojga oczu, przy czym przy zachowaniu założenia, że podanie nie następuje w tym samym czasie. Założenie to, podyktowane jest dużą ilością badań z rzeczywistej praktyki klinicznej, które wskazują na implantacje do obojga oczu [Zarranz-Ventura 2014, Tomkins-Netzer 2014, Nobre-Cordoso 2016, Pohlmann 2018, Hasanreisöglü 2019].

W niniejszej analizie przyjęto, że implanty deksametazonu będą podawane co 6 miesięcy. Dokładne uzasadnienie tego założenia przedstawiono w rozdziale opisującym częstotliwość podań wynikającą ze skuteczności analizowanych technologii medycznych (rozdział 7.2).

W analizie wrażliwości testowano minimalną oraz maksymalną liczbę podań, tj. podanie co 12 miesięcy oraz podanie co 3 miesiące. Opis uzasadnienia dla przyjętych wartości oraz zakres zmienności zostały przedstawione w rozdziale 9. (Tabela 20.).

ACETONID TRIAMCYNOLONU

Zgodnie z literaturą ITA może być stosowany jako produkt leczniczy Kenalog lub produkt leczniczy Triesence [AWA Ozurdex 2016, Analiza ekonomiczna Ozurdex DME 2016, Wong i Halpern 2016, Teper 2021]. Na podstawie *ChPL Kenalog*® stwierdzono, że acetonid triamcynolonu nie posiada wskazania rejestracyjnego w leczeniu nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej, czyli stosowany jest w analizowanej populacji poza wskazaniami (*off-label*), natomiast w *ChPL Triesence*® zawarto informacje o wskazaniu w leczeniu zapalenia błony naczyniowej.

Na podstawie literatury określono, że acetonid triamcynolonu stosowany jest w analizowanym wskazaniu w postaci zawiesiny do wstrzykiwania o dawce 4 mg [Zarranz-Ventura 2014, Tomkins-Netzer 2014, Nobre-Cordoso 2016, Pohlmann 2018, Hasanreisoglu 2019, Teper 2021]. Możliwe są również wielokrotne podania wspomnianego leku.

W niniejszej analizie przyjęto, że iniekcje ITA będą podawane co 4 miesiące. Dokładne uzasadnienie tego założenia przedstawiono w rozdziale opisującym częstotliwość podań wynikającą ze skuteczności analizowanych technologii medycznych (rozdział 7.2).

W analizie wrażliwości testowano minimalną oraz maksymalną liczbę podań, tj. podanie co 2 miesiące oraz podanie co 12 miesięcy. Opis uzasadnienia dla przyjętych wartości oraz zakres zmienności zostały przedstawione w rozdziale 9. (Tabela 20.).

ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

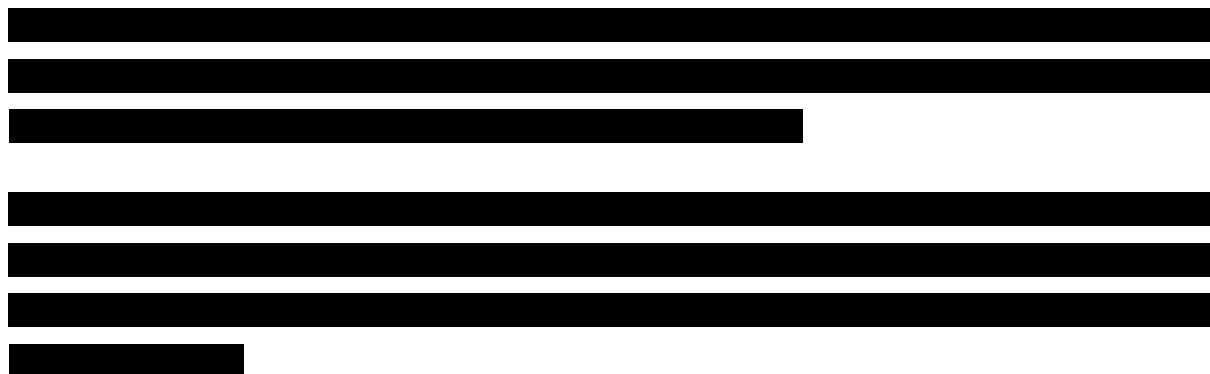
Tabela 4.
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej

Substancja	Jednorazowa dawka technologii medycznej (mg)
DEX	700 µg
ITA	4 mg

8.1.2. Ceny leków

DEKSAMETAZON

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 16.3. Jedyna dostępna prezentacja będzie wyznaczała podstawę limitu w grupie.



Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela (Tabela 5.).

ACETONID TRIAMCYNOLONU

Acetonid triamcynolonu jest obecnie finansowany w ramach importu docelowego i podawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie w ramach podania rozliczanego w jednym ze świadczeń szpitalnych [Analiza ekonomiczna Ozurdex DME 2016]. W celu określenia kosztów samej substancji czynnej wykonano wyszukiwanie zamówień ITA w ramach przetargów szpitalnych jednak odnalezione źródło zawierały dane z lat 2015 – 2019 i charakteryzowały się dużym rozrzutem cenowym [Przetargi ITA]. Biorąc pod uwagę najbardziej aktualne z odnalezionych ceny (z 2019 r.) koszt za ampułkę oscylowałby w okolicach 1,00 – 20,00 PLN. Ze względu na brak dokładnych aktualnych danych kosztowych, niepewność związaną z faktem, czy koszt danego leku doliczany jest do kosztu świadczenia, jak również fakt, że potencjalny koszt acetonidu triamcynolonu w zestawianiu z kosztem podania jest nikły, w niniejszej analizie przyjęto, że sam koszt preparatu będzie rozliczany w ramach kosztu podania.

ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

Tabela 5.
Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)

8.1.3. Zestawienie kosztów produktów leczniczych

W oparciu o dawkowanie, ceny produktów leczniczych oraz proponowane warunki RSS wyznaczono koszt jednostkowy preparatów w przeliczeniu na opakowanie oraz w cyklu leczenia. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej, w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej (PLN)

8.2. Koszty przepisania i podania produktów leczniczych

DEKSAMETAZON

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Ozurdex®* stwierdzono, że implant podawany jest poprzez wstrzyknięcie do ciała szklistego. Produkt leczniczy Ozurdex® jest już refundowany w innym wskazaniu (cukrzycowego obrzęku plamki) w ramach *Programu lekowego leczenia DME*. Na podstawie *Zarządzenia programy lekowe* określono, że w ramach tego programu rozliczane jest odrębne świadczenie, tj. *Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym połączone z podaniem iniekcji doszkliskowej w programie lekowym z wyceną 378,56 pkt*. Założono więc, że w niniejszym wskazaniu, przy założeniu dostępności implantu

deksametazonu w ramach programu lekowego, podanie produktu leczniczego rozliczane będzie takim samym świadczeniem.

W tabeli poniżej przedstawiono koszt jednostkowy świadczenia, które zostało przyjęty jako koszt podania technologii medycznej.

Tabela 7.
Koszt jednostkowy podania leku

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa / Koszt (PLN)
5.08.07.0000018	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym połączone z podaniem iniekcji doszkliskowej w programie lekowym	378,56

W analizie wrażliwości testowano również alternatywny koszt podania, przyjmując koszt *Przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu* w wysokości 108,16 PLN na podstawie *Zarządzenia programy lekowe*.

ACETONID TRIAMCYNOLONU

Biorąc pod uwagę wycenę kosztów podania acetonidu triamcynolonu przedstawione we wcześniejszej analizie dla Ozurdexu w leczeniu DME określono, że podanie ITA będzie rozliczane w ramach leczenia szpitalnego w ramach dwóch grup – B84 *Małe zabiegi witreoretinalne* lub B98A *Leczenie zachowawcze okulistyczne > 17 r.ż.* Biorąc pod uwagę komentarze AOTMiT zawarte w *AWA Ozurdex 2016*, jak i mediany dni pobytu dla wykonanych procedur *Iniekcja doszkliskowa innego leku* oraz *Iniekcja doszkliskowa sterydów* (realizowane w ramach wspomnianych grup) równe zero [Statystyki NFZ], przyjęto iż hospitalizacja związana z podaniem będzie krótkoterminowa. Uwzględniając wycenę świadczeń dla obu grup na podstawie *Zarządzenia leczenie szpitalne* przyjęto, że hospitalizacja w celu podania ITA będzie realizowana albo w ramach *Hospitalizacji planowej* (w ramach grupy B84) albo w ramach *Hospitalizacji < 3 dni, typ umowy hospitalizacja/hospitalizacja planowa* (w ramach grupy B98A). Oba świadczenia są wyceniane na równym poziomie 666 pkt. W niniejszej analizie uwzględniono więc, jako wariant podstawowy wycenę tych świadczeń. Rozpatrywane świadczenia na podstawie *Zarządzenia leczenie szpitalne* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8.
Wycena wybranych do analizy świadczeń związanych z podaniem ITA na podstawie Zarządzenia leczenie szpitalne

Nazwa grupy	Kod grupy	Wartość punktowa - hospitalizacja	Wartość punktowa - hospitalizacja planowa	Wartość punktowa - "leczenie jednego dnia"	Wartość punktowa hospitalizacji < 3 dni - typ umowy hospitalizacja/ hospitalizacja planowa
Małe zabiegi witreoretinalne	B84	724	666	616	n/d
Leczenie zachowawcze okulistyczne > 17 r.ż.	B98A	2 339	2 153	n/d	666

W analizie wrażliwości rozpatrywano świadczenia minimalne i maksymalne wartości świadczeń dla obu grup, tj. *Leczenie jednego dnia* (w ramach grupy B84) o wartości 616 pkt, oraz *Hospitalizacji* (w ramach grupy B98A) o wartości 2 339 pkt, przyjmując koszt punktu 1 PLN. W poniższej tabeli zebrano koszty uwzględnione w niniejszej analizie.

Tabela 9.
Uwzględnione w niniejszej analizie koszty podania ITA (PLN)

Kategoria kosztu	Koszt świadczenia	Koszt min	Koszt max
Koszt podania (ITA)	666,00	616,00	2 339,00

8.3. Koszty pozostałych leków

Zgodnie z informacją z *ChPL Ozurdex®* przed implantacją lekarz powinien zalecić pacjentowi stosowanie codziennie kropli do oczu z antybiotykiem przez 3 dni przed i 3 po każdym wstrzyknięciu, aby zapobiec ewentualnemu zakażeniu oka. Przyjęto więc, że do każdego wstrzyknięcia doszkliskowego (także dla iniekcji komparatora) naliczane będą koszty antybiotyków. Na podstawie aktualnego *Obwieszczenia MZ* określono, że jedynym refundowanym antybiotykiem podawanym do oczu, jest gentamycyna w postaci kropli do oczu, która dostępna jest dla chorych z dopłatą (na poziomie odpłatności 50%). Zgodnie z *ChPL Gentamicin WZF®* jednym ze wskazań do stosowania leku jest leczenie profilaktyczne przed i po zabiegach chirurgicznych na gałce ocznej, przy określonym dawkowaniu 1-2 krople co 4 godziny.

W analizie założono, że na każde podanie implantu/iniekcji zużywane będzie jedno opakowanie leku. W poniższej tabeli przedstawiono koszty leku na podstawie *Obwieszczenia*

MZ wraz z kosztami uwzględnionymi w niniejszej analizie, w obu rozpatrywanych perspektywach.

Tabela 10.

Cena uwzględnionego w analizie antybiotyku stosowanego profilaktycznie w celu zapobiegania infekcji wraz z kosztami jego stosowania na podanie

Nazwa, postać i dawka leku	UCZ (PLN)	CHB (PLN)	CD (PLN)	Limit (PLN)	Wysokość dopłaty pacjenta (PLN)	Przyjęte zużycie	Koszt NFZ/ podanie (PLN)	Koszt p. wspólna/ podanie (PLN)
Gentamicin WZF 0,3%, krople do oczu, roztwór, 3 mg/ml	5,94	6,24	8,61	8,61	4,31	1 opak. / iniekcję	4,30	8,61

8.4. Koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego

Na podstawie Zarządzenia programy lekowe określono, że w Programie lekowym leczenia ZBN jest rozliczane świadczenie *Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności* o wartości punktowej 338 pkt. W niniejszej analizie założono, że w przypadku leczenia deksametazonem w ramach wspomnianego programu będzie również rozliczany wspomniany koszt kwalifikacji. Przyjmując, że koszt punktu wynosi 1 PLN określono, koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego na poziomie 338,00 PLN (Tabela 11.).

Koszt ten będzie naliczany jednorazowo. Przyjęto jednak, że ze względu na możliwość leczenia obojga oczu, koszt ten będzie naliczany dla każdego oka oddzielnie (przy czym zaznaczyć należy, że w przypadku drugiego oka naliczany jest jedynie odpowiednio zmniejszony odsetek kosztu, ze względu na mniejsze prawdopodobieństwo leczenia drugiego oka). Szczegółowy opis naliczania kosztów dla obojga oczu opisano w rozdziale dotyczącym modelowania kosztów (rozdział 8.4.). Z dużym prawdopodobieństwem część z badań, które są wymagane przy kwalifikacji, czy w ramach diagnostyki w celu monitorowania skuteczności leczenia zgodnie z proponowanymi zapisami *Programu lekowego leczenia ZBN* dla jednego oka, dostarczyłaby aktualnych wyników również w przypadku kwalifikacji do leczenia drugiego oka. Jednak ze względu na fakt, iż wskazanie konkretnego zestawu badań w takim przypadku jest trudne do określenia (ponieważ zależy w dużej mierze od stanu klinicznego chorego, jak również czasu od wcześniejszego badania) konserwatywnie przyjęto naliczanie wszystkich

kosztów (oprócz kwalifikacji również kosztów diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia) związanych z programem lekowym tak samo dla obojga oczu.

Tabela 11.

Koszt kwalifikacji chorych do leczenia w programie lekowym uwzględniony w niniejszej analizie

Nr świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa/Koszt (PLN)
5.08.07.000 0023	Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności	338,00

W analizie testowano również, że koszt kwalifikacji nie będzie naliczany, a cała kwalifikacja chorych będzie następowania jedynie w ramach kosztów diagnostyki ponoszonych przy kwalifikacji (opis tychże kosztów przedstawiono poniżej).

8.5. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia

8.5.1. Deksametazon

Diagnostyka w kwalifikacji

W ramach *Programu lekowego leczenia ZBN* aktualnie rozliczany jest ryczałt za diagnostykę [Zarządzenie programy lekowe]. Przy czym ryczałt ten założono na bazie konieczności badań wykonywanych w trakcie leczenia adalimumabem. Badania te znacząco różnią się od badań proponowanych w ramach leczenia deksametazonem, szczególnie w ramach badań koniecznych do oceny stanu ogólnego. Deksametazon jest już jednak stosowany w ramach *Programu lekowego leczenia DME* i zawarty tam zestaw badań jest zbliżony do proponowanego w ramach monitorowania leczenia w analizowanym wskazaniu. W porównaniu do badań przy kwalifikacji w leczeniu DME z zestawem badań do kwalifikacji w niniejszym wskazaniu dodatkowo uwzględniono badania obejmujące ocenę stopnia nacieków komórkowych w komorze przedniej oka oraz stopnia przymglenia ciała szklistego według kryteriów SUN, pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego, ocenę gałki ocznej w badaniu ultrasonograficznym typ B, jak również w przypadku nieposiadania przez chorego aktualnych wyników badań: próby tuberkulinowej lub testu Quantiferon, testu na kiłę oraz testu na boreliozę. Natomiast w przypadku *Programu lekowego leczenia DME* dodatkowo wykonywany jest w ramach diagnostyki kwalifikacyjnej test angiografii fluoresceinowej lub angio-OCT (w

Programie lekowym leczenia ZBN test ten wykonywany jest jedynie opcjonalnie bądź na prośbę Zespołu Koordynacyjnego) oraz konsultacja diabetologiczna lub lekarza chorób wewnętrznych z wynikiem badania HbA1c i oceną wyrównania ciśnienia tętniczego, funkcji nerek oraz obecność innych powikłań cukrzycy. Przyjęto, że wycena różniących oba zestawy badań jest zbliżona, w niniejszej analizie założono więc, że koszt badań do kwalifikacji będzie taki sam jak w przypadku wyceny diagnostyki w *Programie lekowym leczenia DME* dla świadczenia *Diagnostyka w programie leczenia chorych na cukrzycowy obrzęk plamki (DME) - kwalifikacja*, czyli będzie rozliczany jednorazowym świadczeniem (dla pacjentów pozytywnie zakwalifikowanych) o wartości 409 PLN [Zarządzenie programy lekowe].

W analizie wrażliwości uwzględniono jednak również wartość minimalną oraz maksymalną na podstawie odrębnej wyceny świadczeń uwzględniającej wycenę każdego z badań i doboru badań do grup świadczeń na podstawie *Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna*. W wariantcie minimalnym nie uwzględniono badań, które w opisie programu lekowego funkcjonowały jako badania opcjonalne, natomiast w wariantcie maksymalnym uwzględniono wszystkie badania.

W poniższej tabeli przedstawiono wybrane procedury wraz z dopasowanymi listami świadczeń, grupami świadczeń oraz ostateczną wyceną kosztową.

Tabela 12.

Wycena badań do kwalifikacji na podstawie *Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna* uwzględniona jako wariant minimalny oraz maksymalny w analizie wrażliwości

Procedura	Lista świadczeń	Grupa świadczeń	Koszt min (PLN)	Koszt max (PLN)	Koszt łączny min (PLN)	Koszt łączny max (PLN)
95.1906 Optyczna koherentna tomografia	w3	W14 – Świadczenie specjalistyczne 4-go typu	172,00	172,00	247,00	524,00
89.11 Tonometria	w1					
95.1913 Badanie w lampie szczelinowej	w6*					
95.1902 Badanie dna oka	w1					
99.592 Próba tuberkulinowa*	w1					
U.84 Treponema pallidum Przeciwciała IgG/ IgM (anty-T. pallidum IgG/ IgM)*	w1					
95.1901 Badanie okulistyczne	Brak grupy**					
S25. Borrelia burgdorferi (Lyme) Przeciwciała IgM (anty-B.burgdorferi IgM)*	w2	W12 – Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (min), W13 – Świadczenie specjalistyczne 3-go typu (max)	75,00	133,00		
95.13 USG gałki ocznej	w2					
95.121 Angiografia fluoresceinowa*	w12	w18 – Świadczenie specjalistyczne 8-go typu (wariant max)	n/d	209,00		

*Badania rozpatrywane w wariantcie maksymalnym

**W przypadku braku grupy lub braku wyceny w *Zarządzeniu ambulatoryjna opieka specjalistyczna*, założono, że procedury będą rozliczane w ramach innych przyporządkowanych grup świadczeń podobnie jak procedury z listy w1

Diagnostyka w monitorowaniu

W celu rozliczania kosztów diagnostyki związanej z monitorowaniem w ramach *Programu lekowego leczenia DME* wyróżnione zostało świadczenie *Diagnostyka w programie leczenia chorych na cukrzycowy obrzęk plamki (DME) – monitorowanie* o wartości 249 pkt, które jest rozliczane każdorazowo przed podaniem leku. W związku ze zbliżonymi zestawami badań dotyczącymi diagnostyki w monitorowaniu skuteczności leczenia (w *Programie lekowym leczenia ZBN* w porównaniu z *Programem lekowym leczenia DME* pojawia się wyróżniona ocena przedniego odcinka i dna oka, przyjęto jednak, że procedura ta może być wykonywana w trakcie badania OCT służącego ocenie plamki) w niniejszej analizie przyjęto taki sam koszt rozliczany przed każdym podaniem leku, tj. koszt 249,00 PLN.

W analizie wrażliwości rozważano jednak minimalną oraz maksymalną wycenę dla tego świadczenia na podstawie odrębnej wyceny świadczeń uwzględniającej wycenę każdego z badań i doboru badań do grup świadczeń na podstawie *Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna*. W poniższej tabeli przedstawiono wycenę uwzględnioną w analizie wrażliwości.

Tabela 13.

Wycena badań do diagnostyki przed podaniem na podstawie *Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna* uwzględniona jako wariant minimalny oraz maksymalny w analizie wrażliwości

Procedura	Lista świadczeń	Grupa świadczeń	Koszt min (PLN)	Koszt max (PLN)	Koszt łączny min (PLN)	Koszt łączny max (PLN)
Badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku	Brak grupy*	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00	44,00	177,00	440,00
OCT	w3	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	133,00	133,00		
Badanie dna oka**	w1*	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (max)	n/d	44,00		
Angiografia fluoresceinowa**	w12	W18 Świadczenie specjalistyczne 8-go typu	n/d	219,00		

*W przypadku braku grupy lub braku wyceny w *Zarządzeniu ambulatoryjna opieka specjalistyczna*, założono, że procedury będą rozliczane jako świadczenia W11

**Badania rozpatrywane w wariantcie maksymalnym

Dodatkowo dla leczenia deksametazonem w *Programie lekowym leczenia ZBN* zaproponowano badania do oceny skuteczności leczenia, która odbywa się po każdym podaniu leku. Ocena ta bazuje na pomiarze grubości siatkówki (w centralnym polu OCT) oraz najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) określonej na tablicach Snellena lub ETDRS. Na podstawie rozliczanych w ramach *Programu lekowego leczenia ZBN* świadczeń przyjęto, że ocena skuteczności będzie odbywać się po każdym podaniu z przypisanym kosztem świadczenia *Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu o wycenie 108,16 pkt/PLN [Zarządzenie programy lekowej]*. W analizie wrażliwości uwzględniono wariant, przyjmujący, że badania będą wykonywane w ramach kosztów przed podaniem i oddzielny koszty porady ambulatoryjnej nie będzie naliczany.

Podsumowanie

W poniższej tabeli zebrano koszty diagnostyki oraz monitorowania w trakcie leczenia deksametazonem uwzględnione w niniejszej analizie.

Tabela 14.
Koszty diagnostyki oraz monitorowania w leczeniu deksametazonem uwzględnione w niniejszej analizie

Badanie	Koszt zestawu badań (PLN)	Częstotliwość na rok*	Koszt roczny (PLN)
Analiza podstawowa			
Kwalifikacja – diagnostyka, koszt jednorazowy	409,00	1	409,00
Monitorowanie - diagnostyka przed podaniem	249,00	2	498,00
Monitorowanie skuteczności - po każdym podaniu	108,16	2	216,32
Analiza wrażliwości			
Kwalifikacja – diagnostyka, min, koszt jednorazowy	247,00	1	247,00
Kwalifikacja – diagnostyka, max, koszt jednorazowy	524,00	1	524,00
Monitorowanie - diagnostyka przed podaniem, min	177,00	2	354,00
Monitorowanie – diagnostyka przed podaniem, max	440,00	2	880,00
Monitorowanie skuteczności - po każdym podaniu	0,00	2	0,00

*Przy założonej częstotliwości podań deksametazonu

8.5.2. Acetonid triamcynolonu

W celu oceny zużywanych świadczeń w trakcie monitorowania leczenia acetonidem triamcynolonu posłużono się opiniami ekspertów przedstawionymi w *Analizie ekonomicznej Ozurdex DME 2015*, w której opisywano porównanie wyników opłacalności stosowania DEX z ITA (w iniekcji doszkliskowej) w cukrzycowym obrzęku plamki. Przyjęto, że ze względu na tą samą technologię i założoną tą samą częstotliwość podania, w niniejszej analizie można założyć podobne zużycie zasobów. Ekspert wypowiadający się na potrzeby *Analizy ekonomicznej Ozurdex DME 2015* część z badań wskazał jako badania ogólne, niezwiązane z czasem podania, tj. wizyty w poradni okulistycznej (w zależności od wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego), angiografię fluoresceinową (raz w roku, w tym przed rozpoczęciem leczenia triamcynolonem), jak również ocenę przedniego odcinka oka oraz ocenę dna oka (nie rzadziej niż co 2-3 miesiące). Natomiast część, tj. OCT oraz badanie ciśnienia wewnątrzgałkowego ekspert wskazywał jako związaną z podaniem leku (w miesiącach 0,1 i 3 od podania leku) [Analiza ekonomiczna Ozurdex DME 2016]. W tabeli poniżej zebrano przypisane do wskazanych badań procedury, wraz z uwzględnioną częstotliwością.

W celu wyceny badań w trakcie terapii ITA wykorzystano *Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna*, przyporządkowując wyróżnione procedury list a następnie do grup świadczeń (Tabela 15.). Przyjęto, że świadczenia z listy w1 lub w6, których nie można zgrupować zgodnie z zapisami z *Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna* będą rozliczane w ramach świadczenia W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (z wyceną 44,00 PLN) lub innych świadczeń wykonywanych z tą samą częstotliwością. Pozostałe grupy świadczeń W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu oraz W18 Świadczenie specjalistyczne 8-go typu wyceniono według *Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna* odpowiednio na 133,00 PLN oraz 219,00 PLN.

Tabela 15.

Częstotliwość badań na podstawie *Analizy ekonomicznej Ozurdex DME 2015* w trakcie monitorowania terapii TRI z przypisanymi im listami i grupami świadczeń na podstawie *Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna*

Procedura	Częstość wykonania			Na podanie /rocznie	Lista świadczeń	Grupa świadczeń
	po iniekcji	1. miesiąc od iniekcji	3. miesiąc od iniekcji			
95.1906 Optyczna koherentna tomografia	1	1	1	3,00	w3	W13

Procedura	Częstość wykonania			Na podanie /rocznie	Lista świadczeń	Grupa świadczeń
	po iniekcji	1. miesiąc od iniekcji	3. miesiąc od iniekcji			
89.11 Tonometria (Badanie ciśnienia wewnątrzgałkowego)	1	1	1	3,00	w1	
95.1913 Badanie w lampie szczelinowej	n/d			4,8	w6	W11
95.1902 Badanie dna oka	n/d			4,8	w1	
95.121 Angiografia fluoresceinowa	n/d			n/d	w12	W18

Dodatkowo przyjęto, że po dyskontynuacji terapii ITA, ale również po dyskontynuacji terapii DEX będą u chorych nadal wykonywane badania kontrolne, zgodnie ze wskazaniami eksperta z *Analizy ekonomicznej Ozurdex DME 2015*, które dotyczyły badań poza podaniem leków (czyli badanie dna oka, badanie w lampie szczelinowej oraz angiografia fluoresceinowa).

W analizie wrażliwości testowano maksymalną wycenę uwzględnionych świadczeń oszacowaną przy założeniu, że każde ze świadczeń, któremu przypisywana jest (lub założona) lista procedur w1, a nie będzie możliwa do zgrupowania w żadne grupy świadczeń, będzie rozliczana w ramach oddzielnego świadczenia *W11 - Świadczenie specjalistycznego 1-go typu* z wyceną równą 44,00 PLN [Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna]. Dodatkowo ze względu na brak dokładnych danych dotyczących monitorowania po terapii ITA i DEX oraz fakt, że część z badań uzależniona jest od stanu chorego, w analizie wrażliwości nie uwzględniono ponoszenia kosztu po terapii ITA i terapii DEX.

W poniższej tabeli przedstawiono uwzględnione w modelowaniu koszty monitorowania w trakcie leczenia ITA oraz po leczeniu ITA oraz DEX.

Tabela 16.
Koszty dotyczące monitorowania w trakcie leczenia ITA oraz leczenia po zakończeniu terapii ITA oraz DEX

Koszt monitorowania	Zestaw badań	Koszt zestawu badań (PLN)	Częstotliwość na rok/podanie	Koszt na podanie/roczny (PLN)	Koszt na podanie/cykl (PLN)
Analiza podstawowa					
W trakcie terapii ITA - na podanie	OCT, Tonometria	133,00	3,00	399,00	399,00
W trakcie terapii ITA – poza podaniem	Badanie dna oka, Badanie w lampie szczelinowej	44,00	4,8	211,20	430,20

Koszt monitorowania	Zestaw badań	Koszt zestawu badań (PLN)	Częstotliwość na rok/podanie	Koszt na podanie/roczny (PLN)	Koszt na podanie/cykl (PLN)
	Angiografia fluoresceinowa -	219,00	1	219,00	
Monitorowania po zakończeniu terapii ITA lub DEX	Badanie dna oka, Badanie w lampie szczelinowej	44,00	4,8	211,20	430,20
	Angiografia fluoresceinowa -	219,00	1	219,00	
Analiza wrażliwości					
W trakcie terapii ITA - na podanie	Tonometria	44,00	3,00	132,00	531,00
	OCT	133,00	3,00	399,00	
W trakcie terapii ITA – poza podaniem	Badanie dna oka, Badanie w lampie szczelinowej	88,00	4,8	422,40	641,40
	Angiografia fluoresceinowa -	219,00	1,00	219,00	
Monitorowania po zakończeniu terapii ITA lub DEX	n/d	0,00	0,00	0,00	0,00

8.6. Modelowanie kosztów

W niniejszym modelowaniu większość kosztów naliczono w zależności od liczby podań uwzględniającej dyskontynuację leczenia (prawdopodobieństwo otrzymania kolejnego implantu/iniekcji). Koszty monitorowania poza podaniem w trakcie terapii ITA oraz koszty monitorowania po zakończeniu terapii ITA lub DEX naliczono w przeliczeniu na cykl (rok) biorąc pod uwagę odsetki wynikające ze zmniejszonej liczby podań (czyli biorąc pod uwagę dyskontynuację leczenia DEX lub ITA). Koszt kwalifikacji chorych do programu lekowego naliczono jako koszt jednorazowy w ramieniu deskametazonu.

Ze względu na fakt, że część chorych może mieć zajęte chorobowo drugie oko (lub ZBN może rozwinąć się w drugim oku), a jak pokazano w badaniach realnej praktyki klinicznej leczone są oboje oczu, w niniejszej analizie uwzględniono odpowiedni odsetek prawdopodobieństwa leczenia drugiego oka. Pamiętać jednak należy, że implantowanie drugiego oka nie może następować jednocześnie (zgodnie z *ChPL Ozurdex®*), jednak ze względu na długi cykl przyjęty w analizie koszty naliczane są w ramach jednego cyklu. Konserwatywnie założono, że wszystkie koszty leczenia pierwszego oka będą również rozliczane w ramach leczenia drugiego oka. Przy tym uwzględniono, że w modelowaniu koszty dla leczenia drugiego oka

będą uwzględnione na podstawie danych literaturowych z oszacowanym odsetkiem prawdopodobieństwa wynikającym z określonego udziału chorych z obustronnym ZBN oraz faktem, że implantacje/iniekcje są terapią z wyboru w przypadku obojga oczu dla różnych odsetków chorych⁸. Oszacowano, że koszty dla drugiego oka mnożone będą odpowiedni współczynnik określony poniższym wzorem:

$$Pr_{2o} = \frac{ZBN_{obu} * Ter_{obu}}{(ZBN_{obu} * Ter_{obu} + (1 - ZBN_{obu}) * Ter_{jed})}$$

Pr_{2o} – prawdopodobieństwo leczenia drugiego oka (współczynnik zwiększający koszt z uwagi na obustronność ZBN)

ZBN_{obu} – odsetek chorych z obustronnym ZBN

Ter_{obu} – odsetek chorych, u których iniekcje doszklistkowe są terapią z wyboru w leczeniu jednostronnego ZBN

Ter_{jed} – odsetek chorych, u których iniekcje doszklistkowe są terapią z wyboru w leczeniu dwustronnego ZBN

W poniższej tabeli przedstawiono odsetki chorych wraz z wykorzystanym do ich określenia źródłem danych.

Tabela 17.

Wartości danych dla parametrów wykorzystanych w celu określenia prawdopodobieństwa leczenia drugiego oka wraz ze źródłami danych

Parametr	Wartość parametru	Źródło danych
ZBN_{obu}	51%	Bajwa 2015, Lorenc 2015
Ter_{jed}	55%	McHarg 2022
Ter_{obu}	19%	McHarg 2022

⁸Na wybór terapii przez lekarza może wpływać wiele czynników, w tym odpowiedź i występowanie działań niepożądanych na ogólnoustrojowej terapii steroidowej lub innej terapii stosowanej w analizowanym wskazaniu, występowanie działań niepożądanych (w tym podwyższonego ciśnienia IOP) po wcześniejszych implantacjach pierwszego oka, itp.

W analizie przyjęto, że wybór leczenia będzie obejmował iniekcje do ciała szklistego z uwagi na fakt, iż w badaniu POINT udowodniono, iż zarówno wewnątrzgałkowe podanie triamcynolonu, jak i implant deksametazonu były lepsze od okołogałkowego podania triamcynolonu w leczeniu nieinfekcyjnego ZBN z obrzękiem płamki.

8.7. Całkowity koszt różniący

Całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne zostały podsumowane w poniższej tabelach w rozbiciu na składowe koszty całkowitego. Należy wziąć pod uwagę orientacyjny charakter poniższych wartości, który wynika z faktu, że w różnych cyklach modelu szacowana jest inna liczba podań. Koszty w modelowaniu uwzględniono (i przedstawiono w tabeli) w przeliczeniu na podanie, cykl lub jako koszty jednorazowe.

Tabela 18.
Koszty stosowania porównywanych technologii z uwzględnieniem RSS w przeliczeniu na cykl modelu (PLN)

Kategoria kosztowa	DEX	ITA
Perspektywa płatnika publicznego		
Różniący koszt porównywanych technologii medycznych*	██████	████
Różniący koszt podania technologii medycznych	████	██████
Różniący koszt pozostałych leków / na podanie	████	████
Różniący koszt kwalifikacji chorych do PL (jednorazowy)**	██████	████
Różniący koszt diagnostyki (na podanie)	██████	██████
Różniący koszt monitorowania w trakcie terapii (na podanie/na cykl)^	████	██████
Różniący koszt monitorowania poza terapią (koszt na cykl)^^	██████	██████
Perspektywa wspólna		
Różniący koszt porównywanych technologii medycznych*	██████	████
Różniący koszt podania technologii medycznych	██████	██████
Różniący koszt pozostałych leków / na podanie	████	████
Różniący koszt kwalifikacji chorych do PL (jednorazowy)**	██████	████
Różniący koszt diagnostyki (na podanie)	██████	██████
Różniący koszt monitorowania w trakcie terapii (na podanie/na cykl)^	██████	██████
Różniący koszt monitorowania poza terapią (koszt na cykl)^^	██████	██████

*Koszt ITA uwzględniony w ramach kosztu podania

**Uwzględnia jednorazowy koszt kwalifikacji chorych do PL oraz koszty diagnostyki przeprowadzanej w ramach kwalifikacji do PL

^Uwzględnia koszty monitorowania skuteczności w ramieniu DEX (przypadające na podanie) oraz koszt w trakcie terapii TRI uwzględniane na cały cykl (oszacowanie realnych kosztów w modelu następuje z doliczeniem odsetka, który uwzględnia dyskontynuację kolejnych podań)

^^Koszt ten przedstawiony jest na cykl, natomiast oszacowanie realnych kosztów w modelu następuje z doliczeniem odsetka, który uwzględnia dyskontynuację kolejnych podań

Tabela 19.

Koszty stosowania porównywanych technologii bez uwzględnienia RSS w przeliczeniu na cykl modelu (PLN)

Kategoria kosztowa	DEX	ITA
Perspektywa płatnika publicznego		
Różniący koszt porównywanych technologii medycznych*	██████	██
Różniący koszt podania technologii medycznych	████	██████
Różniący koszt pozostałych leków / na podanie	██	██
Różniący koszt kwalifikacji chorych do PL (jednorazowy)**	██████	██
Różniący koszt diagnostyki (na podanie)	██████	██████
Różniący koszt monitorowania w trakcie terapii (na podanie/na cykl)^	████	██████
Różniący koszt monitorowania poza terapią (koszt na cykl)^^	████	██████
Perspektywa wspólna		
Różniący koszt porównywanych technologii medycznych*	██████	█
Różniący koszt podania technologii medycznych	████	██████
Różniący koszt pozostałych leków / na podanie	██	██████
Różniący koszt kwalifikacji chorych do PL (jednorazowy)**	██████	█
Różniący koszt diagnostyki (na podanie)	██████	██████
Różniący koszt monitorowania w trakcie terapii (na podanie/na cykl)^	████	██████
Różniący koszt monitorowania poza terapią (koszt na cykl)^^	████	██████

*Koszt ITA uwzględniony w ramach kosztu podania

**Uwzględnia jednorazowy koszt kwalifikacji chorych do PL oraz koszty diagnostyki przeprowadzanej w ramach kwalifikacji do PL

^Uwzględnia koszty monitorowania skuteczności w ramieniu DEX (przypadające na podanie) oraz koszt w trakcie terapii TRI uwzględniane na cały cykl (oszacowanie realnych kosztów w modelu następuje z doliczeniem odsetka, który uwzględnia dyskontynuację kolejnych podań)

^^Koszt ten przedstawiony jest na cykl, natomiast oszacowanie realnych kosztów w modelu następuje z doliczeniem odsetka, który uwzględnia dyskontynuację kolejnych podań

9. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości z wykorzystaniem parametrów skrajnych (min i max) oraz wartości alternatywnych. W modelu przyjęto również liczne założenia dotyczące modelowania kosztów. Do kluczowych z nich przeprowadzono analizę scenariuszy. Dane wejściowe do modelu, przyjęte założenia oraz scenariusze zebrano w poniższej tabeli. W tabeli przedstawiono również wszystkie wartości uwzględnione w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem ich wykorzystania.

Tabela 20.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartości alternatywne (min, max, alter, scen)		Uzasadnienie przyjętej wartości	Źródło
Horyzont czasowy (lata)	3,00	min	2,00	Uwzględnienie alternatywnej długości horyzontu czasowego	Wytyczne AOTMiT
Stopa dyskonta kosztów	5%	min	0,00	Uwzględnienie alternatywnej wartości stopy dyskonta	Wytyczne AOTMiT
Liczba dni w roku	365,25	n/d	n/d	n/d	n/d
Liczba cykli w roku	1,00	n/d	n/d	n/d	Założenie
Liczba dni w cyklu	365,25	n/d	n/d	n/d	Założenie
Stosunek liczby implantów DEX dla tej samej skuteczności jednego podania ITA	0,67	n/d	n/d	n/d	Thorne 2019
Liczba podań DEX w cyklu	2,00	min	1,00	Uwzględnienie średniej wartości dla 12 mc obserwacji na podstawie danych literaturowych	Pohlmann 2018
		max	4,00	Uwzględnienia maksymalnej wartości możliwego wszczepienia implantów rocznie, biorąc pod uwagę konstrukcję badania POINT (możliwość wszczepienia kolejnych implantów co 12 tyg)	Thorne 2019
Liczba podań ITA w cyklu	3,00	min	1,00	Uwzględnienie liczby podań ITA biorąc pod uwagę przyjęty stosunek nie gorszej skuteczności implantów / liczby podań oraz wartość średnią na podstawie danych literaturowych	Pohlmann 2018, Thorne 2019

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartości alternatywne (min, max, alter, scen)		Uzasadnienie przyjętej wartości	Źródło
		max	6,00	Uwzględnienia maksymalnej wartości możliwych podań ITA rocznie, biorąc pod uwagę konstrukcję badania POINT (możliwość podań co 8 tyg)	<i>Thorne 2019</i>
Odsetek chorych z obuocznym zapaleniem	51%	n/d	n/d	n/d	<i>Bajwa 2015, Lorenc 2015</i>
Odsetek chorych, u których iniekcje dożkiłkowe są terapią z wyboru - jednostronne ZBN	55%	min	30%	Uwzględnienie alternatywnych kalkulacji odsetka	McHarg 2022, Założenie własne dotyczące wartości skrajnych
		max	100%		
Odsetek chorych, u których iniekcje dożkiłkowe są terapią z wyboru - obustronne ZBN	19%	min	0%	Uwzględnienie alternatywnych kalkulacji odsetka	McHarg 2022, Założenie własne dotyczące wartości skrajnych
		max	100%		
Dyskontynuacja	Pohlmann 2018 (cała populacja)	scen	Pohlmann 2018 (chorzy z zapaleniem odcinka tylnego)	Uwzględnienie alternatywnych źródeł szacowania odsetków dyskontynuacji leczenia DEX/ITA	<i>Pohlmann 2018</i>
		scen	Zaranz-Ventura 2014		<i>Zaranz-Ventura 2014</i>
		scen	Tomkins-Netzer 2014		<i>Tomkins-Netzer 2014</i>
		scen	Nobre-Cordoso 2016		<i>Nobre-Cardoso 2016</i>
		scen	Hasanreisoięlu 2019		<i>Hasanreisoięlu 2019</i>
		scen	Berkenstock 2020		<i>Thorne 2019</i>
		scen	Mathis 2021		<i>Mathis 2021</i>
		scen	POINT (Thorne 2019)		<i>Thorne 2019</i>
		scen	Brak dyskontynuacji		Alternatywny scenariusz zakładający brak dyskontynuacji leczenia

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartości alternatywne (min, max, alter, scen)		Uzasadnienie przyjętej wartości	Źródło
Cena zbytu netto DEX (PLN)	██████	n/d	n/d	n/d	<i>Dane od Wnioskodawcy</i>
████████████████████	██████	n/d	n/d	n/d	<i>Dane od Wnioskodawcy</i>
Koszt DEX bez RSS (PLN)	██████	n/d	n/d	n/d	<i>Dane od Wnioskodawcy</i>
Koszt podania DEX	378,56	alter	108,16	Uwzględnienie alternatywnej wyceny kosztu podania DEX jak dla zwykłej porady ambulatoryjnej	<i>Zarządzenie programy lekowe</i>
Koszt podania ITA	666,00	min	616,00	Uwzględnienie minimalnego kosztu hospitalizacji dla podania ITA, biorąc pod uwagę hospitalizację "leczenie jednego dnia"	<i>Zarządzenie leczenie szpitalne, Statystyki NFZ</i>
		max	2 339,00	Uwzględnienie maksymalnego kosztu hospitalizacji dla podania ITA, biorąc pod uwagę wycenę hospitalizacji planowej dla alternatywnej grupy JGP	
Koszt pozostałych leków / podanie perspektywa NFZ	4,30	alter	0,00	Alternatywny wariant nieuwzględniający kosztów antybiotyków stosowanych przy podaniach DEX/ITA	<i>Założenie, Obwieszczenie MZ, ChPL Gentamicin WZF</i>
Koszt kwalifikacji w PL	338,00	alter	0,00	Alternatywny wariant nieuwzględniający kosztów kwalifikacji	<i>Założenie, Zarządzenie programy lekowe</i>
Koszt kwalifikacji w PL - diagnostyka	409,00	min	247,00	Uwzględnienie alternatywnej wyceny diagnostyki kwalifikacji chorych w PL na podstawie wyceny świadczeń ambulatoryjnych, przy uwzględnieniu bądź nieuwzględnieniu badań opcjonalnych	<i>Zarządzenie specjalistyczna opieka ambulatoryjna</i>
		max	524,00		
	249,00	min	177,00	Uwzględnienie alternatywnej wyceny diagnostyki kwalifikacji chorych w PL na podstawie wyceny	<i>Zarządzenie specjalistyczna opieka ambulatoryjna</i>

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartości alternatywne (min, max, alter, scen)		Uzasadnienie przyjętej wartości	Źródło
Koszt monitorowania - diagnostyka przed podaniem DEX		max	440,00	świadczeń ambulatoryjnych, przy uwzględnieniu bądź nieuwzględnieniu badań opcjonalnych	
Koszt monitorowania skuteczności - po podaniu DEX	108,16	alter	0,00	Nieuwzględnienie dodatkowych kosztów monitorowania skuteczności po podaniu	Zarządzenie, Zarządzenie programy lekowe
Koszt monitorowania w trakcie terapii ITA - na podanie (PLN)	133,00	alter	177,00	Uwzględnienie alternatywnej wyceny monitorowania w trakcie terapii ITA na podanie, bez grupowania świadczeń w1 oraz w6	Zarządzenie specjalistyczna opieka ambulatoryjna, Ozurdex AE 2015
Koszt monitorowania w trakcie ITA	430,20	alter	641,40	Uwzględnienie alternatywnej wyceny monitorowania w trakcie terapii ITA oraz po zakończeniu terapii, bez grupowania świadczeń w1 oraz w6	Zarządzenie specjalistyczna opieka ambulatoryjna, Ozurdex AE 2015
Koszt monitorowania po zakończeniu terapii ITA lub DEX	430,20	alter	0,00	Alternatywny wariant nieuwzględniający kosztów leczenia po terapii ITA oraz DEX	Założenie

*Koszt ITA zostały uwzględnione w ramach kosztów podania

**W tym koszty kwalifikacji do leczenia w PL, koszty diagnostyki związanej z podaniem (DEX oraz ITA), koszty oceny skuteczności DEX, koszty monitorowania w trakcie terapii ITA oraz koszty monitorowania po terapii ITA oraz DEX

Wartości inkrementalnych kosztów oraz cenę progową leku przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22.
Inkrementalne wartości kosztów oraz cena progowa leku

Kategoria wynikowa	Perspektywa płatnika publicznego
Cena progowa leku Ozurdex® (PLN)	

10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Ze względu porównywalność skuteczności stosowanych technologii oraz wybór techniki minimalizacji kosztów w niniejszej analizie przedstawiono jedynie zestawienie kosztów.

Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów kosztowych oraz poprzez testowanie alternatywnych scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów, z wyłączeniem horyzontu czasowego i stóp dyskonta. Parametry te określono w rozdziale 9.

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu w wariancie bez oraz z uwzględnieniem RSS.

Ze względu na zbliżone wyniki pomiędzy perspektywami, w poniższej tabeli przedstawiono jedynie wyniki z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 23.
Zestawienie kosztów dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną

11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto alternatywne założenia dla modelowania kosztów (analiza scenariuszy).

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w rozdziale 9.

11.1. Analiza wartości skrajnych oraz scenariuszy

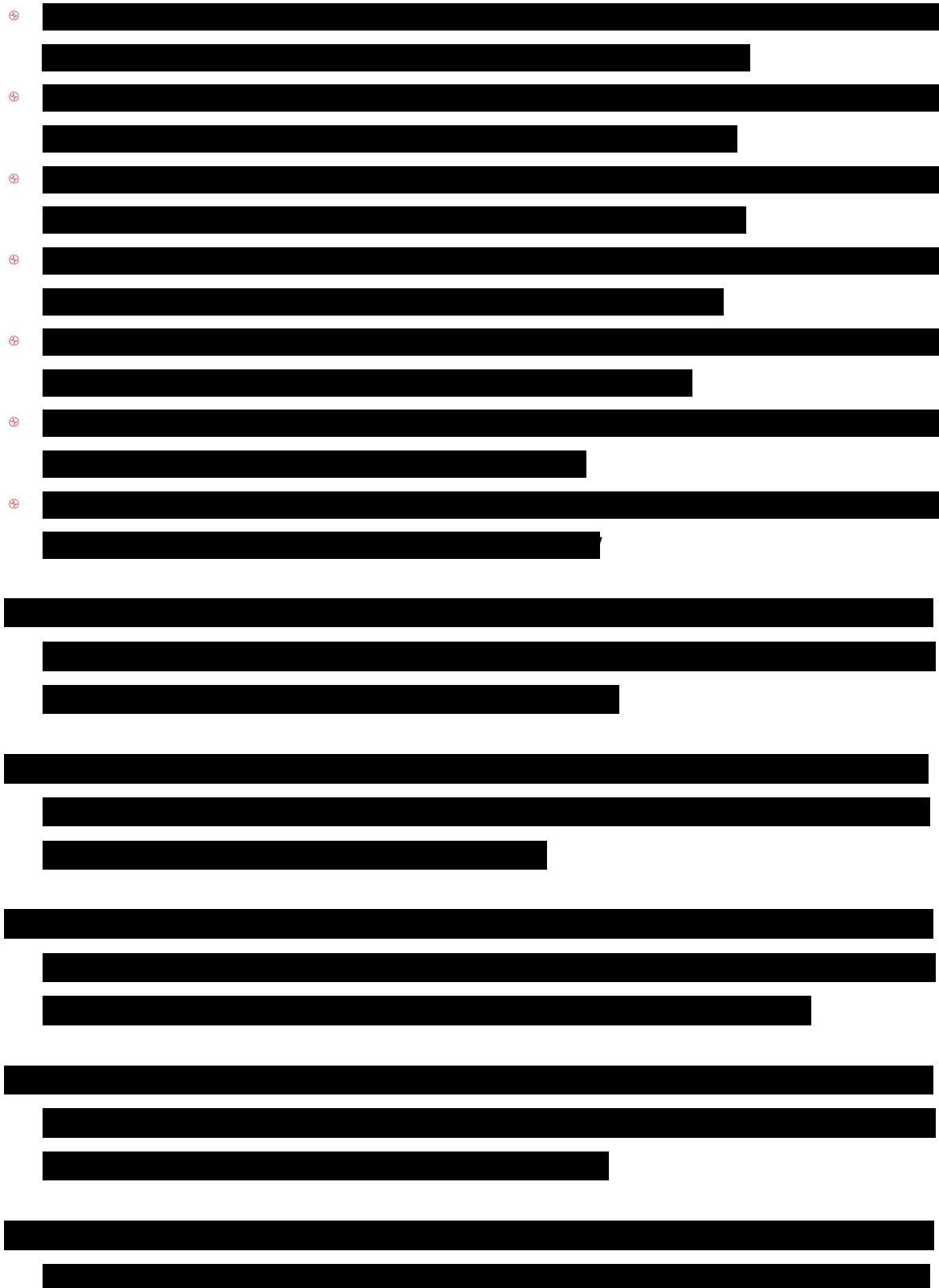
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-konsekwencji, w przypadku wersji bez RSS i z uwzględnieniem RSS, zebrano w poniższych tabelach.

Tabela 24.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania DEX vs ITA w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego

Parametr	Wartość bazowa	Zmiana wartości		Wpływ na koszt	Wpływ na efektywność	Wpływ na ICER	Wpływ na NMB	Wpływ na QALY	Wpływ na ICER (z NMB)
		Wzrost	Spadek						
Wiek	65	+	-	+	-	+	-	+	-
Wzrost	175	+	-	+	-	+	-	+	-
Waga	75	+	-	+	-	+	-	+	-
Cena DEX	1000	-	+	-	-	-	-	-	-
		+	-	-	-	-	-	-	-
		-	+	-	-	-	-	-	-
		+	-	-	-	-	-	-	-
		-	+	-	-	-	-	-	-
		+	-	-	-	-	-	-	-
		-	+	-	-	-	-	-	-
		+	-	-	-	-	-	-	-
		-	+	-	-	-	-	-	-

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry (z uwzględnieniem RSS):



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

12. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 11.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

12.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzone, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych

parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu. Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli.

12.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonuje się porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie odnaleziono jednak żadnych analiz ekonomicznych, w związku z czym nie udało się przeprowadzić walidacji konwergencji.

12.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonano oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań.


W niniejszej analizie największymi ograniczeniami charakteryzują się założenia dotyczące częstotliwości stosowania implantów deksametazonu oraz iniekcji acetonidu triamcynolonu. Jednak jak wykazano już w rozdziałach dotyczących modelowania prawdopodobieństwa zastosowania kolejnych podań analizowanych technologii medycznych, dane z rzeczywistej praktyki klinicznej obejmują dane wskazujące na to, że u niewielkiej części chorych kolejne podania mogą następować już po 3 miesiącach [Teja 2019], ale najczęściej oscylują w okolicach 4 – 7 miesięcy [Tufail 2018, Walsh 2020, Zarranz-Ventura 2014, Mathis 2021]. W publikacji wykorzystanej do modelowania dyskontynuacji leczenia średni czas pomiędzy kolejnymi implantami wynosi ok. 8 miesięcy (oszacowanie własne na podstawie danych z *Pohlmann 2018*), ale dane dotyczące interwałów pomiędzy kolejnymi implantami ($6,4 \pm 1,9$ miesiąca do $10,3 \pm 5,4$ miesiąca) charakteryzują się dużym rozrzutem, przy czym każda z tych wartości charakteryzuje się istotnym odchyleniem standardowym [Pohlmann 2018].

Dodatkowo w badaniu prospektywnym Pleyer 2014 autorzy jako przyczyny utraty skuteczności leku (obserwowanej przez utratę efektu wyrażone poprzez BCVA) wskazują jego właściwości farmakokinetyczne, które ograniczają działanie implantu do 4-5 miesięcy.

W publikacji *Yang 2015* autorzy opisują również właściwości implantów oraz innych produktów stosowanych w leczeniu doszkliskowym w DME, w tym roztworu triamcynolonu wskazując, że deksametazon ma wyższą rozpuszczalność w wodzie i skonstruowany jest w taki sposób, by podtrzymywać dawkę terapeutyczną, poprzez stopniowe uwalnianie substancji czynnej. Sposób uwalniania substancji wpływa na okres terapeutyczny stosowanych produktów.

Autorzy wskazują, że dla analizowanych substancji okna terapeutyczne różnią się swoją długością. Dodatkowo przywołują badania dotyczące farmakokinetyki ITA, w tym małe badanie *Beer 2003* w którym modelowano efekt utrzymywania się triamcynolonu na ok. 3 miesiące oraz badanie *Audren 2004*, w którym modelowano utrzymujący się efekt triamcynolonu na ok. 4 miesiące (140 ± 17 dni).

Przyjęcie założonej częstotliwości dla DEX (co 6 miesięcy oraz ITA co 4 miesiące) stanowi uproszczenie, jednak nie odbiega od wskazywanych w realnej praktyce danych dotyczących interwałów pomiędzy kolejnymi podaniami. Dodatkowo podobna częstotliwość została wykorzystana w analizie minimalizacji kosztów przedstawionej w *Analizie ekonomicznej Ozurdex DME 2015*, w której rozważano stosowanie tych samych technologii w zbliżonym problemie zdrowotnym dotyczącym obrzęku płamki (DME wiąże się z inną etiologią oraz patogenezą). W ramach badania ankietowego wykonanego na potrzeby *Analizy ekonomicznej Ozurdex DME 2015* ekspert wskazał częstotliwość stosowania triamcynolonu równą przyjętej w niniejszej analizie.

Nie odnaleziono publikacji dotyczących wysokości kosztów leczenia dla rozważanej jednostki chorobowej. Jednak uznano, że dobrym przybliżeniem stosowania ITA dla rozważanej jednostki chorobowej może być stosowanie triamcynolonu w DME. W *AWA Ozurdex DME 2016* analitycy AOTMiT dokonali własnego oszacowania kosztów stosowania triamcynolonu (całkowity koszt – 6 822,90 PLN) dla porównania z deksametazonem, 

13. Ograniczenia i założenia

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania kosztów na horyzont dłuższy niż uwzględniony w głównym badaniu określającym równorzędność porównywanych technologii medycznych. W analizie uwzględniono krótki 3-letni horyzont czasowy, jednak wykorzystanie dodatkowych danych pozwalających na określenie wielokrotnego stosowania analizowanych produktów terapeutycznych w dłuższym horyzoncie czasowym wiąże się z pewnymi ograniczeniami. Badanie *Pohlmann 2018* jako jedyne przybliży wielokrotne stosowanie implantów deksametazonu w analizowanej populacji chorych, jednak określony w tym badaniu czas *follow-up* oraz odstępy pomiędzy kolejnymi implantami nie odnoszą się dokładnie do uwzględnionego horyzontu czasowego analizy oraz założonych częstotliwości podań. Wiąże

się to z pewnymi ograniczeniami dla szacowania stosowania kolejnych implantów DEX, jednak ze względu na uwzględnienie krótkiego horyzontu analizy ma to głównie wpływ na rozłożenie kosztów w czasie (przyporządkowanie do konkretnego roku analizy) a nie na sam koszt inkrementalny zastosowania DEX w porównaniu z ITA.

Dodatkowo, ze względu na brak wystarczającej liczby wiarygodnych danych, zarówno dyskontynuację w ramieniu ITA, jak i częstotliwość jego stosowania określono bazując na proporcji wynikającej z konstrukcji badania *POINT* i danych dla deksametazonu. Założenia te również łączą się z ograniczeniami, jednak różnice w trwaniu efektu terapeutycznego pomiędzy DEX oraz ITA wsparte są dowodami z literatury [Arnold 2004, Beer 2004, Yang 2015, „Analiza ekonomiczna Ozurdex DME 2016].

Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby określenia prawdopodobieństwa kolejnych implantacji w analizie wrażliwości testowano kilka wariantów bazujących na danych z różnych badań odnalezionych w odpowiednich przeglądach literatury.

W analizie koszt podania deksametazonu oparto o wyróżniony dla tej samej technologii koszt uwzględniony w ramach *Programu lekowego leczenia DME* w ramach świadczenia *Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu* na podstawie *Zarządzenia programy lekowe*. Natomiast koszt podania acetonidu triamcynolonu oparto na świadczeniach szpitalnych na podstawie *Zarządzenia leczenie szpitalne* dla wybranych grup JGP biorąc pod uwagę dane ze *Statystyk NFZ* (dane o długości hospitalizacji).

Ponieważ zestaw badań diagnostycznych wskazany w ramach *Programu lekowego leczenia ZBN* dla DEX nie różni się w zasadniczych kwestiach od badań wykonywanych w ramach *Programu lekowego leczenia DME* dla deksametazonu przyjęto, że koszt diagnostyki do kwalifikacji oraz koszt diagnostyki w monitorowaniu leczenia będą identyczne jak dla kosztów diagnostyki leczenia deksametazonem w *Programie lekowym leczenia DME*. Dodatkowo zgodnie z tym co rozliczane jest w *Programie lekowym leczenia DME* również dla deksametazonu w niniejszej analizie oddzielnie uwzględniany jest koszt na podstawie świadczenia *Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności*. Założono również, że w ramach monitorowania skuteczności leczenia rozliczany będzie po każdym podaniu koszt *Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*. Wskazane koszty oparto o *Zarządzenie programy lekowe*.

Dla komparatora przyporządkowano koszty diagnostyki i monitorowania skuteczności leczenia (na podanie oraz poza podaniami) bazując na zasobach określonych przez eksperta klinicznego dla leczenia ITA w analizie „*Analiza ekonomiczna Ozurdex DME 2016*”. Dodatkowo opierając się na wskazanych kosztach wyodrębnionych jako koszty leczenia poza podaniami uwzględniono koszty leczenia po zakończeniu terapii ITA, przyjmując również, że koszty te będą równe kosztom po zakończeniu terapii DEX. Koszty dla terapii i po terapii ITA (oraz po terapii DEX) zostały wyznaczone w oparciu o *Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna*.

Oparcie założeń dotyczących kosztów na wycenie diagnostyki z programu dla innego wskazania oraz założenia dotyczące zasobów leczenia ITA dla innego wskazania mogą łączyć się z pewnymi ograniczeniami, jednak uwzględnione w niniejszej analizie technologie są takie same jak w przypadku DME, a cukrzycowy obrzęk płamki stanowi problem zdrowotny o zbliżonych przebiegu do obrzęku płamki występującego wraz z nieinfekcyjnym ZBN. Nie powinno mieć to znaczącego wpływu na wyniki analizy, jednak w analizie wrażliwości testowano kilka alternatywnych wartości kosztów monitorowania lub brak uwzględnienia niektórych z nich.

W analizie założono również możliwość leczenia obuocznego chorych, przy czym przyjęto, że implanty/iniekcje nie mogą być podawane w tym samym czasie. Możliwość podań obu technologii medycznych uwzględniono bazując na wynikach badań oraz obserwacji realnej praktyki klinicznej (badań obserwacyjnych). W celu określenia prawdopodobieństwa leczenia drugiego oka oszacowano proporcję uwzględniającą odsetki chorych z obustronnym ZBN oraz odsetki chorych dla których terapia za pomocą iniekcji doszlistkowych jest terapią z wyboru (w przypadku jednostronnego i obuczonego leczenia) na podstawie literatury. Na leczenie obojga oczu konserwatywnie przyjęto naliczanie takich samych kosztów (wszystkich kategorii). Prawdopodobne jest, że w pewnej części (przede wszystkim w programie lekowym) badania wykonane dla jednego oka nie będą musiały być powtarzane dla drugiego, jednak określenie dokładnych zmian kosztowych w przypadku leczenia drugiego oka wiązałoby się z dużą niepewnością, przyjęto więc w tym aspekcie założenie konserwatywne. W analizie wrażliwości testowano dodatkowo wartości skrajne wpływające na prawdopodobieństwo leczenia drugiego oka.

Ponadto przyjęto, że długość cyklu wynosi rok.

14. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie oceniono opłacalność stosowania implantu doszklistkowego deksametazonu w porównaniu do stosowania iniekcji doszklistkowych acetonidem triamcynolonu wśród dorosłych chorych z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej spełniających dodatkowo kryteria związane z zapisami *Programu lekowego leczenia ZBN* obejmującymi występowanie znamienego klinicznie obrzęku płamki w przebiegu ZBN oraz określonej ostrości widzenia (BCVA w leczonym oku w zakresie 0,1-0,8 określoną na tablicach Snellena lub ETDRS).

Wykorzystano technikę minimalizacji kosztów, której wynikiem jest koszt inkrementalny wynikający z zastosowania porównywalnych technologii medycznych.

W celu wyznaczenia inkrementalnych kosztów stworzono prosty model decyzyjny.

W oparciu o wyniki przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej* stwierdzono równorzędność porównywanych technologii medycznych. Odnalezione i opisywane w ramach *Analizy klinicznej* badania *POINT* oraz *HURON* wykorzystano do modelowania skuteczności (i wynikającej z niej częstotliwości) stosowania analizowanych technologii. Do określenia prawdopodobieństwa wielokrotnej liczby podań implantów/iniekcji wykorzystano badania odnalezione w ramach przeglądu do *Analizy klinicznej*.

Zasoby wykorzystane w niniejszej analizie oparto na proponowanych zapisach *Programu lekowego leczenia ZBN* oraz danych z literatury – *Analiza ekonomiczna Ozurdex DME 2016*. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie *Wykazu leków refundowanych, Statystyk NFZ* oraz odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ – *Zarządzenie programy lekowe, Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna* oraz *Zarządzenie leczenia szpitalne*.

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od *Wnioskodawcy*. Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w 3-letnim horyzoncie czasowym.

[Redacted text block]

Finansowanie deksametazonu u dorosłych chorych z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej (przy współwystępującym obrzęku płamki) przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego mogącego znacząco wpłynąć na poprawienia jakości życia analizowanej populacji chorych.

15. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 16.1. W przeglądzie nie odnaleziono jednak żadnych publikacji odpowiadających zadanym kryteriom.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

 [Redacted footnote text]

[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]

16. Załączniki

16.1. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

16.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊗ **populacja:** chorzy z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej⁹;
- ⊗ **interwencja:** deksametazon;
- ⊗ **komparatory:** acetonid triamcynolonu;
- ⊗ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- ⊗ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊗ **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;

⁹Populacja poszerzona w stosunku do populacji docelowej ograniczonej dodatkowo specyficznymi zapisami programu lekowego (dotyczącymi wyniku BCVA oraz obecnością klinicznie znamiennego obrzęku płamki) ze względu na brak publikacji dokładnie opisujących populację ograniczoną zapisami PL

- ⊗ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

16.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 27.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie Medline	Liczba trafień w bazie Cochrane
1	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	1 531 627	1 905
2	Ozurdex OR dexamethasone	76 389	89
3	#1 AND #2	1 419	12
4	"uveitis" OR "uveitides" OR "panuveitis" OR "inflammation of the uvea" OR "uvea inflammation" OR "pars planitis" OR "cyclitis"	27 408	10
5	#3 AND #4	13	1

Data ostatniego wyszukiwania: 10.12.2021

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę NICE. Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane ze stosowaną interwencją. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 28.

Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR oraz NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie NICE
1	Ozurdex	3

Data ostatniego wyszukiwania: 17.12 2021

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego

problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem zdefiniowanego komparatora.

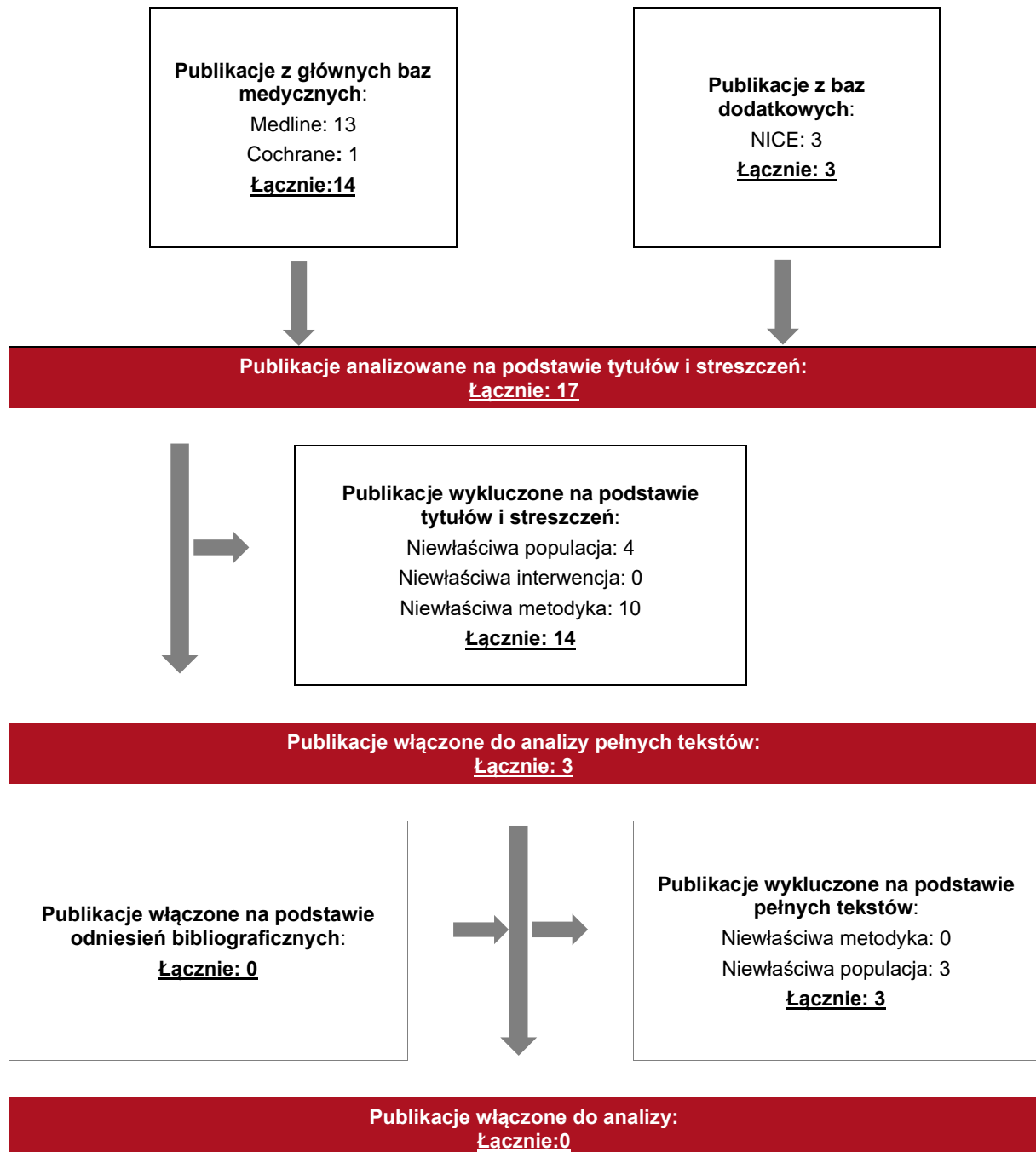
16.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 16.1.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

Rysunek 2.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą



16.1.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 17 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 13 publikacji;
- ⊕ w bazie CEAR odnaleziono 1 publikację;
- ⊕ w bazie NICE odnaleziono 3 publikacje.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy nie włączono żadnych publikacji, prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

16.1.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania deksametazonu w porównaniu z triamcynolonem w leczeniu dorosłych chorych z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej.

16.2. Przeglądy systematyczne literatury dla kluczowych danych wejściowych modelu

W celu określenia dyskontynuacji w ramieniu deksametazonu wykorzystano publikacje odnalezione w ramach przeglądu przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. W celu wyszukania danych dotyczących dyskontynuacji dla leczenia triamcynolonem konieczne było odrębne wyszukiwanie danych.

16.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia analiz dla kluczowych danych wejściowych modelu

Do analizy kluczowych danych wejściowych modelu zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊗ **populacja:** chorzy z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej¹⁰;
- ⊗ **interwencja:** acetonid triamcynolonu;
- ⊗ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których uwzględniono dane związane z wielokrotnymi podaniami acetonidu triamcynolonu, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- ⊗ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊗ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

¹⁰Populacja poszerzona w stosunku do populacji docelowej ograniczonej dodatkowo specyficznymi zapisami programu lekowego (dotyczącymi wyniku BCVA oraz obecnością klinicznie znamiennego obrzęku płamki). W celu odnalezienia wiarygodnych informacji, dla badań obserwacyjnych dodatkowo uwzględniono kryteria dotyczące minimalnej populacji chorych z badania (20 osób) oraz uwzględniania całkowitych wartości podań ITA (bez przedziałów). Kryteria powinny być spełnione łącznie.

16.2.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia danych literaturowych związanych z dyskontynuacją leczenia triamcynolonem wykonano dodatkowy przegląd, a strategię wyszukiwania w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed), przedstawiono w poniżej w tabeli.

Tabela 29.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia analiz dla kluczowych danych wejściowych modelu.

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
1	discontinuation or long-term or repeat* or relapse or reinjection* or recurrence or worsening	1 867 351
2	triamcynolone or kenalog or aristocort or Aristopak	12 454
4	#1 and #2	1 784
3	"uveitis" OR "uveitides" OR "panuveitis" OR "inflammation of the uvea" OR "uvea inflammation" OR "pars planitis" OR "cyclitis"	27 409
5	#3 and #4	127

Data ostatniego wyszukiwania: 17.12.2021

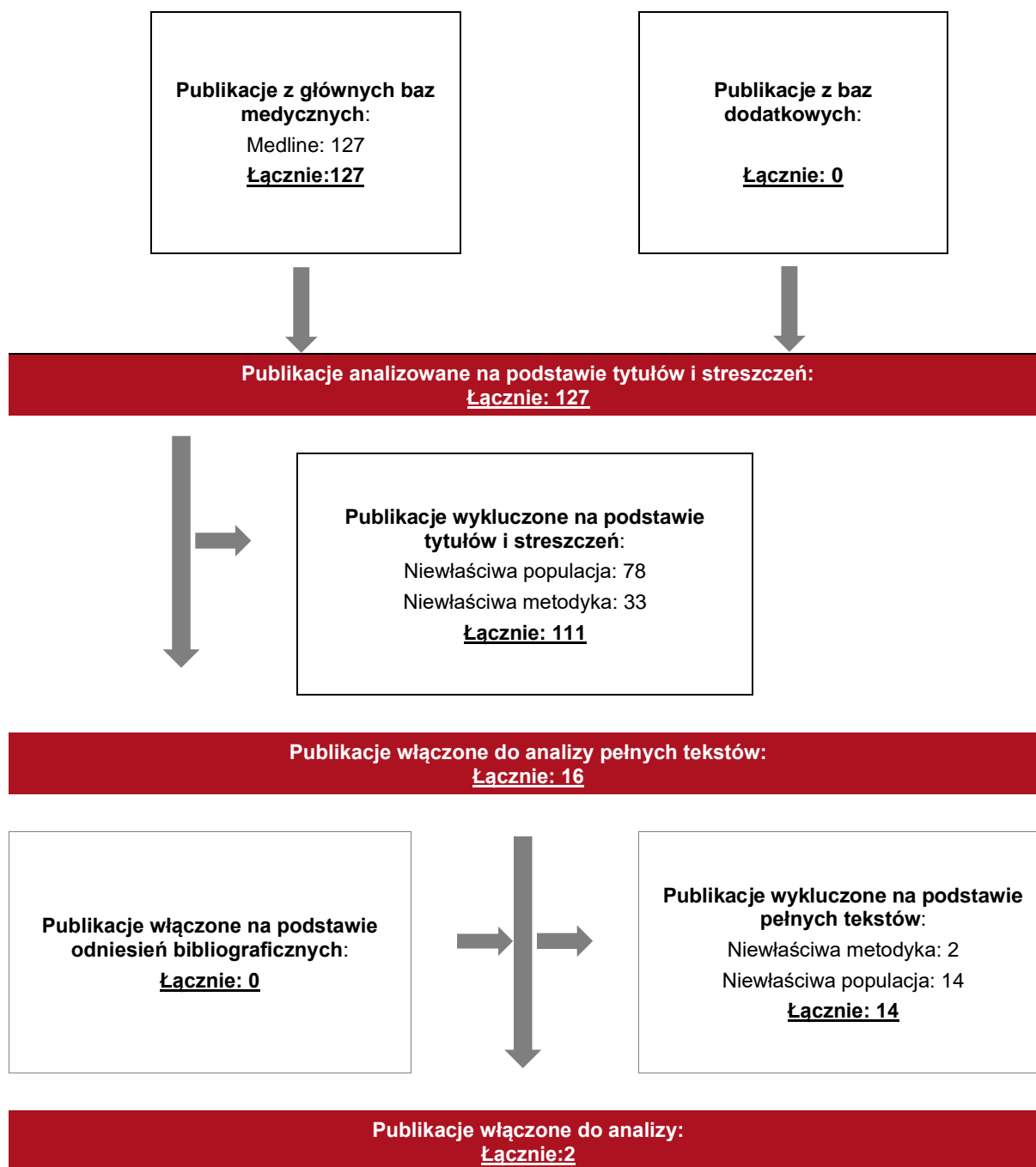
16.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 16.2.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

Rysunek 3.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia analiz dla kluczowych danych wejściowych modelu wykonanych w Polsce lub za granicą



16.2.4. Publikacje do analiz dla kluczowych danych wejściowych modelu

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 127 publikacji w formie tytułów i abstraktów (w bazie Medline).

Duplikaty nie wystąpiły. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy pełnych tekstów włączono 16 publikacji do analizy. Na podstawie analizy pełnych tekstów wyodrębniono 2 publikacje spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy – *Lasave 2019* oraz *Deckers 2004*.

16.2.5. Metodyka włączonych badań do oceny kluczowych danych wejściowych modelu

Ostatecznie, w pracy odnaleziono 2 publikacje dotyczące wielokrotnego stosowania triamcynolonu w leczeniu dorosłych chorych z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej, spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy.

W publikacji *Lasave 2019* opisywane są wyniki 2 letniej obserwacji skuteczności dla porównania stosowania doszkliskowego bawacizumabu oraz triamcynolonu acetonidu (ITA) u chorych z chronicznym nieinfekcyjnym zapaleniem z torbielowatym obrzękiem płamki (CME). Do całego badania włączonych było 37 chorych, do grupy ITA przypisano 21 osób. U chorych określano wpływ analizowanych terapii na ostrość widzenia, centralną grubość siatkówki oraz ciśnienie śródgałkowe. Dla obu badanych grup dozwolone były wielokrotne podania doszkliskowe. W poniższej tabeli przedstawiono uwzględnione liczebności chorych z określoną średnią liczbą iniekcji dla ramienia ITA.

Tabela 30.

Dane dotyczące wielokrotnego stosowania implantów na podstawie publikacji *Lasave 2019*

Średnia liczba podań	Liczba chorych z daną średnią liczbą iniekcji
1	11
2	6
3	3
4	4

W publikacji *Deckers 2014* opisywane są wyniki stosowania iniekcji doszkliskowej ITA w perspektywie rocznej. W badaniu uwzględniono 64 oczy, 51 chorych z przewlekłym obrzękiem płamki. U chorych badano wpływ na polepszenie widzenia stosowanego leku, centralną grubość siatkówki oraz ciśnienie śródgałkowe. Dozwolone były wielokrotne podanie traimecynolonu. Przy czym jedynie 6 chorych otrzymało drugie podanie ITA.

16.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że lek Ozurdex® jest obecnie refundowany w grupie limitowej 1161.1, *Deksametazon w postaci implantów do ciała szklistego*.

Wnioskowany lek spełnia więc kryteria kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na tę samą nazwę międzynarodowej, te same mechanizmy działania i te same działania terapeutyczne. W stosunku do obecnie refundowanego preparatu, wniosek obejmuje uwzględnienie dodatkowego wskazania.

16.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Tabela 31.

Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 10.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 11
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	n/d
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	TAK, rozdział 16.1

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
4.	<p>Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 10.2.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	n/d
5.2.	dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości prognozy opłacalności	n/d
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	TAK, rozdział 10.1
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	TAK, rozdział 10.1
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	NIE, rozdział 10.1.
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	NIE, rozdział 10.1.
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	TAK, rozdział 10.1
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 9.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 13.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	n/d
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK, rozdział 9.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 9.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5. i 8, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 11.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	<p>Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

17. Spis tabel

Tabela 1. Charakterystyka danych źródłowych uwzględnionych w niniejszej analizie w celu oszacowania dyskontynuacji leczenia DEX oraz ITA.....	30
Tabela 2. Odsetki chorych otrzymujących daną liczbę podań (implantów lub iniekcji) uwzględnione w analizie podstawowej na podstawie <i>Pohlmann 2018</i> (cała populacja) oraz w analizie wrażliwości (pozostałe źródła danych oraz założenia).....	36
Tabela 3. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	40
Tabela 4. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej.....	42
Tabela 5. Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN).....	44
Tabela 6. Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej, w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej (PLN).....	44
Tabela 7. Koszt jednostkowy podania leku	45
Tabela 8. Wycena wybranych do analizy świadczeń związanych z podaniem ITA na podstawie <i>Zarządzenia leczenie szpitalne</i>	46
Tabela 9. Uwzględnione w niniejszej analizie koszty podania ITA (PLN).....	46
Tabela 10. Cena uwzględnionego w analizie antybiotyki stosowanego profilaktycznie w celu zapobiegania infekcji wraz z kosztami jego stosowania na podanie	47
Tabela 11. Koszt kwalifikacji chorych do leczenia w programie lekowym uwzględniony w niniejszej analizie.....	48
Tabela 12. Wycena badań do kwalifikacji na podstawie <i>Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna</i> uwzględniona jako wariant minimalny oraz maksymalny w analizie wrażliwości	50

Tabela 13. Wycena badań do diagnostyki przed podaniem na podstawie <i>Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna</i> uwzględniona jako wariant minimalny oraz maksymalny w analizie wrażliwości	51
Tabela 14. Koszty diagnostyki oraz monitorowania w leczeniu deksametazonem uwzględnione w niniejszej analizie.....	52
Tabela 15. Częstotliwość badań na podstawie <i>Analizy ekonomicznej Ozurdex DME 2015</i> w trakcie monitorowania terapii TRI z przypisanymi im listami i grupami świadczeń na podstawie <i>Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna</i>	53
Tabela 16. Koszty dotyczące monitorowania w trakcie leczenia ITA oraz leczenia po zakończeniu terapii ITA oraz DEX	54
Tabela 17. Wartości danych dla parametrów wykorzystanych w celu określenia prawdopodobieństwa leczenia drugiego oka wraz ze źródłami danych.....	56
Tabela 18. Koszty stosowania porównywanych technologii z uwzględnieniem RSS w przeliczeniu na cykl modelu (PLN).....	57
Tabela 19. Koszty stosowania porównywanych technologii bez uwzględnienia RSS w przeliczeniu na cykl modelu (PLN).....	58
Tabela 20. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	60
Tabela 21. Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora.....	64
Tabela 22. Inkrementalne wartości kosztów oraz cena progowa leku.....	65
Tabela 23. Zestawienie kosztów dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną.....	66
Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania DEX vs ITA w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego	68


Tabela 25. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania DEX vs ITA w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	70
Tabela 26. Wyniki walidacji wewnętrznej, z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS.....	76
Tabela 27. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	85
Tabela 28. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR oraz NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	85
Tabela 29. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia analiz dla kluczowych danych wejściowych modelu.....	90
Tabela 30. Dane dotyczące wielokrotnego stosowania implantów na podstawie publikacji <i>Lasave 2019</i>	92
Tabela 31. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	93

18. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej	23
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	87
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia analiz dla kluczowych danych wejściowych modelu wykonanych w Polsce lub za granicą	91

19. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza ekonomiczna Ozurdex DME 2016	Instytut Arcana, <i>Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Ozurdex (deksametazon) w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem płamki (DME)</i> , Kraków 2016
Analiza kliniczna	██████████ Ozurdex [®] (deksametazon) w leczeniu dorosłych chorych z z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej. <i>Analiza kliniczna</i> , MAHTA 2021
Analiza problemu decyzyjnego	██████████ Ozurdex [®] (deksametazon) w leczeniu dorosłych chorych z z nieinfekcyjnym zapalenie błony naczyniowej. <i>Analiza problemu decyzyjnego</i> , MAHTA 2021
Audren 2004	Audren F., Tod M., Massin P., i in., <i>Pharmacokinetic pharmacodynamic modeling of the effect of triamcinolone acetonide on central macular thickness in patients with diabetic macular edema</i> . Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004, 45:3435–3441.
AWA Ozurdex Leczenie obrzęku płamki 2012	AOTMiT, Analiza weryfikacyjne do wniosku o objęcie refundacją leku Ozurdex (deksametazon) we wskazaniu: leczenie obrzęku płamki wywołanego zakrzepem naczyń żylnych siatkówki (RVO), Nr. AOTM-RK-4351-4/2021, 2012
AWA Ozurdex 2016	AOTMiT, Analiza weryfikacyjne do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Ozurdex (deksametazon) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem płamki (DME) (ICR-10 H 35.8)”, Nr. OT.4351.23.2016, 2016
Bajwa 2015	Bajwa A., Lee C.S., Patrie J., i in., <i>Clinical and visual outcomes of patients with uveitis in the mid-Atlantic United States</i> . Clin Ophthalmol. 2015, 9:1655-64
Beer 2003	Beer P.M., Bakri S.J., Singh R.J., i in., <i>Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection</i> , Ophthalmology. 2003, 110:681–686.
Berkenstock 2019	Berkenstock M.K., Mir T.A., Khan I.R., i in., <i>Effectiveness of the Dexamethasone Implant in Lieu of Oral Corticosteroids in Intermediate and Posterior Uveitis Requiring Immunosuppression</i> . Ocul Immunol Inflamm. 2020, Oct 6;1-9
ChPL Gentamicin WZF [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Gentamicin WZF [®] https://leki.urpl.gov.pl/files/25_GentamicinWZF_03_krople_roztw.pdf (data dostępu: 15.12.2021)
ChPL Kenalog [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Kenalog [®] , https://www.medicines.org.uk/emc/product/6748/smpc#ref (data dostępu 15.12.2021 r.)
ChPL Ozurdex [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ozurdex [®] , https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozurdex-epar-product-information_en.pdf (data dostępu: 15.12.2021)
ChPL Triesence [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Triesence [™] , https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/022223,022048lbl.pdf (data dostępu 15.12.2021 r.)
Dane od Wnioskodawcy	Dane otrzymane przez Wnioskodawcy w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej oraz ceny zgodnej z zaproponowanym mechanizmem RSS
Deckers 2005	Deckers V., Priem H. I Verbraeken H., <i>One year of intravitreal injections of steroids</i> , Bull Soc Belge Ophthalmol. 2005. (297):69-77.
Diagram PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , PLoS Med 2009, 6 (7)

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Drummond 2003	Drummond M., Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia, Gdańsk 2003, rozdział 8 str. 260-264
Hasanreisioğlu 2019	Hasanreisioğlu M., H.B. Özdemir, K. Özkan, i in., <i>Intravitreal Dexamethasone Implant in the Treatment of Non-infectious Uveitis</i> . Turk J Ophthalmol. 2019, 49(5):250-257
Lasave 2019	Lasave A.F, Schlaen A., Zeballos D.G., i in., <i>Twenty-Four Months Follow-Up of Intravitreal Bevacizumab Injection Versus Intravitreal Triamcinolone Acetonide Injection for the Management of Persistent Non-Infectious Uveitic Cystoid Macular Edema</i> , Ocul Immunol Inflamm. 2019;27(2):294-302.
Lightman 2013	Lightman S., Belfort R., Naik R. K., i in., <i>Vision-related functioning outcomes of dexamethasone intravitreal implant in noninfectious intermediate or posterior uveitis</i> , Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013, 54(7), 4864-4870.
Lorenc 2015	Lorenc V., Mesquida M., de la Maza M. i in., <i>Epidemiology of uveitis in a Western urban multiethnic population. The challenge of globalization</i> , Acta Ophthalmol. 2015, 93(6):561-7.
Lowder 2011	Lowder C., Belfort Jr R. Lightman S., i in., <i>Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis</i> . Arch Ophthalmol 2011. 129(5):545-53
Mathis 2021	Mathis T., Cerquaglia A., Weber M., i in., <i>Uveitis treated with Dexamethasone Implant</i> Retina. 2021, 41(3):620-629
McHarg 2022	McHarg M., Young L., Kesav N. i in., <i>Practice patterns regarding regional corticosteroid treatment in noninfectious Uveitis: a survey study</i> . J Ophthalmic Inflamm Infect. 2022, 12(1):3
Nobre-Cardoso 2016	Nobre-Cardoso J., Champion E., Darugar A., i in., <i>Treatment of Non-infectious Uveitic Macular Edema with the Intravitreal Dexamethasone Implant</i> . Ocul Immunol Inflamm. 2017, 25(4):447-454
Opinia ekspertów klinicznych 2021	
Orlewska 1999	Orlewska E., Podstawy farmakoekonomiki, Warszawa 1999, str. 180-192
Pleyer 2014	Pleyer U., Klamann M., Laurent T. J., i in., <i>Fast and successful management of intraocular inflammation with a single intravitreal dexamethasone implant</i> , Ophthalmologica 2014, 232(4), 223-229.
Program lekowy leczenia DME	Program lekowy „Leczenie chorych na cukrzycowy obrzęk plamki (DME)” (ICD-10 H 36) regulowany załącznikiem B.120 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2021 r.
Program lekowy leczenia ZBN	Program lekowy „Leczenie zapalenia błony naczyniowej (ZBN) – część pośrednia, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa” (ICD-10 H 20.0, H 30.0) regulowany załącznikiem B.105 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2021 r.
Przetargi ITA	Dostęp internetowy: http://udsk.pl/wp-content/uploads/2015/12/505_ogloszenie.pdf , http://udsk.pl/wp-content/uploads/2018/06/595_ogloszenie_o_zamowieniu.pdf , https://udsk.pl/wp-content/uploads/2019/02/PN-9-19-1_ogloszenie_o_zamowieniu.pdf , https://e-propublico.pl/Ogloszenia/DokumentyZamowienia?przetargId=45135314-4a66-4614-925d-ba9ecb039b4c ; https://platformazakupowa.pl/transakcja/195262 (data dostępu 01.12.2021)

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
Teja 2019	Teja S., Sawatzky L., Wiens T., i in., <i>Ozurdex for refractory macular edema secondary to diabetes, vein occlusion, uveitis and pseudophakia</i> . <i>Can J Ophthalmol</i> . 2019, 54(5):540-547
Teper 2021	Teper S.J., <i>Update on the Management of Uveitic Macular Edema</i> , <i>J Clin Med</i> . 2021, 10(18):4133
Thorne 2019	Thorne J.E., Sugar E.A., Holbrook J.T., i in., <i>Periocular Triamcinolone vs. Intravitreal Triamcinolone vs. Intravitreal Dexamethasone Implant for the Treatment of Uveitic Macular Edema: The PeriOcular vs. INTravitreal corticosteroids for uveitic macular edema (POINT) Trial</i> . <i>Ophthalmology</i> 2019. 126(2):283-295
Tomkins-Netzer 2014	Tomkins-Netzer O., Taylor S.R.J., Bar A., i in., <i>Treatment with repeat dexamethasone implants results in long-term disease control in eyes with noninfectious uveitis</i> . <i>Ophthalmology</i> . 2014, 121(8):1649-54
Tufail 2018	Tufail A., Lightman S., Kamal A., i in., <i>Post-marketing surveillance study of the safety of dexamethasone intravitreal implant in patients with retinal vein occlusion or noninfectious posterior segment uveitis</i> , <i>Clin Ophthalmol</i> . 2018, 12:2519-2534
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Wallsh 2020	Wallsh J., Luths C., Kil H. i Gallemore R., <i>Initial Ten Years of Experience with the Intravitreal Dexamethasone Implant: A Retrospective Chart Review</i> , <i>Clin Ophthalmol</i> . 2020, 12:2519-2534
Wong i Halpern 2016	Wong M., Halpern R.L., <i>Terapia laserowa z zastosowaniem mikropulsów jako uzupełnienie zabiegów doszkliskowych iniekcji triamcynolonem w leczeniu chronicznego i nawracającego idiopatycznego torbielowatego obrzęku płamki</i> , <i>Przegląd Okulistyczny</i> , 2016, dostęp internetowy: https://www.optopol.com.pl/media/PO-13-06-2016.pdf (data dostępu: 10.12.2021)
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2021 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Yang 2015	Yang y., Bailey C., Loewenstein A., i in., <i>Intravitreal corticosteroids in diabetic edema: pharmacokinetic considerations</i> , <i>Retina</i> . 2015, 35(12):2440-9

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Zarranz-Ventura 2014	Zarranz-Ventura J., Carreno E., Johnston R.L., i in., <i>Multicenter study of intravitreal dexamethasone implant in noninfectious uveitis: indications, outcomes, and reinjection frequency</i> . Am J Ophthalmol. 2014, 158(6):1136-1145
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 182/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna z późn. zmianami
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie nr 55/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 października 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne z późn. zmianami
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 16 października 2020 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe z późn. zmianami