



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 204/2013 z dnia 23 września 2013 r.

w sprawie oceny Nevanac (nepafenac), we wskazaniu: zmniejszenie ryzyka pooperacyjnego obrzęku płamki żółtej związanego z zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy u pacjentów z cukrzycą

*Rada Przejrzystości uważa za uzasadnione objęcie refundacją leku Nevanac (nepafenac) we wskazaniu: zmniejszenie ryzyka pooperacyjnego obrzęku płamki żółtej związanego z zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy u pacjentów z cukrzycą. Lek powinien być dostępny dla chorych za odpłatnością 30% w ramach nowej, wspólnej grupy limitowej z diklofenakiem. Rada nie akceptuje zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka, gdyż powinien on zapewniać efektywność kosztową w perspektywie wspólnej.*

**Uzasadnienie**

*Nevanac (nepafenac) jest podawanym miejscowo niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym. Umiarkowanej jakości dowody naukowe potwierdziły jego skuteczność kliniczną we wnioskowanym wskazaniu, w porównaniu z nie stosowaniem niesterydowych leków przeciwzapalnych. Brak jest jednak dobrej jakości badań bezpośrednio porównujących stosowanie preparatu Nevanac (nepafenac) z podawanym miejscowo diklofenakiem uznawanym, zgodnie z stanowiskiem ekspertów, za skuteczną terapię w profilaktyce i leczeniu torbielowatego obrzęku płamki u wszystkich chorych poddanych operacji zaćmy. Wyniki analizy użyteczności kosztowej wskazują, zależnie od przyjętej perspektywy, graniczną opłacalność lub nieopłacalność stosowania Nevanacu.*

**Przedmiot wniosku**

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Nevanac (nepafenac), 1 mg/ml, krople do oczu, zawiesina, EAN 5909990673643 we wskazaniu: zmniejszanie ryzyka pooperacyjnego obrzęku płamki żółtej związanego z zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy u pacjentów z cukrzycą w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym [redacted].

Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o utworzenie odrębnej grupy limitowej.

Wnioskowana technologia tj. Nevanac (nepafenac), 1 mg/ml, krople do oczu, zawiesina, kod EAN: 5909990673643 we wskazaniu: zmniejszanie ryzyka pooperacyjnego obrzęku płamki żółtej związanego z zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy u pacjentów z cukrzycą nie stanowiła dotychczas przedmiotu prac Agencji.

**Problem zdrowotny**

Torbielowaty obrzęk płamki (ang. *cystoid macular edema*, CME) jest chorobą mogącą rozwinąć się po zabiegu usunięcia zaćmy. Obrzęk płamki, powiększając się, zaburza połączenia komórek nerwowych kontrolujących



ostrość i czystość środkowego pola widzenia. W następstwie znaczna ilość wrażeń wzrokowych nie jest wysyłana do mózgu, co objawia się narastającą utratą ostrości wzroku.

Na podstawie danych zawartych w analizie wnioskodawcy szacuje się, że maksymalna wielkość populacji docelowej (chorzy na cukrzycę poddani operacji usunięcia zaćmy) może wynosić około 37 800 pacjentów rocznie.

W leczeniu i zapobieganiu obrzękowi płamki stosowane są synergicznie działające miejscowe sterydy oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne. Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), niezależnie od ich rodzaju, są skuteczne w profilaktyce zarówno angiograficznego jak i klinicznie istotnego CME. Wskazuje się, że sterydy znajdują zastosowanie w leczeniu obrzęku płamki w sytuacji, gdy pomimo wcześniejszego leczenia NLPZ, objawy nie ustępują lub nawracają. W skrajnych przypadkach przewlekłego obrzęku płamki stosuje się zabieg witrektomii.

## Opis wnioskowanej technologii medycznej

Nevanac, 1 mg/ml, krople do oczu, zawiesina, substancja czynna nepafenak.

Nepafenak jest prekursorowym niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym i przeciwbólowym. Po podaniu miejscowym do oka nepafenak przenika przez rogówkę i jest przekształcany przez hydrolazę obecną w tkance oka w amfenak, niesteroidowy lek przeciwzapalny. Amfenak hamuje działanie syntazy H prostaglandyn (cyklooksygenazy), enzymu koniecznego do wytwarzania prostaglandyn.

Lek został zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA) 11 grudnia 2007. Ostatnie przedłużenie pozwolenia nastąpiło 11 grudnia 2012.

We wnioskowanym wskazaniu (zmniejszenie ryzyka pooperacyjnego obrzęku płamki żółtej związanego z zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy u pacjentów z cukrzycą) lek został zarejestrowany 22.12.2011 r.

Oprócz wnioskowanego wskazania lek jest również zarejestrowany w zapobieganiu i leczeniu bólu pooperacyjnego i stanu zapalnego związanego z chirurgicznym usuwaniem zaćmy.

FDA (U.S. Food and Drug Administration) 27.06.2011 r. zatwierdziła stosowanie nepafenaku (Nevanac) we wskazaniu zmniejszenie ryzyka pooperacyjnego obrzęku płamki żółtej związanego z zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy u pacjentów z cukrzycą

## Alternatywne technologie medyczne

Jako alternatywną technologię wnioskodawca wskazał produkty lecznicze zawierające diklofenak.

## Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej dla leku Nevanac (nepafenak, NEV) stosowanego w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia obrzęku płamki po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę było wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa ww. produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku niemożności porównania się z refundowaną technologią opcjonalną – z naturalnym przebiegiem choroby.

Do analizy włączono 8 publikacji: 2 publikacje badania Singh 2012, po 1 publikacji dla badań: Cervantes-Coste 2009, Mathys 2010, Wolf 2007 oraz Miyake 2011, a także ChPL Nevanac i PSUR dostarczony przez wnioskodawcę.

Eksperymentalne badania Singh 2012 oraz Cervantes-Coste 2009, dotyczące populacji chorych na cukrzycę, włączono do oceny skuteczności nepafenaku. Pozostałe badania: Mathys 2010, Wolf 2007 oraz Miyake 2011 (a także wyniki dla populacji ogólnej z badania Cervantes-Coste 2009) włączono do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa. Badania Mathys 2010 oraz Miyake 2011 były badaniami randomizowanymi, natomiast badanie Wolf 2007 było badaniem obserwacyjnym.

Badanie Singh 2012 wraz z publikacją NCT0078271 i badanie Cervantes-Coste 2009 porównywało skuteczność NEV vs brak NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne).

Pozostałe odnalezione badania: badanie Wolf 2007 porównywało NEV + prednizolon vs prednizolon; badanie Mathys 2010 porównywało NEV + moksyflokscyna + prednizolon vs moksyflokscyna + prednizolon. Z badania Miyake 2011 wykorzystano tylko dane z ramienia, w którym pacjenci otrzymywali NEV.

Odstąpiono od wykonania porównania pośredniego z aktywnym komparatorem, jakim jest diklofenak.

Wyniki analizy przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny dotyczącej porównania NEV z brakiem NLPZ wskazują na występowanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami na korzyść NEV w zakresie:

- wystąpienia obrzęku płamki definiowanego jako co najmniej 30% zwiększenie się centralnej części płamki w badaniu OCT (ang. *Optical Coherence Tomography*, optyczna koherentna tomografia) w porównaniu do badania wykonanego przed zabiegiem, ocena po 30, 60 i 90 dniach – odpowiednio

OR=0,26 (95% CI: 0,07; 0,94) NNT=17; OR=0,14 (95% CI: 0,04; 0,48) NNT=8, OR=0,17 (95% CI: 0,05; 0,50) NNT=8;

- wystąpienia obrzęku płamki definiowanego poprzez ocenę centralnej grubości płamki, ocena po 90 dniach:
  - populacja ogólna: OR=0,35 (95% CI: 0,18; 0,69) NNT=7;
  - dorośli: OR=0,14 (95% CI: 0,03; 0,58) NNT=7; osoby starsze OR=0,24 (95% CI: 0,08; 0,78) NNT=8;
  - kobiety: OR=0,29 (95% CI: 0,09; 0,97) NNT=10; mężczyźni OR=0,13 (95% CI: 0,04; 0,49) NNT=5;
  - grupa etniczna inna niż Latynosi: OR=0,12 (95% CI: 0,03; 0,54) NNT=7;
  - umiarkowana NPDR: OR=0,12 (95% CI: 0,03; 0,56) NNT=8;
- grubości centralnej części płamki mieszcząca się w granicy  $\pm 10\%$ , ocena po 60 dniach: OR=2,82 (95% CI: 1,59; 4,99) NNT=5 i 90 dniach OR=2,21 (95% CI: 1,21; 4,03) NNT=7;
- zmniejszenia grubości centralnej części płamki po 7 dniach: MD=-9,20 (95% CI: -15,53; -2,87), po 14 dniach MD=-15,70 (95% CI: -23,19; -8,21), po 30 dniach MD=-22,30 (95% CI: -32,23; -12,37), po 60 dniach MD=-27,10 (95% CI: -37,69; -16,51), po 90 dniach MD=-26,40 (95% CI: -37,18; -15,62);
- maksymalnej zmiany grubości centralnej części płamki [ $\mu\text{m}$ ] do 90 dni: MD=-21,90 (95% CI: -31,11; -12,69);
- zmniejszenia całkowitej objętości płamki [ $\text{mm}^3$ ] po 14 dniach: MD=-0,21 (95% CI: -0,41; -0,01);
- procentowej zmiany objętości płamki po 14 dniach: MD=-2,10 (95% CI: -3,30; -0,90); po 30 dniach MD=-3,30 (95% CI: -4,81; -1,79), po 60 dniach MD=-4,20 (95% CI: -5,76; -2,64), po 90 dniach MD=-3,60 (95% CI: -5,30; -1,90);
- pogorszenia najlepszej skorygowanej ostrości wzroku o więcej niż 5 liter w porównaniu do stanu z 7 dnia po zabiegu po 30 dniach: OR=0,14, 95% CI: 0,04; 0,50, NNT=9; 60 dniach OR=0,16, 95% CI: 0,05; 0,58, NNT=10; 90 dniach (wynik skorygowany) OR=0,20, 95% CI: 0,06; 0,71, NNT=10;
- ostrości wzroku - poprawa wyniku o co najmniej 15 liter - OR=1,82, 95% CI: 1,10; 3,01, NNT=7;
- najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (wartości końcowe) po 14 dniach: MD=2,70 (95% CI: 0,98; 4,42), po 30 dniach 2,30 (95% CI: 0,77; 3,83), po 60 dniach MD=2,10 (95% CI: 0,30; 3,90).

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami przyjmującymi NEV i grupą nie otrzymujących NLPZ odnośnie takich punktów końcowych jak:

- istotny klinicznie obrzęk płamki związany z utratą wzroku (punkt końcowy nie wystąpił w żadnej z grup);
- wystąpienie obrzęku płamki – ocena po 90 dniach w:
  - grupie Latynosów: OR=0,27 (95% CI: 0,05; 1,39);
  - w grupie łagodnej NPDR: OR=0,22 (95% CI: 0,02; 2,07); ciężkiej NPDR: OR=0,30 (95% CI: 0,03; 3,45);
- całkowita objętości płamki [ $\text{mm}^3$ ] po 42 dniach: MD=-0,20 (95% CI: -0,50; 0,11);
- procentowa zmiana objętości płamki po 7 dniach: MD=-0,50 (95% CI: -1,53; 0,53);
- pogorszenia najlepszej skorygowanej ostrości wzroku o więcej niż 5 liter w porównaniu do stanu z 7 dnia po zabiegu po 90 dniach (wynik nie skorygowany): OR=0,46 (95% CI: 0,18; 1,19);
- ostrość wzroku - poprawa wyniku o 10-14 liter: OR=0,64 (95% CI: 0,34; 1,23);
- ostrość wzroku - brak zmian (definiowany jako poprawa w wyniku w obrębie 5-9 liter): OR=0,76 (95% CI: 0,38; 1,55);
- ostrość wzroku - brak zmian (definiowany jako zmiana w obrębie 4 liter): OR=0,93 (95% CI: 0,45; 1,89);
- ostrość wzroku - pogorszenie wyniku o 5-9 liter: OR=0,19 (95% CI: 0,02; 1,67);
- ostrość wzroku - pogorszenie wyniku o co najmniej 15 liter: OR=0,49 (95% CI: 0,04; 5,50);
- najlepsza skorygowanej ostrości wzroku (wartości końcowe) po 7 dniach: MD=0,80 (95% CI: -1,05; 2,65) i po 90 dniach MD=1,90 (95% CI: -1,10; 3,90);
- bezwzględna zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku w porównaniu do stanu z 7 dnia od zabiegu – ocena po 90 dniach: MD=1,20 (95% CI: -0,75; 3,15).

## Skuteczność praktyczna

Brak danych.

## Bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania NEV w zapobieganiu obrzękowi plamki u chorych na cukrzycę w porównaniu do leczenia bez zastosowania produktów leczniczych z grupy NLPZ oceniono na podstawie badania Singh 2012 (okres obserwacji: 90 dni). Dodatkowo uwzględniono dane zawarte w publikacji NCT00782717.

Wyniki analizy wykazały znamiennej statystycznie niższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych innych niż ciężkie w grupie stosującej NEV (OR=0,44, 95% CI: 0,19; 1,01, NNT=13). W odniesieniu do innych zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

W obu grupach bardzo rzadko występowały ciężkie zdarzenia niepożądane jak również zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie. Nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych (związanych z leczeniem), a działania niepożądane inne niż ciężkie wystąpiły u 3 (2,4%) chorych stosujących nepafenak.

Do uzupełniającej oceny bezpieczeństwa włączono badania przeprowadzone na szerszej populacji pacjentów (zarówno chorzy na cukrzycę jak i zdrowi): Cervantes-Coste 2009, Mathys 2010, Wolf 2007 oraz Miyake 2011. W badaniach tych nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych (związanych z leczeniem), w tym toksyczności nepafenaku. W czasie trwania obserwacji odnotowywano pojedyncze przypadki takich zdarzeń niepożądanych jak: wymioty, zmniejszone łzawienie, alergiczne zapalenie spojówek, nietypowe odczucie w oku, wada nabłonka rogówki oraz zaparcia.

Na podstawie raportu PSUR z okresu od 01.12.2007 do 31.05.2012 określono, że po zastosowaniu NEV zgłoszono łącznie 180 przypadków ciężkich, potwierdzonych medycznie działań niepożądanych.

Najliczniej zgłaszano: zaburzenia w obrębie oka (łącznie 116 przypadków, w tym najczęściej: zaburzenia rogówki, wrzodziejące zapalenie rogówki, zmętnienie rogówki, ból oka i zmniejszenie ostrości wzroku); urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (łącznie 25 przypadków, w tym 19 przypadków TASS [ang. *Toxic Anterior Segment Syndrome*, zespół toksycznego uszkodzenia przedniego odcinka oka]); zakażenia i zarażenia pasożytnicze (łącznie 8 przypadków, w tym 6 przypadków zapalenia wnętrza gałki ocznej); zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (łącznie 6 przypadków).

Zgodnie z informacją zawartą w ChPL najczęściej obserwowanymi reakcjami niepożądanymi, występującymi u 0,5% pacjentów, były: zapalenie rogówki, ból oka, strupki na brzegach powiek.

## Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Analiza ekonomiczna dotyczy terapii zapobiegającej obrzękowi plamki żółtej, po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę. Porównano zastosowanie leku Nevanac (nepafenaku) z brakiem leczenia zapobiegawczego. Przeprowadzono analizę koszt-użyteczności w półrocznym horyzoncie czasowym.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

[Redacted text block]

**Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

**Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 dokumentów będących wytycznymi dla terapii stosowanych w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia obrzęku płamki żółtej po zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych na cukrzycę.

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego z 2012 r w przypadku pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka okołoooperacyjnego (w tym chorzy z cukrzycą) zalecają podanie leku z grupy kortykosteroidów do stosowania ogólnoustrojowego, a NLPZ i miejscowo podawane kortykosteroidy wymieniają jako podstawową terapię przeciwzapalną pooperacyjną. Zagraniczne rekomendacje także podają niesteroidowe leki przeciwzapalne jako standard terapii w analizowanym schorzeniu. Tylko w jednej z odnalezionych rekomendacji (WOI 2005) wymieniano nepafenak jako przykład niesteroidowego leku przeciwzapalnego stosowanego w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia obrzęku płamki żółtej.

Odnaleziono także 3 pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania nepafenaku ze środków publicznych. Żadne z podanych źródeł nie wymienia zastrzeżeń ani ograniczeń dotyczących refundacji.

**Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4350-17/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Nevanac (nepafenak) we wskazaniu: zmniejszenie ryzyka pooperacyjnego obrzęku płamki żółtej związanego z zabiegiem chirurgicznego usunięcia zaćmy u pacjentów z cukrzycą, wrzesień 2012 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.

### **KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: **Alcon Polska Sp. z o.o.**

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Alcon Polska Sp. z o.o.