

Produkt leczniczy
Beovu[®] (brolucizumab)
w leczeniu cukrzycowego
obrzęku plamki (DME)

– analiza wpływu na system ochrony zdrowia

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 WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	8
1.1. CEL ANALIZY	8
1.2. WNIOSKOWANE WARUNKI OBJĘCIA REFUNDACJĄ PRODUKTU LECZNICZEGO BEOVU®	8
1.3. GRUPA LIMITOWA DLA PRODUKTU LECZNICZEGO BEOVU®	9
1.4. METODYKA I ZAŁOŻENIA	9
1.4.1. Populacja	9
1.4.2. Perspektywa	10
1.4.3. Horyzont czasowy	10
1.4.4. Źródła danych	10
1.4.5. Porównywane scenariusze	11
1.4.6. Forma przedstawienia wyników	11
1.4.7. Dyskontowanie	11
1.4.8. Współczynnik <i>compliance</i>	11
1.4.9. Kalkulator	12
1.5. OSZACOWANIE POPULACJI	12
1.5.1. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	14
1.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku o refundację	15
1.5.3. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	21
1.5.4. Oszacowanie liczebności populacji – zestawienie	21
1.6. UDZIAŁY W RYNKU I ROZKŁAD POPULACJI	22
1.6.1. Udziały w rynku – scenariusz „istniejący”	22
1.6.2. Udziały w rynku – scenariusz „nowy”	23
1.6.3. Rozkład populacji z uwzględnieniem udziałów w rynku	24
1.7. KOSZTY I ZUŻYTE ZASOBY	24
1.7.1. Dawkowanie leków	25
1.7.2. Koszty produktu leczniczego Beovu®	27
1.7.3. Koszty leków dostępnych w programie B.120	28
1.7.4. Koszt kwalifikacji do programu lekowego	30
1.7.5. Koszty podania leku w ramach programu lekowego	30
1.7.6. Koszty diagnostyki i monitorowania programu lekowego	31
1.7.7. Zużycie zasobów	31
1.8. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	33
1.8.1. Analiza podstawowa: wariant uwzględniający instrumenty dzielenia ryzyka rozliczane przez NFZ	33
1.8.2. Analiza podstawowa: wariant bez instrumentów dzielenia ryzyka	34
1.8.3. Analiza wrażliwości	35
1.8.4. Aktualne roczne wydatki płatnika publicznego	37
1.8.5. Analiza racjonalizacyjna	37
1.9. OGRANICZENIA I DYSKUSJA	38
1.10. ASPEKTY ETYCZNE, SPOŁECZNE, PRAWNE, WPŁYW NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH	39
1.11. WYNIKI I WNIOSKI KOŃCOWE	40

2. ZAŁĄCZNIKI	42
2.1. WYSZUKIWANIE DANYCH EPIDEMIOLOGICZNYCH	42
2.1.1. Cukrzyca u dorosłych	42
2.1.2. Poziom glikemii	42
2.1.3. DME wśród pacjentów z cukrzycą	42
2.1.4. CSME wśród pacjentów z DME	43
3. PIŚMIENNICTWO	44
4. SPIS TABEL	47
5. SPIS WYKRESÓW I RYSUNKÓW	49

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 [17]. 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 związane z wiekiem (ang. <i>age-related macular degeneration</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BCVA	Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. <i>best corrected visual acuity</i>)
BEV	Bewacyzumab
BIA	Analiza wpływu na budżet (ang. <i>budget impact analysis</i>)
BRO	Brolicizumab
ciDME	ciDME
CSDME	Klinicznie znamienne cukrzycowe obrzęk plamki (ang. <i>clinically significant diabetic macular edema</i>)
CSME	Klinicznie znamienne obrzęk plamki (ang. <i>clinically significant macular edema</i>)
DME	Cukrzycowy obrzęk plamki (ang. <i>diabetic macular edema</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IC	Koszt inkrementalny (ang. <i>incremental cost</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
KK	Krajowy Konsultant
mg	Miligram
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
msc.	Miesiąc
Op.	Opakowanie
Pkt.	Punkt
PL	Program Lekowy
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
PTO	Polskie Towarzystwo Okulistyczne
RAN	Ranibizumab
RSS	Instrument podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
tyg.	Tydzień
VEGF	Czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. <i>vascular endothelial growth factor</i>)
wAMD	Wysiękowa postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy było oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku wprowadzenia finansowania 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)”.

Obecnie terapia brolicizumabem (Beovu®, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml) jest finansowana przez płatnika publicznego w populacji osób powyżej 45 roku życia w ramach programu lekowego B.70 „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10: H35.3)” [29].

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

Metodyka i założenia

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Substancje lecznicze stosowane w ramach programów lekowych wydawane są świadczeniobiorcy bezpłatnie. 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.

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)” [14]. Aktualnie w ramach programu lekowego B.120 terapią drugiej linii dedykowaną dla populacji docelowej są leki oryginalne: aflibercept oraz ranibizumab.

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusza „istniejącego”, zakładającego brak refundacji brolicizumabu (Beovu®, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml, 1 amp.-strzyk. 0,165 ml) u chorych z cukrzycowym obrzękiem plamki w ramach grupy limitowej 1235.0 Brolicizumab.
- scenariusza „nowego”, w którym od stycznia 2023 roku brolicizumab (Beovu®, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml, 1 amp.-strzyk. 0,165 ml) uzyskuje refundację w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki, u osób spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego „Leczenie brolicizumabem chorych na cukrzycowy obrzęk plamki (DME) (ICD-10 H36.0)” w ramach grupy limitowej 1235.0 Brolicizumab. Brolicizumab podobnie jak leki oryginalne dostępne w programie lekowym B.120 (aflibercept, ranibizumab) będzie dostępny dla pacjentów jako terapia drugiej linii.

W analizie wpływu na budżet dla każdego z poszczególnych lat horyzontu czasowego oszacowano łączne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii (brolicizumab) oraz różnicę kosztów całkowitych dla sytuacji odpowiadających założeniom obu analizowanych scenariuszy (koszt inkrementalny).

Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy skrajnych.

Wyniki analizy

W przypadku wprowadzenia refundacji brolicizumabu w leczeniu DME w ramach proponowanego programu lekowego, uwzględniając instrumenty dzielenia ryzyka, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego” uległyby zmniejszeniu o ██████████ w pierwszym roku refundacji oraz ██████████ w drugim roku refundacji.

W przypadku wariantu nieuwzględniającego mechanizmów dzielenia ryzyka wynik analizy jest analogiczny tzn. refundacja brolicizumabu w ramach programu lekowego dla DME będzie wiązała się z uzyskaniem oszczędności dla płatnika publicznego.

Wnioski końcowe

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Beovu® oceniano w dwóch randomizowanych, wieloośrodkowych badaniach III fazy z podwójnym maskowaniem i grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną porównawczą (badania KESTREL i KITE) z udziałem pacjentów z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem płamki. Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności w tych badaniach była zmiana BCVA od wartości wyjściowej do tygodnia 52., na podstawie wyniku liter na tablicy ETDRS, a głównym celem było wykazanie nie mniejszej skuteczności produktu Beovu® w porównaniu z afliberceptem podawanym w dawce 2 mg. W obu badaniach produkt Beovu® (podawany w schemacie co 12 tygodni lub co 8 tygodni) wykazał nie mniejszą skuteczność niż aflibercept w dawce 2 mg (podawany co 8 tygodni). Należy również podkreślić, że zastosowanie leczenia brolicizumabem związane było z niższą względem pacjentów leczonych afliberceptem średnią liczbą iniekcji doszkliskowych podczas wszystkich analizowanych okresów leczenia, tj. 52 tyg., 56-96 tyg. oraz 96 tyg. Obliczone dla każdego okresu obserwacji różnice średnich zmian w liczbie stosowanych iniekcji leków są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych brolicizumabem. [10, 14]

Wprowadzenie refundacji produktu Beovu®, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml, 1 amp.-strzyk. 0,165 ml) w ramach proponowanego programu lekowego przyczyni się w sposób zdecydowany do poprawy dostępności dla pacjentów. Równocześnie z uwagi na proponowany instrument dzielenia ryzyka wydatki płatnika publicznego na lek w ramach rozpatrywanego programu lekowego w sposób zauważalny zostaną ograniczone, co umożliwi optymalną alokację środków przez płatnika publicznego.

1. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

1.1. Cel analizy

Analizę wpływu na budżet płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych przeprowadzono w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku wprowadzenia finansowania 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)”.

Obecnie terapia brolicizumabem (Beovu®, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml) jest finansowana przez płatnika publicznego w populacji osób powyżej 45 roku życia w ramach programu lekowego B.70 „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia płamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10: H35.3)” [29].

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

1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Beovu®

W poniższej tabeli przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Beovu®. Prognozowany termin wprowadzenia refundacji ww. produktu w analizowanej populacji to styczeń 2023 roku.

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	Brolicizumab
Postać i dawka produktu leczniczego ¹	▪ roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml
Zawartość opakowania jednostkowego ¹	▪ 1 amp.-strzyk. 0,165 ml
Wnioskowane wskazanie	Leczenie chorych na cukrzycowy obrzęk płamki (DME), spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego
Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego „Leczenie brolicizumabem chorych na cukrzycowy obrzęk płamki (DME) (ICD-10 H36.0)”
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy ¹	Bezpłatnie ²
Grupa limitowa	1235.0 Brolicizumab

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 [40] lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikowany jest do odpłatności bezpłatnie

1.3. Grupa limitowa dla produktu leczniczego Beovu®

Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy refundacyjnej [40] do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania przy zastosowaniu następujących kryteriów:

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

Aktualnie terapia brolicizumabem (produkt leczniczy Beovu®, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml, 1 amp.-strzyk. 0,165 ml) jest finansowana przez płatnika publicznego w populacji osób powyżej 45 roku życia w ramach programu lekowego (PL) B.70 „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10: H35.3)” – grupa limitowa 1235.0, Brolicizumab. Zgodnie z proponowanym wskazaniem refundacyjnym produkt Beovu®, będzie stosowany w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki (rozszerzenie wskazań refundacyjnych brolicizumabu).

Zgodnie z dotychczasowym schematem konstrukcji grup limitowych dla leków stosowanych w programach lekowych (zachowanie jednorodności w odniesieniu do poszczególnych substancji czynnych) preparat Beovu® (opakowania zawierające roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml, 1 amp.-strzyk. 0,165 ml) w przypadku rozszerzenia refundacji zostanie zakwalifikowany do istniejącej grupy limitowej 1235.0 Brolicizumab.

1.4. Metodyka i założenia

Analizę przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie wymagań minimalnych, 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 [34] (zwanym dalej *Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych*) oraz zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT [5] (zwanymi dalej *Wytycznymi AOTMiT*).

W analizie dla każdego z poszczególnych lat horyzontu czasowego oszacowano wpływ na roczne wydatki płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) wprowadzenia refundacji brolicizumabu w analizowanej populacji (dorośli z DME). Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy skrajnych. Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu *Microsoft® Office Excel*, dołączonym do niniejszego dokumentu.

1.4.1. Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z rozlanym, klinicznie znamienym obrzękiem plamki (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 plamki (DME) (ICD-10 H36.0)” [30].

Tabela 2. Projekt programu lekowego dla brolicizumabu – główne kryteria kwalifikacji

Nazwa programu	Główne kryteria kwalifikacji do programu lekowego
Leczenie brolicizumabem chorych na cukrzycowy	1) Obecność rozlanego, klinicznie znamienego obrzęku plamki (DME) z zajęciem dołka w przebiegu cukrzycy (DRT – postać gąbczasta (rozłana), CME - postać torbielowata lub SRD – (postać surowicza);

Nazwa programu	Główne kryteria kwalifikacji do programu lekowego
obrzęk płamki (DME) (ICD-10 H36.0)	2) Wiek powyżej 18 roku życia; 3) Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) w leczonym oku 0,2-0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS); 4) Zgoda pacjenta na wykonanie iniekcji doszkliskowych; 5) Stężenie HbA1c ≤ 9%.

Szczegółowy opis ww. programu lekowego znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [37].

Szczegółowy opis oszacowania populacji docelowej zamieszczono w rozdziale 1.5.2.

1.4.2. Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Substancje lecznicze stosowane w ramach programów lekowych wydawane są świadczeniobiorcy bezpłatnie. 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.

Przyjęta perspektywa jest zgodna z *Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych* [34].

1.4.3. Horyzont czasowy

W analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w okresie kilku lat następujących po wprowadzeniu nowej lub zaprzestaniu finansowania dotychczas refundowanej technologii. Zaleca się stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [5].

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia refundacji produktu Beovu® w analizowanej populacji docelowej przeprowadzono dla dwuletniego horyzontu czasowego (lata 2023-2024). Przyjęcie powyższego horyzontu czasowego związane jest z proponowanym terminem rozpoczęcia refundacji produktu leczniczego Beovu® oraz jest zgodne z art. 11 ust. 3 pkt. 3 ustawy refundacyjnej (dotyczący wydania pierwszej decyzji administracyjnej o objęciu refundacją na okres 2 lat). Przedział czasowy proponowany w analizie jest wystarczający do przedstawienia wydatków płatnika publicznego związanych z poszerzoną refundacją brolicizumabu w ramach programu lekowego.

1.4.4. Źródła danych

W analizie wykorzystano:

- źródła danych populacyjnych: dane epidemiologiczne dotyczące chorobowości i zapadalności na cukrzycowy obrzęk płamki; dane Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące liczby pacjentów objętych programem lekowym; opinia eksperta klinicznego (liczba pacjentów kwalifikująca się do proponowanego PL, udziały w rynku leków stosowanych w ramach programu);
- źródła danych kosztowych: dane Wnioskodawcy (cena z proponowanym RSS dla produktu leczniczego zawierającego brolicizumab), obwieszczenie Ministra Zdrowia, taryfikatory NFZ, dane NFZ dotyczące kwoty refundacji oraz rozliczonych jednostek wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych (dotyczy kosztu afliberceptu, ranibizumabu uwzględniającego RSS).

1.4.5. Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusza „istniejącego”, zakładającego brak refundacji brolicizumabu (Beovu®, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml, 1 amp.-strzyk. 0,165 ml) u chorych z cukrzycowym obrzękiem płamki w ramach grupy limitowej 1235.0 Brolicizumab.
 - Obecnie pacjenci mają dostęp do leczenia cukrzycowego obrzęku płamki afliberceptem, bewacyzumabem, deksametazonem w postaci implantu oraz ranibizumabem w ramach programu lekowego B.120 „Leczenie chorych na cukrzycowy obrzęk płamki (DME) (ICD-10 H 36.0)”. U pacjenta z DME zaczyna się leczenie od podania pięciu iniekcji dogąłkowych bewacyzumabem. Jeśli leczenie jest skuteczne, to terapia jest kontynuowana. Jeśli nie, to lekarz prowadzący zgłasza pacjenta do zespołu koordynacyjnego, który decyduje czy jest zasadna zmiana leku na terapię drugiej linii, w której stosuje się leki oryginalne (aflibercept, ranibizumab). Około 5-10% pacjentów z różnych powodów nie może otrzymać w drugiej linii leku anty-VEGF, w takim przypadku w drugiej linii leczenia można zastosować steroid (deksametazon) w implanicie, podawany w postaci iniekcji do gałki ocznej. Jeśli leczenie anty-VEGF w drugiej linii jest nieskuteczne, to w trzeciej stosuje się deksametazon w implanicie [29, 2].
- scenariusza „nowego”, w którym od stycznia 2023 roku brolicizumab (Beovu®, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml, 1 amp.-strzyk. 0,165 ml) uzyskuje refundację w leczeniu cukrzycowego obrzęku płamki, u osób spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego „Leczenie brolicizumabem chorych na cukrzycowy obrzęk płamki (DME) (ICD-10 H36.0)” w ramach grupy limitowej 1235.0 Brolicizumab:
 - Brolicizumab podobnie jak leki oryginalne dostępne aktualnie w programie lekowym B.120 (aflibercept, ranibizumab) będzie dostępny dla pacjentów jako terapia drugiej linii.

1.4.6. Forma przedstawienia wyników

Dla każdego z poszczególnych lat horyzontu czasowego przedstawiono najbardziej prawdopodobną różnicę pomiędzy kosztem scenariusza „nowego” i kosztem scenariusza „istniejącego”, tj. koszt inkrementalny (IC, ang. *incremental cost*). W kosztach scenariuszy oraz w koszcie inkrementalnym wyszczególniono składową wydatków stanowiących refundację ceny wnioskowanej technologii. Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia).

Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy wrażliwości, w tym scenariuszy minimalnego i maksymalnego (przyjęte założenia zaprezentowano w rozdziale 1.8.3).

1.4.7. Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie, wobec czego dyskontowanie nie jest wymagane [5].

1.4.8. Współczynnik *compliance*

W analizie przyjęto współczynnik *compliance* na poziomie 100%, co oznacza pełne stosowanie się pacjentów do wskazań terapii, biorąc pod uwagę schemat dawkowania brolicizumabu (co 6 tygodni w przypadku pierwszych 5 dawek, następnie 1 wstrzyknięcie co 12 tygodni (3 miesiące) lub zgodnie z zaleceniami lekarza) oraz fakt, że lek Beovu® musi zostać podany przez wykwalifikowanego okulistę, doświadczonego w wykonywaniu wstrzykiwań do ciała szklistego.

1.4.9. Kalkulator

Dokument elektroniczny *BIA_Beovu_DME.xlsm* umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania w niniejszej analizie, zwany kalkulatorem, został wykonany w arkuszu kalkulacyjnym Excel należącym do pakietu *Microsoft® Office*.

W kalkulatorze nie zastosowano zaokrągleń, natomiast w dokumencie Word przedstawiono wartości zaokrąglone (z zaokrągleniami do wyświetlanej dokładności).

1.5. Oszacowanie populacji

Dane epidemiologiczne

Cukrzycowy obrzęk plamki jest chorobą, która zagraża widzeniu i może powodować trwałą utratę wzroku. Do rozwoju DME może dojść w każdej postaci retinopatii cukrzycowej. Częstość występowania DME zależy od stopnia zaawansowania retinopatii, czasu trwania oraz typu cukrzycy. Pierwszymi objawami cukrzycowego obrzęku plamki jest pogorszenie ostrości wzroku, falowanie, łamanie się linii prostych oraz widzenie plamy przed okiem. W następstwie procesów chorobowych dochodzi do zamykania światła drobnych naczyń krwionośnych siatkówki, a także nieszczelności naczyń i powstania śródsiatkówkowych płynowych przestrzeni torbielowatych. U chorych z DME obserwuje się w ciele szklistym zwiększoną koncentrację VEGF. [32]

Cukrzycowy obrzęk plamki należy do najczęstszych powodów pogorszenia widzenia centralnego i stanowi drugą pod względem częstości (po AMD) przyczynę trwałego upośledzenia wzroku. DME bardzo często dotyczy jednak młodych pacjentów: 40% nie ma skończonych 40 lat życia. [32, 33] Szacuje się, że po 25 latach występowania cukrzycy typu 1 cukrzycowy obrzęk plamki rozwija się u ok. 29% chorych, a w cukrzycy typu 2 po 30 latach choroby rozwija się u ok. 28% pacjentów leczonych insuliną i u 14% leczonych doustnymi lekami hipoglikemizującymi. [32]

W zidentyfikowanym przeglądzie systematycznym i analizie zbiorczej autorstwa *Li et al. 2019* [21] oszacowano, że w samej Europie było blisko 923 000 przypadków klinicznie istotnego DME, co odpowiada około 3,7% Europejczyków z cukrzycą, z roczną zapadalnością na poziomie 0,5%.

Badania kohortowe prowadzone na świecie dostarczają informacji na temat częstości występowania cukrzycowego obrzęku plamki i wskazują na różne ich wartości. W Wielkiej Brytanii częstość występowania DME u chorych na cukrzycę typu 1 w 2012 r. wyniosła 4,4%, a w Hiszpanii w 2011 r. odpowiednio 11,07% (Tabela 3). [32]

Tabela 3. Częstość występowania DME u chorych na cukrzycę [32]

Typ cukrzycy	Autor (rok)	Kraj	Czas obserwacji [lata]	Skumulowana częstość % (95% CI)
Cukrzyca typu 1	Younis (2003)	Wielka Brytania	6	3,2 (0,8–5,7)
	Martin-Merino (2012)	Wielka Brytania	9	4,4
	Romero-Aroca (2011)	Hiszpania	10	11,07
Cukrzyca typu 2	Younis (2003)	Wielka Brytania	6	6,1 (4,4–7,8)
	Jones (2012)	Wielka Brytania	10	1,5
	Martin-Merino (2012)	Wielka Brytania	9	3,6
	Thomas (2012)	Wielka Brytania	4	1,4
	Salinero-Fort (2013)	Hiszpania	4	0,01
Nieokreślona	Perol (2012)	Francja	3	0

Powyższe zestawienie pochodzi z Raportu Instytutu Ochrony Zdrowia WUM, pt „Choroby oczu – problem zdrowotny, społeczny oraz wyzwanie cywilizacyjne w obliczu starzenia się populacji” [32]. Częstość występowania DME waha się w zakresie od 1,4% do 11,07% populacji chorych z cukrzycą.

W raporcie cytowanym powyżej nie uwzględniono badania *Romero-Aroca 2016*, które wg opinii Płk. prof. dr hab. n. med. Marka Rękasa, Konsultanta Krajowego w dziedzinie okulistyki, od strony metodologicznej jest najlepszym badaniem, a które określa częstość występowania DME w cukrzycy na poziomie **2,5%**. [2]

W zidentyfikowanych badaniach klinicznie znamienne obrzęk plamki (ang. *clinically significant macular edema*, CSME) występuje od 26 do 75% przypadków z DME (Tabela 4), przy czym najwyższe wartości uzyskano w badaniu przeprowadzonym na 4 pacjentach z DME. Biorąc pod uwagę powyższe, wartość ta wydaje się mało wiarygodna.

Za najbardziej wiarygodne dane uznano wartości przedstawione w publikacji *Minassian 2012* [23], w której przedstawiono wyniki na populacji 166 325 pacjentów z DME, gdzie odsetek pacjentów z CSME wśród pacjentów z DME wynosi **38,91%**. Wg opinii Płk. prof. dr hab. n. med. Marka Rękasa, Konsultanta Krajowego w dziedzinie okulistyki publikacja *Minassian 2012* [23] jest najlepszym badaniem określającym klinicznie znamienne cukrzycowy obrzęk plamki.

Tabela 4. Odsetek pacjentów z CSME wśród pacjentów z DME – charakterystyka zidentyfikowanych publikacji

Autor i rok	Państwo	Rok badania	Liczba pacjentów z DME	Liczba pacjentów z CSME	Odsetek pacjentów z CSME
<i>Minassian 2012</i> [23]	Anglia	2001	166 325	64 725	38,91%
<i>Wong 2006</i> [41]	USA	2002-2004	4	3	75%
<i>Lopez 2002</i> [22]	Hiszpania	1993-1997	202	52	25,74%
<i>Broadbent 1999</i> [7]	UK	1992-1994	29	21	72,41%
<i>Klein 1989</i> [18]	USA	1980-1982, 1984-1986	84	45	53,57%

CSDME wymaga leczenia, ale może jeszcze nie wpływać na ostrość wzroku, dlatego istotne jest by wyróżnić kategorię zajęcia dołka przez DME, czyli ciDME (ang. *center involving DME*). Badania prezentujące zajęcie dołka przez DME są niewiarygodne, przeprowadzane na małej liczbie pacjentów i określają odsetek na około 68% [2, 15]. Konsultant Krajowy (płk. prof. dr hab. n. med. Marek Rękas) w raporcie AOTMiT dla bewacyzumabu wskazuje, że należy przyjąć, że tego typu przypadków może być około **50%**. Są to pacjenci z ostrością wzroku od 0,05 do 0,8 według Snellena. [2]

Nie zidentyfikowano badań określających odsetek bądź liczbę pacjentów z ostrością wzroku od 0,2 do 0,8 według Snellena jaka jest uwzględniona w proponowanym programie lekowym. We wspomnianym powyżej raporcie AOTMiT [2] Konsultant Krajowy podaje, że pacjenci stanowiący grupę chorych z DME z ostrością wzroku od 0,3 do 0,8 stanowią 60-70% populacji.

Tabela 5. Zidentyfikowane wskaźniki epidemiologiczne dla DME

Wskaźnik	Wartość	Źródła danych
Chorobowość na DME w cukrzycy	2,5%	[2], opinia Krajowego Konsultanta w dziedzinie okulistyki
Klinicznie znamienne obrzęk plamki (CSDME)	38,91%	
Zajęcia dołka przez DME (ciDME)	50%	
Ostrość wzroku 0,3 do 0,8 wg Snellena	60-70%	

Dane Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ)

Zarówno w polskiej jak i międzynarodowej klasyfikacji ICD-10 brak jest rozpoznania specyficznego dla obrzęku plamki, w tym cukrzycowego obrzęku plamki. W ramach katalogu wskazanego w tytule proponowanego programu lekowego – H36.0 – obie w/w klasyfikacje podają rozpoznanie ogólne: retinopatia cukrzycowa, do której mogą być kwalifikowani pacjenci z populacji docelowej [ICD-10 WHO, ICD-10 Pol]. Pacjenci ci mogą jednak być przypisani również do kodu H35.8: Inne określone zaburzenia siatkówki, na co wskazuje analiza weryfikacyjna OT.4351.23.2016. Jeszcze inny możliwy kod to H35.0: Retinopatia nieproliferacyjna i zmiany naczyniowe siatkówki. [3, 4] Biorąc pod uwagę powyższe, na podstawie danych NFZ dotyczących kodów wg klasyfikacji ICD-10 nie da się ocenić liczby osób z populacji docelowej (spełniającej kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego) lub nawet szerszej (pacjenci z DME ogólnie).

Program leczenia DME wprowadzono w Polsce od lipca 2021 roku [29]. W ramach programu lekowego B.120 „Leczenie chorych na cukrzycowy obrzęk plamki (DME) (ICD-10 H36.0)” w 2021 roku leczonych było **481** pacjentów z DME [26]. Wg informacji uzyskanych od Wnioskodawcy aktualnie (maj 2022 roku) w programie lekowym B.120 leczonych jest **2 532** osoby.

1.5.1. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego Beovu® (ChPL) jest on wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu [10]:

- neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (ang. *age related macular degeneration*, AMD),
- zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (ang. *diabetic macular edema*, DME).

W celu oszacowania liczby pacjentów, u których brolicizumab może być stosowany, dokonano niesystematycznego przeszukania sieci Internet.

Wg zidentyfikowanych danych w Polsce liczbę chorych ze zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem szacuje się na około 1,2-1,5 mln osób, z czego u 10-15% występuje bardziej destrukcyjna postać wysiękowa [38]. Natomiast pogorszenie widzenia w przebiegu DME dotyka niewielkiego odsetka (1–3%) populacji pacjentów z cukrzycą. Wg danych przedstawionych na stronie MZ w Polsce już co najmniej 3 mln Polaków choruje na cukrzycę [25]. Nowsze dane wskazują, że w Polsce z cukrzycą zmagają się blisko 3,5 mln osób [16]. Przyjmując konserwatywnie, że na cukrzycę cierpi 3,5 mln osób średnio 70 000 chorych ma zaburzenia widzenia spowodowane DME.

W poniższej tabeli (Tabela 6) przedstawiono kalkulację liczby chorych dla wskazań wymienionych w ChPL dla leku Beovu®.

Tabela 6. Liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Wskazanie	Liczba chorych			Źródła danych
	Średnia	Minimalna	Maksymalna	
Neowaskularna postać AMD	168 750	120 000	225 000	Stankiewicz 2010 [38]
Zaburzenia widzenia spowodowane DME	70 000	35 000	105 000	MZ 2021 [24]
Łącznie	238 750	155 000	330 000	kalkulacja

Szacowana liczebność populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi średnio **238 750** osób (zakres 155 000-330 000).

1.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku o refundację

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym dla brolicizumabu 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 $\leq 9\%$ 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 cukrzycowego obrzęku plamki (DME) (ICD-10 H36.0)”.

Populacja docelowa, wskazana we wniosku jest zatem zawężona w stosunku do populacji wyznaczonej w poprzednim rozdziale zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego Beovu® [10].

➤ Populacja docelowa na podstawie danych epidemiologicznych

Wielkość populacji docelowej wyznaczono na podstawie odnalezionych danych epidemiologicznych oraz opinii ekspertów w dziedzinie okulistyki w kilku krokach uwzględniając kolejne kryteria, jakie pacjenci muszą spełnić, aby zakwalifikować się do proponowanego programu lekowego dla brolicizumabu.

Na diagramie poniżej przedstawiono sposób oszacowania liczebności populacji docelowej.

Rysunek 1 Sposób oszacowania populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych i opinii ekspertów



Punktem wyjściowym do wyznaczenia liczebności populacji docelowej jest wielkość populacji pacjentów z cukrzycą w Polsce. W latach 2013–2018 zachorowalność na cukrzycę (obliczona na podstawie danych o zrealizowanych świadczeniach) wzrosła wśród osób dorosłych o 13,7%. Tempo wzrostu wskazuje na to, że tylko w połowie był to efekt zmian demograficznych. Jak wynika z danych przedstawionych na pacjent.gov.pl w 2018 roku w Polsce było 2,9 mln dorosłych (1,3 mln mężczyzn oraz 1,6 mln kobiet) chorych zdiagnozowanych na cukrzycę [35]. Wg informacji podawanych przez Ministerstwo Zdrowia w 2021 roku w Polsce już co najmniej 3 mln Polaków choruje na cukrzycę, a ilość chorych dotkniętych cukrzycą powiększa się każdego roku średnio o 2,5% [25, 16]. Aktualne źródła podają, że w Polsce z cukrzycą zmagają się blisko 3,5 mln osób [16]. Biorąc pod uwagę powyższe jako wyjściową liczbę pacjentów chorych na cukrzycę przyjęto konserwatywnie wielkość 3,5 mln osób.

W celu wyznaczenia parametrów populacyjnych (tj. poziom HbA1c, DME, CSME, ciDME, BCVA 0,2-0,8) określających populację docelową zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie baz informacji medycznych oraz sieci Internet. Szczegółowy opis wyników przeprowadzonego wyszukiwania zamieszczono w załączniku 2.1.

W pierwszym kroku określono odsetek pacjentów, u których uzyskuje się stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA1c) $\leq 9\%$. Odnaleziono trzy polskie publikacje, na podstawie których oszacowano, że średni ważony odsetek pacjentów z HbA1c $\leq 9\%$ wynosi 81,9% [6, 19, 36].

Częstość występowania DME waha się w zakresie od 1,5% do 11,07% populacji chorych z cukrzycą (Tabela 45). Wg opinii Konsultanta Krajowego (KK) w dziedzinie okulistyki (Plk. prof. dr hab. n. med. Marek Rękas) częstość występowania DME w cukrzycy określa się na poziomie **2,5%** [2]. Przyjmując, że w Polsce jest około **3,5 mln** chorych na cukrzycę to liczba przypadków DME będzie wynosiła 87,5 tys. osób, z czego około 71,7 tys. pacjentów ma HbA1c $\leq 9\%$.

Klinicznie znamienne obrzęki plamki (CSDME) występuje od 26 do 75% przypadków z DME (Tabela 46). Za najbardziej wiarygodne dane uznano wartości przedstawione w publikacji *Minassian 2012* [23], w której przedstawiono wyniki na populacji 166 325 pacjentów z DME. Odsetek pacjentów z CSME wśród pacjentów z DME wynosi **38,91%**.

Badania prezentujące zajęcie dołka przez DME są niewiarygodne, przeprowadzane na małej liczbie pacjentów i określają odsetek na około 68% [2, 15]. Konsultant Krajowy (plk. prof. dr hab. n. med. Marek Rękas) w raporcie AOTMiT wskazuje, że należy przyjąć, że tego typu przypadków może być około **50%**. Są to pacjenci z ostrością wzroku od 0,05 do 0,8 według Snellena. [2]

Nie zidentyfikowano badań określających odsetek bądź liczbę pacjentów z ostrością wzroku od 0,2 do 0,8 według Snellena jaka jest uwzględniona w proponowanym programie lekowym. We wspomnianym powyżej raporcie AOTMiT [2] Konsultant Krajowy podaje, że pacjenci stanowiący grupę chorych z DME z ostrością wzroku od 0,3 do 0,8 stanowią 60-70% populacji. Biorąc pod uwagę powyższe, w analizie uwzględniono, że odsetek chorych z ostrością wzroku od 0,2 do 0,8 będzie zbliżony do maksymalnej wartości podawanej przez eksperta tj. na poziomie **70%**. Przyjmując powyższe założenia wielkość populacji docelowej będzie wynosiła średnio **9 764 chorych** (zakres: 8 369-13 279 osób).

Biorąc pod uwagę obuoczność DME (wg opinii ankietowanego eksperta klinicznego około 50% chorych ma postać obuoczną [17]) należy przypuszczać, że liczba pacjento-terapii (docelowa wielkość w PL) może wynosić średnio **14 646** (zakres: 12 554-22 575). Ekspert wskazuje, że nie zawsze oko towarzyszące wymaga leczenia – ze względu na zbyt zaawansowany lub zbyt początkowy stan choroby. Osoby nie reagujące na leczenie zwykle cechują się bardziej zaawansowanym stanem choroby i tym samym można oczekiwać większego odsetka wymagających leczenia obuocznego. Wśród nich znajdują się osoby z trwale uszkodzoną plamką.

W tabeli poniżej zestawiono wartości parametrów uwzględnionych w analizie wraz z liczebnością populacji w kolejnych krokach przeprowadzonych oszacowań. Szczegóły kalkulacji przedstawiono w kalkulatorze dołączonym do analizy (arkusz „Epidemiologia”).

Tabela 7. Kalkulacja populacji docelowej wskazanej we wniosku

Odsetek (min-max)	Liczba pacjentów			Komentarz
	podstawowa	min	max	
Liczba chorych na cukrzycę z poziomem HbA1c w surowicy $\leq 9\%$				
81,9% (81,5%-88,0%)	2 867 948	2 852 500	3 080 000	Przy założeniu, że liczba osób z cukrzycą w Polsce wynosi 3,5 mln chorych [16], średni odsetek obliczono na podstawie [6, 19, 36]
Liczba chorych z DME z poziomem HbA1c w surowicy $\leq 9\%$				
2,5% (1,5%-11,07%)	71 699	42 788	340 956	Opinia KK w dziedzinie okulistyki [2]
Liczba chorych z klinicznie znamionym DME (CSDME) z poziomem HbA1c w surowicy $\leq 9\%$				

Odsetek (min-max)	Liczba pacjentów			Komentarz
	podstawowa	min	max	
38,91% (26,0%-75,00%)	27 898	18 642	53 774	Minassian 2012 [23] oraz opinia KK w dziedzinie okulistyki [2]
Liczba pacjentów z CSDME z zajęciem dołka przez DME (ciDME) z poziomem HbA1c w surowicy ≤9%				
50,0% (50,0%-68,00%)	13 949	9 321	18 971	Opinia KK w dziedzinie okulistyki [2]
Liczba chorych z CSDME z zajęciem dołka z ostrością wzroku od 0,2 do 0,8 wg Snellena z poziomem HbA1c w surowicy ≤9%				
70,0% (60,0%-70,00%)	9 764	8 369	13 279	Opinia KK w dziedzinie okulistyki [2]
Liczba pacjento-terapii u chorych z CSDME z zajęciem dołka z ostrością wzroku od 0,2 do 0,8 wg Snellena z poziomem HbA1c w surowicy ≤9%				
50,0% (50,0%-70,00%)	14 646	12 554	22 575	Opinia ankietowanego eksperta [17], opinia KK w dziedzinie okulistyki [2]

Powyższe wartości zostały również zweryfikowane przez ankietowanego eksperta klinicznego, który potwierdził poprawność wykorzystanych odsetków zawartych w tabeli powyżej [17].

➤ Populacja docelowa na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia

Program leczenia DME wprowadzono w Polsce od lipca 2021 roku. Zgodnie z danymi NFZ w ramach programu lekowego B.120 „Leczenie chorych na cukrzycowy obrzęk płamki (DME) (ICD-10 H 36.0)” w 2021 roku leczonych było łącznie 481 pacjentów z DME. Wg informacji uzyskanych od Wnioskodawcy aktualnie (maj 2022 r.) w programie lekowym B.120 leczonych jest 2 532 osoby. Na podstawie powyższych wielkości przeprowadzono prognozę liczby pacjentów, która mogłaby zostać objęta leczeniem cukrzycowego obrzęku płamki w programie lekowym w kolejnych dwóch latach (lata 2023-2024). W tym celu wykorzystano różne krzywe prognostyczne (logarytmiczna, liniowa, potęgowa, wykładnicza). Szczegóły kalkulacji zamieszczono w kalkulatorze dołączonym do analizy (arkusz „Populacja”). W tabeli poniżej przedstawiono otrzymane wyniki.

Tabela 8. Prognoza liczby pacjentów, która mogłaby zostać objęta leczeniem DME w programie lekowym

Linia trendu	Aktualna liczba pacjentów w programie lekowym B.120		Prognoza liczby pacjentów w programie lekowym B.120	
	2021	2022	2023	2024
logarytmiczna			3 732	4 583
liniowa	481	2 532	4 583	6 634
potęgowa			6 718	13 400
wykładnicza			13 292	69 907

W zależności od wyboru krzywej prognostycznej otrzymujemy różne wielkości prognozowanej populacji docelowej w kolejnych latach. Wyznaczenie wstępnej linii trendu wzrostowego następuje poprzez połączenie dwóch kolejno następujących po sobie punktów. Na tej podstawie możemy dokonać przedłużenia linii, aby zobaczyć przypuszczalny przebieg trendu. Dla pełnego potwierdzenia niezbędny jest jednak trzeci punkt. Dopiero w tym przypadku możemy mówić o ważnej linii trendu. Pomimo tego każda linia będzie mniej lub bardziej istotna od drugiej. Wpływ na to mają przede wszystkim: długość czasu jaki linia obejmuje oraz ilość odbić od linii trendu – im więcej tym linia jest ważniejsza. Biorąc pod uwagę powyższe prognoza przeprowadzona na podstawie dwóch punktów czasowych jest mało wiarygodna.

Lek Beovu® jest obecnie finansowany w ramach programu lekowego „Leczenie neowaskularnej (wysiekowej) postaci zwyrodnienia płamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3). Wprawdzie wysiękowa postać AMD (wAMD) i DME to dwie różne choroby, jednak cel terapeutyczny związany ze stosowanym leczeniem jest taki sam i dotyczy uniknięcia ślepoty. Ponadto, w przypadku obydwu chorób stosowane są te same leki: anty-VEGF. W związku z powyższym w celu oszacowania prognozowanej wielkości populacji docelowej w DME, która mogłaby zostać objęta leczeniem w ramach programu lekowego w kolejnych latach odniesiono się do sytuacji z początku finansowania leków anty-VEGF w wAMD w ramach programu lekowego B.70, tj. lat 2015–2021.

Założono, że tak oszacowane tempo wzrostu populacji objętej programem może odpowiadać początkom refundacji w programie lekowym dla DME w kolejnych latach. W tym celu wykorzystano dane NFZ dotyczące łącznej liczby pacjentów objętych programem B.70 w latach 2015-2021. Program lekowy B.70 został wprowadzony do refundacji od 1 maja 2015 r.

Dane NFZ zaczerpnięto ze statystyk Narodowego Funduszu Zdrowia w programach lekowych [27] (aktualnie dostępne są dane dla lat 2017-2019) oraz Uchwał Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia w latach 2015-2016 oraz 2021 [26].

Tabela 9. Liczba pacjentów objętych programem lekowym B.70 w latach 2015-2021

Substancja czynna w programie	Liczba pacjentów w programie B.70						
	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
AFLIBERCEPT	brak podziału na substancje	10 440	13 261	15 946	18 929	21 760	24 030
RANIBIZUMAB		1 545	4 026	5 823	7 560	7 943	7 726
BROLUCIZUMAB		0	0	0	0	0	295
ŁĄCZNIE	2 262	11 985	17 287	21 769	26 489	29 703	32 051
	roczne tempo wzrostu	430%	44%	26%	22%	12%	8%
	średnie tempo wzrostu	90%					

Na podstawie powyższych danych można zaobserwować tendencję wzrostową liczby osób objętych leczeniem w ramach programu lekowego B.70 szczególnie w pierwszych latach istnienia programu (tempo wzrostu w stosunku do pierwszego roku – 430%, następnie – 44%). Podobna sytuacja może mieć miejsce również w programie lekowym dla DME z uwagi na jednakowy cel leczenia pacjentów z DME i wAMD.

Przyjmując tempo wzrostu na poziomie 430% otrzymujemy liczebność populacji wynoszącą 2 549 chorych, co jest zbliżone z danymi otrzymanymi od Wnioskodawcy o aktualnej liczbie leczonych pacjentów w programie B.120 wynoszącej 2 532 osób.

W tabeli poniżej przedstawiono warianty prognozowanej wielkości populacji chorych z DME, która może zostać objęta leczeniem w ramach programu B.120 w kolejnych latach (2023-2024), które zostały skalkulowane na podstawie tempa wzrostu liczby pacjentów objętych leczeniem w ramach programu lekowego B.70 (tj. neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD)).

- Wariant I uwzględnia prognozę liczebności populacji skalkulowaną na podstawie rocznego tempa wzrostu dla drugiego i trzeciego roku w programie B.70 na poziomie odpowiednio 44% i 26%.
- Wariant II uwzględnia prognozę liczebności populacji skalkulowaną na podstawie średniego tempa wzrostu liczby pacjentów z AMD w latach 2016-2021 w programie B.70 na poziomie 90%.

Szczegóły kalkulacji zamieszczono w kalkulatorze dołączonym do analizy (arkusz „Populacja”).

Tabela 10. Prognozowana wielkość populacji chorych z DME, która może zostać objęta leczeniem

Warianty	Aktualna liczba chorych leczonych w ramach programu B.120 wg danych NFZ (2021 r.)	Prognozowana liczba chorych z DME objętych leczeniem w ramach programu B.120		
		2022 rok	2023 rok	2024 rok
Wariant I	481 osób	2 549	3 676	4 629
Wariant II			4 850	9 228

Przyjmując założenia opisane powyżej w latach 2023-2024 dla wariantu I otrzymujemy wielkość prognozowanej liczebności populacji na poziomie 3 676 oraz 4 629, natomiast dla wariantu II – 4 850 oraz 9 228 pacjentów.

➤ Populacja docelowa na podstawie opinii ekspertów klinicznych

W tabeli poniżej przedstawiono wielkość populacji docelowej, która może zostać objęta leczeniem w programie lekowym B.120 w 2022 roku i w kolejnych dwóch latach (2023-2024) na podstawie opinii eksperta klinicznego udzielonej w ramach konsultacji przeprowadzonych na potrzeby niniejszej analizy.

Tabela 11. Prognozowana wielkość populacji chorych z DME, która może zostać objęta leczeniem na podstawie opinii eksperta klinicznego

Prognozowana liczba chorych z DME objętych leczeniem w ramach programu B.120		
2022 rok	2023 rok	2024 rok
4 500	7 500	12 000

Wg ankiowanego eksperta klinicznego liczba pacjentów objętych programem lekowym B.120 wzrosnie w 2022 roku do około 4 500 osób. W kolejnym roku programem lekowym będzie objętych już 7 500, a w następnym około 12 000 chorych. Ekspert kliniczny wskazuje, że bazując na doświadczeniu z programem lekowym dla AMD okuliści będą włączali pacjentów do programu dla DME bardziej efektywnie. Ekspert w domyśle wskazywał liczbę leczonych oczu (uwzględnienie obuoczności). Z tego względu podaną wielkość należy interpretować jako liczbę pacjento-terapii.

Powyższe wielkości odniesiono do liczebności populacji wskazywanej przez polskich ekspertów w zidentyfikowanych analizach weryfikacyjnych AOTMiT dla rozważanego problemu zdrowotnego. Wg opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie okulistyki - Płk. prof. dr hab. n. med. Marka Rękaśa przedstawionej w dokumentach nr: OT.4221.41.2021 [2], OT.4351.41.2016 [3] wielkość populacji pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki (DME), spełniających kryteria włączenia do programu lekowego wynosi 12,0-15,0 tys. chorych. Konsultant Krajowy wskazuje, że w przypadku opcji dynamicznej do programu w pierwszym roku może zostać włączonych 12 tys. pacjentów, ale można to rozłożyć w czasie. Drugi z ankiowanych przez AOTMiT (dokument nr OT.4351.41.2016 [3]) ekspertów wskazuje na liczebność populacji docelowej na poziomie około 10 tys. chorych.

Biorąc pod uwagę powyższe w pierwszych latach istnienia programu lekowego dla DME leczeniem może zostać objętych 10-15 tys. chorych.

➤ Populacja docelowa – podsumowanie wraz z uzasadnieniem wyboru populacji docelowej

Przedstawione w powyższych wariantach dane zostały ocenione oraz dokonano wyboru populacji docelowej wykorzystanej w analizie podstawowej na podstawie następujących kryteriów:

- aktualność,
- spójność (porównano poszczególne źródła między sobą),
- wiarygodność zewnętrzna.

W celu określenia wielkości populacji docelowej, która może zostać objęta refundacją w leczeniu DME przeprowadzono szereg kalkulacji. W pierwszej kolejności dokonano kalkulacji na podstawie zidentyfikowanych danych epidemiologicznych z uwzględnieniem kryteriów kwalifikacji do proponowanego programu lekowego. Bazując na odsetkach epidemiologicznych oraz opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie okulistyki liczba chorych z CSDME z zajęciem dołka z ostrością wzroku od 0,2 do 0,8 wg Snellena z poziomem HbA1c w surowicy ≤9% może wynosić około **9 764 chorych** (zakres: 8 369-13 279 osób).

Biorąc pod uwagę obuoczność DME należy przypuszczać, że liczba pacjento-terapii może wynosić średnio 14 646 (zakres: 12 554-22 575). Należy mieć jednak na uwadze, że nie wszyscy pacjenci z DME kwalifikujący się do programu lekowego wg danych epidemiologicznych zostaną do niego włączeni w pierwszym i kolejnych latach jego trwania. Wynika to z faktu, iż do programu lekowego pacjenci są włączani stopniowo, a liczba osób objętych PL zależy od liczby świadczeniodawców realizujących dany program.

W kolejnym etapie dokonano oszacowań na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia. Dane NFZ są najbardziej wiarygodnym oraz aktualnym źródłem polskich danych dotyczących częstości stosowania leków z grupy anti-VEGF. Co najważniejsze, dane NFZ przedstawiają realne liczby pacjentów faktycznie leczonych, co pozwala w wiarygodny sposób oszacować rzeczywiste nakłady płatnika publicznego ponoszone na realizację proponowanego programu lekowego. W tabeli poniżej podsumowano otrzymane wielkości prognozowanej populacji chorych, która może zostać objęta leczeniem w ramach programu lekowego dla DME skalkulowanych na podstawie danych NFZ.

Tabela 12. Podsumowanie prognozowanej wielkości populacji chorych z DME, która może zostać objęta leczeniem – dane NFZ

Sposób kalkulacji	Linia trendu/wariant	Liczba pacjentów w programie B.120 w 2021 roku	Prognoza liczby chorych		
			2022	2023	2024
Kalkulacje na podstawie danych NFZ z programu lekowego B.120	logarytmiczna	481	2 532*	3 732	4 583
	liniowa			4 583	6 634
	potęgowa			6 718	13 400
	wykładnicza			13 292	69 907
Kalkulacje na podstawie danych NFZ z programu lekowego B.70	Wariant I		2 549	3 676	4 629
	Wariant II			4 850	9 228

*dane uzyskane od Wnioskodawcy (maj 2022 rok)

Ponieważ program lekowy B.120 dla DME został wprowadzony w Polsce dopiero od lipca 2021 roku liczba pacjentów nim objęta w pierwszym roku była niewielka i wynosiła 481 osób. Wg informacji uzyskanych od Wnioskodawcy aktualnie (maj 2022 r.) w programie lekowym B.120 leczonych jest 2 532 osoby. Na podstawie tych dwóch punktów (481, 2 532) przeprowadzono prognozę liczby pacjentów, która mogłaby zostać objęta leczeniem cukrzycowego obrzęku plamki w programie lekowym w kolejnych dwóch latach (lata 2023-2024) za pomocą czterech krzywych prognostycznych (logarytmiczna, liniowa, potęgowa, wykładnicza). W zależności od wyboru krzywej prognostycznej otrzymujemy różne wielkości prognozowanej populacji docelowej w kolejnych latach. Dla pełnego potwierdzenia jaki będzie trend wzrostowy niezbędny jest trzeci punkt odbicia krzywych. Biorąc pod uwagę powyższe prognoza przeprowadzona na podstawie dwóch punktów czasowych jest mało wiarygodna. Ponadto dane dotyczące liczby pacjentów objętych aktualnie programem lekowym B.120 pochodzą z maja 2022 roku. Należy się zatem spodziewać, iż liczebność populacji dla pełnego roku będzie wyższa niż obecnie. Z tego względu w kolejnym kroku przeanalizowano dane dotyczące liczby pacjentów objętych leczeniem w ramach programu B.70 dla AMD, w którym stosowane są również leki anti-VEGF. Przyjmując tempo wzrostu na poziomie 430% w pierwszym roku na podstawie programu B.70 otrzymujemy liczebność populacji wynoszącą 2 549 chorych, co jest zbliżone z danymi otrzymanymi od Wnioskodawcy o aktualnej liczbie leczonych pacjentów w programie B.120 wynoszącej 2 532 osób. Skalkulowana wielkość nie uwzględnia jednak nowych pacjentów, którzy zostaną włączeni do programu lekowego do końca 2022 roku.

Biorąc pod uwagę powyższe w kolejnym kroku przeprowadzono konsultacje z ekspertem klinicznym w dziedzinie okulistyki. Przeprowadzona została konfrontacja otrzymanych oszacowań liczebności populacji docelowej z opinią eksperta klinicznego wg którego liczba osób kwalifikujących się do programu lekowego B.120 wzrośnie w 2022 roku do około 4 500 osób. W kolejnym roku programem lekowym będzie objętych już 7 500, a w następnym około 12 000 chorych. Przedstawiona wielkość pokrywa się z opinią ekspertów klinicznych (m.in. Konsultanta Krajowego w dziedzinie okulistyki) wg których, w pierwszych latach istnienia programu lekowego dla DME leczeniem może zostać objętych 10-15 tys. chorych. Z tego względu w analizie podstawowej przyjęto konserwatywnie, że tak oszacowana liczebność populacji docelowej będzie odpowiadać początkom refundacji programu dla DME w kolejnych latach (2022–2024).

W analizie podstawowej przyjęto wariant uwzględniający prognozę liczebności populacji określoną przez ekspertów klinicznych (19 500 chorych w ciągu dwóch lat). Minimalną wielkość populacji kwalifikującej się do proponowanego programu lekowego dla scenariusza minimalnego przyjęto na poziomie oszacowań na podstawie danych NFZ dla programu B.70 dla wariantu II uwzględniającego prognozę liczebności populacji skalkulowaną na podstawie średniego tempa wzrostu liczby pacjentów z AMD w latach 2016-2021 w programie B.70 na poziomie 90% (14 078 chorych w ciągu dwóch lat). Do oszacowania scenariusza maksymalnego wykorzystana została potęgowa krzywa prognostyczna skalkulowana na podstawie danych NFZ z programu lekowego B.120 (maksymalna realna prognoza bazując na wielkości populacji oszacowanej na podstawie danych epidemiologicznych; 20 118 chorych w ciągu dwóch lat).

Tabela 13. Populacja docelowa – analiza podstawowa, scenariusze skrajne

Populacja docelowa kwalifikująca się do programu lekowego	Rok		
	2022	2023	2024
Analiza podstawowa (opinia ekspertów klinicznych)		7 500	12 000
Scenariusz minimalny (wariant II)	4 500	4 850	9 228
Scenariusz maksymalny (potęgowa krzywa prognostyczna)		6 718	13 400

1.5.3. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Aktualnie produkt leczniczy Beovu® (roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml; 1 amp.-strzyk. 0,165 ml) jest refundowany w ramach programu lekowego [29]:

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

Dane NFZ za 2021 rok wskazują, że łącznie 295 pacjentów było objętych leczeniem z zastosowaniem brolicizumabu w ramach programu lekowego B.70 [26] (brolicizumab uzyskał refundację w programie B.70 od listopada 2021 roku).

Tabela 14. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Interwencja	Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (rok 2022)
Brolicizumab Beovu® (roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml; 1 amp.-strzyk. 0,165 ml)	

1.5.4. Oszacowanie liczebności populacji – zestawienie

W tabeli poniżej zestawiono oszacowanie liczebności populacji:

1. obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (tj. populacji wyznaczonej w oparciu o Charakterystykę produktu leczniczego Beovu® [10]);
2. docelowej, wskazanej we wniosku;
3. w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

Tabela 15. Zestawienie oszacowań liczebności populacji

Wariant	Liczba pacjentów
Obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	238 750 (zakres 155 000-330 000)
Docelowa, wskazana we wniosku refundacyjnym	1 rok: 7 500 2 rok: 12 000
Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	1 rok: 750* 2 rok: 1 500*
W której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■

*liczebność populacji uwzględnia prognozowaną wielkość udziałów ocenianej interwencji (szczegóły kalkulacji znajdują się w rozdziale 1.6.2 oraz w kalkulatorze dołączonym do opracowania)

1.6. Udziały w rynku i rozkład populacji

Od 1 lipca 2021 roku leczenie cukrzycowego obrzęku plamki stało się leczeniem refundowanym dzięki wprowadzeniu programu lekowego. U pacjenta z DME leczenie zaczyna się od podania pięciu iniekcji dogońkowych bewacyzumabem. Lek ten stosowany jest off-label (poza wskazaniami) w okulistyce. Jeśli leczenie jest skuteczne, to pacjenci kontynuują jego przyjmowanie. Jeśli nie, to lekarz prowadzący zgłasza pacjenta do Zespołu Koordynacyjnego, który decyduje czy jest zasadna zmiana leku na terapię drugiej linii, w której stosuje się leki oryginalne (aflibercept, ranibizumab). Jednym z warunków jest to, że pacjent ma ustabilizowaną cukrzycę (HbA1c w surowicy $\leq 9\%$). Około 5-10% pacjentów z różnych powodów nie może otrzymać w drugiej linii leku anty-VEGF, w takim przypadku w drugiej linii leczenia można zastosować steroid (deksametazon) w implantacie, podawany w postaci iniekcji do gałki ocznej. Jeśli leczenie anty-VEGF w drugiej linii jest nieskuteczne, to w trzeciej stosuje się deksametazon w implantacie. [33, 2]

W celu określenia populacji, w której będzie stosowana oceniana technologia w przypadku objęcia jej refundacją, wytyczne AOTMiT zalecają wziąć pod uwagę stopień wdrażania nowej technologii w rozpatrywanym horyzoncie czasowym oraz zmiany stopnia wykorzystania dotychczas stosowanych technologii. W scenariuszu „istniejącym” powinno się uwzględnić interwencje obecnie stosowane w danej populacji, natomiast scenariusz „nowy” dotyczy rynku po wprowadzeniu technologii (która może być dodana do istniejących lub zastąpić wszystkie lub niektóre z nich) [5].

Biorąc pod uwagę schemat leczenia pacjentów w programie lekowym w przypadku wprowadzenia refundacji brolicizumabu nastąpi częściowe zastąpienie leków oryginalnych tj. wprowadzenie refundacji brolicizumabu wpłynie na liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia afliberceptem i ranibizumabem. Założono, że kształt analizowanego rynku będzie względnie stabilny.

1.6.1. Udziały w rynku – scenariusz „istniejący”

Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie okulistyki - Płk. prof. dr hab. n. med. Marka Rękasa [2] udziały w rynku leków stosowanych w ramach programu B.120 będą kształtowały się następująco: bewacyzumab 40-50%; aflibercept 35-40%; ranibizumab 10-15%; deksametazon 5-10%. Biorąc pod uwagę powyższe wartości w tabeli poniżej przedstawiono skalkulowane średnie udziały w rynku wraz z określeniem zakresu minimalnego oraz maksymalnego, które wykorzystane zostały do dalszych kalkulacji w niniejszej analizie.

Tabela 16. Udziały w rynku – scenariusz „istniejący”

Leczenie	Stan aktualny, scenariusz "istniejący"		
	średnia	min	max
Bewacyzumab	45,0%	50,0%	40,0%
Aflibercept	37,5%	34,1%	40,9%
Ranibizumab	12,5%	11,4%	13,6%
Deksametazon	5,0%	4,5%	5,5%
Brolicizumab	0,0%	0,0%	0,0%
łącznie	100,0%	100,0%	100,0%

W scenariuszu „istniejącym” uwzględniono tylko tych chorych, którzy w przypadku zaistnienia scenariusza „nowego”, znajdowaliby się w programie lekowym. Nie uwzględniono pozostałych chorych, którzy w obu scenariuszach otrzymują inne leczenie.

1.6.2. Udziały w rynku – scenariusz „nowy”

Przeprowadzona analiza kliniczna wskazuje, że brolicizumab stanowi lek o udowodnionej skuteczności klinicznej, a jego częstość podawania jest rzadsza niż innych leków anty-VEGF stosowanych w leczeniu DME [14]. Biorąc pod uwagę korzyści terapeutyczne, lekarze będą chcieli kierować swoich pacjentów na terapię brolicizumabem w ramach proponowanego programu lekowego. W scenariuszu „nowym” założono zatem, że część pacjentów kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego zacznie korzystać z nowej terapii.

Wielkość udziałów w przypadku wprowadzenia refundacji brolicizumabu w analizowanej populacji określono na podstawie opinii eksperta klinicznego oraz prognozowanych udziałów dla scenariusza „istniejącego”. Biorąc pod uwagę schemat leczenia pacjentów w programie lekowym w przypadku wprowadzenia refundacji brolicizumabu nastąpi częściowe zastąpienie leków oryginalnych tj. wprowadzenie refundacji brolicizumabu wpłynie na liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia afliberceptem i ranibizumabem. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego przyjęto, że udziały brolicizumabu będą stanowiły 10% w pierwszym oraz 12,5% w drugim roku refundacji, natomiast udziały afliberceptu i ranibizumabu zostaną odpowiednio pomniejszone proporcjonalnie do ich aktualnych udziałów. Udziały w rynku pozostałych terapii stosowanych w programie B.120 (bewacyzumab, deksametazon) pozostaną na takim samym poziomie jak w scenariuszu „istniejącym”.

W tabeli poniżej przedstawiono prognozowane udziały uwzględnionych terapii dla scenariusza „nowego”.

Tabela 17. Udziały w rynku – scenariusz „nowy”

Leczenie	Prognoza udziałów – opinia eksperta [17]		Scenariusz "nowy" – rzeczywisty udział w rynku	
	1 rok refundacji	2 rok refundacji	1 rok refundacji	2 rok refundacji
Bewacyzumab	45%	45%	45,0%	45,0%
Aflibercept	35%	32,5%	28,8%*	26,7%*
Ranibizumab	5%	5%	11,3%*	10,8%*
Deksametazon	5%	5%	5,0%	5,0%
Brolicizumab	10%	12,5%	10,0%	12,5%
łącznie	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

*wartości skorygowane o proporcję aktualnych udziałów afliberceptu i ranibizumabu uwzględnionych w scenariuszu „istniejącym”; w przypadku braku uwzględnienia tej korekty liczba pacjentów stosujących ranibizumab byłaby ujemna

1.6.3. Rozkład populacji z uwzględnieniem udziałów w rynku

W tabeli poniżej uwzględniono szacowaną wielkość populacji docelowej w porównywanych scenariuszach uwzględniającą prognozowane udziały (Tabela 16, Tabela 17) w podziale na substancje czynne.

Tabela 18. Populacja docelowa w porównywanych scenariuszach w podziale na substancje czynne

Leczenie	Scenariusz „istniejący”			Scenariusz „nowy”	
	Stan aktualny	2023 rok	2024 rok	1 rok	2 rok
Bewacyzumab	2 025	3 375	5 400	3 375	5 400
Aflibercept	1 688	2 813	4 500	2 156	3 200
Ranibizumab	563	938	1 500	844	1 300
Deksametazon	225	375	600	375	600
Brolicizumab	0	0	0	750	1 500
Łącznie	4 500	7 500	12 000	7 500	12 000

W analizie uwzględniono populację o charakterze otwartym (zgodnie z wytycznymi AOTMiT [5]). Oznacza to, że poszczególni chorzy są włączani do programu lub wyłączani, zależnie od tego, czy aktualnie spełniają zdefiniowane kryteria włączenia. W tabeli poniżej przedstawiono przepływ pacjentów w czasie trwania programu lekowego dla scenariusza „istniejącego” i „nowego” uwzględniający liczebność pacjentów z DME rozpoczynających leczenie oraz kontynuujących w kolejnym roku funkcjonowania tego programu. Liczbę nowych pacjentów (liczba rozpoczynających leczenie w ramach programu lekowego w danym roku) skalkulowano jako różnicę liczebności pacjentów objętych programem w kolejnych latach.

Tabela 19. Rozkład populacji kwalifikującej się do PL - scenariusz "istniejący" i „nowy”

Rok	Podział pacjentów	Brolicizumab	Aflibercept	Ranibizumab	Bewacyzumab	Deksametazon	Łącznie
Scenariusz "istniejący" - zakładający brak refundacji brolicizumabu w ramach proponowanego programu							
2022	Nowi pacjenci	0	1 666	563	1 566	225	4 500
	Kontynuujący	0	22	0	459	0	
2023	Nowi pacjenci	0	1 125	375	1 350	150	7 500
	Kontynuujący	0	1 688	563	2 025	225	
2024	Nowi pacjenci	0	1 688	563	2 025	225	12 000
	Kontynuujący	0	2 813	938	3 375	375	
Scenariusz "nowy" - zakładający refundację brolicizumabu w ramach proponowanego programu							
1 rok	Nowi pacjenci	750	469	281	1 350	150	7 500
	Kontynuujący	0	1 688	563	2 025	225	
2 rok	Nowi pacjenci	750	1 044	456	2 025	225	12 000
	Kontynuujący	750	2 156	844	3 375	375	

1.7. Koszty i zużyte zasoby

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

- koszty wnioskowanej technologii (produkt leczniczy Beovu®, brolicizumab);
- koszty leków dostępnych w programie B.120;
- koszty kwalifikacji do programu lekowego;
- koszty podania leku w ramach programu lekowego;
- koszty diagnostyki i monitorowania programu lekowego.

Ponieważ w przypadku programów lekowych należy uwzględniać tylko te koszty, które odpowiadają zasobom zużywanym podczas stosowania danej technologii (tj. rzeczywiste zużycie leków przypadające na pojedynczego pacjenta, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [5]) w analizie wykorzystano realne zużycie jednostek analizowanych interwencji (tj. zużycie w postaci liczby podań wstrzyknień/implantów).

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 20. Wycena punktowa NFZ

Parametr	Wycena punktowa (pkt.)	Źródła danych
Wycena świadczeń	1 pkt. = 1 PLN	[42]

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia przedstawiono łączne koszty związane z realizacją proponowanego oraz istniejącego programu lekowego B.120 w ramach, którego refundowanych jest obecnie cztery substancje: aflibercept, bewacyzumab, deksametazon oraz ranibizumab. Należy mieć jednak na uwadze, iż technologiami alternatywnymi dla brolicizumabu są aflibercept oraz ranibizumab, i pomiędzy tymi technologiami medycznymi następuje odbieranie udziałów. Uzyskanie refundacji brolicizumabu nie będzie miało wpływu na udziały pozostałych leków (bewacyzumab, deksametazon) niestanowiących bezpośrednich komparatorów.

1.7.1. Dawkowanie leków

Założenia dotyczące dawkowania uwzględnionych leków przyjęto zgodnie z zapisami aktualnego i proponowanego programu lekowego [29, 30], które odpowiadają również charakterystykom produktów leczniczych Eylea® [11], Lucentis® [12], Beovu® [10] i Ozurdex® [13] (produkty zawierające bewacyzumab są stosowane poza wskazaniami rejestracyjnymi, *off-label*). Zestawienie danych dotyczących dawkowania leków biologicznych uwzględnionych w analizie przedstawiono w poniższej tabeli. Należy zauważyć, że dla prawie każdej substancji (wyłączając deksametazon) pojedyncza dawka leku podawana przy iniekcji wynosi 50 µl.

Tabela 21. Zalecana dawka leków z programu B.120 oraz brolicizumabu

Substancja	Dawka jednorazowa (mg)
Aflibercept	2
Ranibizumab	0,5
Brolicizumab	6
Bewacyzumab	1,25
Deksametazon	jeden implant

Powyższe leki 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 [29] oraz proponowanym programie lekowym dla brolicizumabu [30].

Tabela 22. Zalecane schematy dawkowania w programie lekowym B.120 [29] oraz proponowanym PL [30]

Substancja	Schemat dawkowania
Aflibercept	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zalecana dawka afliberceptu wynosi 2 mg, co odpowiada 50 mikrolitrom roztworu (0,05 ml) na jedno wstrzyknięcie doszkliskowe; ▪ Leczenie afliberceptem rozpoczyna się od jednego wstrzyknięcia na miesiąc w pięciu kolejnych dawkach, a następnie podaje się jedno wstrzyknięcie co dwa miesiące;

Substancja	Schemat dawkowania
	<ul style="list-style-type: none"> 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 dożylne; 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.
Brolucizumab	<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 miesięcy) (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.
Bewacyzumab	<ul style="list-style-type: none"> Zalecana dawka bewacyzumabu wynosi 1,25 mg, co odpowiada 50 µl roztworu (0,05 ml) na jedno wstrzyknięcie dożylne. Leczenie bewacyzumabem rozpoczyna się od jednego wstrzyknięcia na miesiąc (tj. w odstępach co najmniej 28 dni, ale nie później niż 7 dni po upływie tego terminu) przez pięć kolejnych miesięcy, a następnie lek podaje się w postaci jednego wstrzyknięcia co 2 miesiące (tj. w odstępach co najmniej 56 dni, ale nie później niż 7 dni po upływie tego terminu); w przypadku wcześniejszego leczenia pacjenta bewacyzumabem poza programem lekowym – schemat leczenia należy dostosować do etapu leczenia, na którym znajduje się pacjent.
Deksametazon	<ul style="list-style-type: none"> Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego: Zalecana dawka to jeden implant OZURDEX podawany dożylnie do zmienionego chorobowo oka. Nie zaleca się podawania implantu jednocześnie do obu oczu. Ponowne leczenie może być zastosowane po około 6 miesiącach, jeśli u pacjenta dojdzie do pogorszenia wzroku i (lub) zwiększenia grubości siatkówki z powodu wznowy lub nasilenia cukrzycowego obrzęku plamki.

Na podstawie danych zaprezentowanych w tabeli powyżej wyznaczono przeciętną roczną liczbę podań leku w pierwszym i drugim roku terapii. W przypadku ranibizumabu program lekowy nie określa jednoznacznego schematu dawkowania (leczenie rozpoczyna się od jednej iniekcji na miesiąc do czasu uzyskania maksymalnej ostrości wzroku lub braku cech aktywności choroby, następnie odstępy pomiędzy podaniem kolejnych dawek oraz częstotliwość wykonywania badań kontrolnych są ustalane przez lekarza prowadzącego). Z tego względu założono, że średnia liczba iniekcji ranibizumabu w pierwszym roku będzie wynosiła około 7 podań na pacjenta oraz 3,9 w drugim - na podstawie danych z badania RESTORE oraz badań opisujących wyniki pacjentów włączonych do badania RESTORE (informacje dostępne w materiałach do zlecenia AOTMiT 85/2017 [4]). W tabeli poniżej przedstawiono roczną częstość podawania poszczególnych leków anti-VEGF.

Tabela 23. Roczna częstość podawania leków anti-VEGF

Substancja	Pierwszy rok terapii	Kolejne lata
Aflibercept	8,5 (=5+(12-5)/2)	6 (=12/2)
Ranibizumab	7 [^]	3,9 [^]
Brolucizumab	6,83 (=5+(52-5x6)/12)	4,3 (=52/12)
Bewacyzumab	8,5 (=5+(12-5)/2)	6 (=12/2)
Deksametazon	2	2

[^]założenie na podstawie informacji dostępnych w materiałach do zlecenia AOTMiT 85/2017 (badanie RESTORE) [4]

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 24 [8, 9]). 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. Liczbę iniekcji z badania KESTREL i KITE testowano natomiast w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 24. Liczba iniekcji w badaniu KESTREL i KITE [8, 9]

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 klinicznego [17].

Tabela 25. Roczna częstość podawania leków anti-VEGF wg eksperta klinicznego

Substancja	Pierwszy rok terapii	Drugi rok terapii
Aflibercept	9	3
Ranibizumab	9	3
Bewacizumab	9	4

1.7.2. Koszty produktu leczniczego Beovu®

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 od stycznia 2023 roku (rozszerzenie wskazań refundacyjnych brolicizumabu na populację dorosłych z DME). W rozdziale 1.2 przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu Beovu® w rozważanej populacji docelowej.

Koszt leczenia brolicizumabem wyznaczono w oparciu o aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia [29]. Podstawę limitu w grupie 1235.0, Brolicizumab stanowi produkt Beovu® roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml, 1 amp.-strzyk. 0,165 ml. [29].

Tabela 26. 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 /dawkę [PLN]
Beovu®, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml, 1 amp.-strzyk. 0,165 ml	■	■	■	■	■	■

Zaprezentowany powyżej koszt za dawkę wyznaczono, przy założeniu możliwości dzielenia pojedynczego opakowania leku pomiędzy dwóch pacjentów (jedna amp.-strzyk. produktu Beovu® wystarcza do zapewnienia dawki na dwa podania). Potwierdzenie informacji o dzieleniu dawki znaleziono w materiałach do zlecenia AOTMiT nr 223/2020 dotyczącego 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 anty-VEGF w praktyce klinicznej są dzielone pomiędzy dwóch pacjentów [1, 28]. W związku z powyższym uznano za zasadne przyjęcie założenia, o możliwości podziału brolicizumabu pomiędzy dwóch pacjentów. Powyższa praktyka została również potwierdzona przez ankietowanego eksperta klinicznego [17].

[Redacted text block]

Koszty z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka (RRS)

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia Wnioskodawca, firma Novartis proponuje instrument podziału ryzyka (RRS, ang. *risk sharing scheme*).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

1.7.3. Koszty leków dostępnych w programie B.120

Zgodnie z aktualnym opisem programu lekowego B.120 w populacji dorosłych z DME obecnie finansowane są aflibercept, bewacyzumab, deksametazon w implanicie oraz ranibizumab. W tabeli poniżej przedstawiono ceny preparatów dostępnych w ramach programu B.120.

Tabela 29. 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 bewacyzumab				
Alymsys, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol.a 4 ml	496,80	521,64	521,64	5,22
Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4 ml, 1 fiol.po 4 ml	1 171,80	1 230,39	521,64	5,22
Mvasi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol.a 4 ml	541,46	568,53	521,64	5,22
Oyavas, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol.a 4 ml	456,3	479,12	479,12	4,79
Zirabev, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol.a 4 ml	545,40	572,67	521,64	5,22
Abevmy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol.a 4 ml	475,20	498,96	498,96	4,99
Produkty zawierające deksametazon				
Ozurdex, implant doszkliskowy, 700 µg, 1 implant doszkliskowy z aplikatorem	4 201,20	4 411,26	4 411,26	6 301,80
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

W przypadku leków dostępnych aktualnie w ramach programu lekowego B.120 stosowanych w drugiej linii leczenia (aflibercept, ranibizumab) rzeczywisty koszt w przeliczeniu na dawkę oszacowano 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. (Uchwała Nr 3/2022/IV) [26], które stanowią w chwili opracowania raportu najnowsze dostępne dane obejmujące pełny rok refundacji. Koszt za dawkę wyznaczono jako iloraz kwoty refundacji na produkt Eylea® oraz Lucentis® i liczby zrefundowanych dawek substancji (wielkość skalkulowana na podstawie liczby rozliczonych jednostek – miligramów (mg) w programie lekowym B.120 oraz B.70). Wyznaczone kwoty reprezentują faktyczny średni koszt płatnika publicznego ponoszony za dawkę refundowanej substancji (koszt uwzględniający RSS).

W przypadku bewacyzumabu oraz deksametazonu podane powyżej źródła nie pozwalają na skalkulowanie rzeczywistej kwoty refundacji ponoszonej na leczenie chorych z DME. Bewacyzumab poza programem B.120 oraz B.70 był również stosowany w innych programach lekowych w 2021 roku (B.4., B.50., B.116.), a zatem na podstawie łącznej kwoty refundacji nie ma możliwości wyznaczenia kosztu ponoszonego na pacjenta z DME. Dane NFZ nie zawierają informacji na temat liczby rozliczonych jednostek deksametazonu ani kwoty refundacji. Z tego względu koszt bewacyzumabu oraz deksametazonu określono na podstawie aktualnej ceny dostępnej z Obwieszczenia MZ [29].

Należy zwrócić uwagę, że zaprezentowane poniżej koszty wyznaczono, przy założeniu możliwości dzielenia pojedynczego opakowania leku pomiędzy dwóch pacjentów. Na praktykę dzielenia leku pomiędzy pacjentów zwracano uwagę w materiałach do zlecenia AOTMIT nr 85/2017 [4]. Zgodnie z zawartymi w AWA do zlecenia nr 85/2017 informacjami Ministerstwo Zdrowia oraz centrala NFZ akceptują 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 ranibizumabu zarówno w AMD jak i w programie lekowym dla DME przyjęto, że analogiczna praktyka stosowana będzie w leczeniu DME. Potwierdzenie informacji o dzieleniu dawki znaleziono również w materiałach do zlecenia AOTMiT nr 223/2020 dotyczącego 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 [1, 28]. W związku z powyższym uznano za zasadne przyjęcie założenia o możliwości podziału leków anti-VEGF (ranibizumab, aflibercept i brolicizumab) pomiędzy dwóch pacjentów. Powyższa praktyka została również potwierdzona przez ankietowanego eksperta klinicznego [17].

W poniższej tabeli zestawiono koszty leków dostępnych w programie B.120 uwzględnionych w modelu zarówno bez uwzględnienia RSS, jak i z uwzględnieniem RSS skalkulowanych na podstawie dostępnych danych.

Tabela 30. Zestawienie kosztów leków dostępnych w programie B.120

Parametr	Koszt za jedną iniekcję [PLN]	
	bez RSS	z RSS
Aflibercept	1 474,20	814,24
Bewacyzumab	5,99	5,99
Deksametazon	4 411,26	4 411,26
Ranibizumab	1 645,04	807,43

1.7.4. Koszt kwalifikacji do programu lekowego

Koszt kwalifikacji i weryfikacji leczenia przyjęto na poziomie aktualnego świadczenia „Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności” (kod świadczenia: 5.08.07.0000023) z Katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe [42].

Tabela 31. Kwalifikacja i weryfikacja leczenia w ramach programu lekowego

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Wartość punktowa [pkt.]	Wycena punktowa [PLN]	Koszt świadczenia* [PLN]	Źródła danych
Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności (5.08.07.0000023)	338	1,00	338,00	[42]

* koszt jednorazowy dla pacjentów rozpoczynających terapię w ramach programu lekowego B.120 oraz proponowanego programu lekowego

1.7.5. Koszty podania leku w ramach programu lekowego

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne świadczenia dla programu B.120 z Katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe [42].

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

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Wartość punktowa	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt jednostkowy świadczenia [PLN]	Źródła danych
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000004)	108,16	1,00	108,16	Załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 43/2022/DGL [42]
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym połączone z podaniem iniekcji dożylnych w programie lekowym (5.08.07.0000018)	378,56	1,00	378,56	

Z uwagi na dostępność różnych świadczeń dla programu lekowego B.120, do oszacowania kosztów podania przyjęto średni koszt uwzględniając świadczenia, w ramach których realizowane jest podanie leków, z wykorzystaniem liczby udzielonych świadczeń w 2021 roku (dane NFZ, Uchwała Nr 3/2022/IV) [26].

Tabela 33. Kalkulacja średniego kosztu podania leku w ramach programu lekowego

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Koszt jednostkowy świadczenia [PLN]	Liczba rozliczonych świadczeń [26]	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	

Średni koszt związany z podaniem iniekcji doszkliskowej ważony liczbą udzielonych świadczeń wynosi **343,17 PLN**.

1.7.6. 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)” (5.08.08.0000054) z Katalogu ryczaftów za diagnostykę w programach lekowych [42]. W przypadku realizacji programu lekowego „Leczenie cukrzycowego obrzęku płamki (DME)” rozliczenie (koszty badań diagnostycznych realizowanych w danym programie lekowym są rozliczane przez świadczeniodawcę ryczałtem określonym dla każdego programu lekowego w katalogu ryczaftów), dokonywane jest:

- 1) jednorazowo przy kwalifikacji – w oparciu o świadczenie o kodzie 5.08.08.0000156 w przypadku pacjentów pozytywnie zakwalifikowanych do programów lekowych;
- 2) każdorazowo przed podaniem leku – w oparciu o świadczenie o kodzie 5.08.08.0000157.

Tabela 34. Diagnostyka w programie leczenia cukrzycowego obrzęku płamki

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Ryczałt roczny (punkty)	Wycena punktowa [PLN]	Koszt jednostkowy* [PLN]	Źródła danych
Diagnostyka w programie leczenia chorych na cukrzycowy obrzęk płamki (DME) – kwalifikacja (5.08.08.0000156) ²	409,00	1,00	409,00	[42]
Diagnostyka w programie leczenia chorych na cukrzycowy obrzęk płamki (DME) – monitorowanie (5.08.08.0000157) ²	249,00	1,00	249,00	

Roczny koszt diagnostyki i monitorowania leczenia wynosi jednorazowo przy kwalifikacji **409 PLN** oraz **249 PLN** każdorazowo przed podaniem leku.

1.7.7. Zużycie zasobów

Zużycie zasobów przedstawiono w postaci liczby podań wstrzyknięć/implantów doszkliskowych w populacji docelowej w analizowanym horyzoncie czasowym.

Uwzględniając liczebność populacji w porównywanych scenariuszach przedstawioną w Tabeli 19 oraz liczbę podań (Tabela 23) skalkulowano liczbę podań wstrzyknięć/implantów doszkliskowych.

Tabela 35. Liczba podań wstrzyknięć/implantów doszkliskowych w populacji docelowej

Rok	Podział pacjentów	Brolucizumab	Aflibercept	Ranibizumab	Bewacyzumab	Deksametazon	łącznie
Scenariusz "istniejący" - zakładający brak refundacji brolucizumabu w ramach proponowanego programu							
2022 rok	Nowi pacjenci	0	14 157	3 938	13 311	450	34 741
	Kontynuujący	0	132	0	2 754	0	
2023 rok	Nowi pacjenci	0	9 563	2 625	11 475	300	48 656
	Kontynuujący	0	10 125	2 194	12 150	225	
2024 rok	Nowi pacjenci	0	14 344	3 938	17 213	450	77 100
	Kontynuujący	0	16 875	3 656	20 250	375	
Scenariusz "nowy" - zakładający refundację brolucizumabu w ramach proponowanego programu							
1 rok (2023)	Nowi pacjenci	5 125	3 984	1 969	11 475	300	47 547
	Kontynuujący	0	10 125	2 194	12 150	225	
2 rok (2024)	Nowi pacjenci	5 125	8 872	3 194	17 213	450	74 956
	Kontynuujący	3 250	12 938	3 291	20 250	375	

Na podstawie powyższej liczby podań wstrzyknięć doszklistkowych w populacji docelowej w analizowanym horyzoncie czasowym określono liczbę przewidywanych zużytych opakowań leku Beovu®, przy założeniu, że jedna fiolka produktu Beovu® wystarcza do zapewnienia dwóch podań leku (dawki leku dla dwóch pacjentów).

Nazwa handlowa	Wielkość opakowania	Liczba wykorzystanych dawek/ liczba podań		Liczba opakowań	
		1 rok	2 rok	1 rok	2 rok
Beovu®	roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml, 1 amp.-strzyk. 0,165 ml	■	■	■	■

1.8. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Poniżej przedstawiono liczbę leczonych pacjentów w ramach proponowanego oraz aktualnego programu lekowego B.120 dla scenariusza „istniejącego” oraz scenariusza „nowego”. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w kalkulatorze *BIA_Beovu_DME.xlsm* stanowiącym integralną część niniejszego raportu.

Tabela 36. Liczba pacjentów objętych programem lekowym w porównywanych scenariuszach

Rok	Podział pacjentów	Brolicuzumab	Affibercept	Ranibizumab	Bewacyzumab	Deksametazon	Łącznie
Scenariusz "istniejący" - zakładający brak refundacji brolicuzumabu w ramach proponowanego programu							
2022	Nowi pacjenci	0	1 666	563	1 566	225	4 500
	Kontynuujący	0	22	0	459	0	
2023	Nowi pacjenci	0	1 125	375	1 350	150	7 500
	Kontynuujący	0	1 688	563	2 025	225	
2024	Nowi pacjenci	0	1 688	563	2 025	225	12 000
	Kontynuujący	0	2 813	938	3 375	375	
Scenariusz "nowy" - zakładający refundację brolicuzumabu w ramach proponowanego programu							
1 rok	Nowi pacjenci	750	469	281	1 350	150	7 500
	Kontynuujący	0	1 688	563	2 025	225	
2 rok	Nowi pacjenci	750	1 044	456	2 025	225	12 000
	Kontynuujący	750	2 156	844	3 375	375	

1.8.1. Analiza podstawowa: wariant uwzględniający instrumenty dzielenia ryzyka rozliczane przez NFZ

Prognoza finansowa obejmuje przedstawienie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) z uwzględnieniem RSS, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniach scenariusza „istniejącego” i „nowego” oraz przedstawienie wydatków (+) lub oszczędności (-) inkrementalnych.

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant z uwzględnieniem RSS rozliczanych przez NFZ

Parametr	Stan aktualny (2022 rok)	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne NFZ	
		1 rok	2 rok	1 rok	2 rok	1 rok	2 rok
Koszty brolicizumabu	█	█	█	█	█	█	█
Koszty pozostałych leków	16 894 962	22 378 494	35 414 533	17 306 700	26 857 326	-5 071 794	-8 557 207
Koszty kwalifikacji	1 358 422	1 014 000	1 521 000	1 014 000	1 521 000	0	0
Koszty podania leków	11 922 163	16 697 376	26 458 424	16 316 672	25 722 753	-380 704	-735 671
Koszty diagnostyki i monitorowania	10 294 342	13 342 406	21 038 400	13 066 172	20 504 606	-276 234	-533 794
Łącznie	40 469 889	53 432 277	84 432 357	█	█	█	█

W przypadku wprowadzenia refundacji brolicizumabu w leczeniu DME w ramach proponowanego programu lekowego, uwzględniając instrumenty dzielenia ryzyka, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego” uległyby zmniejszeniu o █ w pierwszym roku refundacji oraz █ w drugim roku refundacji.

Graficzna prezentacja wyników analizy wpływu na system ochrony zdrowia z perspektywy budżetu NFZ w przyjętym horyzoncie czasowym znajduje się na poniższym wykresie.



1.8.2. Analiza podstawowa: wariant bez instrumentów dzielenia ryzyka

Prognoza finansowa obejmuje przedstawienie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) bez uwzględnienia RSS dla brolicizumabu, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniach scenariusza „istniejącego” i „nowego” oraz przedstawienie wydatków (+) lub oszczędności (-) inkrementalnych.

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant bez uwzględnienia RSS

Parametr	Stan aktualny (2022 rok)	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne NFZ	
		1 rok	2 rok	1 rok	2 rok	1 rok	2 rok
Koszty brolicizumabu	0	0	0	█	█	█	█
Koszty pozostałych leków	29 623 101	39 407 751	62 378 356	30 104 921	46 682 089	-9 302 829	-15 696 267
Koszty kwalifikacji	1 358 422	1 014 000	1 521 000	1 014 000	1 521 000	0	0
Koszty podania leków	11 922 163	16 697 376	26 458 424	16 316 672	25 722 753	-380 704	-735 671
Koszty diagnostyki i monitorowania	10 294 342	13 342 406	21 038 400	13 066 172	20 504 606	-276 234	-533 794
Łącznie	53 198 027	70 461 533	111 396 181	█	█	█	█

W przypadku wprowadzenia refundacji brolicizumabu w leczeniu DME w ramach proponowanego programu lekowego, nie uwzględniając instrumentów dzielenia ryzyka, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego” uległyby zmniejszeniu o [REDAKTOWANE] w pierwszym roku refundacji oraz [REDAKTOWANE] w drugim roku refundacji.

Graficzna prezentacja wyników analizy wpływu na system ochrony zdrowia z perspektywy budżetu NFZ w przyjętym horyzoncie czasowym znajduje się na poniższym wykresie.



1.8.3. Analiza wrażliwości

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia uwzględniono trzy scenariusze:

- scenariusz najbardziej prawdopodobny (analiza podstawowa), uwzględniający realistyczne wartości parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji i wpływu refundacji wnioskowanej technologii na budżet płatnika publicznego,
- scenariusz minimalny, uwzględniający skrajne założenia i wartości z zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące minimalny wpływ ocenianej decyzji na budżet płatnika publicznego,
- scenariusz maksymalny, uwzględniający skrajne założenia i wartości zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące maksymalny wpływ ocenianej decyzji na budżet płatnika publicznego.

Minimalną oraz maksymalną wielkość populacji docelowej wykorzystaną w analizie scenariuszy skrajnych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Populacja docelowa – scenariusze skrajne

Wariant analizy	Populacja docelowa kwalifikująca się do programu		Komentarz/źródło
	2023	2024	
Analiza podstawowa	7 500	12 000	Opinia eksperta (szczegóły przedstawiono w rozdziale 1.5.2)
Scenariusz minimalny	4 850	9 228	Wariant II oszacowań przedstawionych w rozdziale 1.5.2
Scenariusz maksymalny	6 718	13 400	Potęgowa krzywa progностyczna (szczegóły przedstawiono w rozdziale 1.5.2)

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości oceniono wpływ zmiany kluczowych parametrów na wyniki analizy podstawowej. W poniższej tabeli przedstawiono w formie tabelarycznej zestawienie parametrów wraz z określeniem zakresu zmienności wartości oraz uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów.

Tabela 40. Zestawienie parametrów wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów

Parametr	Wartość/założenie		Źródło w analizie podstawowej/ uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
Minimalne udziały w rynku leków 2L (AFL, RAN, BRO)	50%	45,5%	Opinia ekspertów klinicznych [2, 17] /Minimalny i maksymalny zakres wg ekspertów klinicznych [2, 17]
Maksymalne udziały w rynku leków 2L (AFL, RAN, BRO)		54,5%	
Maksymalny koszt podania	343,17 PLN	378,56 PLN	Koszt ustalony zgodnie z obowiązującym zarządzeniem Prezesa NFZ [42] oraz z wykorzystaniem liczby udzielonych świadczeń w 2021 roku (najbardziej aktualne dane NFZ [26]) / Minimalny i maksymalny koszt świadczenia.
Liczba podań z badania KESTREL/KITE	Tabela 23	Tabela 24	Zgodnie z dawkowaniem w programie / Średnia liczba podań na podstawie badań KESTREL/KITE
Liczba podań na podstawie opinii eksperta klinicznego	Tabela 23	Tabela 25	Zgodnie z dawkowaniem w programie / Liczba podań na podstawie opinii eksperta [17]

Powyższe parametry wykorzystano w analizie wrażliwości przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) zarówno dla wariantu z uwzględnieniem RSS jak i bez uwzględnienia RSS.

W tabeli poniżej przedstawiono opis scenariuszy analizy wrażliwości wraz z odpowiednim komentarzem.

Tabela 41. Opis scenariuszy analizy wrażliwości

Parametr	Prawdopodobieństwo wystąpienia	Uzasadnienie
Scenariusz minimalny	Scenariusz prawdopodobny	Parametr testowany w celu wyznaczenia minimalnej/maksymalnej populacji chorych kwalifikujących się do programu.
Scenariusz maksymalny	Scenariusz prawdopodobny	
Minimalne udziały w rynku leków 2L (AFL, RAN, BRO)	Scenariusz prawdopodobny	Parametr testowany w celu wyznaczenia populacji chorych. Udział w rynku będzie uzależniony od spełnienia kryteriów określonych w PL.
Maksymalne udziały w rynku leków 2L (AFL, RAN, BRO)	Scenariusz prawdopodobny	
Maksymalny koszt podania	Scenariusz prawdopodobny	Parametr testowany w celu sprawdzenia wpływu kosztów podania na wyniki analizy.
Liczba podań z badania KESTREL/KITE	Scenariusz prawdopodobny	Zmienna w czasie częstość podawania, uzależniona od decyzji lekarza prowadzącego leczenie. Parametr testowany w celu sprawdzenia wpływu na wyniki analizy.
Liczba podań na podstawie opinii eksperta klinicznego	Scenariusz prawdopodobny	

Wyniki analizy wrażliwości oraz scenariuszy skrajnych przedstawiono w tabelach poniżej.

Realizacja wszystkich wariantów dodatkowej analizy wrażliwości nie spowodowała zmiany wniosków w odniesieniu do wyników analizy podstawowej - finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych wiąże się z dodatkowymi oszczędnościami dla płatnika publicznego.

Tabela 42. Wyniki analizy wrażliwości oraz scenariuszy skrajnych z uwzględnieniem RSS

Parametr	Stan aktualny (2022 rok)	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne NFZ	
		1 rok	2 rok	1 rok	2 rok	1 rok	2 rok
Analiza podstawowa	40 469 889	53 432 277	84 432 357				

Parametr	Stan aktualny (2022 rok)	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne NFZ	
		1 rok	2 rok	1 rok	2 rok	1 rok	2 rok
Scenariusz minimalny	40 469 889	28 934 507	68 170 686				
Scenariusz maksymalny	40 469 889	46 203 790	100 129 310				
Minimalne udziały w rynku leków 2L (AFL, RAN, BRO)	39 074 267	51 633 375	81 589 257				
Maksymalne udziały w rynku leków 2L (AFL, RAN, BRO)	41 865 511	55 231 178	87 275 457				
Maksymalny koszt podania	41 699 374	55 154 211	87 160 909				
Liczba podań z badania KESTREL/KITE	40 446 683	51 652 292	81 465 715				
Liczba podań na podstawie opinii eksperta klinicznego	43 042 047	45 425 805	70 714 144				

Tabela 43. Wyniki analizy wrażliwości oraz scenariuszy skrajnych bez uwzględnienia RSS

Parametr	Stan aktualny (2022 rok)	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne NFZ	
		1 rok	2 rok	1 rok	2 rok	1 rok	2 rok
Analiza podstawowa	53 198 027	70 461 533	111 396 181				
Scenariusz minimalny	53 198 027	38 445 655	89 772 055				
Scenariusz maksymalny	53 198 027	61 014 699	131 800 623				
Minimalne udziały w rynku leków 2L (AFL, RAN, BRO)	50 642 002	67 114 517	106 101 824				
Maksymalne udziały w rynku leków 2L (AFL, RAN, BRO)	55 754 053	73 808 549	116 690 537				
Maksymalny koszt podania	54 427 512	72 183 467	114 124 732				
Liczba podań z badania KESTREL/KITE	53 163 932	67 846 283	107 037 431				
Liczba podań na podstawie opinii eksperta klinicznego	57 218 527	59 689 400	92 901 958				

1.8.4. Aktualne roczne wydatki płatnika publicznego

Produkt leczniczy Beovu® nie jest aktualnie stosowany we wnioskowanym wskazaniu (DME) w Polsce. W związku z powyższym w stanie aktualnym i scenariuszu „istniejącym” niniejszej analizy przyjęto, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej objęci są leczeniem w ramach programu B.120. Z przeprowadzonych oszacowań przy założeniu, że w 2022 roku objętych programem lekowym B.120 będzie 4 500 chorych wynika, że będą się one kształtowały na poziomie **40,47 mln PLN** w wariantcie uwzględniającym RSS.

1.8.5. Analiza racjonalizacyjna

Ponieważ analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) nie wykazała wzrostu kosztów refundacji [34, 40] przedstawienie analizy racjonalizacyjnej nie było konieczne.

1.9. Ograniczenia i dyskusja

Cukrzycowy obrzęk plamki jest chorobą, która zagraża widzeniu i może powodować trwałą utratę wzroku. Pierwszymi objawami cukrzycowego obrzęku plamki jest pogorszenie ostrości wzroku, falowanie, łamanie się linii prostych oraz widzenie plamy przed okiem. W następstwie procesów chorobowych dochodzi do zamykania światła drobnych naczyń krwionośnych siatkówki, a także nieszczelności naczyń i powstania śródsiatkówkowych płynowych przestrzeni torbielowatych. U chorych z DME obserwuje się w ciele szklistym zwiększoną koncentrację VEGF. Cukrzycowy obrzęk plamki należy do najczęstszych powodów pogorszenia widzenia centralnego i stanowi drugą pod względem częstości (po AMD) przyczynę trwałego upośledzenia wzroku. [32]

Ogólnie, celem leczenia DME jest poprawa lub przynajmniej stabilizacja widzenia. Wg wytycznych PTD z 2022 roku w cukrzycowym obrzęku plamki obejmującym dołek i z pogorszeniem widzenia zalecanym leczeniem I rzutu są doszkliskowe iniekcje preparatów anti-VEGF: afliberceptu, ranibizumabu i bewacyzumabu, opcjonalnie uzupełniane laseroterapią. Bewacyzumab jest stosowany poza wskazaniami rejestracyjnymi (*off-label*), a jego skuteczność u pacjentów z bardziej znaczącym pogorszeniem widzenia jest niższa [31]. Doszkliskowe iniekcje leków anti-VEGF ograniczają nasilenie objawów DME i poprawiają widzenie przy zachowanym bezpieczeństwie miejscowym oraz ogólnoustrojowym.

Obecnie pacjenci mają dostęp do leczenia cukrzycowego obrzęku plamki afliberceptem, bewacyzumabem, deksametazonem w postaci implantu oraz ranibizumabem w ramach programu lekowego B.120 „Leczenie chorych na cukrzycowy obrzęk plamki (DME) (ICD-10 H 36.0)”. U pacjenta z DME zaczyna się leczenie od podania pięciu iniekcji dołkowych bewacyzumabem. Jeśli leczenie jest skuteczne, to terapia jest kontynuowana. Jeśli nie, to lekarz prowadzący zgłasza pacjenta do zespołu koordynacyjnego, który decyduje czy jest zasadna zmiana leku na terapię drugiej linii, w której stosuje się leki oryginalne (aflibercept, ranibizumab). Około 5-10% pacjentów z różnych powodów nie może otrzymać w drugiej linii leku anti-VEGF, w takim przypadku w drugiej linii leczenia można zastosować steroid (deksametazon) w implancie, podawany w postaci iniekcji do gałki ocznej. Jeśli leczenie anti-VEGF w drugiej linii jest nieskuteczne, to w trzeciej stosuje się deksametazon w implancie [29, 2].

W celu określenia wielkości populacji docelowej, która może zostać objęta refundacją w leczeniu DME przeprowadzono szereg kalkulacji. W pierwszej kolejności dokonano kalkulacji na podstawie zidentyfikowanych danych epidemiologicznych z uwzględnieniem kryteriów kwalifikacji do proponowanego programu lekowego. Bazując na odsetkach epidemiologicznych oraz opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie okulistyki liczba chorych z CSDME z zajęciem dołka z ostrością wzroku od 0,2 do 0,8 wg Snellena z poziomem HbA1c w surowicy $\leq 9\%$ może wynosić około **9 764 chorych** (zakres: 8 369-13 279 osób). Biorąc pod uwagę obuocność DME należy przypuszczać, że liczba pacjentów-terapii może wynosić średnio 14 646 (zakres: 12 554-22 575). Należy mieć jednak na uwadze, że nie wszyscy pacjenci z DME kwalifikujący się do programu lekowego wg danych epidemiologicznych zostaną do niego włączeni w pierwszym i kolejnych latach jego trwania. Wynika to z faktu, iż do programu lekowego pacjenci są włączani stopniowo, a liczba osób objętych PL zależy od liczby świadczeniodawców realizujących dany program. W kolejnym etapie dokonano oszacowań na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia. Dane NFZ są najbardziej wiarygodnym oraz aktualnym źródłem polskich danych dotyczących częstości stosowania leków z grupy anti-VEGF. Ponieważ program lekowy B.120 dla DME został wprowadzony w Polsce dopiero od lipca 2021 roku liczba pacjentów nim objęta w pierwszym roku była niewielka i wynosiła 481 osób. Wg informacji uzyskanych od Wnioskodawcy aktualnie (maj 2022 r.) w programie lekowym B.120 leczonych jest 2 532 osoby. Na podstawie tych dwóch punktów (481, 2 532) przeprowadzono prognozę liczby pacjentów, która mogłaby zostać objęta leczeniem cukrzycowego obrzęku plamki w programie lekowym w kolejnych dwóch latach (lata 2023-2024) za pomocą czterech krzywych prognostycznych (logarytmiczna, liniowa, potęgowa, wykładnicza). W zależności od wyboru krzywej prognostycznej otrzymujemy różne wielkości prognozowanej populacji docelowej w kolejnych latach. Dla pełnego potwierdzenia jaki będzie trend wzrostowy niezbędny jest trzeci punkt odbicia krzywych. Biorąc pod uwagę powyższe prognoza przeprowadzona na podstawie dwóch punktów czasowych jest mało wiarygodna. Ponadto dane dotyczące liczby pacjentów objętych

aktualnie programem lekowym B.120 pochodzą z maja 2022 roku. Należy się zatem spodziewać, iż liczebność populacji dla pełnego roku będzie wyższa niż obecnie. Z tego względu w kolejnym kroku przeanalizowano dane dotyczące liczby pacjentów objętych leczeniem w ramach programu B.70 dla AMD, w którym stosowane są również leki anty-VEGF. Przyjmując tempo wzrostu na poziomie 430% w pierwszym roku na podstawie programu B.70 otrzymujemy liczebność populacji wynoszącą 2 549 chorych, co jest zbliżone z danymi otrzymanymi od Wnioskodawcy o aktualnej liczbie leczonych pacjentów w programie B.120 wynoszącej 2 532 osób. Skalkulowana wielkość nie uwzględnia jednak nowych pacjentów, którzy zostaną włączeni do programu lekowego do końca 2022 roku. Biorąc pod uwagę powyższe w kolejnym kroku przeprowadzono konsultacje z ekspertem klinicznym w dziedzinie okulistyki. Przeprowadzona została konfrontacja otrzymanych oszacowań liczebności populacji docelowej z opinią eksperta klinicznego wg którego liczba osób kwalifikujących się do programu lekowego B.120 wzrośnie w 2022 roku do około 4 500 osób. W kolejnym roku programem lekowym będzie objętych już 7 500, a w następnym około 12 000 chorych. Przedstawiona wielkość pokrywa się z opinią ekspertów klinicznych (m.in. Konsultanta Krajowego w dziedzinie okulistyki) wg których, w pierwszych latach istnienia programu lekowego dla DME leczeniem może zostać objętych 10-15 tys. chorych. Z tego względu w analizie podstawowej przyjęto konserwatywnie, że tak oszacowana liczebność populacji docelowej będzie odpowiadać początkom refundacji programu dla DME w kolejnych latach (2022–2024).

Należy jednak, podkreślić, iż rzeczywista liczebność populacji docelowej oraz rzeczywisty udział analizowanych interwencji w przypadku uzyskania refundacji produktu Beovu® w analizowanej populacji jest trudny do oszacowania. Biorąc pod uwagę schemat leczenia pacjentów w programie lekowym w przypadku wprowadzenia refundacji brolicizumabu nastąpi częściowe zastąpienie leków oryginalnych tj. wprowadzenie refundacji brolicizumabu wpłynie na liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia afliberceptem i ranibizumabem. Stąd zakładane odbieranie udziałów wydaje się prawidłowym założeniem.

Zgodnie z wynikami analizy, istotną składową kosztów związanych z refundacją w leczeniu pacjentów z DME są koszty obsługi programu. Należy podkreślić, iż koszty podania, diagnostyki i monitorowania naliczane są w analizie niezależnie na chore oko pacjenta, w związku z tym wydatki płatnika w tym zakresie mogły zostać w pewnym stopniu przeszacowane. W praktyce prawdopodobnie w przypadku pacjenta, u którego prowadzone jest leczenie na obu oczach, nie wszystkie świadczenia muszą być naliczane podwójnie.

1.10. Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

W wyniku rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii medycznej w analizowanej populacji nie wystąpi konieczność dodatkowych szkoleń personelu medycznego, czy też tworzenia nowych wytycznych określających sposób podawania leku. Wdrożenie terapii odbywać się będzie w oparciu o zasady leczenia zdefiniowane w opisie istniejącego programu lekowego B.120.

Aspekty społeczne i etyczne	Tak	Nie	Komentarz
Czy grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej (wymień które)?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Czy niekwestionowany jest równy dostęp technologii medycznej przy jednakowych potrzebach?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Technologia lekowa będzie dostępna w ramach programu lekowego, co powoduje, że jest skierowana do zawężonej populacji chorych.
Czy spodziewana jest korzyść mała, ale powszechna?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

Aspekty społeczne i etyczne	Tak	Nie	Komentarz
Czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne, w tym:			
wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Iniekcje dożłkistkowe preparatów anti-VEGF są podawane w ramach programu B.120 oraz B.70
Powodować lub zmieniać stygmatyzację	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
wywoływać lęk	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
powodować dylematy moralne	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Finansowanie brolucizumabu jest zgodne z obowiązującym prawem, wymaga jedynie zmian w wykazie leków refundowanych (Obwieszczenia MZ).
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Jednym z kryteriów kwalifikacji do proponowanego programu jest zgoda pacjenta na wykonanie iniekcji dożłkistkowych
Czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeby czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

1.11. Wyniki i wnioski końcowe

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji terapii brolucizumabem u pacjentów dorosłych z cukrzycowym obrzękiem płamki objętych leczeniem w ramach proponowanego programu lekowego przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ) dla dwuletniego horyzontu czasowego (lata 2023-2024).

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusza „istniejącego”, zakładającego brak refundacji brolucizumabu (Beovu®, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml, 1 amp.-strzyk. 0,165 ml) u chorych z cukrzycowym obrzękiem płamki w ramach grupy limitowej 1235.0 Brolucizumab.
 - Obecnie pacjenci mają dostęp do leczenia cukrzycowego obrzęku płamki afliberceptem, bewacyzumabem, deksametazonem w postaci implantu oraz ranibizumabem w ramach programu lekowego B.120 „Leczenie chorych na cukrzycowy obrzęk płamki (DME) (ICD-10 H 36.0)”. U pacjenta z DME zaczyna się leczenie od podania pięciu iniekcji dogołąkowych bewacyzumabem. Jeśli leczenie jest

skuteczne, to terapia jest kontynuowana. Jeśli nie, to lekarz prowadzący zgłasza pacjenta do zespołu koordynacyjnego, który decyduje czy jest zasadna zmiana leku na terapię drugiej linii, w której stosuje się leki oryginalne (aflibercept, ranibizumab). Około 5-10% pacjentów z różnych powodów nie może otrzymać w drugiej linii leku anty-VEGF, w takim przypadku w drugiej linii leczenia można zastosować steroid (deksametazon) w implantacji, podawany w postaci iniekcji do gałki ocznej. Jeśli leczenie anty-VEGF w drugiej linii jest nieskuteczne, to w trzeciej stosuje się deksametazon w implantacji [29, 2].

- scenariusza „nowego”, w którym od stycznia 2023 roku brolicizumab (Beovu®, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/ml, 1 amp.-strzyk. 0,165 ml) uzyskuje refundację w leczeniu cukrzycowego obrzęku płamki, u osób spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego „Leczenie brolicizumabem chorych na cukrzycowy obrzęk płamki (DME) (ICD-10 H36.0)” w ramach grupy limitowej 1235.0 Brolicizumab:

Brolicizumab podobnie jak leki oryginalne dostępne aktualnie w programie lekowym B.120 (aflibercept, ranibizumab) będzie dostępny dla pacjentów jako terapia drugiej linii.



W przypadku wariantu nieuwzględniającego mechanizmów dzielenia ryzyka wynik analizy jest analogiczny tzn. refundacja brolicizumabu w ramach programu lekowego dla DME będzie wiązała się z uzyskaniem oszczędności dla płatnika publicznego.

Wnioski końcowe

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Beovu® oceniano w dwóch randomizowanych, wielośrodkowych badaniach III fazy z podwójnym maskowaniem i grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną porównawczą (badania KESTREL i KITE) z udziałem pacjentów z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem płamki. Pierwszorzędnym punktem końcowym oceny skuteczności w tych badaniach była zmiana BCVA od wartości wyjściowej do tygodnia 52., na podstawie wyniku liter na tablicy ETDRS, a głównym celem było wykazanie nie mniejszej skuteczności produktu Beovu® w porównaniu z afliberceptem podawanym w dawce 2 mg. W obu badaniach produkt Beovu® (podawany w schemacie co 12 tygodni lub co 8 tygodni) wykazał nie mniejszą skuteczność niż aflibercept w dawce 2 mg (podawany co 8 tygodni). Należy również podkreślić, że zastosowanie leczenia brolicizumabem związane było z niższą względem pacjentów leczonych afliberceptem średnią liczbą iniekcji doszklistkowych podczas wszystkich analizowanych okresów leczenia, tj. 52 tyg., 56-96 tyg. oraz 96 tyg. Obliczone dla każdego okresu obserwacji różnice średnich zmian w liczbie stosowanych iniekcji leków są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych brolicizumabem. [10, 14] Wprowadzenie refundacji produktu Beovu® (roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 300 mg/2 ml) w ramach proponowanego programu lekowego przyczyni się w sposób zdecydowany do zwiększenia dostępności do nowoczesnych terapii. Równocześnie z uwagi na proponowany instrument dzielenia ryzyka wydatki płatnika publicznego na lek w ramach rozpatrywanego programu lekowego zostaną ograniczone, co umożliwi optymalną alokację środków przez płatnika publicznego.

2. ZAŁĄCZNIKI

2.1. Wyszukiwanie danych epidemiologicznych

W celu zidentyfikowania wskaźników epidemiologicznych potrzebnych do oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie baz informacji medycznych i zasobów sieci Internet. Dodatkowo przeanalizowano dostępne analizy weryfikacyjne i materiały AOTMiT dotyczące cukrzycowego obrzęku plamki.

2.1.1. Cukrzyca u dorosłych

Zgodnie z zapisami projektu programu lekowego do leczenia z wykorzystaniem iniekcji doszkliskowych brolicizumabem kwalifikować się będą pacjenci w wieku powyżej 18. roku życia z cukrzycą u których występuje cukrzycowy obrzęk plamki. W celu identyfikacji liczby osób z cukrzycą w Polsce przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie baz informacji medycznych i zasobów sieci Internet. Większość zidentyfikowanych prac podaje liczbę co najmniej 3 mln osób [25, 35]. Ilość chorych dotkniętych cukrzycą powiększa się każdego roku średnio o 2,5 %. Nowsze dane wskazują, że w Polsce z cukrzycą zmagają się blisko 3,5 mln osób [16].

2.1.2. Poziom glikemii

Zgodnie z zapisami projektu programu lekowego do leczenia z wykorzystaniem iniekcji doszkliskowych brolicizumabem kwalifikować się będą pacjenci z dobrze kontrolowanym poziomem glikemii zdefiniowanym jako HbA1c \leq 9%. Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) z 2021 roku [39] wartość HbA1c \geq 6,5% (48 mmol/mol) jest podstawą do rozpoznania cukrzycy. Wartość HbA1c odzwierciedla średnie stężenie glukozy we krwi, w okresie około 3 miesięcy poprzedzających oznaczenie, przy czym około 50% obecnej we krwi HbA1c powstaje w ciągu ostatniego miesiąca przed wykonaniem oznaczenia.

W celu identyfikacji odsetka pacjentów z cukrzycą, którzy spełniają omawiane kryterium, przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie baz informacji medycznych i zasobów sieci Internet. Odnaleziono trzy polskie publikacje, na podstawie których oszacowano odsetek pacjentów z HbA1c \leq 9%. Wyniki wyszukiwania przedstawiono poniżej (Tabela 44).

Tabela 44. Rozkład HbA1c w populacji pacjentów z cukrzycą

Badanie	Liczba pacjentów w badaniu	Odsetek pacjentów z HbA1c \leq 9%
Sieradzki 2008 [36]	3 649 dla 2005 roku	81,5%
Bała 2014 [6]	1 740	82,0%*
Kudaj-Kurowska 2014 [19]	249	88,0%^
Średnia ważona		81,9%

*wartość odczytana z wykresu; ^74% chorych z HbA1c \leq 8%, grupa HbA1c 8-10% stanowiła 22%, w celu oszacowania odsetka pacjentów z HbA1c \leq 9% przyjęto konserwatywnie, że stanowią oni 2/3 z 22% tj. 14%

2.1.3. DME wśród pacjentów z cukrzycą

W ramach niesystematycznego przeszukania zasobów sieci Internet odnaleziono raport Instytutu Ochrony Zdrowia WUM, pt „Choroby oczu – problem zdrowotny, społeczny oraz wyzwanie cywilizacyjne w obliczu starzenia się populacji” [32]. Dodatkowo przeanalizowano raport AOTMiT z 2021 roku dla bewacyzymbabu, w którym Krajowy Konsultant ds. okulistyki wskazuje najlepszą publikację podającą odsetek występowania DME

u chorych na cukrzycę (badania *Romero-Aroca 2016* od strony metodologicznej jest najlepszym badaniem określającym częstość występowania DME w cukrzycy na poziomie 2,5%) [2]. Poniżej przedstawiono zidentyfikowane wartości.

Tabela 45. Częstość występowania DME u chorych na cukrzycę [32, 2]

Typ cukrzycy	Autor (rok)	Kraj	Czas obserwacji [lata]	Skumulowana częstość % (95% CI)
Cukrzyca typu 1	Younis (2003)	Wielka Brytania	6	3,2 (0,8–5,7)
	Martin-Merino (2012)	Wielka Brytania	9	4,4
	Romero-Aroca (2011)	Hiszpania	10	11,07
Cukrzyca typu 2	Younis (2003)	Wielka Brytania	6	6,1 (4,4–7,8)
	Jones (2012)	Wielka Brytania	10	1,5
	Martin-Merino (2012)	Wielka Brytania	9	3,6
	Thomas (2012)	Wielka Brytania	4	1,4
	Salinero-Fort (2013)	Hiszpania	4	0,01
Nieokreślona	Perol (2012)	Francja	3	0
	Romero-Aroca (2016)	Hiszpania	8	2,5%

2.1.4. CSME wśród pacjentów z DME

W wyniku przeprowadzonego niesystematycznego wyszukiwania zasobów sieci Internet zidentyfikowano pięć badań, w których raportowano odsetek pacjentów z CSME wśród pacjentów z DME. Charakterystykę zidentyfikowanych badań przedstawiono poniżej.

Tabela 46. Odsetek pacjentów z CSME wśród pacjentów z DME – charakterystyka zidentyfikowanych publikacji

Autor i rok	Państwo	Rok badania	Liczba pacjentów z DME	Liczba pacjentów z CSME	Odsetek pacjentów z CSME
<i>Minassian 2012</i> [23]	Anglia	2001	166 325	64 725	38,91%
<i>Wong 2006</i> [41]	USA	2002-2004	4	3	75%
<i>Lopez 2002</i> [22]	Hiszpania	1993-1997	202	52	25,74%
<i>Broadbent 1999</i> [7]	UK	1992-1994	29	21	72,41%
<i>Klein 1989</i> [18]	USA	1980-1982, 1984-1986	84	45	53,57%

W zidentyfikowanych badaniach odsetek pacjentów z CSME wśród pacjentów z DME waha się od 26% do 75%, przy czym najwyższe wartości uzyskano w badaniu przeprowadzonym na 4 pacjentach z DME. Biorąc pod uwagę powyższe wartości ta wydaje się mało wiarygodna. Za najbardziej wiarygodne dane uznano wartości przedstawione w publikacji *Minassian 2012* [23], w której przedstawiono wyniki na populacji 166 325 pacjentów z DME. Odsetek pacjentów z CSME wśród pacjentów z DME wynosi **38,91%**.

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. Bewacyzumab we wskazaniu: leczenie cukrzycowego obrzęku plamki żółtej (DME) (ICD10: H36.0), Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją leków zawierających daną substancję czynną w ramach programu lekowego. Raport nr: OT.4221.41.2021: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/055/RPT/55_OT_4221_41_2021_Bewacyzumab_DME_BIP_REOPTR.pdf
 3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Eylea (aflibercept) w ramach programu lekowego: „Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME) (ICD-10 H36.0). Analiza weryfikacyjna nr: OT.4351.41.2016: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/224/AWA/224_AWA_OT-4351-41_Eylea%20DME.pdf
 4. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Lucentis (ranibizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME) (ICD-10 H36.0). Analiza weryfikacyjna nr: OT.4351.25.2017: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/085/AWA/085_AWA_4351_25_2017_LUCENTIS_DME_2017.09.08.pdf
 5. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016.
 6. Bała MM, Płaczekiewicz-Jankowska E, Leśniak W, i in. Management and treatment goals in Polish patients with type 2 diabetes of more than ten years' duration - results of ARETAEUS2-Grupa Study. *Endokrynologia Polska*. 2014; 65(3):158–168.
 7. Broadbent DM, Scott JA, Vora JP, i in. Prevalence of diabetic eye disease in an inner city population: the Liverpool Diabetic Eye Study. *Eye (London, England)*. 1999;ad; 13 (Pt 2):160–165.
 8. 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 13:S0002-9394(22)00006-X. doi: 10.1016/j.ajo.2022.01.004. Epub ahead of print. PMID: 35038415.
 9. 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.
 10. 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: 25.04.2022 r.]
 11. 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.]
 12. 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.]
 13. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Ozurdex® (deksametazon w implancie): https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozurdex-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 6.05.2022 r.]
-
15. Falavarjani KG, Khadamy J, Karimi Moghaddam A, Karimi N, Modarres M. (2015) Posterior sub-tenon's bevacizumab injection in diabetic macular edema; a pilot study. *Saudi J Ophthalmol* 29(4):270–273.
 16. <http://www.diabetica.com.pl/aktualnosci-artykuly/item/2-dlaczego-cukrzyca-jest-krytycznym-czynnikiem-ryzyka-dla-pad>

18. Klein R, Moss SE, Klein BE, i in. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XI. The incidence of macular edema. *Ophthalmology*. 1989;ae; 96(10):1501–1510.
19. Kudaj-Kurowska A, Turek I, Józefowska M, i in. Wyrównanie cukrzycy u chorych na cukrzycę typu 2 w świetle wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *VIA MEDICA* 2014. 3(3):92–99.
20. Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME), Prof. Andrzej Stankiewicz – Prezes Stowarzyszenia Zwyrrodnienia Plamki AMD, [Online]: <http://www.amd.org.pl/index.php/2016/02/22/leczenie-cukrzycowego-obrzeku-plamki-dme/>
21. Li, J. Q., Welchowski, T., Schmid, M., Letow, J., Wolpers, C., Pascual-Camps, I., Holz, F. G. and Finger, R. P. (2019) Prevalence, incidence and future projection of diabetic eye disease in Europe: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Epidemiology*, 12, pp. 12.
22. López IM, Díez A, Velilla S, i in. Prevalence of diabetic retinopathy and eye care in a rural area of Spain. *Ophthalmic Epidemiology*. 2002;ac; 9(3):205–214.
23. Minassian DC, Owens DR, Reidy A. Prevalence of diabetic macular oedema and related health and social care resource use in England. *Br J Ophthalmol*. 2012 Mar;96(3):345-9. doi: 10.1136/bjo.2011.204040.
24. Ministerstwo Zdrowia, pismo PLR.050.77.2021.KK, marzec 2021 rok, odpowiedź na interpelację: <https://orka2.sejm.gov.pl/INT9.nsf/klucz/ATTBZKJ3H/%24FILE/i21054-o1.pdf>
25. Ministerstwo Zdrowia, Światowy Dzień Walki z Cukrzycą 2021: <https://www.gov.pl/web/psse-siedlce/swiatowy-dzien-walki-z-cukrzyca-2021>.
26. Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ. Uchwały Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/> [data dostępu: 22.04.2021 r.]
27. Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyki: <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms> [data dostępu: 29.04.2022 r.]
28. 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)
29. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-kwietnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2022-r> (dostęp: 21.04.2022)
30. Projekt program lekowego „Leczenie brolicuzumabem cukrzycowego obrzęku plamki (DME) (ICD-10 H36.0)”.
31. PTD, Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2022, Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, *Current Topics in Diabetes* 2022, 2 (1): 1-134.
32. Raport Instytutu Ochrony Zdrowia. Choroby oczu – problem zdrowotny, społeczny oraz wyzwanie cywilizacyjne w obliczu starzenia się populacji. Warszawa 2016.
33. Rękas M. O zdrowiu cukrzycowy obrzęk plamki. Program, który ratuje wzrok. Wywiad Katarzyny Pinkosz z prof. Markiem Rękasem, konsultantem krajowym w dziedzinie okulistyki. Do rzeczy, tygodnik Lisickiego, 50/2021.
34. 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.
35. Serwis Ministerstwa Zdrowia i Narodowego Funduszu Zdrowia. Cukrzyca w liczbach: <https://pacient.gov.pl/aktualnosc/cukrzyca-w-liczbach>
36. Sieradzki J, Koblik T, Nazar M. Próba oceny postępów w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2 na podstawie badań przesiewowych HbA1c wykonanych w latach 2002 i 2005. *VIA MEDICA* 2008. 9(3-4):132–139.
38. Stankiewicz A, Figurska M. Zwyrrodnienie plamki związane z wiekiem: przewodnik diagnostyki i terapii. Poznań 2010e.

39. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych z cukrzycą 2021: <https://ptmr.info.pl/wp-content/uploads/2022/01/Zalecenia-kliniczne-dotyczace-postepowania-u-chorych-z-cukrzyca-2021.pdf>
40. 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.).
41. Wong TY, Klein R, Islam FMA, i in. Diabetic retinopathy in a multi-ethnic cohort in the United States. American Journal of Ophthalmology. 2006;ab; 141(3):446–455.
42. Zarządzenie Nr 43/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 kwietnia 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowej wraz z załącznikami.

4. SPIS TABEL

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Beovu® (brolicizumab)	8
Tabela 2. Projekt programu lekowego dla brolicizumabu – główne kryteria kwalifikacji	9
Tabela 3. Częstość występowania DME u chorych na cukrzycę [32]	12
Tabela 4. Odsetek pacjentów z CSME wśród pacjentów z DME – charakterystyka zidentyfikowanych publikacji.....	13
Tabela 5. Zidentyfikowane wskaźniki epidemiologiczne dla DME.....	13
Tabela 6. Liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	14
Tabela 7. Kalkulacja populacji docelowej wskazanej we wniosku.....	16
Tabela 8. Prognoza liczby pacjentów, która mogłaby zostać objęta leczeniem DME w programie lekowym	17
Tabela 9. Liczba pacjentów objętych programem lekowym B.70 w latach 2015-2021	18
Tabela 10. Prognozowana wielkość populacji chorych z DME, która może zostać objęta leczeniem	18
Tabela 11. Prognozowana wielkość populacji chorych z DME, która może zostać objęta leczeniem na podstawie opinii eksperta klinicznego	19
Tabela 12. Podsumowanie prognozowanej wielkości populacji chorych z DME, która może zostać objęta leczeniem – dane NFZ	20
Tabela 13. Populacja docelowa – analiza podstawowa, scenariusze skrajne.....	21
Tabela 14. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	21
Tabela 15. Zestawienie oszacowań liczebności populacji.....	22
Tabela 16. Udziały w rynku – scenariusz „istniejący”	23
Tabela 17. Udziały w rynku – scenariusz „nowy”	23
Tabela 18. Populacja docelowa w porównywanych scenariuszach w podziale na substancje czynne.....	24
Tabela 19. Rozkład populacji kwalifikującej się do PL - scenariusz "istniejący" i „nowy”	24
Tabela 20. Wycena punktowa NFZ.....	25
Tabela 21. Zalecana dawka leków z programu B.120 oraz brolicizumabu	25
Tabela 22. Zalecane schematy dawkowania w programie lekowym B.120 [29] oraz proponowanym PL [30]	25
Tabela 23. Roczna częstość podawania leków anti-VEGF.....	26
Tabela 24. Liczba iniekcji w badaniu KESTREL i KITE [8, 9].....	27
Tabela 25. Roczna częstość podawania leków anti-VEGF wg eksperta klinicznego.....	27
Tabela 26. Wnioskowana cena brolicizumabu	27
Tabela 27. Koszt brolicizumabu z uwzględnieniem RSS	28
Tabela 28. Zestawienie kosztów brolicizumabu	28
Tabela 29. Ceny leków dostępnych w programie B.120.....	29
Tabela 30. Zestawienie kosztów leków dostępnych w programie B.120	30
Tabela 31. Kwalifikacja i weryfikacja leczenia w ramach programu lekowego.....	30
Tabela 32. Koszt jednostkowy świadczeń związanych z realizacją programu lekowego B.120	30
Tabela 33. Kalkulacja średniego kosztu podania leku w ramach programu lekowego.....	31
Tabela 34. Diagnostyka w programie leczenia cukrzycowego obrzęku plamki	31
Tabela 35. Liczba podań wstrzyknięć/implantów doszkliskowych w populacji docelowej	32
Tabela 36. Liczba pacjentów objętych programem lekowym w porównywanych scenariuszach	33
Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant z uwzględnieniem RSS rozliczanych przez NFZ	34
Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant bez uwzględnienia RSS	34

Tabela 39. Populacja docelowa – scenariusze skrajne	35
Tabela 40. Zestawienie parametrów wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów.....	36
Tabela 41. Opis scenariuszy analizy wrażliwości	36
Tabela 42. Wyniki analizy wrażliwości oraz scenariuszy skrajnych z uwzględnieniem RSS	36
Tabela 43. Wyniki analizy wrażliwości oraz scenariuszy skrajnych bez uwzględnienia RSS.....	37
Tabela 44. Rozkład HbA1c w populacji pacjentów z cukrzycą	42
Tabela 45. Częstość występowania DME u chorych na cukrzycę [32, 2]	43
Tabela 46. Odsetek pacjentów z CSME wśród pacjentów z DME – charakterystyka zidentyfikowanych publikacji.....	43

5. SPIS WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Wykres 1. Wpływ refundacji terapii brolicizumabem w leczeniu DME na wydatki płatnika publicznego: wariant z uwzględnieniem RSS	34
Wykres 2. Wpływ refundacji terapii brolicizumabem w leczeniu DME na wydatki płatnika publicznego: wariant bez uwzględnienia RSS.....	35
Rysunek 1 Sposób oszacowania populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych i opinii ekspertów	15