

Produkt leczniczy **Beovu[®]**
(brolucizumab) w leczeniu
cukrzycowego obrzęku plamki (DME)
– analiza ekonomiczna

Instytut Arcana a Certara Company
ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
Tel/Fax. +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Kraków, czerwiec 2022



SPIS TREŚCI

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------|----------|
| LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY | 4 |
| INDEKS SKRÓTÓW | 5 |
| STRESZCZENIE | 6 |
| 1. ANALIZA EKONOMICZNA | 8 |
| 1.1. CEL ANALIZY | 8 |
| 1.2. METODYKA | 8 |
| 1.2.1. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego | 8 |
| 1.2.2. Zdefiniowanie strategii analitycznej..... | 9 |
| 1.2.3. Perspektywa..... | 9 |
| 1.2.4. Horyzont czasowy..... | 10 |
| 1.2.5. Dyskontowanie..... | 10 |
| 1.2.6. Technika analityczna..... | 10 |
| 1.2.7. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Beovu® | 11 |
| 1.3. MODEL DECYZYJNY | 11 |
| 1.3.1. Opis i główne założenia modelu | 11 |
| 1.3.2. Walidacja modelu..... | 14 |
| 1.4. PARAMETRY MODELU | 14 |
| 1.4.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu | 14 |
| 1.4.2. Ryzyko wystąpienia DME w zdrowym oku..... | 15 |
| 1.4.3. Modelowanie ostrości widzenia | 16 |
| 1.4.3.1.BRO vs AFL | 17 |
| 1.4.3.2.BRO vs RAN | 19 |
| 1.4.3.3.Progresja choroby po dyskontynuacji leczenia | 20 |
| 1.4.3.4.Naturalna progresja w oku bez DME..... | 20 |
| 1.4.4. Dyskontynuacja leczenia | 21 |
| 1.4.5. Śmiertelność..... | 22 |
| 1.4.6. Użyteczności..... | 22 |
| 1.4.6.1.Jakość życia związana z ostrością widzenia | 22 |
| 1.4.6.2.Obniżka jakości życia związana z iniekcjami doszkliskowymi..... | 24 |
| 1.4.6.3.Obniżka jakości życia związana ze zdarzeniami niepożądanymi | 24 |
| 1.5. ANALIZA KOSZTÓW | 24 |
| 1.5.1. Dane dotyczące kosztów i zużycia zasobów | 24 |
| 1.5.1.1.Dawkowanie leków..... | 26 |
| 1.5.1.2.Koszt leków | 28 |
| 1.5.1.3.Koszty podania leku w ramach programu lekowego..... | 29 |
| 1.5.1.4.Koszt zdarzeń niepożądanych..... | 30 |
| 1.5.1.5.Koszty diagnostyki i monitorowania programu lekowego..... | 31 |
| 1.5.1.6.Koszty ponoszone po przerwaniu leczenia | 31 |
| 1.6. ZESTAWIENIE PARAMETRÓW WEJŚCIOWYCH MODELU..... | 31 |
| 1.7. ZESTAWIENIE KOSZTÓW I KONSEKWENCJI | 34 |
| 1.8. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ..... | 34 |
| 1.8.1. Analiza podstawowa..... | 34 |
| 1.8.2. Analiza wrażliwości | 35 |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1.9. OGRANICZENIA I DYSKUSJA | 39 |
| 1.9.1. Ograniczenia analizy | 39 |
| 1.9.2. Dyskusja i wnioski | 39 |
| 2. ZAŁĄCZNIKI | 40 |
| 2.1. OBLICZENIA DODATKOWE DO ANALIZ WRAŻLIWOŚCI | 40 |
| 2.1.1. Modelowanie ostrości widzenia na podstawie badania KINGFISHER (BRO vs AFL) | 40 |
| 2.2. PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH | 40 |
| 2.2.1. Metodyka wyszukiwania analiz ekonomicznych | 40 |
| 2.2.2. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych | 41 |
| 2.2.3. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych | 41 |
| 2.2.4. Charakterystyka dodatkowych analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu | 43 |
| 2.3. STRATEGIA WYSZUKIWANIA UŻYTECZNOŚCI | 44 |
| 2.3.1. Metodyka wyszukiwania użyteczności | 44 |
| 2.3.2. Strategia wyszukiwania użyteczności | 45 |
| 2.3.3. Diagram wyszukiwania użyteczności | 46 |
| 2.3.4. Opis wyników wyszukiwania użyteczności | 46 |
| 2.4. PRAWDOPODOBIENSTWA ZGONU W POPULACJI OGÓLNEJ | 50 |
| 3. PIŚMIENICTWO | 51 |
| 4. SPIS TABEL | 54 |
| 5. SPIS DIAGRAMÓW, RYSUNKÓW I WYKRESÓW | 56 |

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

| | | |
|--------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ZLECENIODAWCA/ WNIOSKODAWCA | Novartis Polska Sp. z o.o. | ul. Marynarska 15 02-674 Warszawa |
| WYKONAWCA | Instytut Arcana a Certara Company | ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków tel./fax: +48 12 263 60 38 www.inar.pl |
| DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY | Czerwiec 2022 | |

AUTORZY - Instytut Arcana

| | |
|---------------|---------------|
| [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |
| [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |
| [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |
| [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |

EKSPERCI KLINICZNI

Na potrzeby raportu HTA przeprowadzono konsultacje z ekspertem klinicznym w dziedzinie okulistyki [REDAKTOWANE]. Zestawienie odpowiedzi wykorzystanych w raporcie HTA (dane źródłowe) dołączono do referencji w formie pliku w formacie PDF [24]. Konflikt interesów eksperta zewnętrznego nieznan.

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę *Novartis Polska Sp. z o.o.*

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

| | |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AE | Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>) |
| AFL | Aflibercept |
| AMD | Zwyrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem (ang. <i>age-related macular degeneration</i>) |
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| APD | Analiza problemu decyzyjnego |
| BCVA | Najlepsza skorygowano ostrość widzenia (ang. <i>best-corrected visual acuity</i>) |
| BRO | Brolucizumab |
| CADTH | <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> |
| ChPL | Charakterystyka produktu leczniczego |
| CMA | Analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost-minimization analysis</i>) |
| CUA | Analiza koszty-użyteczność (ang. <i>cost-utility analysis</i>) |
| CUR | Współczynnik koszty-użyteczność (ang. <i>cost-utility ratio</i>) |
| DME | Cukrzycowy obrzęk plamki (ang. <i>diabetic macular edema</i>) |
| HTA | Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>) |
| ICD-10 | Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>) |
| ICUR | Współczynnik koszty-użyteczność (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>) |
| m.c. | Masa ciała |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NICE | <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> |
| OWSA | Jednokierunkowa analiza wrażliwości (ang. <i>one-way sensitivity analysis</i>) |
| PICOS | Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>) |
| QALY | Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life-Years</i>) |
| RAN | Ranibizumab |
| RCT | Badanie z randomizacją, czyli z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. <i>randomized clinical trial</i>) |
| RSS | Instrument podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>) |
| SD | Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>) |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>) |

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności objęcia refundacją terapii brolicizumabem (produkt leczniczy Beovu®, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml, 1 amp.-strzyk. 0,165 ml), w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki (ang. *diabetic macular edema*, DME), u osób spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego „Leczenie brolicizumabem chorych na cukrzycowy obrzęk plamki (DME) (ICD-10 H36.0)”.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Novartis Polska Sp. z o.o.*

Metodyka i założenia

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych oraz z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [41].

Ocena farmakoekonomiczna poprzedzona została analizą problemu decyzyjnego [49] oraz analizą efektywności klinicznej [16]. Problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*), efekty (ang. *outcomes*).

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z rozlanym, klinicznie znamionym obrzękiem plamki (DME) z zajęciem dołka w przebiegu cukrzycy z ostrością wzroku w najlepszej korekcji (BCVA) w leczonym oku 0,2–0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) z HbA1c ≤9% po nieskuteczności leczenia bewacyzumabem. Definicja populacji docelowej została przyjęta zgodnie z projektem proponowanego programu lekowego „Leczenie brolicizumabem cukrzycowego obrzęku plamki (DME) (ICD-10 H36.0)”. Kryteria kwalifikacji przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego (APD) [49].

Obecnie leczenie pacjentów w analizowanym wskazaniu może być prowadzone w ramach programu lekowego B.120 „Leczenie chorych na cukrzycowy obrzęk plamki (DME) (ICD-10 H 36.0)” w którym stosowane są aflibercept, bewacyzumab, deksametazon w postaci implantu oraz ranibizumab. Zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym w APD [49] komparatorami właściwymi dla oceny ekonomicznej brolicizumabu (BRO) są aflibercept (AFL) i ranibizumab (RAN).

Zgodnie z art. 5. ust. 3 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych [41] w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przeprowadzenie analizy ekonomicznej przy wykorzystaniu techniki minimalizacji kosztów (ang. *cost-minimization analysis*, CMA).

W związku z wykazaniem w Analizie klinicznej braku różnic statystycznych w odniesieniu do zmiany BCVA dla porównania brolicizumabu z afliberceptem oraz przedstawieniu podwójnego porównania pośredniego brolicizumabu z ranibizumabem analizę ekonomiczną dla porównania brolicizumabu z afliberceptem i ranibizumabem przeprowadzono za pomocą techniki minimalizacji kosztów. Podstawowym wynikiem analizy jest koszt inkrementalny.

Symulację przebiegu życia pacjenta przeprowadzono z użyciem modelu farmakoekonomicznego dostarczonego przez Wnioskodawcę, który dostosowano do warunków polskich. Model wykonano w programie *Microsoft Office Excel*. W modelu uwzględniono kluczowe dla przebiegu DME stany zdrowia odzwierciedlające najlepszą skorygowaną ostrość widzenia (ang. *best-corrected visual acuity*, BCVA). Chory w modelu może mieć DME w jednym lub w obu oczach. Modelowanie ostrości widzenia przeprowadzono niezależnie dla obu oczu pacjenta. Efekty zdrowotne dotyczące zmiany BCVA w oku z DME dla technologii wnioskowanej i komparatorów zaczerpnięto z analizy klinicznej. W przypadku pacjentów z DME w jednym oku modelowano ryzyko rozprzestrzenienia choroby na oko bez DME. W przypadku pacjentów z chorobą występującej w obu oczach terapia może być stosowana do obu oczu. W takiej sytuacji zużycie technologii medycznych jest proporcjonalnie zwiększone. Modelowanie przeprowadzono w dożywotnym horyzoncie czasowym.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszty leków (brolicizumab, aflibercept, ranibizumab), koszty podania leku w ramach programu lekowego, koszty diagnostyki i monitorowania programu lekowego, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty ponoszone po przerwaniu leczenia. Wycenę kosztów przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), zwanej dalej perspektywą płatnika publicznego. Z uwagi na brak odpłatności świadczeniobiorcy za leki i świadczenia medyczne związane z terapią DME przyjęto, że perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną.

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy ekonomicznej przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości.

Wyniki analizy

W wyniku przeprowadzonej analizy wykazano, że przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu podziału ryzyko koszt całkowity terapii z zastosowaniem BRO wynosi [REDAKTOWANE] z zastosowaniem AFL wynosi 43,4 tys. PLN, z zastosowaniem RAN wynosi 37,1 tys. PLN. Zastosowanie BRO zamiast AFL i RAN wiąże się z oszczędnościami płatnika publicznego odpowiednio w wysokości [REDAKTOWANE] oraz [REDAKTOWANE].

Wnioski końcowe

Pozytywna decyzja o objęciu refundacją brolicizumabu w ramach projektowanego programu lekowego „Leczenie brolicizumabem chorych na cukrzycowy obrzęk płamki (DME) (ICD-10 H36.0)” jest opłacalna kosztowo z perspektywy płatnika publicznego. Uwzględniając zaproponowany przez Wnioskodawcę mechanizm podziału ryzyka terapia brolicizumabem jest tańsza od każdego z uwzględnionych w analizie komparatorów: afliberceptu i ranibizumabu. Należy również zwrócić uwagę, że ze względu na niższą częstość iniekcji w porównaniu do komparatorów terapia brolicizumabem przynosi oszczędności w zakresie kosztów świadczeń związanych z realizacją programu lekowego tj. kosztu podań i kosztu monitorowania, które przeprowadzane jest przed każdą iniekcją. Ponadto w ramach dodatkowej analizy kosztów-żyteczności wykazano, że terapia brolicizumabem charakteryzuje się najkorzystniejszym współczynnikiem kosztów-żyteczności i najwyższą liczbą lat życia skorygowanych o jakość.

1. ANALIZA EKONOMICZNA

1.1. Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej objęcia refundacją terapii brolicizumabem:

- produkt leczniczy Beovu®, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml, 1 amp.-strzyk. 0,165 ml,

w leczeniu cukrzycowego obrzęku płamki (ang. *diabetic macular edema*, DME), u osób spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego „Leczenie brolicizumabem chorych na cukrzycowy obrzęk płamki (DME) (ICD-10 H36.0)”. Kryteria kwalifikacji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [49].

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Novartis Polska Sp. z o.o.*

1.2. Metodyka

1.2.1. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocena farmakoekonomiczna poprzedzona została analizą problemu decyzyjnego [49] oraz analizą efektywności klinicznej [16]. Problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*), efekty (ang. *outcomes*).

Populacja (P)

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Beovu® [11] brolicizumab jest wskazany m.in. w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem płamki (DME).

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z rozlanym, klinicznie znaczącym obrzękiem płamki (DME) z zajęciem dołka w przebiegu cukrzycy z ostrością wzroku w najlepszej korekcji (BCVA, ang. *best corrected visual acuity*) w leczonym oku 0,2–0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) z HbA1c ≤9% po nieskuteczności leczenia bewacyzumabem (analogicznie jak są stosowane obecnie leki oryginalne tj. aflibercept i ranibizumab w programie lekowym B.120). Definicja populacji docelowej została przyjęta zgodnie z projektem proponowanego programu lekowego „Leczenie brolicizumabem chorych na cukrzycowy obrzęk płamki (DME) (ICD-10 H36.0)”.

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym dla produktu leczniczego Beovu® i rozpatrywana w analizie jest zawężona w stosunku do wskazania rejestracyjnego.

Interwencja (I)

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Beovu® (brolicizumab), dostępny w postaci roztworu do wstrzykiwań (120 mg/ml) w ampulko-strzykawce 0,165 ml. Szczegółowy opis interwencji znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [49].

Komparator (C)

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [3] analiza ekonomiczna polega na porównaniu ocenianej technologii medycznej pod względem kosztów i wyników zdrowotnych z odpowiednimi komparatorami wyłonionymi w analizie problemu decyzyjnego. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [3]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych [41].

Obecnie leczenie pacjentów w analizowanym wskazaniu może być prowadzone w ramach programu lekowego B.120 „Leczenie chorych na cukrzycowy obrzęk płamki (DME) (ICD-10 H36.0)”, w którym stosowane są aflibercept, bewacyzumab, deksametazon w postaci implantu oraz ranibizumab.

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego stwierdzono, że spośród powyżej wymienionych technologii medycznych możliwymi do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu są ranibizumab i aflibercept. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora i jego opis przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [49].

Biorąc pod uwagę powyższe, w analizie ekonomicznej dokonano porównania brolicizumabu z afliberceptem oraz ranibizumabem.

Efekty (O)

W oparciu o wyniki badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [16], w niniejszej analizie jako punkt istotny klinicznie możliwy do ujęcia w modelowaniu przebiegu choroby uwzględniono najlepszą skorygowaną ostrość wzroku (ang. *best-corrected visual acuity*, BCVA).

Miarę efektów zdrowotnych w analizie stanowią lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Year*, QALY), obliczone w oparciu o prawdopodobieństwo wystąpienia uwzględnionych w modelu decyzyjnym zdarzeń klinicznych oraz o miary użyteczności poszczególnych stanów zdrowotnych.

1.2.2. Zdefiniowanie strategii analitycznej

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o dostarczony przez Wnioskodawcę model farmakoekonomiczny dostosowany do warunków polskich. Dostosowanie objęło wprowadzenie do modelu właściwych dla polskiej praktyki klinicznej komparatorów, kosztów oraz danych demograficznych i klinicznych. Podejście takie jest zgodne z wytycznymi HTA opracowanymi przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [3].

W analizie ekonomicznej uwzględniono wyniki opracowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego i analizy efektywności klinicznej przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [49, 16] oraz aktualne wytyczne AOTMiT [3].

1.2.3. Perspektywa

Zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [41] analizę ekonomiczną należy przeprowadzić w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ),
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Z uwagi na zakładany sposób finansowania wnioskowanej technologii (w ramach programu lekowego) w niniejszym dokumencie przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Z uwagi na brak odpłatności świadczeniobiorcy za leki i świadczenia medyczne związane z terapią DME przyjęto, że perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną.

1.2.4. Horyzont czasowy

Zgodnie z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań [41], horyzont czasowy właściwy dla analizy ekonomicznej obejmuje perspektywę czasową, w której są szacowane wyniki zdrowotne i wydatki związane ze stosowaniem technologii porównywanych w analizie ekonomicznej, umożliwiającą odzwierciedlenie w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami. W związku z powyższym analizę ekonomiczną przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym. Na podstawie wieku początkowego pacjentów (rozdział 1.4.1) oraz analizy długości życia chorych (rozdział 1.4.5) we wnioskowanym wskazaniu przyjęto, że 30-letni horyzont analizy tożsamy z horyzontem dożywotnim, jest wystarczający do odzwierciedlenia wszystkich istotnych wyników zdrowotnych i finansowych.

Biorąc pod uwagę niepewność oszacowań w dłuższym okresie w analizie wrażliwości testowano alternatywne długości horyzontu czasowego.

1.2.5. Dyskontowanie

W analizie podstawowej, uwzględniono roczne stopy dyskontowe na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych [3, 41]. W ramach analizy wrażliwości testowano dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz z *Wytycznymi HTA*.

1.2.6. Technika analityczna

Według *Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych* [41] analizę ekonomiczną należy w pierwszej kolejności przeprowadzić w formie analizy użyteczności kosztów (której wynikiem jest inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość) lub gdy nie jest możliwe przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności, analizy kosztów-efektywności (inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia). Zgodnie z art. 5. ust. 3 *Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych* [41] przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przeprowadzenie analizy ekonomicznej przy wykorzystaniu techniki minimalizacji kosztów (ang. *cost-minimization analysis*, CMA).

W związku z wykazaniem w Analizie klinicznej braku różnic statystycznych w odniesieniu do zmiany BCVA w porównaniu brolicizumabu z afliberceptem oraz przedstawieniu podwójnego porównania pośredniego brolicizumabu z ranibizumabem analizę ekonomiczną dla porównania brolicizumabu z afliberceptem i ranibizumabem w analizowanym wskazaniu przeprowadzono za pomocą techniki minimalizacji kosztów. Podstawowym wynikiem analizy jest inkrementalny koszt.

W analizie CMA wyznaczono cenę brolicizumabu, rozumianą jako cena zbytu netto ocenianej interwencji, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii alternatywnych jest równa zero. Powyższa cena, dla komparatora o najniższym współczynniku kosztów do efektów zdrowotnych jest tożsama z ceną technologii wnioskowanej wyznaczoną, w związku z zaistnieniem okoliczności, o których mowa w art. 13. ust. 3 Ustawy o refundacji [37]. W związku z zaistnieniem o których mowa w art. 13. ust. 3 Ustawy o refundacji wyznaczono współczynniki kosztów-użyteczności jako iloraz kosztu całkowitego oraz liczby lat życia skorygowanych o jakość w każdym ramieniu.

W celu oszacowania zużycia zasobów koniecznych dla uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego dla porównania leczenia przy użyciu produktu Beovu® w populacji docelowej przeprowadzono analizę koszty-konsekwencje, będącą zestawieniem kosztów i wyników zdrowotnych bez końcowej kalkulacji kosztu inkrementalnego.

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę wrażliwości (deterministyczną, ang. *one-way sensitivity analysis*, OWSA). Ze względu na wybór techniki minimalizacji kosztów odstąpiono od wykonywania probabilistycznej analizy wrażliwości.

1.2.7. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Beovu®

W poniższej tabeli przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Beovu®.

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Beovu® (brolicizumab)

| Element informacji o produkcie leczniczym | Wartość / opis składowej |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nazwa handlowa ¹ | Beovu® |
| Nazwa międzynarodowa ¹ | Brolucizumab |
| Postać i dawka produktu leczniczego ¹ Zawartość opakowania jednostkowego ¹ | ▪ roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml, 1 amp.-strzyk. 0,165 ml |
| Wnioskowane wskazanie | Leczenie chorych na cukrzycowy obrzęk plamki (DME), spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego |
| Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej | Lek dostępny w ramach programu lekowego „Leczenie brolicizumabem chorych na cukrzycowy obrzęk plamki (DME) (ICD-10 H36.0)” |
| Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy ¹ | Bezpłatnie ² |
| Grupa limitowa | Istniejąca grupa limitowa 1235.0, Brolucizumab |
| | |
| | |
| | |

¹ Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Beovu®; ² Zgodnie z art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji [45] lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikowany jest do odpłatności bezpłatnie

1.3. Model decyzyjny

1.3.1. Opis i główne założenia modelu

Analizę ekonomiczną przeprowadzono przy pomocy modelu farmakoekonomicznego dostarczonego przez Wnioskodawcę, który został dostosowany do warunków polskich. Wykorzystany model jest kohortowym modelem Markowa, w którym główne stany zdefiniowano za pomocą ostrości widzenia mierzonej za pomocą tablic ETDRS. Ostrość widzenia jest modelowana dla obu oczu, przy pomocy 8 wzajemnie wykluczających się stanów określonych za pomocą tablic ETDRS, przy czym każde oko chorego może znajdować się w innym stanie. W konsekwencji, ostrość widzenia jest reprezentowana przez tablicę zawierającą łącznie 64 stany. Definicje stanów zdrowia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Definicje stanów zdrowia odzwierciedlających ostrość widzenia

| Nazwa | Liczba liter w skali ETDRS |
|-------|----------------------------|
| VA1 | 86-100 |
| VA2 | 76-85 |
| VA3 | 66-75 |
| VA4 | 56-65 |
| VA5 | 46-55 |
| VA6 | 36-45 |
| VA7 | 26-35 |
| VA8 | 0-25 |

W celu określenia wpływu ostrości widzenia na jakości życia związaną ze zdrowiem (HRQoL¹) chory jest zaklasyfikowany do jednej z trzech kategorii: ślepotą, niedowidzenie, prawidłowe widzenie. Klasyfikacja odbywa się na podstawie najlepszej ostrości widzenia (BSE²) lub najgorszej ostrości widzenia (WSE³). W przypadku wyboru WSE za podstawę klasyfikacji, gdy ostrość widzenia w przynajmniej jednym oku należy do stanów:

- VA7 lub VA8 – chory jest klasyfikowany jako niewidomy (ślepotą)
- VA4, VA5 lub VA6 – chory jest klasyfikowany jako niedowidzący (niedowidzenie)
- VA1, VA2 lub VA3 – chory jest klasyfikowany jako posiadający prawidłową ostrość widzenia (prawidłowe widzenie).

Zasady klasyfikacji graficznie przedstawia rysunek poniżej.

Rysunek 1. Ostrość widzenia w modelu ekonomicznym – klasyfikacja na podstawie WSE

| | | Fellow eye | | | | | | | |
|-----------|-----|------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | | VA1 | VA2 | VA3 | VA4 | VA5 | VA6 | VA7 | VA8 |
| Study eye | VA1 | 1,1 | 1,2 | 1,3 | 1,4 | 1,5 | 1,6 | 1,7 | 1,8 |
| | VA2 | 2,1 | 2,2 | 2,3 | 2,4 | 2,5 | 2,6 | 2,7 | 2,8 |
| | VA3 | 3,1 | 3,2 | 3,3 | 3,4 | 3,5 | 3,6 | 3,7 | 3,8 |
| | VA4 | 4,1 | 4,2 | 4,3 | 4,4 | 4,5 | 4,6 | 4,7 | 4,8 |
| | VA5 | 5,1 | 5,2 | 5,3 | 5,4 | 5,5 | 5,6 | 5,7 | 5,8 |
| | VA6 | 6,1 | 6,2 | 6,3 | 6,4 | 6,5 | 6,6 | 6,7 | 6,8 |
| | VA7 | 7,1 | 7,2 | 7,3 | 7,4 | 7,5 | 7,6 | 7,7 | 7,8 |
| | VA8 | 8,1 | 8,2 | 8,3 | 8,4 | 8,5 | 8,6 | 8,7 | 8,8 |

Kolor granatowy – prawidłowe widzenie; kolor różowy – niedowidzenie; kolor pomarańczowy – ślepotą

W przypadku wyboru BSE za podstawę, klasyfikacja odbywa się analogicznie, z tą różnicą, że warunki dotyczące ostrości widzenia muszą być spełnione jednocześnie dla obu oczu. W modelu ekonomicznym w analizie podstawowej przyjęto klasyfikację według BSE.

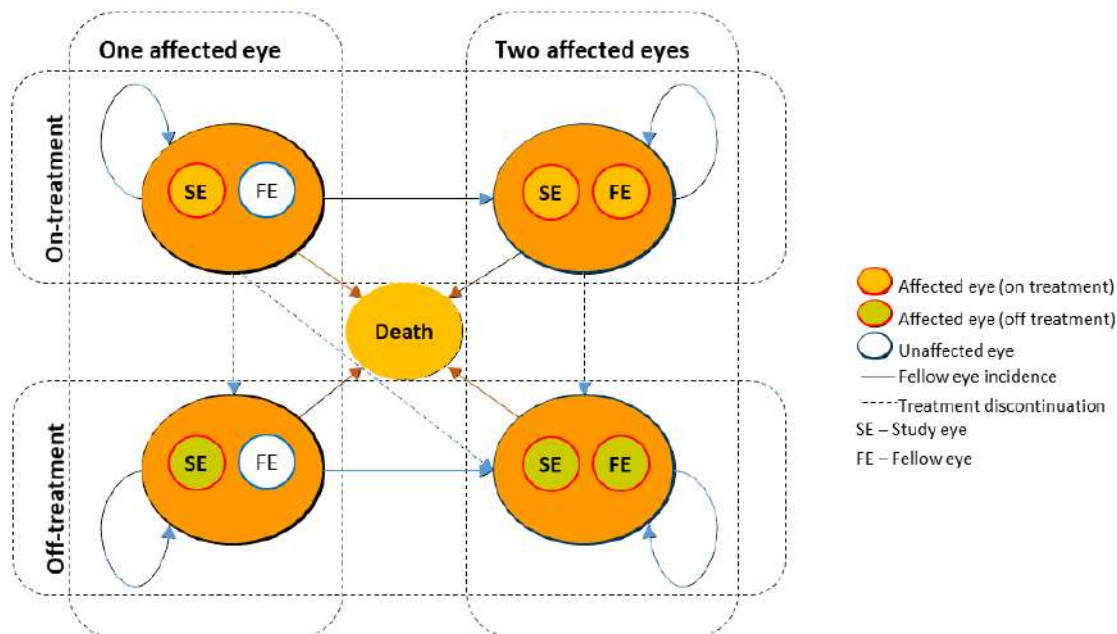
¹ ang. *health-related quality of life*

² ang. *best seeing eye*

³ ang. *worst seeing eye*

W modelu starano się odzwierciedlić przebieg choroby w okresie od rozpoczęcia leczenia do momentu zgonu pacjenta, uwzględniając następujące kluczowe zdarzenia: wystąpienie choroby w jednym oku, wystąpienie choroby w obu oczach, przerwanie leczenia i zgon. Możliwe przejścia pomiędzy stanami przedstawia Rysunek 2.

Rysunek 2. Model przebiegu choroby



Chorzy rozpoczynają leczenie z chorobą w co najmniej jednym oku. Rozkład początkowy obecności choroby w obu oczach przedstawiono w rozdziale 1.4.1. Chorzy, którzy wchodzi do modelu z chorobą w tylko jednym oku są narażeni na zajęcie drugiego oka. Wystąpienie choroby w drugim oku modelowano przy pomocy prawdopodobieństw zmiennych w czasie. Liczba zajętych chorobą oczu ma wpływ na zużycie leku. Lek jest podawany niezależnie do każdego zajętego chorobą oka według częstości dawkowania właściwej dla czasu trwania terapii tego oka.

Przerwanie leczenia może wystąpić w wyniku decyzji klinicznej, decyzji pacjenta lub w następstwie zdarzeń niepożądanych. Przerwanie leczenia oznacza zakończenie stosowania leku na poziomie pacjenta a nie na poziomie poszczególnych oczu. Pacjent, który przerwał leczenie nie może powrócić do terapii.

Zmiana ostrości widzenia u chorych w trakcie terapii jest modelowana w oparciu o dane kliniczne właściwe dla stosowanego leku natomiast u chorych, którzy przerwali leczenie jest modelowana na podstawie naturalnego przebiegu choroby.

Zgon chorego może nastąpić w dowolnym cyklu. Ryzyko zgonu uwzględnia prawdopodobieństwo zgonu w populacji generalnej oraz ryzyko zgonu związane z zaburzeniami widzenia.

Długość cyklu w modelu wynosi 1 rok.

Wpływ zastosowanego leczenia na wyniki kliniczne oraz wydatki z rozpatrywanej perspektywy dotyczy następujących parametrów:

- zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*, QALY);
- koszty leczenia.

1.3.2. Walidacja modelu

Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzanie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była również analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 1.8.2. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów i efektów zdrowotnych. Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że wpływ zmiany testowanych parametrów na koszty i efekty jest logicznie uzasadniony tzn.:

- przyjęcie minimalnych/maksymalnych parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia/zwiększenia kosztu całkowitego;
- przyjęcie minimalnych/maksymalnych parametrów dotyczących zużycia zasobów prowadziło do zmniejszenia/zwiększenia kosztów całkowitych;
- modyfikacja parametrów kosztowych nie wpływała na zmianę wyników zdrowotnych;
- wydłużenie horyzontu czasowego analizy wpływało na zwiększenie kosztów oraz efektów porównywanych terapii.

Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem ocenianej interwencji w analizowanej populacji. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano prac uwzględniających ocenę ekonomiczną stosowania brolicizumabu w leczeniu DME. W związku z powyższym zgodnie z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań [41] wyszukiwanie przeprowadzono w populacji szerszej niż wskazana we wniosku obejmującej populację, w której można zastosować wnioskowaną technologię: AMD lub DME. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 5 analiz ekonomicznych, w których porównano brolicizumab z afliberceptem i ranibizumabem. Charakterystykę odnalezionych raportów przedstawiono w rozdziale 2.2.4. Walidację konwergencji opisano w rozdziale 1.9.2. Na podstawie odnalezionych analiz uznano, że konstrukcja modelu jest właściwa do oceny problemu zdrowotnego związanego z pogorszeniem ostrości widzenia.

Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność komparatorów w porównaniu z ocenianą interwencją [16].

1.4. Parametry modelu

1.4.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu

Chorego w momencie rozpoczęcia analizy opisują charakterystyki demograficzne oraz kliniczne: przeciętny wiek, płeć oraz przeciętna liczba chorych oczu i początkowy rozkład BCVA. Przeciętny wiek oraz płeć pacjentów przyjęto na podstawie średniej wartości z badań KITE i KESTREL [7].

Tabela 3. Charakterystyki demograficzne populacji

| Parametr | KITE | KESTREL | KITE i KESTREL |
|------------------|------|---------|----------------|
| Liczba pacjentów | 360 | 566 | 926 |

| Parametr | KITE | KESTREL | KITE i KESTREL |
|------------------------------|-------|---------|----------------|
| Średni wiek | 62,2 | 63,6 | 63,06 |
| Odchylenie standardowe wieku | 10,01 | 10,01 | 10,01 |
| Odsetek kobiet | 34,7% | 37,3% | 36,29% |

Odsetek pacjentów z DME w obu oczach określono na podstawie danych z publikacji *Dhoot 2020* [18].

Tabela 4. Przeciętna liczba oczu z DME

| Parametr | <i>Dhoot 2020</i> |
|------------------------------------|-------------------|
| Odsetek chorych z DME w jednym oku | 87,3% |
| Odsetek chorych z DME w obu oczach | 12,7% |

Początkowy rozkład ostrości widzenia oszacowano na podstawie danych jednostkowych z badań KITE i KESTREL dostępnych w modelu globalnym [27]. W tabeli poniżej przedstawiono początkowy rozkład ostrości widzenia.

Tabela 5. Początkowy rozkład ostrości widzenia

| Ostrość widzenia | Drugie oko | | | | | | | | |
|------------------|------------|-------|--------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | VA1 | VA2 | VA3 | VA4 | VA5 | VA6 | VA7 | VA8 | |
| Oko z DME | VA1 | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 0,14% | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 0,00% |
| | VA2 | 1,63% | 6,80% | 2,18% | 0,68% | 0,27% | 0,41% | 0,14% | 0,00% |
| | VA3 | 5,99% | 19,05% | 14,83% | 5,03% | 1,36% | 0,95% | 0,54% | 0,00% |
| | VA4 | 0,68% | 7,89% | 7,35% | 4,76% | 1,63% | 1,36% | 0,14% | 0,14% |
| | VA5 | 0,00% | 2,04% | 1,90% | 1,77% | 1,09% | 0,82% | 0,54% | 0,00% |
| | VA6 | 0,00% | 0,82% | 1,22% | 0,41% | 0,41% | 1,36% | 0,00% | 0,27% |
| | VA7 | 0,14% | 0,54% | 0,68% | 0,68% | 0,68% | 0,27% | 0,00% | 0,00% |
| | VA8 | 0,00% | 0,14% | 0,00% | 0,14% | 0,00% | 0,14% | 0,00% | 0,00% |

1.4.2. Ryzyko wystąpienia DME w zdrowym oku

Część pacjentów rozpoczyna leczenie z DME w tylko jednym oku (patrz Tabela 4). Chorzy, którzy wchodzi do modelu z chorobą w tylko jednym oku są narażeni na zajęcie drugiego oka. Wystąpienie choroby w drugim oku modelowano przy pomocy prawdopodobieństw zmiennych w czasie oszacowanych na podstawie danych z prezentacji *Dhoot 2020* [18]. W tabeli poniżej przedstawiono obliczenia rocznych prawdopodobieństw wystąpienia DME w pierwszym i drugim roku. Prawdopodobieństwo po 1 roku oszacowano na podstawie liczby pacjentów w 48 tyg. tygodniu, a po 2 roku oszacowano na podstawie liczby pacjentów w 100 tygodniu. W związku z powyższym odsetki skorygowano proporcjonalnie do liczby tygodni w odpowiednio 1 roku i dwóch latach.

Tabela 6. Oszacowanie ryzyka wystąpienia DME w zdrowym oku

| Parametr | Baseline | Po 1 roku | Po 2 roku |
|------------------------------------|----------|-----------|-----------|
| Liczba chorych z DME w jednym oku | 865 | 755 | 489 |
| Liczba chorych z DME w obu oczach | 110 | 266 | 66 |
| Korekta roczna | n.d. | 1,08* | 1,04** |
| Odsetek chorych z DME w obu oczach | 12,72% | 38,17% | 14,04% |

*52/48; **104/100

Przyjęto, że roczne prawdopodobieństwo wystąpienia DME w zdrowym oku po 2 roku i w kolejnych latach jest stałe.

1.4.3. Modelowanie ostrości widzenia

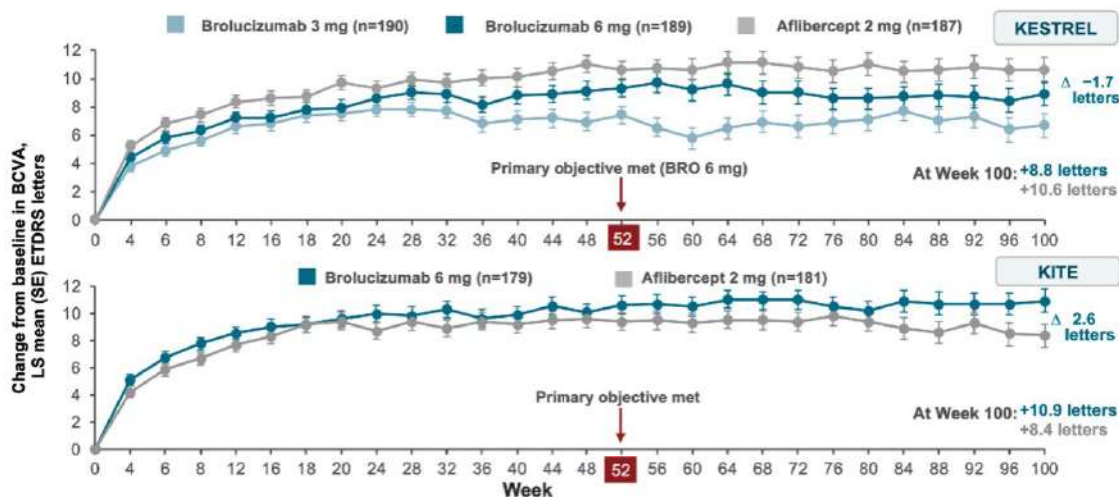
Ostrość widzenia w pojedynczym oku jest modelowana przy użyciu 8 stanów zdrowia (patrz rozdział 1.3.1). W związku z powyższym konieczne jest zdefiniowanie macierzy przejścia o wymiarach 8x8:

- dla oka z DME:
 - w trakcie stosowania aktywnego leczenia,
 - po przerwaniu leczenia,
- dla oka bez DME:
 - w związku z naturalną zmianą ostrości widzenia związaną z wiekiem.

Każda z macierzy powyżej opisuje przejścia w tylko jednym oku. Modelowanie ostrości widzenia w obu oczach odbywa się niezależnie, a zatem prawdopodobieństwo zmiany stanu w jednym oku może być modelowane przy wykorzystaniu innej macierzy przejścia niż w drugim oku, przykładowo w przypadku chorego z DME w jednym oku ostrość widzenia może być modelowana przy pomocy skuteczności leczenia w oku z DME oraz naturalnej zmiany ostrości widzenia w oku bez DME.

Dodatkowo, z uwagi na charakter odpowiedzi na leczenie obserwowany w badaniach KITE i KESTREL w modelu uznano za zasadne wykorzystanie zmiennych w czasie macierzy przejścia w trakcie aktywnego leczenia. Poniższa ilustracja pokazuje zmianę BCVA w stosunku do początkowego poziomu (baseline) w okresie obserwacji 100 tygodni w badaniach KITE i KESTREL.

Rysunek 3. Zmiana BCVA w badaniach KITE i KESTREL



Z rysunku powyżej wynika, że zmiana BCVA jest największa w ciągu pierwszego roku terapii i znajduje się na stabilnym poziomie po upływie 52 tygodni. W związku z powyższym uznano za zasadne wykorzystanie dwóch macierzy przejścia:

- dla pierwszego roku terapii,
- dla drugiego i kolejnych lat terapii.

Ze względu na fakt, że okres obserwacji w badaniach KITE i KESTREL obejmuje dwa lata przyjęto, że efekty terapii po drugim roku terapii utrzymują się do momentu przerwania leczenia. Takie podejście przyjęto również w ocenie afliberceptu w leczeniu DME (NICE TA346 [33]).

Oszacowanie macierzy przejścia pomiędzy stanami w modelu (patrz rozdział 1.3.1) przeprowadzono przy założeniu, że w trakcie jednego cyklu modelowania możliwe jest pogorszenie lub poprawa ostrości widzenia o maksymalnie dwa stany, np. z V3 możliwe jest przejście zarówno do V1 i do V5, co odpowiada maksymalnej zmianie ostrości widzenia o 20 liter w skali ETDRS. Prawdopodobieństwa zmiany stanów oszacowano wykorzystując rozkład normalny. Wartości parametrów rozkładu: średnią zmianę BCVA i odchylenie standardowe właściwe dla technologii wnioskowanej i komparatorów przyjęto na podstawie danych przedstawionych w Analizie klinicznej [16]. Prawdopodobieństwo z rozkładu normalnego, że zmiana BCVA (dBCVA) jest mniejsza od danej liczby rzeczywistej x dane jest wzorem:

$$P(dBCVA \leq x) = \Phi\left(\frac{x - \mu}{\sigma}\right)$$

Gdzie Φ jest dystrybucją standardowego rozkładu normalnego, μ i σ odpowiednio średnią oraz odchyleniem standardowym właściwym dla danego komparatora oraz okresu obserwacji. Korzystając z powyższej formuły dla każdego komparatora wyznaczono 5 prawdopodobieństw:

$$A = P(dBCVA > 15)$$

$$B = P(dBCVA \in (5; 15))$$

$$C = P(dBCVA \in (-5; 5))$$

$$D = P(dBCVA \in (-15; -5))$$

$$E = P(dBCVA \leq -15)$$

Ogólny wzór macierzy przejścia opisującej możliwe zmiany stanów w jednym oku reprezentuje poniższa tabela.

Tabela 7. Ogólny wzór macierzy przejścia dla jednego oka

| Ostrość widzenia | | Stan końcowy | | | | | | | |
|------------------|-----|--------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------|
| | | VA1 | VA2 | VA3 | VA4 | VA5 | VA6 | VA7 | VA8 |
| Stan początkowy | VA1 | A+B+C | D | E | | | | | |
| | VA2 | A+B | C | D | E | | | | |
| | VA3 | A | B | C | D | E | | | |
| | VA4 | | A | B | C | D | E | | |
| | VA5 | | | A | B | C | D | E | |
| | VA6 | | | | A | B | C | D | E |
| | VA7 | | | | | A | B | C | D+E |
| | VA8 | | | | | | A | B | C+D+E |

1.4.3.1. BRO vs AFL

Parametry rozkładu normalnego zostały przyjęte na podstawie danych z badań klinicznych przedstawionych w ramach Analizy klinicznej [16]. W analizie podstawowej dla porównania BRO vs AFL stwierdzono brak statystycznie istotnych różnic dla średniej zmiany BCVA zarówno w 52. tygodniowym okresie obserwacji jak i 100. tygodniowym okresie obserwacji. W związku z powyższym przyjęto jednakowe wartości parametrów rozkładu dla obu technologii, tym samym macierze przejścia obu technologii są identyczne. W tabeli poniżej przedstawiono wartości parametrów uwzględnionych w analizie ekonomicznej.

Tabela 8. Średnia zmiana BCVA: BRO i AFL

| Tydzień obserwacji | Interwencja | KESTREL | | | KITE | | | KESTREL+KESTREL | | |
|---------------------|-------------|---------|---------|---------|------|---------|--------|-----------------|---------|---------|
| | | N | Średnia | SD | N | Średnia | SD | N | Średnia | SD |
| 52 tyg. | BRO | 189 | 9,2 | 7,84 | 179 | 10,6 | 8,83 | 368 | 9,9 | 8,33 |
| | AFL | 187 | 10,5 | 7,79 | 181 | 9,4 | 8,88 | 368 | 10,0 | 8,35 |
| | BRO+AFL | 376 | 9,85 | 7,82 | 360 | 10,00 | 8,85 | 736 | 9,92 | 8,34 |
| 100 tyg. | BRO | 189 | 8,8 | | 179 | 10,9 | 11,37* | 368 | 9,8 | |
| | AFL | 187 | 10,6 | 10,39* | 181 | 8,4 | 11,37* | 368 | 9,5 | 10,88* |
| | BRO+AFL | 376 | 9,70 | | 360 | 9,64 | 11,37* | 736 | 9,67 | |
| 100 tyg. vs 52 tyg. | BRO | 189 | -0,4 | | 179 | 0,3 | 11,37* | 368 | -0,06 | |
| | AFL | 187 | 0,1 | 10,39** | 181 | -1 | 11,37* | 368 | -0,44 | 10,88** |
| | BRO+AFL | 376 | -0,15 | | 360 | -0,35 | 11,37* | 736 | -0,25 | |

*oszacowania na podstawie 95% przedziałów ufności

**założono, że SD będzie takie jak w 100 tyg.

Odchylenia standardowe dla okresu 52 tygodni zaczerpnięto z Chpl Beovu® [11]. Z uwagi na brak opublikowanych odchyżeń standardowych dla okresu 100 tygodni wyznaczono je na podstawie 95% przedziałów ufności dla różnicy zmian i założono, że będą jednakowe. Średnie zmiany BCVA w wierszach oznaczonych jako „100 tyg. vs 52 tyg.” wyznaczono jako różnicę pomiędzy średnimi w 100 tyg. a 52 tyg. W tabeli poniżej przedstawiono prawdopodobieństwa przejścia dla BRO i AFL.

Tabela 9. Prawdopodobieństwa przejścia dla BRO i AFL

| Parametr | 1 rok | 2 rok | 3 rok i kolejne |
|------------------------|-------|-------|-----------------|
| Średnia | 9,92 | -0,25 | -0,25 |
| Odchylenie standardowe | 8,34 | 10,88 | 10,88 |
| A | 27,1% | 8,1% | 8,1% |
| B | 45,1% | 23,4% | 23,4% |
| C | 24,1% | 35,4% | 35,4% |
| D | 3,5% | 24,4% | 24,4% |
| E | 0,1% | 8,8% | 8,8% |

W tabelach poniżej przedstawiono oszacowanie macierzy przejścia dla jednego oka leczonego BRO lub AFL w poszczególnych latach terapii.

Tabela 10. Macierz przejścia dla jednego oka w 1 roku terapii: BRO i AFL

| Ostrość widzenia | | Stan końcowy | | | | | | | |
|------------------|-----|--------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | | VA1 | VA2 | VA3 | VA4 | VA5 | VA6 | VA7 | VA8 |
| Stan początkowy | VA1 | 96,32% | 3,54% | 0,14% | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 0,00% |
| | VA2 | 72,24% | 24,08% | 3,54% | 0,14% | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 0,00% |
| | VA3 | 27,12% | 45,11% | 24,08% | 3,54% | 0,14% | 0,00% | 0,00% | 0,00% |
| | VA4 | 0,00% | 27,12% | 45,11% | 24,08% | 3,54% | 0,14% | 0,00% | 0,00% |
| | VA5 | 0,00% | 0,00% | 27,12% | 45,11% | 24,08% | 3,54% | 0,14% | 0,00% |
| | VA6 | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 27,12% | 45,11% | 24,08% | 3,54% | 0,14% |
| | VA7 | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 27,12% | 45,11% | 24,08% | 3,68% |
| | VA8 | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 27,12% | 45,11% | 27,76% |

Tabela 11. Macierz przejścia dla jednego oka w 2 roku terapii: BRO i AFL

| Ostrość widzenia | | Stan końcowy | | | | | | | |
|------------------|-----|--------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | | VA1 | VA2 | VA3 | VA4 | VA5 | VA6 | VA7 | VA8 |
| Stan początkowy | VA1 | 66,88% | 24,36% | 8,76% | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 0,00% |
| | VA2 | 31,47% | 35,40% | 24,36% | 8,76% | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 0,00% |
| | VA3 | 8,05% | 23,42% | 35,40% | 24,36% | 8,76% | 0,00% | 0,00% | 0,00% |
| | VA4 | 0,00% | 8,05% | 23,42% | 35,40% | 24,36% | 8,76% | 0,00% | 0,00% |
| | VA5 | 0,00% | 0,00% | 8,05% | 23,42% | 35,40% | 24,36% | 8,76% | 0,00% |
| | VA6 | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 8,05% | 23,42% | 35,40% | 24,36% | 8,76% |
| | VA7 | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 8,05% | 23,42% | 35,40% | 33,12% |
| | VA8 | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 8,05% | 23,42% | 68,53% |

Macierz przejścia w 3 roku i kolejnych latach terapii jest identyczna.

Dodatkowo w analizie wrażliwości przedstawiono wariant analizy, w którym modelowanie ostrości widzenia dla BRO i AFL wykonano w oparciu o dane z badania KINGFISHER. Szczegółowe informacje na temat tego wariantu przedstawiono w rozdziale 2.1.1.

1.4.3.2. BRO vs RAN

Oszacowanie macierzy przejścia dla ranibizumabu przeprowadzono wykorzystując rozkład normalny zgodnie z ogólną metodyką przedstawioną w rozdziale 1.4.2. Parametry rozkładu przyjęto uwzględniając wyniki podwójnego porównania pośredniego BRO vs RAN dotyczące oceny punktu końcowego zmiana BCVA po 52 tyg. przedstawionego w Analizie klinicznej [16]. W Analizie klinicznej wykazano, że chorzy stosujący BRO po 52 tyg. zyskują o 4,7 (95% CI 1,4-7,9; SE 1,65⁴) liter więcej niż chorzy stosujący RAN. W związku z tym, średnią zmianę BCVA i odchylenie standardowe w ramieniu RAN oszacowano za pomocą następujących wzorów:

$$\Delta BCVA_{RAN} = \Delta BCVA_{BRO} - 4,7$$

$$SD(\Delta BCVA)_{RAN} = \sqrt{(SD(\Delta BCVA)_{BRO})^2 + 1,65^2}$$

Z uwagi na brak danych dotyczących skuteczności RAN po pierwszym roku, w 2 i kolejnych latach przyjęto jednakowe wartości parametrów jak w przypadku BRO i AFL (patrz Tabela 9)

Tabela 12. Prawdopodobieństwa przejścia w ramieniu RAN

| Parametr | 1 rok | 2 rok | 3 rok i kolejne |
|------------------------|-------|-------|-----------------|
| Średnia | 5,26 | -0,25 | -0,25 |
| Odchylenie standardowe | 8,50 | 10,88 | 10,88 |
| A | 12,6% | 8,1% | 8,1% |
| B | 38,6% | 23,4% | 23,4% |
| C | 37,4% | 35,4% | 35,4% |
| D | 10,5% | 24,4% | 24,4% |
| E | 0,9% | 8,8% | 8,8% |

⁴ SE wyznaczone z 95% CI: $\frac{7,9-1,4}{2\phi^{-1}(0,975)}$

1.4.3.3. Progresja choroby po dyskontynuacji leczenia

Oszacowanie macierzy przejścia po przerwaniu leczenia oszacowano wykorzystując rozkład normalny zgodnie z ogólną metodyką przedstawioną w rozdziale 1.4.2. Parametry rozkładu przyjęto na podstawie publikacji Yoon 2019 [47]. W publikacji tej, stanowiącej część badania MEAD porównano efekty stosowania implantu deksametazonu z placebo (w tym celu wykorzystano pozbawiony igły aplikator implantu). Ze względu na dużą dostępność farmakologicznych terapii DME oraz z przyczyn etycznych jest to prawdopodobnie jedno z ostatnich badań, w których oceniano pacjentów nie stosujących aktywnej terapii. W 3 letnim okresie obserwacji w ramieniu placebo chorzy stracili średnio 2,8 liter (SD=13,5). Dzieliąc średnią i odchylenie standardowe przez 3 oszacowano parametry rozkładu dla zmiany BCVA w ciągu roku po przerwaniu terapii. W tabeli poniżej przedstawiono stosowne obliczenia.

Tabela 13. Prawdopodobieństwa przejścia po przerwaniu terapii

| Parametr | 1 rok | 2 rok | 3 rok i kolejne |
|------------------------|-------|-------|-----------------|
| Średnia | -0,93 | -0,93 | -0,93 |
| Odchylenie standardowe | 4,50 | 4,50 | 4,50 |
| A | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| B | 9,3% | 9,3% | 9,3% |
| C | 72,3% | 72,3% | 72,3% |
| D | 18,2% | 18,2% | 18,2% |
| E | 0,1% | 0,1% | 0,1% |

W tabeli poniżej przedstawiono macierz przejścia odpowiadającą zmianie ostrości widzenia w jednym oku po przerwaniu terapii. Macierz przejścia jest stała w czasie.

Tabela 14. Macierz przejścia dla jednego oka po przerwaniu terapii

| Ostrość widzenia | | Stan końcowy | | | | | | | |
|------------------|-----|--------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | | VA1 | VA2 | VA3 | VA4 | VA5 | VA6 | VA7 | VA8 |
| Stan początkowy | VA1 | 81,69% | 18,22% | 0,09% | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 0,00% |
| | VA2 | 9,37% | 72,33% | 18,22% | 0,09% | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 0,00% |
| | VA3 | 0,02% | 9,35% | 72,33% | 18,22% | 0,09% | 0,00% | 0,00% | 0,00% |
| | VA4 | 0,00% | 0,02% | 9,35% | 72,33% | 18,22% | 0,09% | 0,00% | 0,00% |
| | VA5 | 0,00% | 0,00% | 0,02% | 9,35% | 72,33% | 18,22% | 0,09% | 0,00% |
| | VA6 | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 0,02% | 9,35% | 72,33% | 18,22% | 0,09% |
| | VA7 | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 0,02% | 9,35% | 72,33% | 18,31% |
| | VA8 | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 0,02% | 9,35% | 90,63% |

1.4.3.4. Naturalna progresja w oku bez DME

Oszacowanie macierzy przejścia po przerwaniu leczenia oszacowano wykorzystując rozkład normalny zgodnie z ogólną metodyką przedstawioną w rozdziale 1.4.2. Parametry rozkładu przyjęto na podstawie publikacji Sjöstrand 2011 [47]. W publikacji tej za pomocą regresji liniowej oszacowano, że przeciętnie u zdrowych osób ostrość widzenia pogarsza się w tempie 0,0075 (95% CI 0,0015; 0,0136) punktów w skali logMAR rocznie, co odpowiada zmianie liczby liter w tablicach ETDRS o -0,375 (95%CI -0,075; -0,68) w skali roku. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie prawdopodobieństw przejścia dla oka bez DME.

Tabela 15. Prawdopodobieństwa przejścia dla oka bez DME

| Parametr | 1 rok | 2 rok | 3 rok i kolejne |
|------------------------|-------|-------|-----------------|
| Średnia | -0,38 | -0,38 | -0,38 |
| Odchylenie standardowe | 0,59 | 0,59 | 0,59 |
| A | 0% | 0% | 0% |
| B | 0% | 0% | 0% |
| C | 100% | 100% | 100% |
| D | 0% | 0% | 0% |
| E | 0% | 0% | 0% |

Jak wynika z powyższej tabeli przy zadanych parametrach rozkładu normalnego roczna zmiana ostrości widzenia będzie znajdować się w przedziale od -5 do 5 liter. W związku z powyższym oszacowana macierz przejścia dla oka jest macierzą tożsamościową. Jest to wynikiem utraty informacji związanej z dyskretyzacją czasu, czyli przedstawieniem zdarzeń zachodzących w czasie ciągłym w przestrzeni dyskretnej i jest ogólnym ograniczeniem technicznym modelowania. Macierz tożsamościowa jest nierealistyczna, ponieważ w rzeczywistości niewielkie roczne zmiany na przestrzeni lat ulegają skumulowaniu. Tempo pogorszenia ostrości widzenia w oku bez DME jest najprawdopodobniej zbyt wolne, aby ująć ten efekt kumulacji w rocznych cyklach. Z drugiej strony wydłużenie cyklu modelowania skutkowałoby utratą precyzji w innych, bardziej istotnych obszarach analizy w związku z czym założono arbitralnie niewielkie roczne tempo regresji ostrości widzenia. Jest to podejście konserwatywne.

Tabela 16. Macierz przejścia dla jednego oka bez DME

| Ostrość widzenia | | Stan końcowy | | | | | | | |
|------------------|-----|--------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|
| | | VA1 | VA2 | VA3 | VA4 | VA5 | VA6 | VA7 | VA8 |
| Stan początkowy | VA1 | 98% | 2% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% |
| | VA2 | 0% | 98% | 2% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% |
| | VA3 | 0% | 0% | 98% | 2% | 0% | 0% | 0% | 0% |
| | VA4 | 0% | 0% | 0% | 98% | 2% | 0% | 0% | 0% |
| | VA5 | 0% | 0% | 0% | 0% | 98% | 2% | 0% | 0% |
| | VA6 | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 98% | 2% | 0% |
| | VA7 | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 98% | 2% |
| | VA8 | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 100% |

1.4.4. Dyskontynuacja leczenia

Przerwanie leczenia brolicizumabem i afliberceptem przeprowadzono przy pomocy stałego rocznego prawdopodobieństwa dyskontynuacji, które oszacowano na podstawie danych z badań KITE i KESTREL w 52-tygodniowym horyzoncie obserwacji opublikowane w *Brown 2022* [7]. Dodatkowo w analizach wrażliwości testowano uśrednione prawdopodobieństwo dyskontynuacji z obu ramion oraz najmniejszą i największą wartość przypisaną do obu ramion.

W przypadku ranibizumabu prawdopodobieństwo dyskontynuacji oszacowano jako średnią z odsetków dyskontynuacji z badań REVEAL (*Ishibashi 2015* [25]) i REFINE (*Li 2019* [26]), odpowiednio 7,5% i 9,1%. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusze, w których uwzględniono wyłącznie wartość z badania REVEAL i wyłącznie wartość z badania REFINE.

Tabela 17. Prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia

| Technologia | Liczba pacjentów | Liczba dyskontynuacji | Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia | Źródło |
|--------------|------------------|-----------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------|
| Brolucizumab | 368 | 35 | 9,51% | Brown 2022 [7] |
| Afibicept | 368 | 27 | 7,34% | Brown 2022 [7] |
| Ranibizumab | 440 | 37 | 8,4% | Ishibashi 2015 [25], Li 2019 [26], |

1.4.5. Śmiertelność

Ryzyko zgonu chorych z DME wyznaczono uwzględniając ryzyko zgonu w populacji generalnej, ryzyko zgonu związane z cukrzycą oraz ryzyko zgonu związane z ostrością widzenia. Ryzyko zgonu w populacji generalnej Polski dla mężczyzn i kobiet zaczerpnięto z Bazy Demografia Głównego Urzędu Statystycznego [21]. Ryzyko zgonu w populacji generalnej stanowi podstawę do obliczenia ryzyka zgonu chorych z DME. Wpływ cukrzycy na przeżycie chorych uwzględniono wykorzystując współczynnik hazardu (HR – ang. *hazard ratio*) z publikacji *Preis 2009* [39], wynoszący 1,95.

W celu odzwierciedlenia wpływu ostrości widzenia wykorzystano dane z publikacji *Christ 2008* [14]. W publikacji podano, że współczynnik hazardu związany z niedowidzeniem wynosi 1,23, natomiast współczynnik hazardu związany ze ślepotą wynosi 1,54. Następnie powyższe współczynniki hazardu przyporządkowano do stanów odpowiadających ostrości widzenia.

Tabela 18. Współczynniki hazardu w zależności od ostrości widzenia

| Parametr | VA1 | VA2 | VA3 | VA4 | VA5 | VA6 | VA7 | VA8 |
|----------|------|------|------|--------|------|------|------|------|
| VA1 | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 1,115* | 1,24 | 1,24 | 1,24 | 1,54 |

*założono, że u 50% chorych w tym stanie występuje niedowidzenie, a u 50% prawidłowa ostrość widzenia

Powyższe współczynniki hazardu uwzględniono w modelu biorąc pod uwagę podejście do pomiaru jakości życia: BSE lub WSE. W przypadku uwzględnienia BSE ryzyko zgonu zwiększono wykorzystując HR odpowiadający ostrości widzenia w najlepiej widzącym oku, np. jeśli wektor (VA3, VA4) opisuje ostrość widzenia w obu oczach zastosowano współczynnik hazardu właściwy dla stanu VA3. W przypadku uwzględnienia WSE ryzyko zgonu zwiększono wykorzystując HR odpowiadający ostrości widzenia w najgorzej widzącym oku, np. jeśli wektor (VA3, VA4) opisuje ostrość widzenia w obu oczach zastosowano współczynnik hazardu właściwy dla stanu VA4.

1.4.6. Użyteczności

1.4.6.1. Jakość życia związana z ostrością widzenia

Jednostką wyniku analizy CUA jest użyteczność (ang. *utility*), rozumiana, jako zdolność danego dobra do zaspokojenia określonych potrzeb ludzkich. Miarą użyteczności w niniejszej analizie są zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years* - QALY). Założono, że użyteczność może przyjmować wartości w zakresie od 0 do 1, gdzie 1 oznacza „najlepszy możliwy stan zdrowia”, natomiast 0 - zgon.

Użyteczności dla uwzględnionych stanów ostrości widzenia zaczerpnięto z dwóch odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego (patrz rozdział 2.3) publikacji *Czoski-Murray 2009* [17] oraz *Hodgson 2017* [23]. Należy zwrócić uwagę, że w obu publikacjach zastosowano inne podejście w zakresie wyrażenia jakości życia w zależności od ostrości widzenia. W publikacji *Czoski-Murray 2009* stany zdrowia przedstawiono w zależności od BCVA w najlepiej widzącym oku, czyli przy założeniu podejścia BSE (patrz 1.3.1). W publikacji *Hodgson 2017* przedstawiono dane dotyczące jakości widzenia w najlepiej widzącym oku (BSE) oraz najgorzej widzącym oku (WSE) i opracowano na ich podstawie analizę regresji. W publikacji przedstawiono modele, które uwzględniają

wpływ BCVA w poszczególnym oku niezależnie, a także uwzględniające interakcje pomiędzy oboma parametrami. Tym samym wykorzystanie danych z analizy *Hodgson 2017* oferuje większą elastyczność i precyzję w zakresie modelowania jakości życia w zależności od BCVA.

W analizie podstawowej wykorzystano dane z publikacji *Hodgson 2017*. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania parametrów regresji jakości życia w zależności od ostrości widzenia (VA).

Tabela 19. Oszacowania parametrów regresji jakości życia w zależności od ostrości widzenia

| Parametr | Model bez interakcji pomiędzy WSE i BSE | | Model z interakcją pomiędzy WSE i BSE | |
|-------------------|-----------------------------------------|--------|---------------------------------------|--------|
| | Średnia wartość | SE | Średnia wartość | SE |
| VA (logmar) - BSE | -0,1820 | 0,0870 | -0,0390 | 0,1530 |
| VA (logmar) - WSE | -0,1510 | 0,0980 | -0,0790 | 0,1090 |
| Interakcja | 0,0000 | 0,0000 | -0,1130 | 0,0900 |
| Ślepotą | 0,0000 | 0,0000 | 0,0000 | 0,0000 |
| Stała | 0,8480 | 0,0380 | 0,7690 | 0,0730 |

Obliczenia w analizie podstawowej przeprowadzono przy pomocy modelu bez interakcji pomiędzy BSE i WSE. Na podstawie przedstawionego w publikacji *Hodgson 2017* błędu średniokwadratowego (RMSE⁵) stwierdzono, że jakość dopasowania obu modeli jest podobna (0,280 dla modelu bez interakcji i 0,281 dla modelu z interakcją) natomiast model bez interakcji wykorzystuje mniej parametrów. Ze względu na fakt, że w badaniu *Hodgson 2017* wykorzystano skalę logMAR natomiast stany zdrowia zdefiniowano przy pomocy liczby liter w tablicach ETDRS (patrz rozdział 1.3.1) konieczne było zastosowanie formuły konwertującej:

$$\log MAR = (100 - (ETDRS + 15))/50$$

Ponieważ stany zdrowia zdefiniowane są jako przedziały liczby liter w obliczeniach przyjęto, że każdy przedział reprezentowany jest przez punkt środkowy liczby liter. Następnie przy pomocy następującej formuły oszacowano użyteczności związane z ostrością widzenia:

$$HRQOL = \beta_0 + \beta_{BSE}VA_{BSE} + \beta_{WSE}VA_{WSE}$$

Gdzie:

β_0 – stała,

β_{BSE} – VA (logmar) – BSE

β_{WSE} – VA (logmar) – WSE

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania jakości życia uzyskane za pomocą powyższej metody.

Tabela 20. Oszacowania użyteczności w zależności od ostrości widzenia

| Główne oko | | Drugie oko | | | | | | | |
|---------------|--------------|------------|------|------|------|------|------|------|------|
| Średni logMAR | Stan zdrowia | VA1 | VA2 | VA3 | VA4 | VA5 | VA6 | VA7 | VA8 |
| -0,16 | VA1 | 0,90 | 0,86 | 0,83 | 0,80 | 0,77 | 0,74 | 0,71 | 0,66 |
| 0,09 | VA2 | 0,86 | 0,82 | 0,79 | 0,76 | 0,73 | 0,70 | 0,67 | 0,61 |
| 0,29 | VA3 | 0,82 | 0,78 | 0,75 | 0,72 | 0,69 | 0,66 | 0,63 | 0,58 |
| 0,49 | VA4 | 0,78 | 0,75 | 0,72 | 0,68 | 0,65 | 0,62 | 0,59 | 0,54 |
| 0,69 | VA5 | 0,75 | 0,71 | 0,68 | 0,65 | 0,62 | 0,59 | 0,56 | 0,50 |
| 0,89 | VA6 | 0,71 | 0,67 | 0,64 | 0,61 | 0,58 | 0,55 | 0,52 | 0,47 |
| 1,09 | VA7 | 0,67 | 0,64 | 0,61 | 0,58 | 0,55 | 0,52 | 0,49 | 0,43 |
| 1,45 | VA8 | 0,61 | 0,57 | 0,54 | 0,51 | 0,48 | 0,45 | 0,42 | 0,37 |

⁵ ang. *root mean square error*

1.4.6.2. Obniżka jakości życia związana z iniekcjami doszklistkowymi

W opracowaniu NICE dotyczącym leczenia AMD przyjęto, że jedna iniekcja może wiązać się z ubytkiem 1 dnia w pełnym zdrowiu u połowy pacjentów [32]. Przyjmując, że w wyniku dyskomfortu lub bólu po zabiegu, każdy chory traci pełny jeden dzień życia w pełnym zdrowiu oczekiwana obniżka użyteczności w skali roku związana z jedną iniekcją wynosi -0,001369 QALY, co przy ok. 8 iniekcjach rocznie odpowiada ubytkowi jakości życia wynoszącemu -0,011.

1.4.6.3. Obniżka jakości życia związana ze zdarzeniami niepożądanymi

W tabeli poniżej przedstawiono obniżki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.

Tabela 21. Obniżki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych

| Zdarzenie niepożądane | Obniżka użyteczności | Długość trwania (miesiące) | Źródło |
|---------------------------------|----------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Torbiel spojówki | 0,000 | n.d. | Założenie |
| Skrzydlik | -0,13 | Brak danych | Brown 2009 [9] na podstawie obniżki użyteczności związanej z objawami uczucia ciała obcego w oku |
| Męty w ciele szklistym | 0,000 | n.d. | Założenie |
| Zaćma | -0,142 | 3 miesiące | Brown 2007 [8] |
| Jaskra | -0,142 | 3 miesiące | Przyjęto analogiczne obniżki jak w przypadku zaćmy |
| Półpasiec oczny | -0,110 | Brak danych | Brown 2009 [9] na podstawie obniżki użyteczności związanej z objawami: ból oka, pieczenie w oku, ukłucie w oku |
| Niedrożność naczyń siatkówki | 0,000 | Brak danych | Założenie |
| Odwarstwienie ciała szklistego | -0,270 | 4 miesiące | Brown 2007 [8] |
| Przedarcie siatkówki | 0,000 | Brak danych | Założenie |
| Zapalenie błony naczyniowej oka | -0,110 | Brak danych | Brown 2009 [9] na podstawie obniżki użyteczności związanej z objawami: ból oka, pieczenie w oku, ukłucie w oku |

W tabeli powyżej dodatkowo przedstawiono odnalezione informacje dotyczące czasu trwania niektórych zdarzeń niepożądanych. Ze względu na brak szczegółowych danych dla każdego ze zdarzeń niepożądanych założono, że średni czas trwania wszystkich zdarzeń niepożądanych wynosi 3 miesiące.

1.5. Analiza kosztów

1.5.1. Dane dotyczące kosztów i zużycia zasobów

Analizę kosztów przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ). W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednio koszty medyczne:

- koszty wnioskowanej technologii (brolicizumab),
- koszty komparatorów (aflibercept, ranibizumab),
- koszty podania leku w ramach programu lekowego,
- koszty diagnostyki i monitorowania programu lekowego,

- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty ponoszone po przerwaniu leczenia.

Należy przy tym zauważyć, że w przypadku pacjentów z chorobą w obu oczach, koszty leków, koszty podania oraz koszty monitorowania naliczane są dwukrotnie. Jest to podejście konserwatywne, gdyż zgodnie z wypowiedzią eksperta klinicysty ze względów bezpieczeństwa zalecane jest kilkudniowe rozdzielanie iniekcji do obu oczu, a jednoczesne podanie do obu oczu praktykowane jest tylko w wyjątkowych przypadkach.

W analizie uwzględniono tylko koszty uznane za różniące, np. w związku z kosztem jednostkowym, skutecznością technologii, długością terapii, czasem do progresji choroby itp. Za nieróżniące i w związku z tym nieuwzględnione w analizie uznano koszty ponoszone w jednakowej wysokości w ramieniu technologii wnioskowanej i ramionach komparatorów. Do kosztów nieróżniących zaliczono koszt kwalifikacji do programu lekowego. Za nieróżniące uznano też koszty wyrobów medycznych takich jak okulary, z uwagi na niski poziom odpłatności⁶ oraz fakt, że zmiana okularów jest najprawdopodobniej uzależniona od wielu indywidualnych czynników.

Wyceny monetarnej zużytych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Ministerstwa Zdrowia (dotyczących usług medycznych oraz leków), zgodnie z przyjętą perspektywą analizy. Dla kluczowych kosztów mających największy udział w koszcie całkowitym i inkrementalnym wykorzystano najlepsze dostępne źródła danych. Koszty oszacowano metodą kosztów ogólnych. Szczegółowych kalkulacji dokonano w arkuszu programu Excel, natomiast w tabelach przedstawiono wartości przy zaokrągleniu do dwóch miejsc po przecinku. W obliczeniach zastosowano wycenę świadczeń, która obowiązuje od 1 października 2017 r.

Tabela 22. Wycena punktowa NFZ

| Parametr | Wycena punktowa (pkt.) | Źródła danych |
|------------------|------------------------|---------------|
| Wycena świadczeń | 1 pkt. = 1 PLN | [52] |

W tabeli poniżej przedstawiono koszty świadczeń gwarantowanych uwzględnionych w analizie.

Tabela 23. Wyceny świadczeń gwarantowanych

| Kod grupy | Nazwa świadczenia | Wycena świadczenia [PLN] | Rodzaj umowy |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------|
| B16 | Zabiegi z wykonaniem witrektomii z użyciem oleju silikonowego lub dekaliny, w tym wieloproceduralne * | 8171 | Leczenie szpitalne |
| B16G | Zabiegi z wykonaniem fakowitrektomii z użyciem oleju silikonowego lub dekaliny, w tym wieloproceduralne * | 9079 | Leczenie szpitalne |
| B18G | Usunięcie zaćmy - kategoria I * | 2237 | Leczenie szpitalne |
| B19G | Usunięcie zaćmy - kategoria II * | 1916 | Leczenie szpitalne |
| B81 | Duże zabiegi na siatkówce * | 5515 | Leczenie szpitalne |
| B11 | Kompleksowe zabiegi w zaćmie i jaskrze * | 6072 | Leczenie szpitalne |
| B72 | Duże zabiegi w jaskrze i na naczyniówce * | 4400 | Leczenie szpitalne |
| B73 | Średnie zabiegi w jaskrze i na naczyniówce * | 2716 | Leczenie szpitalne |
| B74 | Małe zabiegi w jaskrze i na naczyniówce * | 278 | Leczenie szpitalne |
| B98A | Leczenie zachowawcze okulistyczne > 17 r.ż. | 2339 | Leczenie szpitalne |
| B84 | Małe zabiegi witreoretinalne * | 724 | Leczenie szpitalne |

⁶ U dorosłych z wadą powyżej +/- 6,0 dioptrii co dwa lata przysługuje refundacja w wysokości 50 PLN za jedno szkło, na podstawie recepty od okulisty. U dorosłych z wadą poniżej +/- 6,0 dioptrii co dwa lata przysługuje refundacja w wysokości 25 PLN za jedno szkło, na podstawie recepty od okulisty [35]

| Kod grupy | Nazwa świadczenia | Wycena świadczenia [PLN] | Rodzaj umowy |
|-----------|-------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------|
| W11 | W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu | 44 | Ambulatoryjna opieka specjalistyczna |

Świadczenia gwarantowane finansowane na podstawie umowy w rodzaju leczenie szpitalne oraz finansowane na podstawie umowy w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna wyceniono zgodnie z odpowiednimi Zarządzeniami Prezesa NFZ [53, 51].

1.5.1.1. Dawkowanie leków

Założenia dotyczące dawkowania leków przyjęto zgodnie z zapisami aktualnego i proponowanego programu lekowego, które odpowiadają również charakterystykom produktów leczniczych Eylea® [12], Lucentis® [13] i Beovu® [11]. Zestawienie danych dotyczących dawkowania leków biologicznych uwzględnionych w analizie przedstawiono w poniższej tabeli. Należy zauważyć, że dla każdej substancji pojedyncza dawka leku podawana przy iniekcji wynosi 50 µl.

Tabela 24. Zalecana dawka anti-VEGF

| Substancja | Dawka jednorazowa (mg) |
|--------------|------------------------|
| Aflibercept | 2 |
| Ranibizumab | 0,5 |
| Brolucizumab | 6 |

Powyższe leki anti-VEGF charakteryzują się zmienną w czasie częstością podawania, uzależnioną od decyzji lekarza prowadzącego leczenie. W tabeli poniżej przedstawiono zalecane schematy dawkowania zgodne z dawkowaniem opisanym w programie lekowym B.120 [36] oraz proponowanym programie lekowym dla brolucizumabu.

Tabela 25. Zalecane schematy dawkowania

| Substancja | Dawka jednorazowa (mg) |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Aflibercept | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zalecana dawka afliberceptu wynosi 2 mg, co odpowiada 50 mikrolitrom roztworu (0,05 ml) na jedno wstrzyknięcie doszklistkowe; ▪ Leczenie afliberceptem rozpoczyna się od jednego wstrzyknięcia na miesiąc w pięciu kolejnych dawkach, a następnie podaje się jedno wstrzyknięcie co dwa miesiące; ▪ W przypadku skuteczności leczenia ocenionej według kryteriów opisanych w pkt 1.3 po pierwszych 12 miesiącach leczenia afliberceptem w kontynuacji odstęp pomiędzy dawkami można wydłużyć na tyle, aby podtrzymać odpowiedź w zakresie parametrów anatomicznych i funkcjonalnych aktywności choroby; w przypadku pogorszenia się tych parametrów należy skrócić okres między kolejnymi dawkami leku. |
| Ranibizumab | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zalecana dawka ranibizumabu wynosi 0,5 mg, co odpowiada 50 mikrolitrom roztworu (0,05 ml) na jedno wstrzyknięcie doszklistkowe; ▪ Leczenie rozpoczyna się od jednej iniekcji na miesiąc (tj. w odstępach co najmniej 28 dni, ale nie później niż 7 dni po upływie tego terminu) do czasu uzyskania maksymalnej ostrości wzroku lub braku cech aktywności choroby, tj. braku zmian w ostrości wzroku oraz innych objawów przedmiotowych choroby podczas kontynuowania leczenia; ▪ Następnie odstępy pomiędzy podaniem kolejnych dawek oraz częstotliwość wykonywania badań kontrolnych są ustalane przez lekarza prowadzącego i powinny być uzależnione od aktywności choroby, ocenianej na podstawie ostrości wzroku lub parametrów anatomicznych. |

| Substancja | Dawka jednorazowa (mg) |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Brolicizumab | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zalecana dawka to 6 mg brolicizumabu (0,05 ml roztworu) podawanego we wstrzyknięciu do ciała szklistego co 6 tygodni w przypadku pierwszych 5 dawek. ▪ Leczenie brolicizumabem rozpoczyna się od jednego wstrzyknięcia co 6 tygodni w pięciu kolejnych dawkach, a następnie lek podaje się w postaci jednego wstrzyknięcia co 12 tygodni (3 miesiące) (tj. w odstępach co najmniej 84 dni, ale nie później niż 7 dni po upływie tego terminu); ▪ Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami leku może zostać skrócony do 8 tygodni (2 miesiące) (tj. co najmniej 56 dni, ale nie później niż 7 dni po upływie tego terminu) u pacjentów z aktywnością choroby ocenianej 2 miesiące od serii 5 dawek nasycających leku; ▪ Lekarz prowadzący może następnie indywidualnie ustalać odstępy pomiędzy dawkami (wydłużać lub skracać minimalnie do 8 tygodni (2 miesiące) (tj. w odstępach co najmniej 56 dni, ale nie później niż 7 dni po upływie tego terminu) w zależności od aktywności choroby ocenianej na podstawie ostrości wzroku i (lub) parametrów anatomicznych. |

Na podstawie danych zaprezentowanych w tabeli powyżej wyznaczono przeciętną roczną liczbę podań leku w pierwszym i drugim roku terapii. Na podstawie publikacji *Glassman 2020* [20] założono, że w trzecim i kolejnych latach terapii roczna liczba podań jest jednakowa dla wszystkich leków. W tabeli poniżej przedstawiono roczną częstość podawania poszczególnych leków anty-VEGF.

Tabela 26. Roczna częstość podawania leków anty-VEGF

| Substancja | Pierwszy rok terapii | Drugi rok terapii | Trzeci i kolejne lata terapii |
|--------------|-----------------------|-------------------|-------------------------------|
| Aflibercept | 8,5 (=5+(12-5)/2) | 6 (=12/2) | 2,23* |
| Ranibizumab | 7 [^] | 3,9 [^] | 2,23* |
| Brolicizumab | 6,83 (=5+(52-5x6)/12) | 4,3 (=52/12) | 2,23* |

[^]założenie na podstawie informacji dostępnych w materiałach do zlecenia AOTMiT 85/2017 (badanie RESTORE) [2]

*źródło: *Glassman 2020* [20]

Należy również zauważyć, iż powyższa przeciętna roczna liczba podań (iniekcji) brolicizumabu w pierwszym i drugim roku terapii skalkulowana na podstawie zalecanego dawkowania w proponowanym programie lekowym jest zbliżona do wartości średnich przedstawionych w badaniach KESTREL i KITE (odpowiednio 6,8 i 7 iniekcji w pierwszym oraz 4,4 i 3,8 iniekcji w drugim roku leczenia brolicizumabem vs 6,83 oraz 4,3 iniekcji) (Tabela 27 [7, 10]). Podobnie jest w przypadku afliberceptu (8,5 iniekcji w pierwszym oraz 5,3 i 5,2 iniekcji w drugim roku leczenia vs 6 iniekcji). Ponieważ dane w badaniach klinicznych nie dotyczą pełnego okresu dla drugiego roku (tj. od 52 do 104 tygodnia) w analizie podstawowej wykorzystano wartości skalkulowane na podstawie zalecanego dawkowania w proponowanym programie lekowym.

Tabela 27. Liczba iniekcji w badaniu KESTREL i KITE [7, 10]

| Liczba iniekcji | KESTREL | | KITE | |
|----------------------------------|-------------------|------------------|-------------------|------------------|
| | Brolicizumab 6 mg | Aflibercept 2 mg | Brolicizumab 6 mg | Aflibercept 2 mg |
| Rok pierwszy (do 52 tygodnia) | 6,8 | 8,5 | 7,0 | 8,5 |
| Rok drugi (od 56 do 96 tygodnia) | 4,4 | 5,3 | 3,8 | 5,2 |
| Średnia dla dwóch lat | 10,6 | 13,0 | 10,3 | 13,2 |
| Mediana dla dwóch lat | 11,0 | 15,0 | 10,0 | 15,0 |

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym roczną częstość podania komparatorów modelowano w oparciu o dane uzyskane w ramach konsultacji z ankietowanym ekspertem klinicznym. W tabeli poniżej przedstawiono wartości wskazane przez eksperta.

Tabela 28. Roczna częstość podawania leków anti-VEGF wg eksperta klinicznego

| Substancja | Pierwszy rok terapii | Drugi rok terapii |
|-------------|----------------------|-------------------|
| Aflibercept | 9 | 3 |
| Ranibizumab | 9 | 3 |

Należy zwrócić uwagę, że ekspert wskazał, że częstość dawkowania w trzecim roku jest niższa niż w drugim, z tego względu dla trzeciego i kolejnych lat pozostawiono częstość dawkowania z analizy podstawowej.

1.5.1.2. Koszt leków

Podmiot odpowiedzialny we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Beovu® wnioskuje o uzyskanie finansowania brolicizumabu w ramach istniejącej grupy limitowej 1235.0, Brolicizumab (rozszerzenie wskazań refundacyjnych brolicizumabu na populację dorosłych z DME). Proponowane warunki finansowe objęcia refundacją przedstawiono w rozdziale 1.2.7 (Tabela 1).

Koszt leczenia brolicizumabem wyznaczono w oparciu o aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia [36]. Podstawę limitu w grupie 1235.0, Brolicizumab stanowi produkt Beovu® roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml, 1 amp.-strzyk. 0,165 ml.

Tabela 29. Wnioskowana cena brolicizumabu

| Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie | Cena zbytu netto (ex-factory) [PLN/op.] | Urzędowa cena zbytu [PLN/op.] | Cena hurtowa [PLN/op.] | Cena hurtowa za mg [PLN/mg] | Wysokość limitu finansowania - kwota refundacji/op. [PLN] | Kwota refundacji/mg [PLN] |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------|------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------|
| Beovu®, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml, 1 amp.-strzyk. 0,165 ml | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |

W tabeli poniżej przedstawiono ceny afliberceptu oraz ranibizumabu zgodnie z Obwieszczeniem MZ [36].

Tabela 30. Ceny leków dostępnych w programie B.120

| Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie | Urzędowa cena zbytu [PLN/op.] | Cena hurtowa [PLN/op.] | Wysokość limitu finansowania - kwota refundacji/op. [PLN] | Kwota refundacji/mg [PLN] |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------|
| Produkty zawierające aflibercept | | | | |
| Eylea®, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml, 1 fiol. a 0,1 ml | 2 808,00 | 2 948,40 | 2 948,40 | 737,10 |
| Produkty zawierające ranibizumab | | | | |
| Lucentis®, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol. a 0,23 ml | 3 133,41 | 3 290,08 | 3 290,08 | 1 430,47 |

op. – opakowanie

Zgodnie z zawartymi w AWA do zlecenia nr 85/2017 informacjami Ministerstwo Zdrowia oraz centrala NFZ zlecają podział fiołki leku Eylea® (aflibercept) oraz Lucentis® (ranibizumab) na dwie dawki. Informacje te dotyczą praktyki w leczeniu AMD, jednak ze względu na takie samo dawkowanie i sposób stosowania zarówno w AMD jak i w programie lekowym dla DME przyjęto, że analogiczna praktyka stosowana będzie w leczeniu DME. Potwierdzenie informacji o dzieleniu opakowania znaleziono w materiałach do zlecenia AOTMiT nr 223/2020 dotyczącym leku Beovu® stosowanego w leczeniu AMD, w których powołano się na Sprawozdanie z przeprowadzonej kontroli nr 10.7300.49.2017.WDKRU z którego wynika, że faktycznie leki anti-VEGF w praktyce klinicznej są dzielone pomiędzy dwóch pacjentów [30, 1]. Powyższa praktyka została również potwierdzona przez ankietowanego eksperta klinicznego [24].

W związku z powyższym uznano za zasadne przyjęcie założenia, o możliwości podziału leków anti-VEGF pomiędzy dwóch pacjentów. Koszt płatnika publicznego za iniekcję afliberceptem, ranibizumabem oraz brolicizumabem wyznaczono dzieląc wysokość podstawy limitu finansowania tych substancji przez dwa.

natomiast koszty komparatorów wyznaczono w oparciu o dane refundacyjne NFZ. Na podstawie danych refundacyjnych NFZ z raportu refundacyjnego za okres od stycznia do grudnia 2021 oraz sprawozdania z działalności NFZ za IV kwartał 2021 r. [44], które stanowią w chwili opracowania raportu najnowsze dostępne dane obejmujące pełny rok refundacji oszacowano koszt w przeliczeniu na miligram substancji. Koszt za iniekcję wyznaczono jako iloczyn kosztu za miligram oraz wielkości dawki (patrz Tabela 24). W tabeli poniżej przedstawiono koszt leków anti-VEGF.

Tabela 31. Koszt leków anti-VEGF w przeliczeniu na iniekcję

| Substancja | Koszty z uwzględnieniem RSS | Koszty bez uwzględnienia RSS (na podstawie Obwieszczenia MZ) |
|--------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Brolicizumab | | |
| Aflibercept | 814,24 | 1 474,20 |
| Ranibizumab | 807,43 | 1 645,04 |

Należy zwrócić uwagę, że zaprezentowany powyżej koszt wyznaczono, przy założeniu możliwości dzielenia pojedynczego opakowania leku pomiędzy dwóch pacjentów.

1.5.1.3. Koszty podania leku w ramach programu lekowego

Technologia wnioskowana oraz komparatory są podawane drogą iniekcji doszkliskowych [11, 12, 13]. Podanie leków może być rozliczone w ramach świadczeń:

- Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000004);
- Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym połączone z podaniem iniekcji doszkliskowej w programie lekowym (5.08.07.0000018).

Udziały świadczeń oszacowano proporcjonalnie do liczby rozliczonych świadczeń w ramach programu lekowego B.120 w 2021 roku [44]. Wycenę powyższych świadczeń przyjęto zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ dot. programów lekowych [52].

Tabela 32. Koszt jednostkowy świadczeń związanych z realizacją programu lekowego B.120

| Nazwa (kod świadczenia) | Koszt świadczenia [PLN] | Liczba rozliczonych świadczeń | Udział świadczeń | Średni koszt świadczenia [PLN] | Średni łączny koszt świadczeń [PLN] |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|------------------|--------------------------------|-------------------------------------|
| Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000004) | 108,16 | 64 | 0,13 | 14,16 | 343,17 |
| Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym połączone z podaniem iniekcji doszkliskowej w programie lekowym (5.08.07.0000018) | 378,56 | 425 | 0,87 | 329,01 | |

1.5.1.4. Koszt zdarzeń niepożądanych

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaczerpnięto z Analizy klinicznej [16]. Z uwagi na liczbę porównań jako podstawę do obliczeń przyjęto częstość występowania okulistycznych, ciężkich zdarzeń niepożądanych w badanym oku z badań rejestracyjnych brolicizumabu KITE i KESTREL w 52-tyg. okresie obserwacji. Takie podejście pozwala na przyjęcie rocznej częstości występowania zdarzeń niepożądanych dla BRO i AFL z porównania bezpośredniego (tzw. *head-to-head*), które jest najbardziej wiarygodne. W obliczeniach uwzględniono wyłącznie ciężkie zdarzenia niepożądane, dla których zaobserwowano co najmniej jedno wystąpienie w 52 tyg. okresie obserwacji.

W analizie pośredniej bezpieczeństwa dla BRO vs RAN wykazano, że ryzyko wystąpienia okulistycznych zdarzeń niepożądanych ogółem było statystycznie niższe w ramieniu BRO niż RAN (OR = 0,54; 95% CI 0,31-0,94). W związku z tym przyjęto, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w ramieniu RAN będzie proporcjonalnie wyższa niż w ramieniu BRO i wyznaczono ją wykorzystując wzór na OR:

$$O_{RAN,j} = \frac{O_{BRO,j}}{OR}$$

gdzie: szansa $O_{i,j} = \frac{p_{ij}}{1-p_{ij}}$

W tabeli poniżej przedstawiono rodzaj i częstość występowania zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na rok terapii w ramieniu technologii wnioskowanej oraz komparatorów.

Tabela 33. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w ciągu rocznej terapii

| Zdarzenie niepożądane | BRO | AFL | RAN |
|---------------------------------|-------|-------|-------|
| Torbiel spojówki | 1,09% | 1,63% | 2,08% |
| Skrzydlik | 0,27% | 0,00% | 0,51% |
| Męty w ciele szklistym | 0,27% | 0,00% | 0,51% |
| Zaćma | 0,00% | 0,82% | 0,00% |
| Jaskra | 0,27% | 0,00% | 0,51% |
| Półpasiec oczny | 0,27% | 0,00% | 0,51% |
| Niedrożność naczyń siatkówki | 0,27% | 0,00% | 0,51% |
| Odwartwienie ciała szklistego | 0,00% | 0,54% | 0,00% |
| Przedarcie siatkówki | 0,00% | 0,27% | 0,00% |
| Zapalenie błony naczyniowej oka | 0,27% | 0,27% | 0,51% |

Przyjęto, że zdarzenia niepożądane generują jednorazowe koszty ponoszone w związku z leczeniem w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej lub hospitalizacji. W przypadku zdarzeń niepożądanych które nie wymagają hospitalizacji, przyjęto, że ich koszt będzie równy kosztowi jednego świadczenia W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu wycenionego zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ dot. opieki ambulatoryjnej [53]. Zdarzenia niepożądane wymagające hospitalizacji wyceniono przyporządkowując im koszty JGP w ramach, których może być finansowane ich leczenie. W przypadku kilku świadczeń wyznaczono średni koszt przy pomocy średniej arytmetycznej. W tabeli poniżej przedstawiono koszty przypisane poszczególnym świadczeniom.

Tabela 34. Koszt zdarzeń niepożądanych

| Zdarzenie niepożądane | Kody świadczeń | Koszt zdarzenia [PLN] |
|------------------------|----------------|-----------------------|
| Torbiel spojówki | B98A | 2 339 |
| Skrzydlik | B98A | 2 339 |
| Męty w ciele szklistym | B84 | 724 |
| Zaćma | B18G; B19G | 2 077 |

| Zdarzenie niepożądane | Kody świadczeń | Koszt zdarzenia [PLN] |
|---------------------------------|------------------|-----------------------|
| Jaskra | B11; B72;B73;B74 | 3 367 |
| Półpasiec oczny | W11 | 44 |
| Niedrożność naczyń siatkówki | W11 | 44 |
| Odwartwienie ciała szklistego | B16; B16G | 8 625 |
| Przedarcie siatkówki | B81 | 5 515 |
| Zapalenie błony naczyniowej oka | B73; B74 | 1 497 |

Koszty poszczególnych świadczeń gwarantowanych przedstawiono w rozdziale 1.5 (patrz Tabela 23).

1.5.1.5. Koszty diagnostyki i monitorowania programu lekowego

Koszt diagnostyki i monitorowania programu lekowego przyjęto na poziomie aktualnego świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia chorych na cukrzycowy obrzęk płamki (DME) – monitorowanie (5.08.08.0000157)” wycenionego zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ dot. programów lekowych [52]. W przypadku realizacji programu lekowego B.120 świadczenie, o którym mowa jest rozliczane przez świadczeniodawcę każdorazowo przed podaniem leku. W związku z powyższym przyjęto, że analogiczny sposób rozliczania będzie stosowany w przypadku monitorowania leczenia brolicizumabem. W tabeli poniżej zaprezentowano jednostkowy koszt świadczenia.

Tabela 35. Diagnostyka w programie leczenia

| Nazwa (kod świadczenia) | Koszt świadczenia [PLN] |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Diagnostyka w programie leczenia chorych na cukrzycowy obrzęk płamki (DME) – monitorowanie (5.08.08.0000157) | 249 |

1.5.1.6. Koszty ponoszone po przerwaniu leczenia

Pacjenci, którzy zakończyli leczenie w programie lekowym najprawdopodobniej nadal będą monitorowani. Koszt monitorowania wyceniono zgodnie z metodyką przedstawioną w materiałach do zlecenia AOTMIT nr 85/2017 [2] dotyczących oceny ranibizumabu stosowanego w leczeniu DME. W obliczeniach uwzględniono analogiczny zestaw badań, w skład którego wchodzi ocena ostrości wzroku oraz OCT i częstość wykonywania badań (raz na kwartał) jak w przypadku uprzednio opracowanej analizy, ale uwzględniono aktualne wyceny świadczeń zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ dot. opieki ambulatoryjnej [53]. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie kosztu ponoszonego po zakończeniu leczenia:

Tabela 36. Koszty ponoszone po przerwaniu leczenia

| Badanie | Kody świadczeń | Koszt świadczenia [PLN] | Liczba świadczeń na rok | Koszt roczny [PLN] |
|-------------------------|-------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------|
| Ocena ostrości widzenia | W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu | 44 | 4 | 176 |
| OCT | W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu | 133 | 4 | 532 |
| Razem | n.d. | n.d. | n.d. | 708 |

1.6. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

W poniższej tabeli zestawiono parametry wejściowe modelu (w przypadku dużej ilości danych wskazano odwołanie do konkretnego miejsca w dokumencie) oraz wartości przyjęte w jednokierunkowej analizie wrażliwości (OWSA, ang. *one-way sensitivity analysis*).

Tabela 37. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu

| Wynik | Wartość uwzględniona w analizie podstawowej | Wariant 1 | Wariant 2 | Wariant 3 | Źródło |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------|------------|-----------|------------------------------------------------------------------|
| Horyzont czasowy | 30 | 30 | 10 | 80 | Założenie |
| Próg opłacalności | 166 758 | 166 758 | n.d. | n.d. | Obwieszczenie Prezesa GUS |
| Stopy dyskonta efektów zdrowotnych; kosztów | 3,5%; 5% | 3,5%; 5% | 0%; 0% | n.d. | Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań, Wytyczne AOTMiT |
| VAT | 8% | 8% | n.d. | n.d. | Ustawa o refundacji |
| Marża hurtowa | 5% | 5% | n.d. | n.d. | Ustawa o refundacji |
| Cena zbytu netto BRO | ██████ | ██████ | n.d. | n.d. | Dane od Zamawiającego |
| Cena zbytu netto BRO z RSS | ██████ | ██████ | n.d. | n.d. | Dane od Zamawiającego |
| Definicja ślepoty I niedowidzenia | BSE | BSE | WSE | n.d. | Założenie |
| Próg niedowidzenia (liczba liter) | 60 | 60 | n.d. | n.d. | Założenie |
| Próg ślepoty (liczba liter) | 25 | 25 | n.d. | n.d. | Założenie |
| Charakterystyki początkowe | | | | | |
| Średni wiek | 63,58 | 63,58 | 64,40 | 62,30 | Brown 2022 |
| Odsetek kobiet | 36% | 36% | 37% | 35% | Brown 2022 |
| Odsetek chorych z DME w obu oczach | 13% | 13% | 0% | 70% | Dhoot 2020, wartość skrajna, opinia ekspertów |
| Dawkowanie | | | | | |
| Dawka brolicizumabu (mg) | 6,00 | 6 | n.d. | n.d. | ChPL Beovu |
| Dawka afliberceptu (mg) | 2,00 | 2 | n.d. | n.d. | ChPL Eylea |
| Dawka ranibizumabu (mg) | 0,50 | 0,5 | n.d. | n.d. | ChPL Lucentis |
| Liczba iniekcji BRO - 1 rok | 6,83 | 6,83 | n.d. | n.d. | ChPL Beovu |
| Liczba iniekcji BRO - 2 rok | 4,33 | 4,33 | n.d. | n.d. | ChPL Beovu |
| Liczba iniekcji AFL - 1 rok | 8,50 | 8,5 | 9 | n.d. | ChPL Eylea, Ankieta |
| Liczba iniekcji AFL - 2 rok | 6,00 | 6 | 3 | n.d. | ChPL Eylea, Ankieta |
| Liczba iniekcji RAN - 1 rok | 7,00 | 7 | 9 | n.d. | ChPL Lucentis, Ankieta |
| Liczba iniekcji RAN - 2 rok | 3,90 | 3,9 | 3 | n.d. | ChPL Lucentis, Ankieta |
| Liczba iniekcji - 3 rok i kolejne lata | 2,23 | 2,23 | n.d. | n.d. | Glassman 2020 |
| Dawkowanie komparatorów (1,2 rok) | ChPL | ChPL | Ankieta | n.d. | Założenie |
| Skuteczność kliniczna | | | | | |
| Źródło zmiany BCVA dla BRO i AFL | KESTREL+KESTREL | KESTREL+KESTREL | KINGFISHER | n.d. | Brown 2022; KINGFISHER |
| Bezpieczeństwo | | | | | |
| OR dla okulistycznych AE (BRO vs RAN) | 0,54 | 0,54 | 0,31 | 0,93 | Analiza kliniczna |
| Dyskontynuacja leczenia | | | | | |
| Brolicizumab | 8,4% | 8,4% | 7,3% | 9,5% | Brown 2022 |
| Aflibercept | 8,4% | 8,4% | 7,3% | 9,5% | Brown 2022 |
| Ranibizumab | 8,4% | 8,40% | 7,5% | 9,1% | Li 2019, Ishibashi 2015 |
| Użyteczności | | | | | |

| Wynik | Wartość uwzględniona w analizie podstawowej | Wariant 1 | Wariant 2 | Wariant 3 | Źródło |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------|--------------------|-----------|-------------------------------------------------|
| Źródło użyteczności związanej z ostrością widzenia | Hodgson 2017 | Hodgson 2017 | Czoski-Murray 2008 | n.d. | Hodgson 2017, Czoski-Murray 2008 |
| Obniżka użyteczności związana z iniekcją (dzień życia) | 1,00 | 1,00 | n.d. | n.d. | NICE N82 |
| Obniżki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi | | | | | |
| Torbiel spojówki | 0,000 | 0,000 | n.d. | n.d. | Założenie |
| Skrzydlik | -0,13 | -0,130 | n.d. | n.d. | Założenie |
| Męty w ciele szklistym | 0,00 | 0,000 | n.d. | n.d. | Założenie |
| Zaćma | -0,14 | -0,142 | n.d. | n.d. | Brown 2007 |
| Jaskra | -0,14 | -0,142 | n.d. | n.d. | Założenie (jak zaćma) |
| Półpasiec oczny | -0,11 | -0,110 | n.d. | n.d. | Brown 2009 |
| Niedrożność naczyń siatkówki | 0,00 | 0,000 | n.d. | n.d. | Założenie |
| Odwarstwienie ciała szklistego | -0,27 | -0,270 | n.d. | n.d. | Brown 2007 |
| Przedarcie siatkówki | 0,00 | 0,000 | n.d. | n.d. | Założenie |
| Zapalenie błony naczyniowej oka | -0,11 | -0,110 | n.d. | n.d. | Brown 2009 |
| Długość trwania zdarzeń niepożądanych (miesiąc) | 3,00 | 3,000 | 1,00 | 4,00 | Brown 2007 |
| Przebieg choroby | | | | | |
| Ryzyko DME w zdrowym oku w 1 roku | 38% | 38% | 0% | 40% | Dhoot 2020 |
| Ryzyko DME w zdrowym oku w 2 i kolejnych latach | 14% | 14% | 0% | 16% | Dhoot 2020 |
| Koszty z RSS | | | | | |
| Koszty BRO za iniekcję do jednego oka z RSS | █ | █ | n.d. | n.d. | Dane od Zamawiającego |
| Koszty AFL za iniekcję do jednego oka | 814,24 | 814,24 | n.d. | n.d. | Dane refundacyjne NFZ |
| Koszty RAN za iniekcję do jednego oka | 807,43 | 807,43 | n.d. | n.d. | Dane refundacyjne NFZ |
| Koszt bez RSS | | | | | |
| Koszty BRO za iniekcję do jednego oka bez RSS | █ | █ | n.d. | n.d. | Wykaz leków refundowanych |
| Koszty AFL za iniekcję do jednego oka | 1 474,20 | 1 474,20 | n.d. | n.d. | Wykaz leków refundowanych |
| Koszty RAN za iniekcję do jednego oka | 1 645,04 | 1 645,04 | n.d. | n.d. | Wykaz leków refundowanych |
| Koszty związane z leczeniem w programie lekowym | | | | | |
| Koszt podania | 343,17 | 343,17 | n.d. | n.d. | Zarządzenie Prezesa NFZ dot. programów lekowych |
| Koszt monitorowania w programie lekowym | 249,00 | 249,00 | n.d. | n.d. | Zarządzenie Prezesa NFZ dot. programów lekowych |

| Wynik | Wartość uwzględniona w analizie podstawowej | Wariant 1 | Wariant 2 | Wariant 3 | Źródło |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Koszty ponoszone po przerwaniu leczenia | 708,00 | 708,00 | n.d. | n.d. | Zarządzenie Prezesa NFZ dot. opieki ambulatoryjnej, AOTMIT 85/2017 |
| Koszty zdarzeń niepożądanych | | | | | |
| Brolucizumab | 47,20 | 47,20 | n.d. | n.d. | Zarządzenie Prezesa NFZ dot. programów lekowych, Zarządzenie Prezesa NFZ dot. opieki ambulatoryjnej, |
| Aflibercept | 120,99 | 120,99 | n.d. | n.d. | Zarządzenie Prezesa NFZ dot. programów lekowych, Zarządzenie Prezesa NFZ dot. opieki ambulatoryjnej, |
| Ranibizumab | 89,23 | 89,23 | n.d. | n.d. | Zarządzenie Prezesa NFZ dot. programów lekowych, Zarządzenie Prezesa NFZ dot. opieki ambulatoryjnej, |

1.7. Zestawienie kosztów i konsekwencji

W poniższej tabeli zestawiono efekty zdrowotne oraz elementy kosztów stosowania porównywanych technologii zdrowotnych bez podania ich końcowej kalkulacji w postaci kosztu inkrementalnego oraz współczynnika ICUR. Zakresy minimalny i maksymalny dla kosztów i efektów zdrowotnych oszacowano na podstawie wyników otrzymanych w poszczególnych scenariuszach analizy wrażliwości (z wykluczeniem testowania stopy dyskontowej i horyzontu czasowego, gdyż te wyniki są nieporównywalne).

Tabela 38. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych

| Wynik | BRO | | | AFL | | | RAN | | |
|------------------------------|---------|--------|--------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | Średnia | Min. | Maks. | Średnia | Min. | Maks. | Średnia | Min. | Maks. |
| QALY | 6,78 | 6,74 | 7,25 | 6,77 | 6,73 | 7,24 | 6,64 | 6,61 | 7,10 |
| Wersja bez uwzględnienia RSS | | | | | | | | | |
| Koszt całkowity | ██████ | ██████ | ██████ | 65 556,99 | 58 555,53 | 67 922,86 | 60 988,50 | 54 456,22 | 65 019,71 |
| Koszt leku | ██████ | ██████ | ██████ | 49 586,73 | 43 845,39 | 51 166,72 | 46 986,66 | 41 584,93 | 50 322,07 |
| Wersja z uwzględnieniem RSS | | | | | | | | | |
| Koszt całkowity | ██████ | ██████ | ██████ | 43 358,26 | 38 881,62 | 45 071,37 | 37 064,06 | 33 264,35 | 39 396,96 |
| Koszt leku | ██████ | ██████ | ██████ | 27 388,00 | 24 216,91 | 28 260,67 | 23 062,22 | 20 410,92 | 24 699,32 |

1.8. Wyniki analizy ekonomicznej

1.8.1. Analiza podstawowa

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), tożsamej z perspektywą wspólną. Wyniki przedstawiają wartości zdyskontowane oszacowane dla uwzględnionego w analizie horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta.

Tabela 39. Wyniki analizy podstawowej

| Wynik | BRO | AFL | RAN | BRO vs AFL | BRO vs RAN |
|-------------------------------------|----------|-----------|-----------|------------|------------|
| QALY | 6,78 | 6,77 | 6,64 | n.d. | n.d. |
| Wyniki z uwzględnieniem RSS | | | | | |
| Koszt całkowity | ████████ | 43 358,26 | 37 064,06 | ████████ | ████████ |
| Koszt BRO | ████████ | 27 388,00 | 23 062,22 | ████████ | ████████ |
| CUR | ████████ | 6 406,50 | 5 582,10 | ██ | ██ |
| CZN BRO (CMA) | ██ | n.d. | n.d. | ████████ | ████████ |
| Wyniki bez uwzględnienia RSS | | | | | |
| Koszt całkowity | ████████ | 65 556,99 | 60 988,50 | ████████ | ████████ |
| Koszt leku | ████████ | 49 586,73 | 46 986,66 | ████████ | ████████ |
| CUR | ████████ | 9 686,53 | 9 185,28 | ██ | ██ |
| CZN BRO (CMA) | ██ | n.d. | n.d. | ████████ | ████████ |

Wyniki z uwzględnieniem RSS

W wyniku przeprowadzonej analizy wykazano, że przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu podziału ryzyka koszt całkowity terapii z zastosowaniem BRO wynosi ██████████, z zastosowaniem AFL wynosi 43,4 tys. PLN, z zastosowaniem RAN wynosi 37,1 tys. PLN. Zastosowanie BRO zamiast AFL i RAN wiąże się z odpowiednio oszczędnościami płatnika publicznego w wysokości ██████████ oraz ██████████

Interpretacja wyników w wersji bez uwzględnienia RSS jest analogiczna.

Dodatkowo w związku z zaistnieniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji [45] w tabeli powyżej przedstawiono oszacowania współczynników kosztów-użyteczności, wyznaczonych jako iloraz kosztów całkowitych ponoszonych w danym ramieniu do liczby lat życia skorygowanych o jakość.

Należy zwrócić uwagę, że najwyższą jakość życia uzyskano w związku z zastosowaniem brolicizumabu. Wzrost jakości życia w stosunku do afliberceptu wynika z niższej częstości iniekcji oraz niewielkich różnic w bezpieczeństwie. Wzrost jakości życia w stosunku do ranibizumabu wynika zarówno z przyczyn wskazanych powyżej jak i wyższej skuteczności brolicizumabu w zakresie zmiany BCVA. W wersji z uwzględnieniem RSS jest technologią o najkorzystniejszym współczynniku kosztów-użyteczności (CUR), co oznacza, że koszt uzyskania jednego roku życia skorygowanego o jakość jest najniższy. Ranibizumab charakteryzuje się najniższą liczbą lat życia skorygowanych o jakość, a jednocześnie jest komparatorem o najkorzystniejszym współczynniku kosztów-użyteczności.

1.8.2. Analiza wrażliwości

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości. Z uwagi na wybór techniki analitycznej minimalizacji kosztów w analizie wrażliwości nie testowano scenariuszy związanych z przyjęciem alternatywnych wartości dla parametrów odnoszących się do jakości życia, np. użyteczności, długość okresu, w którym uwzględniona jest obniżka jakości życia związana ze zdarzeniami niepożądanymi.

Tabela 40. Wyniki analizy wrażliwości w wersji z uwzględnieniem RSS

| Parametr | Wartość parametru z analizy podstawowej | Nowa wartość parametru | BRO | | AFL | | RAN | | BRO vs AFL | | BRO vs RAN | |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------|-----------------|-----------|-----------------|-----------|-----------------|------|-----------------|------|-----------------|------|
| | | | Koszt całkowity | QALY | Koszt całkowity | QALY | Koszt całkowity | QALY | Koszt całkowity | QALY | Koszt całkowity | QALY |
| Wynik analizy podstawowej | | | 6,78 | 43 358,26 | 6,77 | 37 064,06 | 6,64 | 0,01 | 0,14 | | | |
| Stopy dyskonta efektów zdrowotnych; kosztów | 3,5%; 5% | 0%; 0% | 8,54 | 50 286,21 | 8,53 | 43 586,62 | 8,36 | 0,01 | 0,17 | | | |
| Horyzont czasowy | 30 | 10 | 5,14 | 38 316,68 | 5,14 | 32 143,87 | 5,04 | 0,01 | 0,10 | | | |
| Horyzont czasowy | 30 | 80 | 6,78 | 43 364,86 | 6,77 | 37 070,46 | 6,64 | 0,01 | 0,14 | | | |
| Definicja ślepoty i niedowidzenia | BSE | WSE | 6,53 | 42 456,41 | 6,53 | 36 112,30 | 6,38 | 0,01 | 0,15 | | | |
| Średni wiek | 63,58 | 64,40 | 6,78 | 43 358,26 | 6,77 | 37 064,06 | 6,64 | 0,01 | 0,14 | | | |
| Średni wiek | 63,58 | 62,30 | 7,25 | 45 071,37 | 7,24 | 38 695,95 | 7,10 | 0,01 | 0,14 | | | |
| Odsetek kobiet | 36% | 37% | 6,79 | 43 426,35 | 6,79 | 37 128,57 | 6,66 | 0,01 | 0,14 | | | |
| Odsetek kobiet | 36% | 35% | 6,75 | 43 251,84 | 6,74 | 36 963,26 | 6,61 | 0,01 | 0,13 | | | |
| Źródło zmiany BCVA dla BRO i AFL | KESTREL+KESTREL | KINGFISHER | 6,81 | 43 371,22 | 6,80 | 37 083,11 | 6,69 | 0,01 | 0,12 | | | |
| Ryzyko DME w zdrowym oku w 1 roku | 38% | 0% | 6,74 | 38 881,62 | 6,73 | 33 264,35 | 6,62 | 0,01 | 0,12 | | | |
| Ryzyko DME w zdrowym oku w 1 roku | 38% | 40% | 6,78 | 43 565,63 | 6,77 | 37 240,07 | 6,64 | 0,01 | 0,14 | | | |
| Ryzyko DME w zdrowym oku w 2 i kolejnych latach | 14% | 0% | 6,84 | 38 947,08 | 6,84 | 33 385,58 | 6,73 | 0,01 | 0,12 | | | |
| Ryzyko DME w zdrowym oku w 2 i kolejnych latach | 14% | 16% | 6,77 | 43 663,72 | 6,77 | 37 320,72 | 6,64 | 0,01 | 0,14 | | | |
| OR dla okulistycznych AE (BRO vs RAN) | 0,54 | 0,31 | 6,78 | 43 358,26 | 6,77 | 37 508,81 | 6,64 | 0,01 | 0,14 | | | |
| OR dla okulistycznych AE (BRO vs RAN) | 0,54 | 0,93 | 6,78 | 43 358,26 | 6,77 | 36 816,66 | 6,64 | 0,01 | 0,13 | | | |
| Dyskontynuacja leczenia (brolucizumab) | 8,42% | 7,34% | 6,77 | 44 371,59 | 6,76 | 38 002,98 | 6,64 | 0,01 | 0,14 | | | |

| Parametr | Wartość parametru z analizy podstawowej | Nowa wartość parametru | BRO | | AFL | | RAN | | BRO vs AFL | | BRO vs RAN | |
|------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------|-----------------|-----------|-----------------|-----------|-----------------|------|-----------------|------|-----------------|------|
| | | | Koszt całkowity | QALY | Koszt całkowity | QALY | Koszt całkowity | QALY | Koszt całkowity | QALY | Koszt całkowity | QALY |
| Dyskontynuacja leczenia (brolicuzumab) | 8,42% | 9,51% | 6,78 | 42 422,04 | 6,77 | 36 198,45 | 6,64 | 0,00 | 0,13 | | | |
| Dyskontynuacja leczenia (afibercept) | 8,42% | 7,34% | 6,78 | 43 712,25 | 6,77 | 37 064,06 | 6,64 | 0,00 | 0,14 | | | |
| Dyskontynuacja leczenia (afibercept) | 8,42% | 9,51% | 6,78 | 43 004,28 | 6,76 | 37 064,06 | 6,64 | 0,01 | 0,14 | | | |
| Dyskontynuacja leczenia (ranibizumab) | 8,40% | 7,50% | 6,78 | 43 358,26 | 6,77 | 37 306,20 | 6,64 | 0,01 | 0,13 | | | |
| Dyskontynuacja leczenia (ranibizumab) | 8,40% | 9,12% | 6,78 | 43 358,26 | 6,77 | 36 871,86 | 6,64 | 0,01 | 0,14 | | | |
| Źródło dawkowania komparatorów (1,2 rok) | ChPL | 0 | 6,78 | 39 860,11 | 6,77 | 39 396,96 | 6,64 | 0,00 | 0,14 | | | |

Tabela 41. Wyniki analizy wrażliwości w wersji bez uwzględnienia RSS

| Parametr | Wartość parametru z analizy podstawowej | Nowa wartość parametru | BRO | | AFL | | RAN | | BRO vs AFL | | BRO vs RAN | |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------|-----------------|-----------|-----------------|-----------|-----------------|------|-----------------|------|-----------------|------|
| | | | Koszt całkowity | QALY | Koszt całkowity | QALY | Koszt całkowity | QALY | Koszt całkowity | QALY | Koszt całkowity | QALY |
| Wynik analizy podstawowej | | | 6,78 | 65 556,99 | 6,77 | 60 988,50 | 6,64 | 0,01 | 0,14 | | | |
| Stopy dyskonta efektów zdrowotnych; kosztów | 3,5%; 5% | 0%; 0% | 8,54 | 76 435,30 | 8,53 | 72 259,36 | 8,36 | 0,01 | 0,17 | | | |
| Horyzont czasowy | 30 | 10 | 5,14 | 58 827,65 | 5,14 | 53 965,41 | 5,04 | 0,01 | 0,10 | | | |
| Horyzont czasowy | 30 | 80 | 6,78 | 65 563,98 | 6,77 | 60 995,38 | 6,64 | 0,01 | 0,14 | | | |
| Definicja ślepoty I niedowidzenia | BSE | WSE | 6,53 | 64 319,48 | 6,53 | 59 583,94 | 6,38 | 0,01 | 0,15 | | | |
| Średni wiek | 63,58 | 64,40 | 6,78 | 65 556,99 | 6,77 | 60 988,50 | 6,64 | 0,01 | 0,14 | | | |
| Średni wiek | 63,58 | 62,30 | 7,25 | 67 922,86 | 7,24 | 63 403,91 | 7,10 | 0,01 | 0,14 | | | |
| Odsetek kobiet | 36% | 37% | 6,79 | 65 652,71 | 6,79 | 61 086,04 | 6,66 | 0,01 | 0,14 | | | |
| Odsetek kobiet | 36% | 35% | 6,75 | 65 407,31 | 6,74 | 60 836,01 | 6,61 | 0,01 | 0,13 | | | |
| Źródło zmiany BCVA dla BRO i AFL | KESTREL+KESTREL | KINGFISHER | 6,81 | 65 574,75 | 6,80 | 61 016,65 | 6,69 | 0,01 | 0,12 | | | |
| Ryzyko DME w zdrowym oku w 1 roku | 38% | 0% | 6,74 | 58 555,53 | 6,73 | 54 456,22 | 6,62 | 0,01 | 0,12 | | | |

| Parametr | Wartość parametru z analizy podstawowej | Nowa wartość parametru | BRO | | | AFL | | | RAN | | | BRO vs AFL | | | BRO vs RAN | | |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------|-----------------|------|-----------------|------|-----------------|------|-----------------|------|-----------------|------------|-----------------|------|-----------------|------|-----------------|
| | | | Koszt całkowity | QALY | Koszt całkowity | QALY | Koszt całkowity | QALY | Koszt całkowity | QALY | Koszt całkowity | QALY | Koszt całkowity | QALY | Koszt całkowity | QALY | Koszt całkowity |
| Ryzyko DME w zdrowym oku w 1 roku | 38% | 40% | █ | 6,78 | 65 881,31 | 6,77 | 61 291,09 | 6,64 | █ | 0,01 | █ | █ | █ | 0,14 | █ | █ | █ |
| Ryzyko DME w zdrowym oku w 2 i kolejnych latach | 14% | 0% | █ | 6,84 | 58 575,56 | 6,84 | 54 559,60 | 6,73 | █ | 0,01 | █ | █ | █ | 0,12 | █ | █ | █ |
| Ryzyko DME w zdrowym oku w 2 i kolejnych latach | 14% | 16% | █ | 6,77 | 66 037,60 | 6,77 | 61 433,42 | 6,64 | █ | 0,01 | █ | █ | █ | 0,14 | █ | █ | █ |
| OR dla okulistycznych AE (BRO vs RAN) | 0,54 | 0,31 | █ | 6,78 | 65 556,99 | 6,77 | 61 433,25 | 6,64 | █ | 0,01 | █ | █ | █ | 0,14 | █ | █ | █ |
| OR dla okulistycznych AE (BRO vs RAN) | 0,54 | 0,93 | █ | 6,78 | 65 556,99 | 6,77 | 60 741,10 | 6,64 | █ | 0,01 | █ | █ | █ | 0,13 | █ | █ | █ |
| Dyskontynuacja leczenia (brolicizumab) | 8,42% | 7,34% | █ | 6,77 | 67 277,64 | 6,76 | 62 784,14 | 6,64 | █ | 0,01 | █ | █ | █ | 0,14 | █ | █ | █ |
| Dyskontynuacja leczenia (brolicizumab) | 8,42% | 9,51% | █ | 6,78 | 63 969,46 | 6,77 | 59 335,63 | 6,64 | █ | 0,00 | █ | █ | █ | 0,13 | █ | █ | █ |
| Dyskontynuacja leczenia (afibercept) | 8,42% | 7,34% | █ | 6,78 | 66 136,94 | 6,77 | 60 988,50 | 6,64 | █ | 0,00 | █ | █ | █ | 0,14 | █ | █ | █ |
| Dyskontynuacja leczenia (afibercept) | 8,42% | 9,51% | █ | 6,78 | 64 977,04 | 6,76 | 60 988,50 | 6,64 | █ | 0,01 | █ | █ | █ | 0,14 | █ | █ | █ |
| Dyskontynuacja leczenia (ranibizumab) | 8,40% | 7,50% | █ | 6,78 | 65 556,99 | 6,77 | 61 434,01 | 6,64 | █ | 0,01 | █ | █ | █ | 0,13 | █ | █ | █ |
| Dyskontynuacja leczenia (ranibizumab) | 8,40% | 9,12% | █ | 6,78 | 65 556,99 | 6,77 | 60 634,86 | 6,64 | █ | 0,01 | █ | █ | █ | 0,14 | █ | █ | █ |
| Źródło dawki komparatorów (1,2 rok) | ChPL | Ankieta | █ | 6,78 | 60 064,16 | 6,77 | 65 019,71 | 6,64 | █ | 0,00 | █ | █ | █ | 0,14 | █ | █ | █ |

1.9. Ograniczenia i dyskusja

1.9.1. Ograniczenia analizy

Niniejsza analiza posiada pewne ograniczenia, z których należy zdawać sobie sprawę podczas interpretacji wyników. Poniżej przedstawiono potencjalne ograniczenia analizy.

- Analizę ekonomiczną przeprowadzono w dożywotnym horyzoncie, co wynika z charakteru analizowanego problemu zdrowotnego i jest spójne z trzema innymi analizami ekonomicznymi, w których oceniano brolicizumab. Horyzont analizy ekonomicznej przekracza okres obserwacji w badaniach co wiąże się z niepewnością dotyczącą długookresowej skuteczności.
- Wnioskowanie na temat skuteczności w porównaniu z ranibizumabem oparto na wynikach podwójnego porównania pośredniego, które charakteryzuje się obniżoną wiarygodnością w stosunku do porównań opartych na wynikach badań bezpośrednich (*head-to-head*). W związku z powyższym analizę podstawową dla porównania BRO vs RAN wykonano konserwatywnie przy pomocy techniki minimalizacji kosztów.
- W związku z brakiem statystycznie istotnych różnic w porównaniu skuteczności klinicznej brolicizumabu z afliberceptem zostały przyjęte jednakowe wyniki zdrowotne (zmiana BCVA). Różnice w QALY pomiędzy BRO i AFL są konsekwencją mniejszej częstości iniekcji w ramieniu BRO oraz różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych.
- Na podstawie opracowania NICE N82 założono, że jedna iniekcja skutkuje ubytkiem 1 dnia w pełnym zdrowiu u połowy pacjentów [31].
- W celu określenia wpływu ostrości widzenia na jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) chory jest zaklasyfikowany do jednej z trzech kategorii: ślepotą, niedowidzenie, prawidłowe widzenie. Klasyfikacja w analizie podstawowej odbywa się na podstawie najlepszej ostrości widzenia (BSE), co jest podejściem konserwatywnym. W analizie wrażliwości testowano klasyfikację na podstawie najgorszej ostrości widzenia (WSE).

1.9.2. Dyskusja i wnioski

Pozytywna decyzja o objęciu refundacją brolicizumabu w ramach projektowanego programu lekowego „Leczenie brolicizumabem chorych na cukrzycowy obrzęk płamki (DME) (ICD-10 H36.0)” jest opłacalna kosztowo z perspektywy płatnika publicznego. Uwzględniając zaproponowany przez Wnioskodawcę mechanizm podziału ryzyka terapia brolicizumabem jest tańsza od każdego z uwzględnionych w analizie komparatorów: afliberceptu i ranibizumabu. Należy również zwrócić uwagę, że ze względu na niższą częstość iniekcji od komparatorów terapia brolicizumabem przynosi oszczędności w zakresie kosztów świadczeń: kosztu podań i kosztu monitorowania, które przeprowadzane jest przed każdą iniekcją. Ponadto w ramach dodatkowej analizy kosztów-użyteczności wykazano, że terapia brolicizumabem charakteryzuje się najkorzystniejszym współczynnikiem kosztów-użyteczności i najwyższą liczbą lat życia skorygowanych o jakość.

Powyższe wnioski są spójne z wynikami odnalezionych analiz ekonomicznych w których porównywano brolicizumab z komparatorami w leczeniu zwyrodnienia płamki żółtej związanego z wiekiem (AMD). W trzech zagranicznych analizach ekonomicznych brolicizumab był technologią dominującą, tzn. najtańszą i najskuteczniejszą w stosunku do obu komparatorów. W jednej analizie, w której nie oceniano efektów zdrowotnych brolicizumab był tańszy od obu komparatorów. Tylko w jednej analizie koszt terapii brolicizumabem był niższy od kosztu ranibizumabu, ale wyższy od afliberceptu.

2. ZAŁĄCZNIKI

2.1. Obliczenia dodatkowe do analiz wrażliwości

2.1.1. Modelowanie ostrości widzenia na podstawie badania KINGFISHER (BRO vs AFL)

W badaniu KINGFISHER wykazano statystycznie istotną zmianę BCVA na korzyść BRO w porównaniu z AFL. Należy jednak zwrócić uwagę, że reżim dawkowania przyjęty w badaniu KINGFISHER nie był zgodny z charakterystyką produktu leczniczego Beovu®. W badaniu KINGFISHER iniekcje wykonywano w miesięcznych odstępach czasu przez cały okres obserwacji (52 tyg.), podczas gdy zalecana częstość iniekcji to raz na 6 tygodni dla pierwszych pięciu dawek a następnie raz na 2-3 miesiące [11]. W związku z tym, można spodziewać się, że skuteczność brolicizumabu w badaniu KINGFISHER była zawyżona w stosunku do praktyki klinicznej. Aby zachować konserwatywne podejście uśredniono wyniki BRO i AFL, analogicznie jak w przypadku analizy podstawowej (patrz rozdział 1.4.3.1). W tabeli poniżej przedstawiono obliczenie parametrów rozkładu normalnego na podstawie badania KINGFISHER.

Tabela 42. Średnia zmiana BCVA po 52 tyg. na podstawie badania KINGFISHER

| Tydzień obserwacji | Interwencja | N | Średnia | SD |
|--------------------|-------------------|-----|---------|------|
| 52 tyg. | BRO | 346 | 12,2 | 9,49 |
| | AFL | 171 | 11 | 9,34 |
| | BRO+AFL (średnia) | 517 | 11,80 | 9,44 |

W wariancie analizy wrażliwości, w którym testowano wyniki z badania KINGFISHER uwzględniono średnią i odchylenie standardowe po 52 tyg. do obliczenia macierzy przejścia w pierwszym roku terapii. Pozostałe parametry analizy pozostały niezmienione.

2.2. Przegląd analiz ekonomicznych

Zgodnie z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań [41] przeprowadzono przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii wnioskowanych w populacji wskazanej we wniosku. Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [3] przeszukano następujące bazy medyczne:

- Medline przez PubMed,
- The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register),

Wyszukiwanie zakończono dnia 10.05.2022 r.

2.2.1. Metodyka wyszukiwania analiz ekonomicznych

W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych oceniających brolicizumab w leczeniu DME włączono prace spełniające zdefiniowane poniżej kryteria kwalifikacji.

Kryteria włączenia prac do przeglądu systematycznego:

- populacja: dorośli chorzy z DME. W przypadku braku odnalezienia analiz ekonomicznych w leczeniu DME zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań przegląd innych analiz ekonomicznych

wykonano w szerszej populacji obejmującej całą populację, w której technologia wnioskowana może być zastosowana obejmującą DME i AMD.

- interwencja: brolicizumab;
- komparator: aflibercept lub ranibizumab;
- metodyka: analiza ekonomiczna, w ramach której przeprowadzono modelowanie kosztów oraz wyników zdrowotnych wynikających ze stosowania brolicizumabu;
- język publikacji: polski, angielski;
- rok publikacji: bez ograniczeń.

Kryteria wyłączenia prac z przeglądu systematycznego:

- populacja: inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia;
- metodyka: inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia
- język: inny niż zdefiniowany kryteriami włączenia.

2.2.2. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania brolicizumabu w leczeniu DME.

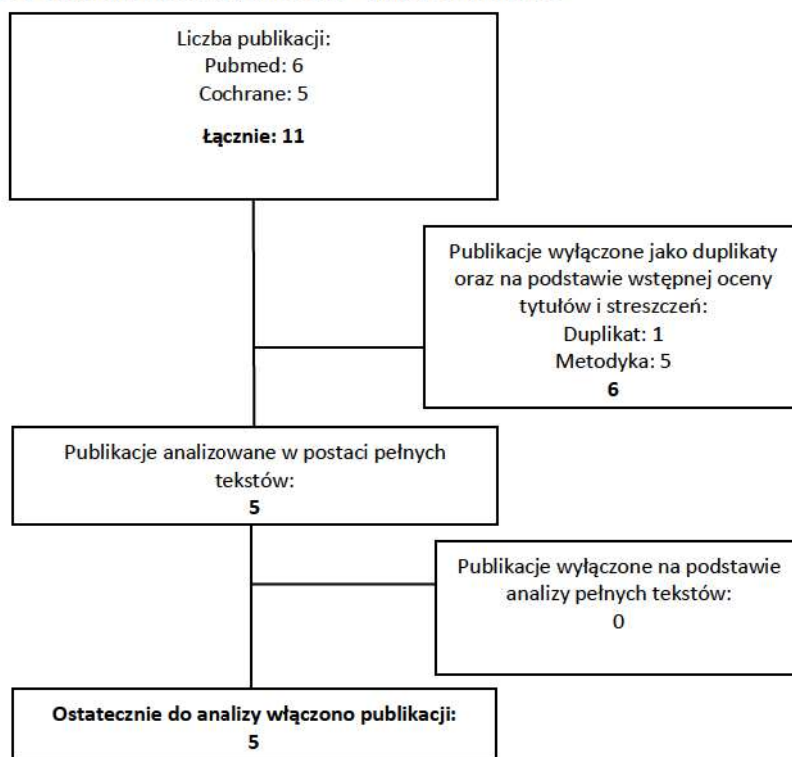
Tabela 43. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed oraz w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 10.05.2022 r.)

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania w bazie PubMed | Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| #1 | economic* OR "cost effectiveness" OR "cost utility" OR "cost minimization" OR "cost consequences" OR "cost benefit" OR "cost analysis" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "Monte Carlo simulation" OR "discrete event simulation" | 915 847 | 59482 |
| #2 | "beovu" or "brolicizumab" or "RTH258" or "RTH-258" or "ESBA1008" or "ESBA-1008" | 193 | 91 |
| #3 | #1 AND #2 | 6 | 5 |

2.2.3. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne



Ze względu na brak zidentyfikowanych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania brolicizumabu w analizowanej populacji docelowej zgodnie z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań [41] wyszukiwanie przeprowadzono w populacji szerszej niż wskazana we wniosku.

2.2.4. Charakterystyka dodatkowych analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu

W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono analiz ekonomicznych, w których oceniano technologię wnioskowaną w populacji wskazanej we wniosku. W związku z powyższym zgodnie z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań [41] wyszukiwanie przeprowadzono w populacji szerszej niż wskazana we wniosku obejmującej populację, w której można zastosować wnioskowaną technologię: AMD lub DME. W wyniku przeprowadzonego tak przeglądu systematycznego odnaleziono 5 publikacji zgodnych z kryteriami włączenia: *Ferrante 2022* [19], *Quist 2022* [40], *Yu 2021* [48]; CADTH 2020 [38] oraz *Moisseiev 2022* [28]. Należy zwrócić uwagę, że wszystkie włączone publikacje oceniają opłacalność ekonomiczną stosowania brolicizumabu w porównaniu z komparatorami w leczeniu AMD.

Poniżej przedstawiono charakterystykę zidentyfikowanych analiz.

Tabela 44. Dodatkowe analizy ekonomiczne włączone do przeglądu

| Parametr | Charakterystyka analizy ekonomicznej |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ferrante 2022 [19] | |
| Interwencje | Brolucizumab, Aflibercept |
| Populacja | AMD |
| Technika analityczna | Analiza kosztów-użyteczności |
| Sposób modelowania | Model Markowa |
| Horyzont długość cyklu | Horyzont czasowy 15 lat; roczny cykl |
| Dyskontowanie | 3,0% dla kosztów i efektów zdrowotnych |
| Kraj Perspektywa | Włochy, perspektywa płatnika publicznego |
| Wyniki i wnioski | Brolucizumab jest technologią dominującą, przy oszczędnościach na poziomie 15,7 tys. EUR oraz dodatkowym efekcie zdrowotnym wynoszącym 0.11 QALY. |
| Quist 2022 [40] | |
| Interwencje | Brolucizumab, Aflibercept, Ranibizumab |
| Populacja | AMD |
| Technika analityczna | Minimalizacja kosztów |
| Sposób modelowania | Informacje dotyczące modelowania ograniczają się do techniki analitycznej oraz perspektywy. |
| Horyzont długość cyklu | 3 lata; długość cyklu: nie podana. |
| Dyskontowanie | Brak informacji |
| Kraj Perspektywa | Holandia, perspektywa płatnika publicznego |
| Wyniki i wnioski | Koszt stosowania brolicizumabu (20,4 tys. EUR) w przeliczeniu na pacjenta był niższy niż ranibizumabu (31,0 tys. EUR) ale wyższy niż afliberceptu (18,2 tys. EUR) |
| Yu 2021 [48] | |
| Interwencje | Brolucizumab, aflibercept, ranibizumab |
| Populacja | AMD |
| Technika analityczna | Analiza kosztów-użyteczności |
| Sposób modelowania | Model Markowa |
| Horyzont długość cyklu | Dożywni |
| Dyskontowanie | 3% dla kosztów i efektów zdrowotnych |

| Parametr | Charakterystyka analizy ekonomicznej |
|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kraj Perspektywa | USA, perspektywa płatnika publicznego |
| Wyniki i wnioski | Brolucizumab jest technologią dominującą, przy najniższych kosztach całkowitych (63 tys. USD) oraz najwyższym efekcie zdrowotnym (4,58 QALY). |
| CADTH 2020 [38] | |
| Interwencje | Brolucizumab, Aflibercept, Ranibizumab |
| Populacja | AMD |
| Technika analityczna | Analiza kosztów-użyteczności |
| Sposób modelowania | Model Markowa |
| Horyzont długość cyklu | Dożywotni, z rocznym cyklem modelowania |
| Dyskontowanie | 1,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych |
| Kraj Perspektywa | Kanada, perspektywa płatnika publicznego |
| Wyniki i wnioski | Brolucizumab jest technologią dominującą, przy oszczędnościach na poziomie 7,7 tys. CAD w stosunku do afliberceptu oraz 83,1 tys. CAD w stosunku do ranibizumabu i dodatkowym efekcie zdrowotnym wynoszącym odpowiednio 0.08 QALY i 0.67 WALY. |
| Moisseiev 2022 [28] | |
| Interwencje | Brolucizumab, ranibizumab, aflibercept, bewacyzumab |
| Populacja | AMD |
| Technika analityczna | Analiza minimalizacji kosztów |
| Sposób modelowania | Symulacja bayesowska |
| Horyzont długość cyklu | 2 lata |
| Dyskontowanie | Brak dyskontowania |
| Kraj Perspektywa | USA, płatnik publiczny (Medicare, Medicaid) |
| Wyniki i wnioski | Koszt na pacjenta wynikający z zastosowania terapii: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bewacyzumabem 16,9 tys. USD ▪ Brolucizumabem 32,9 tys. USD ▪ Afliberceptem 39,8 tys. USD ▪ Ranibizumabem 53,1 tys. USD |

2.3. Strategia wyszukiwania użyteczności

2.3.1. Metodyka wyszukiwania użyteczności

Zgodnie z *Wytycznymi HTA* [3] oraz *Wymaganiami minimalnymi* [41] przeprowadzony został przegląd systematyczny wartości użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w bazie informacji medycznej *Medline* (przez *PubMed*).

W ramach przeglądu systematycznego włączono prace spełniające zdefiniowane poniżej kryteria włączenia i wyłączenia.

Kryteria włączenia prac do przeglądu systematycznego:

- populacja: chorzy z zaburzeniami widzenia;
- metodyka: badanie pierwotne lub wtórne, w ramach którego przedstawiono ocenę użyteczności stanów zdrowia związanych z przebiegiem terapii DME wyróżnionych w modelu, tj. **umożliwiających ocenę zależności pomiędzy ostrością widzenia (mierzoną przy pomocy tablicy ETDRS lub skali logMar) a jakością życia**, w których pomiar użyteczności przeprowadzono przy pomocy preferowanego przez NICE

generycznego kwestionariusza EQ-5D lub kwestionariuszy opartych na preferencjach (np. time-trade off, standard gamble)

- język publikacji: angielski, polski;
- rok publikacji: bez ograniczeń.

Kryteria wyłączenia prac z przeglądu systematycznego:

- populacja: inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia;
- metodyka: inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia, w szczególności: opisy pojedynczych przypadków, prace pogładowe, ocena jakości życia w skalach nieodpowiadających użytecznościom.
- język publikacji: inny niż zdefiniowany kryteriami włączenia.

2.3.2. Strategia wyszukiwania użyteczności

W poniższych tabelach przedstawiono strategię wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia.

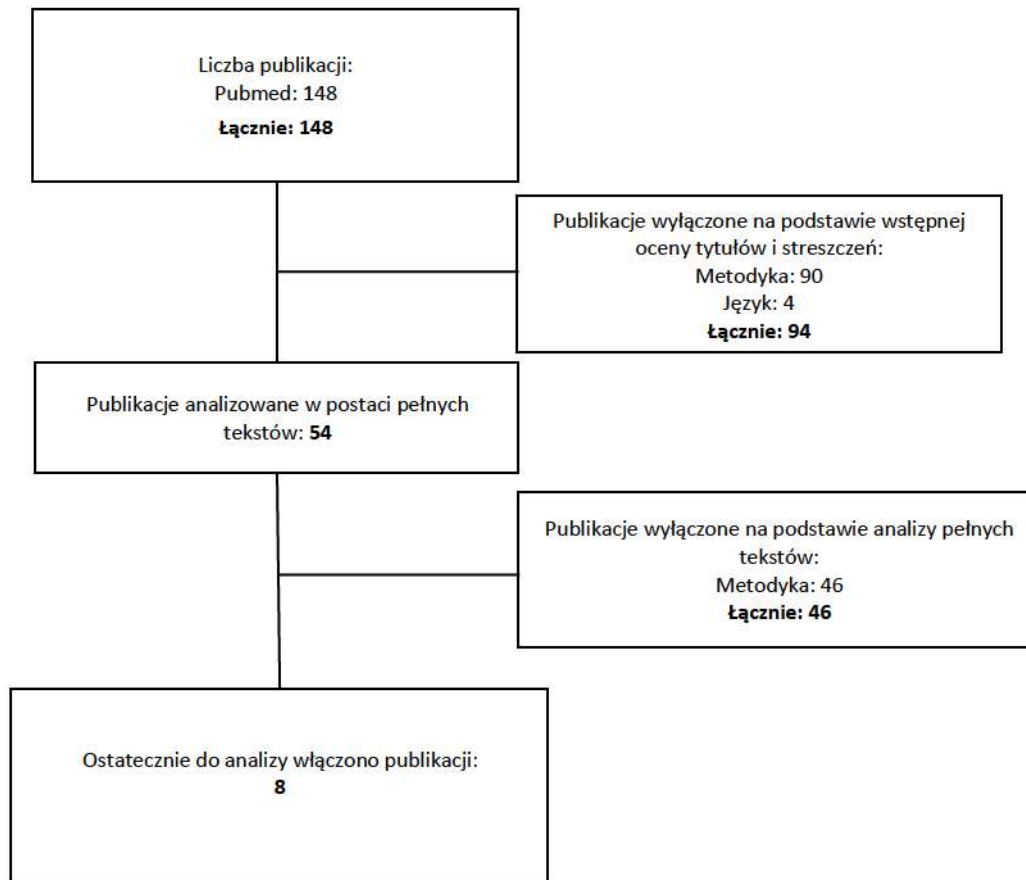
Tabela 45. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 29.04.2022 r.)

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| #1 | "quality adjusted life years"[All Fields] OR "utility value*" [All Fields] OR "utilities" OR "time tradeoff"[All Fields] OR "time trade off"[All Fields] OR "QALY" [All Fields] OR "QALYs"[All Fields] OR "EQ 5D"[All Fields] OR "EUROQOL"[All Fields] OR "HUI2"[All Fields] OR "HUI3"[All Fields] OR "SF-36"[All Fields] OR "SF-12"[All Fields] OR "TTO"[All Fields] | 67 785 |
| #2 | "edema"[All Fields] OR "oedema"[All Fields] OR "degeneration"[All Fields] | 362 097 |
| #3 | macular | 64 049 |
| #4 | Visual acuity | 113 325 |
| #5 | association or relationship or modelling or regression or predictor* or determinant* a | 10 377 318 |
| #4 | #1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5 | 148 |

2.3.3. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności



2.3.4. Opis wyników wyszukiwania użyteczności

Łącznie w wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 148 abstraktów. Na etapie przeglądu abstraktów wykluczono 94 prace. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Na etapie tym przeprowadzono również ponowne przeszukiwanie w oparciu o cytowane źródła danych nieodnalezione we wcześniejszych etapach przeszukiwania (w tym przeszukiwanie referencji odnalezionych przeglądów badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia i jakości życia). Ostatecznie, do przeglądu włączono 8 publikacji: *Aspinall 2007* [4], *Bansback 2006* [5], *Brazier 2017* [6], *Claxton 2017* [15], *Czoski-Murray 2008* [17], *Hodgson 2017* [23], *Pennington 2020* [37], *Yanagi 2011* [46], w których opisano dostępne metody mapowania kwestionariuszy jakości życia na EQ-5D.

W publikacji *Aspinall 2007* [4] przedstawiono dane dotyczące jakości życia oszacowanej przy pomocy techniki time trade-off. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania użyteczności z powyższej publikacji.

Tabela 46. Użyteczności w badaniu *Aspinall 2007*

| Ostrość widzenia (logMAR) | Użyteczność | 95% przedział ufności |
|---------------------------|-------------|-----------------------|
| <0,1 | 0,93 | 0,86-0,99 |
| 0,12-0,4 | 0,86 | 0,78-0,93 |
| 0,42-0,7 | 0,74 | 0,64-0,85 |
| 0,72-1,30 | 0,68 | 0,57-0,79 |
| >1,30 | 0,76 | 0,37-1,15 |

W publikacji *Bansback 2006* [5] przedstawiono wyniki regresji, w której zbadano m.in. wpływ ostrości widzenia mierzonej przy pomocy skali logMAR w najlepiej widzącym oku na oszacowanie jakości życia. Pomiar jakości życia przeprowadzono za pomocą techniki time trade-off oraz kwestionariuszy VF-14, HUI3 oraz HUI3-V. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie parametru beta reprezentującego zmianę użyteczności związaną z jednostkową zmianą ostrości widzenia.

Tabela 47. Wyniki badania *Bansback 2006*

| Ostrość widzenia (logMAR) | Beta | Błąd standardowy |
|---------------------------|-------|------------------|
| Time trade-off | -0,1 | 0,03 |
| HUI-3 | -0,14 | 0,03 |
| HUI-3 | -0,25 | 0,26 |

W publikacji *Brazier 2017* [6] przedstawiono oszacowania parametrów trzech modeli regresji liniowej wyjaśniających zależność pomiędzy ostrością widzenia a jakością życia mierzoną przy pomocy kwestionariusza EQ-5D. Ostrość widzenia mierzono przy pomocy skali ETDRS. W najprostszym modelu uwzględniono 3 parametry: stała oraz logarytm ostrości widzenia w najlepiej widzącym oku (BSE) oraz w najgorzej widzącym oku (WSE). Równanie regresji opisujące ostrość widzenia w najprostszym modelu jest dane poniższą formułą:

$$EQ-5D = 0,265 + 0.093 \log(BSE) + 0.038 \log(WSE)$$

W pozostałych dwóch modelach, zawierających dodatkowe zmienne objaśniające takie jak wiek, płeć, masa ciała, stopień zaawansowania cukrzycy, nadciśnienie itp. parametry odpowiadające zmiennym BSE i WSE były zbliżone, co potwierdza charakter zależności pomiędzy ostrością widzenia a jakością życia. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania parametrów opisujących relację pomiędzy jakością życia a ostrością widzenia:

Tabela 48. Wyniki badania *Brazier 2017*

| Model | BSE | WSE |
|---------|-------|-------|
| Model 1 | 0.093 | 0.038 |
| Model 2 | 0.088 | 0.042 |
| Model 3 | 0.100 | 0.042 |

W dwóch niezależnych publikacjach *Hodgson 2017* [23] oraz publikacji *Claxton 2017* [15] odnaleziono wyniki tej samej analizy. W obu publikacjach przedstawiono oszacowania parametrów pięciu modeli regresji liniowej wyjaśniających zależność pomiędzy ostrością widzenia a jakością życia mierzoną przy pomocy metody time trade-off. Ostrość widzenia mierzono przy pomocy skali logMAR. Równania modeli przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 49. Opis modeli przedstawionych w badaniu *Claxton 2017* i *Hodgson 2017*

| Model | Równanie | Opis |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Model 1 | $TTO = \beta_0 + \beta_1 VA_{BSE}$ | Model uwzględnia tylko ostrość widzenia w BSE |
| Model 2 | $TTO = \beta_0 + \beta_1 VA_{WSE}$ | Model uwzględnia tylko ostrość widzenia w WSE |
| Model 3 | $TTO = \beta_0 + \beta_1 VA_{BSE} + \beta_2 VA_{WSE}$ | Model uwzględnia ostrość widzenia w BSE i WSE |
| Model 4 | $TTO = \beta_0 + \beta_1 VA_{BSE} + \beta_2 VA_{WSE} + \beta_3 VA_{WSE} \times VA_{BSE}$ | Model uwzględnia ostrość widzenia w BSE i WSE oraz interakcje pomiędzy nimi |
| Model 5 | $TTO = \beta_0 + \beta_1 VA_{BSE} + \beta_2 VA_{WSE} + \beta_3 VA_{WSE} \times VA_{BSE} + \beta_4 BLIND$ | Ten model jest identyczny jak model 4 ale uwzględnia dodatkowo zmienną zerojedynkową odpowiadającą klinicznej ślepotie |

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania parametrów powyższych modeli.

Tabela 50. Wyniki badania *Claxton 2017* oraz *Hogson 2017*

| Parametr | Model 1 | | Model 2 | | Model 3 | | Model 4 | | Model 5 | |
|-------------------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|--------|---------|-------|
| | β | SE | β | SE | β | SE | β | SE | β | SE |
| BSE | -0,324 | 0,029 | - | - | -0,182 | 0,087 | -0,039 | 0,153 | -0,042 | 0,158 |
| WSE | - | - | -0,320 | 0,034 | -0,151 | 0,038 | -0,079 | 0,109 | -0,085 | 0,109 |
| Interakcja | - | - | - | - | - | - | -0,113 | -0,090 | -0,105 | 0,116 |
| Kliniczna ślepotą | - | - | - | - | - | - | - | - | -0,007 | 0,079 |
| Stała | 0,817 | 0,029 | 0,864 | 0,035 | 0,848 | 0,038 | 0,769 | 0,073 | 0,771 | 0,073 |
| Liczba obserwacji | 331 | | 308 | | 308 | | 308 | | 308 | |
| RMSE | 0,280 | | 0,283 | | 0,280 | | 0,281 | | 0,281 | |

W publikacji *Czoski-Murray 2008* [17] przedstawiono ocenę jakości życia związanej z ostrością widzenia. Ostrość widzenia mierzono w BSE za pomocą skali logMAR. Użyteczność oceniano przy pomocy trzech instrumentów pomiaru jakości życia: EQ-5D, time trade-off, HUI3. Badanie zakładało podanie uczestnikom soczewek kontaktowych symulujących pogorszenie ostrości widzenia. Uczestnicy nosili soczewki przez 1,5h do 2h poprzedzających przeprowadzenie pomiaru jakości życia. Oszacowania jakości życia w próbie osób z symulowanym pogorszeniem ostrości widzenia następnie zestawiono z oszacowaniami jakości życia uzyskanymi w wyniku pomiaru jakości życia w próbie chorych z AMD. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy:

Tabela 51. Jakość życia chorych w badaniu *Czoski-Murray 2008*

| logMAR | Symulacja AMD | | Pacjenci z AMD | |
|-------------|----------------|----------------|----------------|-------|
| | Time trade-off | Time trade-off | HUI3 | EQ-5D |
| $\geq 1,31$ | 0,314 | 0,613 | 0,233 | 0,695 |
| 0,61-1,30 | 0,511 | 0,665 | 0,335 | 0,746 |
| 0,31-0,60 | 0,681 | 0,688 | 0,251 | 0,697 |
| $\leq 0,30$ | 0,706 | 0,757 | 0,498 | 0,746 |
| N | 311 | 203 | 206 | 207 |

Na podstawie danych zebranych w badaniu przeprowadzono regresję liniową opisującą wpływ ostrości widzenia na jakość życia. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania parametrów modeli przedstawionych w publikacji.

Tabela 52. Wyniki badania Czoski-Murray 2008

| Parametr | Symulacja AMD | | Pacjenci z AMD | |
|----------|----------------|----------------|----------------|--------|
| | Time trade-off | Time trade-off | HUI3 | EQ-5D |
| | | Model 1 | | |
| Stała | 0,828 | 0,753 | 0,479 | 0,745 |
| LogMAR | -0,359 | -0,087 | -0,140 | -0,027 |
| | | Model 2 | | |
| Stała | 0,860 | 1,737 | 1,078 | 0,753 |
| LogMar | -0,368 | -0,036 | -0,109 | -0,027 |
| Wiek | -0,001 | -0,013 | -0,008 | 0,00 |

W publikacji *Pennington 2020* [37] przedstawiono mapowanie ostrości widzenia mierzonej za pomocą tablic ETDRS na jakość życia mierzoną przy pomocy EQ-5D lub innych instrumentów, nie branych pod uwagę w tym przeglądzie. W publikacji nie podano bezpośrednio formuł, ale zawarto hiperłącze do suplementu w postaci dokumentu Excel zawierającego formuły umożliwiające dokonanie obliczeń. W modelu uwzględniono następujące zmienne: wiek, płeć, ostrość widzenia w BSE i ostrość widzenia w WSE. W odróżnieniu od modeli liniowych wykorzystywanych w poprzednich publikacjach model stosuje nieliniowe mapowanie i jest zbyt złożony, aby przedstawić go w postaci jednej formuły. Model można znaleźć pod adresem: https://figshare.shef.ac.uk/articles/dataset/Utility_calculator_for_visual_acuity/9873731/1

W tabeli poniżej przedstawiono jakości życia oszacowane przy pomocy powyższego modelu dla kobiety w wieku 65 lat.

Tabela 53. Przykładowe oszacowania jakości życia dla kobiety w wieku 65 lat na podstawie modelu z publikacji *Pennington 2020*

| Ostrość widzenia | WSE | BSE | EQ-5D |
|------------------|-----|-----|----------|
| 86-100 | 86 | 100 | 0,981722 |
| 76-85 | 76 | 85 | 0,957857 |
| 66-75 | 66 | 75 | 0,926458 |
| 56-65 | 56 | 65 | 0,878945 |
| 46-55 | 46 | 55 | 0,822496 |
| 36-45 | 36 | 45 | 0,753011 |

W publikacji *Yanagi 2011* [46] przedstawiono oszacowania jakości życia w zależności od ostrości widzenia mierzonej przy pomocy skali logMAR. Jakość życia oszacowano przy pomocy dwóch instrumentów: time trade-off oraz metody loterii (ang. *standard gamble*, SG). W badaniu wzięła udział próba 48 pacjentów z AMD w Japonii. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki badania:

Tabela 54. Jakość życia chorych w badaniu *Yanagi 2011*

| LogMAR | Time Trade-off | Standard Gamble | N |
|-----------|----------------|-----------------|----|
| 0,01-0,15 | 0,534 | 0,686 | 11 |
| 0,2-0,3 | 0,574 | 0,695 | 15 |
| 0,4-0,6 | 0,613 | 0,703 | 11 |
| 0,7-1,0 | 0,653 | 0,711 | 11 |

2.4. Prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej

W tabeli poniżej przedstawiono prawdopodobieństwo zgonu w polskiej populacji osób do 18 roku życia na podstawie Tablic trwania życia z 2020 roku [22].

Tabela 55. Ryzyka zgonu (populacja ogólna)

| Wiek | Mężczyźni | Kobiety | Wiek | Mężczyźni | Kobiety |
|------|-----------|---------|------|-----------|---------|
| 0 | 0,00389 | 0,00315 | 51 | 0,00771 | 0,00288 |
| 1 | 0,00028 | 0,00019 | 52 | 0,00847 | 0,00319 |
| 2 | 0,00019 | 0,00014 | 53 | 0,00928 | 0,00352 |
| 3 | 0,00015 | 0,00011 | 54 | 0,01015 | 0,00388 |
| 4 | 0,00012 | 0,00009 | 55 | 0,01111 | 0,00427 |
| 5 | 0,00010 | 0,00008 | 56 | 0,01217 | 0,00471 |
| 6 | 0,00009 | 0,00007 | 57 | 0,01335 | 0,00520 |
| 7 | 0,00009 | 0,00007 | 58 | 0,01466 | 0,00576 |
| 8 | 0,00009 | 0,00007 | 59 | 0,01610 | 0,00638 |
| 9 | 0,00009 | 0,00007 | 60 | 0,01765 | 0,00707 |
| 10 | 0,00009 | 0,00008 | 61 | 0,01930 | 0,00783 |
| 11 | 0,00010 | 0,00009 | 62 | 0,02107 | 0,00863 |
| 12 | 0,00011 | 0,00010 | 63 | 0,02297 | 0,00949 |
| 13 | 0,00014 | 0,00012 | 64 | 0,02500 | 0,01042 |
| 14 | 0,00017 | 0,00013 | 65 | 0,02714 | 0,01142 |
| 15 | 0,00023 | 0,00015 | 66 | 0,02941 | 0,01252 |
| 16 | 0,00030 | 0,00017 | 67 | 0,03177 | 0,01375 |
| 17 | 0,00040 | 0,00019 | 68 | 0,03417 | 0,01510 |
| 18 | 0,00050 | 0,00021 | 69 | 0,03665 | 0,01662 |
| 19 | 0,00061 | 0,00023 | 70 | 0,03925 | 0,01829 |
| 20 | 0,00072 | 0,00025 | 71 | 0,04201 | 0,02014 |
| 21 | 0,00081 | 0,00026 | 72 | 0,04501 | 0,02219 |
| 22 | 0,00088 | 0,00027 | 73 | 0,04833 | 0,02445 |
| 23 | 0,00094 | 0,00027 | 74 | 0,05200 | 0,02694 |
| 24 | 0,00099 | 0,00027 | 75 | 0,05609 | 0,02970 |
| 25 | 0,00104 | 0,00028 | 76 | 0,06064 | 0,03277 |
| 26 | 0,00109 | 0,00028 | 77 | 0,06571 | 0,03621 |
| 27 | 0,00114 | 0,00029 | 78 | 0,07137 | 0,04011 |
| 28 | 0,00119 | 0,00031 | 79 | 0,07772 | 0,04461 |
| 29 | 0,00126 | 0,00033 | 80 | 0,08480 | 0,04987 |
| 30 | 0,00135 | 0,00035 | 81 | 0,09269 | 0,05600 |
| 31 | 0,00144 | 0,00038 | 82 | 0,10144 | 0,06316 |
| 32 | 0,00155 | 0,00042 | 83 | 0,11107 | 0,07148 |
| 33 | 0,00167 | 0,00046 | 84 | 0,12154 | 0,08092 |
| 34 | 0,00179 | 0,00051 | 85 | 0,13280 | 0,09144 |
| 35 | 0,00193 | 0,00057 | 86 | 0,14477 | 0,10299 |
| 36 | 0,00207 | 0,00063 | 87 | 0,15730 | 0,11544 |
| 37 | 0,00222 | 0,00069 | 88 | 0,17024 | 0,12863 |
| 38 | 0,00238 | 0,00075 | 89 | 0,18356 | 0,14258 |
| 39 | 0,00256 | 0,00082 | 90 | 0,19722 | 0,15728 |
| 40 | 0,00276 | 0,00090 | 91 | 0,21122 | 0,17271 |
| 41 | 0,00299 | 0,00099 | 92 | 0,22555 | 0,18888 |
| 42 | 0,00326 | 0,00109 | 93 | 0,24025 | 0,20577 |
| 43 | 0,00356 | 0,00120 | 94 | 0,25524 | 0,22329 |
| 44 | 0,00390 | 0,00133 | 95 | 0,27045 | 0,24130 |
| 45 | 0,00429 | 0,00148 | 96 | 0,28581 | 0,25969 |
| 46 | 0,00472 | 0,00164 | 97 | 0,30122 | 0,27829 |
| 47 | 0,00521 | 0,00184 | 98 | 0,31662 | 0,29696 |
| 48 | 0,00575 | 0,00206 | 99 | 0,33192 | 0,31554 |
| 49 | 0,00635 | 0,00230 | 100 | 0,34704 | 0,33387 |
| 50 | 0,00700 | 0,00258 | n.d. | n.d. | n.d. |

3. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Beovu, brolicuzumab, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml, 1, amp.- strzyk. 0,165 ml, kod EAN: 07613421034993 we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego i uzgodnionego z Wnioskodawcą programu lekowego: Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3) <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6987-223-2020-zlc> [dostęp online 10.05.2022]
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Lucentis, ranibizumab, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol., EAN 5909990000005 w ramach programu lekowego: leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME) (ICD-10 H36.0) <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5052-085-2017-zlc> [dostęp online 6.05.2022]
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016.
4. Aspinall PA, Hill AR, Dhillon B, Armbrecht AM, Nelson P, Lumsden C, Farini-Hudson E, Brice R, Vickers A, Buchholz P. Quality of life and relative importance: a comparison of time trade-off and conjoint analysis methods in patients with age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2007 Jun;91(6):766-72. doi: 10.1136/bjo.2006.104679. Epub 2007 Jan 17. PMID: 17229802; PMCID: PMC1955576.
5. Bansback N, Czoski-Murray C, Carlton J, Lewis G, Hughes L, Espallargues M, Brand C, Brazier J. Determinants of health related quality of life and health state utility in patients with age related macular degeneration: the association of contrast sensitivity and visual acuity. *Qual Life Res*. 2007 Apr;16(3):533-43. doi: 10.1007/s11136-006-9126-8. Epub 2006 Nov 22. PMID: 17119846.
6. Brazier J, Muston D, Konwea H, Power GS, Barzey V, Lloyd A, Sowade O, Vitti B, Gerlinger C, Roberts J. Evaluating the Relationship Between Visual Acuity and Utilities in Patients With Diabetic Macular Edema Enrolled in Intravitreal Aflibercept Studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 Sep 1;58(11):4818-4825. doi: 10.1167/iovs.17-21945. PMID: 28973328.
7. Brown DM, Emanuelli A, Bandello F, Barranco JJE, Figueira J, Souied E, Wolf S, Gupta V, Ngh NF, Liew G, Tuli R, Tadayoni R, Dhoot D, Wang L, Bouillaud E, Wang Y, Kovacic L, Guerard N, Garweg JG. KESTREL and KITE: 52-Week Results From Two Phase III Pivotal Trials of Brolicuzumab for Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol*. 2022 Jan 14;238:157-172. doi: 10.1016/j.ajo.2022.01.004. Epub ahead of print. PMID: 35038415.
8. Brown GC, Brown MM, Brown HC, Kindermann S, Sharma S. A value-based medicine comparison of interventions for subfoveal neovascular macular degeneration. *Ophthalmology*. 2007 Jun;114(6):1170-8. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.09.019. Epub 2007 Feb 23. PMID: 17320964.
9. Brown MM, Brown GC, Brown HC, Peet J, Roth Z. Value-based medicine, comparative effectiveness, and cost-effectiveness analysis of topical cyclosporine for the treatment of dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol*. 2009 Feb;127(2):146-52. doi: 10.1001/archophthalmol.2008.608. PMID: 19204231.
10. Carl Regillo, David Brown, Eric Souied, Sebastien Wolf, Justus Garweg, Dilsher Dhoot, Hansjürgen Agostini, Andrew Chang, Augustinus Laude, Lidija Kovacic, Lixin Wang, Ying Wang, Emmanuel Bouillaud, and Charles Wykoff. Brolicuzumab for the treatment of DME: 100-week results from the two pivotal Phase III KESTREL and KITE studies. *Angiogenesis, Exudation, and Degeneration 2022-Virtual Edition 11–12 February*.
11. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Beovu® (brolicuzumab): https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beovu-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 6.05.2022 r.]
12. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Eylea® (aflibercept): https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eylea-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 6.05.2022 r.]
13. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Lucentis® (ranibizumab): https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lucentis-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 6.05.2022 r.]
14. Christ SL, Lee DJ, Lam BL, Zheng DD, Arheart KL. Assessment of the effect of visual impairment on mortality through multiple health pathways: structural equation modeling. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Aug;49(8):3318-23. doi: 10.1167/iovs.08-1676. Epub 2008 Mar 24. PMID: 18362104.
15. Claxton L, Hodgson R, Taylor M, Malcolm B, Pulikottil Jacob R. Simulation Modelling in Ophthalmology: Application to Cost Effectiveness of Ranibizumab and Aflibercept for the Treatment of Wet Age-Related Macular Degeneration in the United Kingdom. *Pharmacoeconomics*. 2017 Feb;35(2):237-248. doi: 10.1007/s40273-016-0459-z. PMID: 27787744.

17. Czoski-Murray C, Carlton J, Brazier J, Young T, Papo NL, Kang HK. Valuing condition-specific health states using simulation contact lenses. *Value Health*. 2009 Jul-Aug;12(5):793-9. doi: 10.1111/j.1524-4733.2009.00527.x. PMID: 19490557.
18. Dhoot, D. (2020) Incidence of New Diabetic Macular Edema in Fellow Eyes of Patients in the VISTA and VIVID studies. In Paper Presented to the Retina Society 2020 VR meeting, California Retina Consultants, Santa Barbara, CA, USA. <https://www.retinasociety.org/content/meetingarchive/2020/dhoot-dilsher-incidence-of-new-diabetic.pdf> (dostęp online 13.05.2022)
19. Ferrante N, Ritrovato D, Bitonti R, Furneri G. Cost-effectiveness analysis of brolicuzumab versus aflibercept for the treatment of neovascular age-related macular degeneration (nAMD) in Italy. *BMC Health Serv Res*. 2022 Apr 29;22(1):573. doi: 10.1186/s12913-022-07972-w. PMID: 35484540; PMCID: PMC9052557.
20. Glassman, A. R., Wells, J. A., 3rd, Josic, K., Maguire, M. G., Antoszyk, A. N., Baker, C., Beaulieu, W. T., Elman, M. J., Jampol, L. M. and Sun, J. K. (2020) Five-Year Outcomes after Initial Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab Treatment for Diabetic Macular Edema (Protocol T Extension Study). *Ophthalmology*, 127(9), pp. 1201-1210.
21. Główny Urząd Statystyczny, Baza Demografia, <https://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/StartIntro.aspx> [dostęp online: 25.04.2022]
22. Główny Urząd Statystyczny, GUS. Trwanie życia 2020. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html> [data dostępu 06.06.2022]
23. Hodgson R, Reason T, Trueman D, Wickstead R, Kusel J, Jasilek A, Claxton L, Taylor M, Pulikottil-Jacob R. Challenges Associated with Estimating Utility in Wet Age-Related Macular Degeneration: A Novel Regression Analysis to Capture the Bilateral Nature of the Disease. *Adv Ther*. 2017 Oct;34(10):2360-2370. doi: 10.1007/s12325-017-0620-x. Epub 2017 Oct 10. PMID: 29019023; PMCID: PMC5656726.
25. Ishibashi, T., Li, X., Koh, A., Lai, T. Y., Lee, F. L., Lee, W. K., Ma, Z., Ohji, M., Tan, N., Cha, S. B., Shamsazar, J. and Yau, C. L. The REVEAL Study: Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy in Asian Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2015. 122(7):1402-15.
26. Li, X., Dai, H., Li, X., Han, M., Li, J., Suhner, A., Lin, R. and Wolf, S. Efficacy and safety of ranibizumab 0.5 mg in Chinese patients with visual impairment due to diabetic macular edema: results from the 12-month REFINE study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019. 257(3):529-541.
27. Materiały dodatkowe dostarczone przez Zleceniodawcę. (Data on file)
28. Moisseiev E, Tsai YL, Herzenstein M. Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: An Economic Cost-Risk Analysis of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents. *Ophthalmol Retina*. 2022 Mar;6(3):205-212. doi: 10.1016/j.oret.2021.08.009. Epub 2021 Aug 25. PMID: 34454123.
29. Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyki: <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms> [data dostępu: 06.06.2022 r.]
30. Narodowy Fundusz Zdrowia, Sprawozdanie z przeprowadzonej kontroli nr 10.7300.49.2017.WDKRU [https://www.nfz.gov.pl/download/gfx/nfz/pl/defaultstronaopisowa/637/1/1/36 -
sprawozdanie z przeprowadzonej kontroli wdkru.7300.49.2017.pdf](https://www.nfz.gov.pl/download/gfx/nfz/pl/defaultstronaopisowa/637/1/1/36-_sprawozdanie_z_przeprowadzonej_kontroli_wdkru.7300.49.2017.pdf) (dostęp online: 10.05.2022)
31. National Institute for Health and Care Excellence (2014) Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification- clinical guideline [CG181], Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg181/resources/lipid-modification-update-draft-full-guideline-appendices2> [dostęp online: 16.05.2022].
32. National Institute for Health and Care Excellence (2018) Age-related macular degeneration - NICE guideline [N82], Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng82/> [dostęp online: 25.04.2022].
33. National Institute for Health and Care Excellence, Aflibercept for treating diabetic macular oedema Technology appraisal guidance [TA346] Published: 22 July 2015, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta346> [dostęp online 4.05.2022]
34. Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016–2018, *Monitor Polski (M.P. z 2020 r., poz.1009)*.
35. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 2 marca 2021 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie. *Dz.U. 2021 poz. 704*

36. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2021 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r.
 37. Pennington BM, Hernández-Alava M, Hykin P, Sivaprasad S, Flight L, Alshreef A, Brazier J. Mapping From Visual Acuity to EQ-5D, EQ-5D With Vision Bolt-On, and VFQ-UI in Patients With Macular Edema in the LEAVO Trial. *Value Health*. 2020 Jul;23(7):928-935. doi: 10.1016/j.jval.2020.03.008. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32762995; PMCID: PMC7427317.
 38. Pharmacoeconomic Report: Brolucizumab (Beovu): (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.): Indication: Treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (AMD) [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2020 Jul. PMID: 33347111.
 39. Preis SR, Hwang SJ, Coady S, Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, Savage PJ, Levy D, Fox CS. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. *Circulation*. 2009 Apr 7;119(13):1728-35. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.829176. Epub 2009 Mar 23. PMID: 19307472; PMCID: PMC2789419.
 40. Quist SW, de Jong LA, van Asten F, Knoester P, Postma MJ, Freriks RD. Cost-minimisation analysis of a treat-and-extend regimen with anti-VEGFs in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2022 Apr;260(4):1083-1095. doi: 10.1007/s00417-021-05359-x. Epub 2021 Oct 13. PMID: 34643793; PMCID: PMC8511619.
 41. 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 oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
 42. Sjöstrand J, Laatikainen L, Hirvelä H, Popovic Z, Jonsson R. The decline in visual acuity in elderly people with healthy eyes or eyes with early age-related maculopathy in two Scandinavian population samples. *Acta Ophthalmol*. 2011 Mar;89(2):116-23. doi: 10.1111/j.1755-3768.2009.01653.x. PMID: 19845558.
 43. Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. *Med Decis Making*. 2011 Nov-Dec;31(6):800-4. doi: 10.1177/0272989X11401031. Epub 2011 Mar 21. PMID: 21422468.
 44. Uchwała Nr 3/2022/IV rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 marca 2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r.
 45. 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 z późn. zm.).
 46. Yanagi Y, Ueta T, Obata R, Iriyama A, Fukuda T, Hashimoto H. Utility values in Japanese patients with exudative age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol*. 2011 Jan;55(1):35-8. doi: 10.1007/s10384-010-0893-y. Epub 2011 Feb 18. PMID: 21331690.
 47. Yoon YH, Boyer DS, Maturi RK, Bandello F, Belfort R Jr, Augustin AJ, Li XY, Bai Z, Hashad Y; Ozurdex MEAD Study Group. Natural history of diabetic macular edema and factors predicting outcomes in sham-treated patients (MEAD study). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019 Dec;257(12):2639-2653. doi: 10.1007/s00417-019-04464-2. Epub 2019 Oct 25. PMID: 31654188.
 48. Yu JS, Carlton R, Agashivala N, Hassan T, Wykoff CC. Brolucizumab vs aflibercept and ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a cost-effectiveness analysis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2021 Jun;27(6):743-752. doi: 10.18553/jmcp.2021.27.6.743. PMID: 34057392.
-
50. Załącznik nr 1 do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 28 października 2021 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2017–2019 data dostępu: 28.02.2022.
 51. Zarządzenia Prezesa NFZ. Zarządzenie Nr 1/2022/DSOZ z dnia 3 stycznia 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.
 52. Zarządzenia Prezesa NFZ. Zarządzenie Nr 136/2021/DGL z dnia 27 lipca 2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
 53. Zarządzenie Prezesa NFZ nr 129/2021/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1292021dsoz,7390.html> (dostęp 6.05.2022)

4. SPIS TABEL

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Beovu® (brolucizumab) | 11 |
| Tabela 2. Definicje stanów zdrowia odzwierciedlających ostrość widzenia | 12 |
| Tabela 3. Charakterystyki demograficzne populacji..... | 14 |
| Tabela 4. Przeciętna liczba oczu z DME..... | 15 |
| Tabela 5. Początkowy rozkład ostrości widzenia | 15 |
| Tabela 6. Oszacowanie ryzyka wystąpienia DME w zdrowym oku..... | 15 |
| Tabela 7. Ogólny wzór macierzy przejścia dla jednego oka..... | 17 |
| Tabela 8. Średnia zmiana BCVA: BRO i AFL..... | 18 |
| Tabela 9. Prawdopodobieństwa przejścia dla BRO i AFL..... | 18 |
| Tabela 10. Macierz przejścia dla jednego oka w 1 roku terapii: BRO i AFL..... | 18 |
| Tabela 11. Macierz przejścia dla jednego oka w 2 roku terapii: BRO i AFL..... | 19 |
| Tabela 12. Prawdopodobieństwa przejścia w ramieniu RAN..... | 19 |
| Tabela 13. Prawdopodobieństwa przejścia po przerwaniu terapii | 20 |
| Tabela 14. Macierz przejścia dla jednego oka po przerwaniu terapii..... | 20 |
| Tabela 15. Prawdopodobieństwa przejścia dla oka bez DME..... | 21 |
| Tabela 16. Macierz przejścia dla jednego oka bez DME | 21 |
| Tabela 17. Prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia | 22 |
| Tabela 18. Współczynniki hazardu w zależności od ostrości widzenia | 22 |
| Tabela 19. Oszacowania parametrów regresji jakości życia w zależności od ostrości widzenia..... | 23 |
| Tabela 20. Oszacowania użyteczności w zależności od ostrości widzenia..... | 23 |
| Tabela 21. Obniżki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych | 24 |
| Tabela 22. Wycena punktowa NFZ | 25 |
| Tabela 23. Wyceny świadczeń gwarantowanych..... | 25 |
| Tabela 24. Zalecana dawka anty-VEGF..... | 26 |
| Tabela 25. Zalecane schematy dawkowania | 26 |
| Tabela 26. Roczna częstość podawania leków anty-VEGF..... | 27 |
| Tabela 27. Liczba iniekcji w badaniu KESTREL i KITE [7, 10]..... | 27 |
| Tabela 28. Roczna częstość podawania leków anty-VEGF wg eksperta klinicznego..... | 28 |
| Tabela 29. Wnioskowana cena brolucizumabu | 28 |
| Tabela 30. Ceny leków dostępnych w programie B.120..... | 28 |
| Tabela 31. Koszt leków anty-VEGF w przeliczeniu na iniekcję | 29 |
| Tabela 32. Koszt jednostkowy świadczeń związanych z realizacją programu lekowego B.120..... | 29 |
| Tabela 33. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w ciągu rocznej terapii | 30 |
| Tabela 34. Koszt zdarzeń niepożądanych..... | 30 |
| Tabela 35. Diagnostyka w programie leczenia..... | 31 |
| Tabela 36. Koszty ponoszone po przerwaniu leczenia | 31 |
| Tabela 37. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu | 32 |
| Tabela 38. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych | 34 |
| Tabela 39. Wyniki analizy podstawowej | 35 |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 40. Wyniki analizy wrażliwości w wersji z uwzględnieniem RSS | 36 |
| Tabela 41. Wyniki analizy wrażliwości w wersji bez uwzględnienia RSS..... | 37 |
| Tabela 42. Średnia zmiana BCVA po 52 tyg. na podstawie badania KINGFISHER..... | 40 |
| Tabela 43. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Medline</i> przez <i>PubMed</i> oraz w bazie <i>Cochrane</i> (wyszukiwanie zakończone 10.05.2022 r.)..... | 41 |
| Tabela 44. Dodatkowe analizy ekonomiczne włączone do przeglądu..... | 43 |
| Tabela 45. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>Medline</i> przez <i>PubMed</i> (wyszukiwanie zakończone 29.04.2022 r.) | 45 |
| Tabela 46. Użyteczności w badaniu <i>Aspinall 2007</i> | 47 |
| Tabela 47. Wyniki badania <i>Bansback 2006</i> | 47 |
| Tabela 48. Wyniki badania <i>Brazier 2017</i> | 47 |
| Tabela 49. Opis modeli przedstawionych w badaniu <i>Claxton 2017</i> i <i>Hodgson 2017</i> | 48 |
| Tabela 50. Wyniki badania <i>Claxton 2017</i> oraz <i>Hogson 2017</i> | 48 |
| Tabela 51. Jakość życia chorych w badaniu <i>Czoski-Murray 2008</i> | 48 |
| Tabela 52. Wyniki badania <i>Czoski-Murray 2008</i> | 49 |
| Tabela 53. Przykładowe oszacowania jakości życia dla kobiety w wieku 65 lat na podstawie modelu z publikacji <i>Pennington 2020</i> | 49 |
| Tabela 54. Jakość życia chorych w badaniu <i>Yanagi 2011</i> | 49 |
| Tabela 55. Ryzyka zgonu (populacja ogólna)..... | 50 |

5. SPIS DIAGRAMÓW, RYSUNKÓW I WYKRESÓW

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne..... | 42 |
| Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności..... | 46 |
| Rysunek 1. Ostrość widzenia w modelu ekonomicznym – klasyfikacja na podstawie WSE..... | 12 |
| Rysunek 2. Model przebiegu choroby..... | 13 |
| Rysunek 3. Zmiana BCVA w badaniach KITE i KESTREL..... | 16 |