



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Lucentis (ranibizumab)
w ramach programu lekowego
„Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci
zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD)
(ICD-10: H35.3)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM- OT-4351-21/2014

Data ukończenia: 12 września 2014 r.

Wykaz skrótów

AAO – (ang. – <i>American Academy of Ophthalmology</i>) Amerykańska Akademia Okulistyczna
AE – Analiza Ekonomiczna
AF – angiografia fluoresceinowa
AFL – aflibercept
Agencja / AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych
AKL – Analiza Kliniczna
AMD – (ang. – <i>Age-Related Macular Degeneration</i>) zwyrodnienie plamki związane z wiekiem
anty-VEGF – (ang. – <i>Anti-Vascular Endothelial Growth Factor</i>) inhibitory czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego
APD – Analiza Problemu Decyzyjnego
APTC – (ang. – <i>Antiplatelet Trialists' Collaboration</i>) kryteria powikłań zakrzepowo-zatorowych
AREDS – (ang. – <i>Age-Related Eye Disease Study</i>) akronim badania dotyczącego AMD
ATEs – (ang. – <i>Arterial Thromboembolic Events</i>) tętnicze powikłania zakrzepowo-zatorowe
AWA – analiza weryfikacyjna Agencji
BCVA – (ang. – <i>Best Corrected Visual Acuity</i>) najlepsza skorygowana ostrość wzroku
BEW – bewacyzumab
BSC (ang. – <i>best supportive care</i> – optymalne leczenie wspomagające)
CADTH – (ang. – <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>) Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CFT – (ang. – <i>Central Foveal Thickness</i>) grubość siatkówki w centrum dołka
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI – (ang. – <i>Confidence Interval</i>) przedział ufności
CNV – (ang. – <i>Choroidal Neo-Vascularization</i>) neowaskularyzacja naczyńkowa
CRT – (ang. – <i>Central Retinal Thickness</i>) centralna grubość siatkówki
CRVO – (ang. – <i>Central Retinal Vein Occlusion</i>) niedrożności żyły środkowej siatkówki
DME – (ang. – <i>Diabetic Macular Edema</i>) cukrzycowy obrzęk plamki
EMA – (ang. – <i>European Medicines Agency</i>) Europejska Agencja Medyczna
EURETINA – (ang. – <i>European Society of Retina Specialists</i>) Europejskie Towarzystwo Specjalistów zajmujących się leczeniem chorób siatkówki
ETDRS – (ang. <i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>) tablica służąca ocenie ostrości wzroku
FAZ – (ang. – <i>Foveal Avascular Zone</i>) strefa beznacyniowa
FDA – (ang. – <i>Food and Drug Administration</i>) Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GRADE – (ang. – <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>) system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
H – homogeniczność
ITT – (ang. – <i>Intention to Treat</i>) analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
ICO – (ang. – <i>International Council of Ophthalmology</i>) Międzynarodowa Rada Okulistyki
JGP – Jednorodna Grupa Pacjentów
Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
LOCF – (ang. – <i>Last Observation Carried Forward</i>) analiza wyników polegająca na ekstrapolacji ostatniej obserwacji
mCNV – (ang. – <i>Myopic Choroidal Neovascularization</i>) neowaskularyzacja podsiatkówkowa wtórna do patologicznej krótkowzroczności
MD – (ang. – <i>Mean Difference</i>) wskaźnik różnicy średnich
MZ – Ministerstwo Zdrowia
n – liczba pacjentów w grupie / liczba pacjentów u których obserwowano dany punkt końcowy

<p>N – liczebność populacji / liczba pacjentów w badaniu</p> <p>NBS – nabłonek barwnikowy siatkówki</p> <p>n/d – nie dotyczy</p> <p>NEI VFQ 25 – (ang. – <i>National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire – 25</i>) kwestionariusz składający się z 25 pytań dotyczących ogólnego poczucia zdrowia, oceny widzenia (ocena ogólna, widzenie bliskie i dalsze, widzenie barw, bóle gałki ocznej), funkcjonowania społecznego, zdrowia psychicznego, trudności w pełnieniu dotychczasowej roli i samodzielności</p> <p>NICE – (ang. – <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>) Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych</p> <p>NNH – (ang. – <i>Number Needed-To-Harm</i>) liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego</p> <p>NNT – (ang. – <i>Number Needed-To-Treat</i>) liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego</p> <p>NOS – (ang. – <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i>) skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych</p> <p>OCT – (ang. – <i>Optical Coherence Tomography</i>) optyczna koherentna tomografia</p> <p>OR – (ang. – <i>Odds Ratio</i>) iloraz szans</p> <p>PAS – (ang. – <i>Patient Access Schemes</i>) schematy dostępu pacjentów</p> <p>Peto OR – (ang. – <i>Peto Odds Ratio</i>) iloraz szans obliczany metodą Peto</p> <p>PDT – (ang. – <i>Photo-Dynamic Therapy</i>) terapia fotodynamiczna</p> <p>PED – (ang. – <i>Pigment Epithelium Detachment</i>) odwarstwienia barwnika siatkówkowego</p> <p>PEDF – (ang. – <i>Pigment Epithelium Derived Factor</i>) czynnik wywodzący się z nabłonka barwnikowego siatkówki</p> <p>PICOS – (ang. – <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study Design</i>) schemat: populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka</p> <p>PIGF – (ang. – <i>Placental Growth Factor</i>) łożyskowy czynnik wzrostu</p> <p>PP – (ang. – <i>per protocol</i>) populacja zgodna z protokołem badania</p> <p>PRISMA – (ang. – <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i>) preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz</p> <p>PSUR – (ang. – <i>Periodic Safety Update Report</i>) okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa</p> <p>RAN – ranibizumab</p> <p>RCO – (ang. – <i>The Royal College of Ophthalmologists</i>) brytyjska organizacja wydająca wytyczne okulistyczne</p> <p>RD – (ang. – <i>Risk Difference</i>) różnica ryzyka</p> <p>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)</p> <p>Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r., poz. 388)</p> <p>RPE – (ang. – <i>Retinal Pigment Epithelium</i>) nabłonek barwnikowy siatkówki</p> <p>RR – (ang. – <i>Relative Risk, Risk Ratio</i>) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora</p> <p>RVO – (ang. – <i>Retinal Vein Occlusion</i>) niedrożności naczyń żylnych siatkówki</p> <p>SD – (ang. – <i>Standard Deviation</i>) odchylenie standardowe</p> <p>SERV – (ang. – <i>Spanish Retina and Vitreous Society</i>) hiszpańskie towarzystwo zajmujące się chorobami siatkówki i ciała szklanego</p> <p>Tablica ETDRS – (ang. – <i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>) tablica służąca do oceny ostrości wzroku</p>
--

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

TTT – (ang. – *Transpupillary Thermotherapy*) termoterapia przezźreniczną

URPLWMIpB – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

VEGF – (ang. – *Vascular Endothelial Growth Factor*) czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego

VIEW – (ang. – *VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD*) akronim badania klinicznego dotyczącego stosowania afliberceptu w AMD

vPDT - terapia fotodynamiczna z werteporfiną

wAMD – (ang. – *Wet Aged-Related Macular Degeneration*) wysiękowa postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	10
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	10
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	12
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	13
2.4. Problem zdrowotny.....	14
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	18
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	18
2.5.2. Status rejestracyjny	18
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	19
3. Ocena analizy klinicznej	24
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	24
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	24
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	27
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	28
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	32
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	32
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	32
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	32
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	33
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	40
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	41
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	42
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	45
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	56
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	62
4. Ocena analizy ekonomicznej	64
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	64
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	65
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	70
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	71
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	72
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	72
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	73
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	73
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	76
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	77
5. Ocena analizy wpływu na budżet	78
5.1. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	78

5.2. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	84
5.2.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	84
5.2.2. Obliczenia własne Agencji.....	87
5.3. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	90
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	91
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	91
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	91
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	92
9.1. Rekomendacje kliniczne	92
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	93
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	93
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	94
11. Opinie ekspertów.....	95
12. Kluczowe informacje i wnioski	98
13. Źródła.....	102
14. Załączniki	104

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – Novartis Europharm Ltd.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novartis Europharm Ltd. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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: Novartis Europharm Ltd.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 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. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926, z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

18.07.2014 r.,
MZ-PLR-460-21295-2/KB/14

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Lucentis (ranibizumab), roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol., EAN: 5909990000005.

Wnioskowane wskazanie: leczenie neowaskularnej (wsiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) w ramach programu lekowego „Leczenie neowaskularnej (wsiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3)”.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 lek stosowany w ramach programu lekowego
 lek stosowany w ramach chemioterapii:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)



Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna – 6 tomów (przegląd systematyczny, AMD, DME, mCNV, RVO, podsumowanie)
 analiza ekonomiczna – 5 tomów (AMD, DME, mCNV, RVO, podsumowanie)
 analiza wpływu na system ochrony zdrowia – 5 tomów (AMD, DME, mCNV, RVO, podsumowanie)
 analiza racjonalizacyjna
 inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Novartis Europharm Ltd.
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

brak

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. Bayer Pharma AG – Eylea (afibercept)
2. Novartis Europharm Ltd. – Visudyne (werteporfina)
3. Pfizer Ltd. – Macugen (pegaptanib sodu)
4. Roche Registration Ltd. – Avastin (bewacyzumab)

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego:

- Lucentis (ranibizumab), roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol., EAN: 5909990000005

w ramach programu lekowego „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3)” wpłynął do AOTM dnia 18.07.2014 r., pismem znak: MZ-PLR-460-21295-2/KB/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosków dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych:

- Analiza problemu decyzyjnego „Lucentis® (ranibizumab) w leczeniu chorób plamki” [redacted]; MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 24 lutego 2014 r.;

- Analiza racjonalizacyjna „Lucentis® (ranibizumab) w leczeniu chorób plamki” [redacted], MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 21 marca 2014 r.;

- Analiza kliniczna - przegląd systematyczny opracowań wtórnych „Lucentis® (ranibizumab) w leczeniu chorób plamki” [redacted], MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 24 lutego 2014 r.;

- Analiza kliniczna „Lucentis® (ranibizumab) w leczeniu chorób plamki - leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD)” [redacted], MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 24 lutego 2014 r.;

- Analiza ekonomiczna „Lucentis® (ranibizumab) w leczeniu chorób plamki - leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD)” [redacted], MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 21 marca 2014 r.;

- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia „Lucentis® (ranibizumab) w leczeniu chorób plamki - leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD)” [redacted], MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 21 marca 2014 r.;

- Analiza kliniczna „Lucentis® (ranibizumab) w leczeniu chorób plamki - leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki u dorosłych” [redacted], MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 24 lutego 2014 r.;

- Analiza ekonomiczna „Lucentis® (ranibizumab) w leczeniu chorób plamki - leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki u dorosłych” [redacted], MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 21 marca 2014 r.;

- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia „Lucentis® (ranibizumab) w leczeniu chorób plamki - leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki u dorosłych” [redacted], MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 21 marca 2014 r.;

- Analiza kliniczna „Lucentis® (ranibizumab) w leczeniu chorób plamki - leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych neowaskularyzacją podsiatkówkową wtórną do patologicznej krótkowzroczności (mCNV)” [redacted], MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 24 lutego 2014 r.;

- Analiza ekonomiczna „Lucentis® (ranibizumab) w leczeniu chorób plamki - leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych neowaskularyzacją podsiatkówkową wtórną do patologicznej krótkowzroczności (mCNV)” [redacted], MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 20 marca 2014 r.;

- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia „Lucentis® (ranibizumab) w leczeniu chorób plamki - leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych neowaskularyzacją podsiatkówkową wtórną do patologicznej krótkowzroczności (mCNV)” [redacted], MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 20 marca 2014 r.;

- Analiza kliniczna „Lucentis® (ranibizumab) w leczeniu chorób plamki - leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem plamki wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki (RVO): zakrzepie żyły

środkowej siatkówki (CRVO) lub jej gałęzi (BRVO)” [REDACTED]
[REDACTED], MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 25 lutego 2014 r.;

- Analiza ekonomiczna „Lucentis® (ranibizumab) w leczeniu chorób plamki - leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem plamki wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki (RVO): zakrzepie żyły środkowej siatkówki (CRVO) lub jej gałęzi (BRVO)” [REDACTED]
[REDACTED], MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 21 marca 2014 r.;

- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia „Lucentis® (ranibizumab) w leczeniu chorób plamki - leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem plamki wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki (RVO): zakrzepie żyły środkowej siatkówki (CRVO) lub jej gałęzi (BRVO)” [REDACTED]
[REDACTED], MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 20 marca 2014 r.;

- Analiza kliniczna „Lucentis® (ranibizumab) w leczeniu chorób plamki - podsumowanie i wnioski z analizy klinicznej” [REDACTED], MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 3 marca 2014 r.;

- Analiza ekonomiczna „Lucentis® (ranibizumab) w leczeniu chorób plamki - podsumowanie i wnioski z analizy klinicznej” [REDACTED], MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 21 marca 2014 r.;

- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia „Lucentis® (ranibizumab) w leczeniu chorób plamki - podsumowanie i wnioski z analizy klinicznej” [REDACTED], MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 21 marca 2014 r.

Do dokumentacji, jako **program lekowy uzgodniony**, dołączono również projekt programu lekowego „Leczenie neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3)”.

Przekazane do oceny wraz z zleceniem analizy HTA odzwierciedlają zakres wskazań określony we wniosku gdzie jako wskazania, w których lek ma być refundowany wylistowano:

1. Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD, ang. *age-related macular degeneration*);
2. Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME, ang. *diabetic macular oedema*);
3. Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem plamki wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki (RVO, ang. *retinal vein occlusion*) tj. zakrzepie żyły środkowej siatkówki (CRVO, ang. *central RVO*) lub jej gałęzi (BRVO, ang. *branch RVO*);
4. Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych neowaskularyzacją podsiatkówkową (CNV, ang. *choroidal neovascularisation*) wtórną do patologicznej krótkowzroczności (PM, ang. *pathologic myopia*).

W związku z faktem iż powyższe nie odpowiada ostatecznej, uzgodnionej wersji projektu programu lekowego z dnia 18 lipca 2014 r. „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3)”, na drodze wyjaśnienia z Ministerstwem Zdrowia (pisma znak AOTM-OT-4351-21(2)/AZa/14 oraz MZ-PLA-460-21052-219/ISU/14) uzyskano potwierdzenie, że weryfikacja przedmiotowej dokumentacji oraz ocena Agencji w postaci analizy weryfikacyjnej ma zostać ograniczona wyłącznie do części dotyczącej zastosowania produktu leczniczego Lucentis we wskazaniu zgodnym z zatwierdzonym programem lekowym „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3)” i tym samym dokumentacja dotycząca pozostałych wskazań zostaje wyłączona z weryfikacji i oceny AOTM.

W związku z niespełnieniem przez przedstawione analizy wymagań minimalnych, dnia 12 sierpnia 2014 r. Agencja Oceny Technologii Medycznych poinformowała Ministerstwo Zdrowia pismem znak AOTM-OT-4351-21(6)/EZ_PK/14 o niezgodnościach przedłożonych analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 poz. 388).

Wnioskodawca przedstawił wnioskowane uzupełnienia pismem z dnia 22 sierpnia 2014 r., przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia dnia 28 sierpnia 2014 r., pismem znak MZ-PLR-460-20367-65/SM/14. Analizy

zostały uzupełnione zgodnie z wezwaniem i ostatecznie można je uznać za w pełni spełniające wymagania minimalne.

Potwierdzono uiszczenie opłaty za sporządzenie analizy weryfikacyjnej AOTM.

[Źródło: korespondencja MZ, korespondencja AOTM]

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

W 2008 r. Rada Konsultacyjna wydała uchwały w sprawie stosowania leku Lucentis (ranibizumab) w leczeniu neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) – w lutym była to rekomendacja negatywna, natomiast we wrześniu pozytywna pod warunkiem zapewnienia kosztowo efektywnego sposobu finansowania. W roku 2009 i 2010 Rada Konsultacyjna wypowiadała się w sprawie stosowania przeciwciał monoklonalnych anti-VEGF zarówno odnośnie ich stosowania w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów jak i w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego.

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
ranibizumab (produkt leczniczy Lucentis)		
Lucentis (ranibizumab) w leczeniu pacjentów z wysiękową postacią zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem	Uchwała RK/RP Nr 48/12/2008 z dnia 10 września 2008 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ranibizumabu w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem w ramach programu terapeutycznego pod warunkiem zapewnienia kosztowo efektywnego sposobu finansowania. <u>Uzasadnienie:</u> Z uwagi na udowodnioną skuteczność w leczeniu AMD i duże znaczenie społeczne tej choroby finansowanie ranibizumabu ze środków publicznych jest zasadne, pod warunkiem zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania.
	Uchwała RK/RP Nr 05/02/2008 z dnia 19 lutego 2008 r.	<u>Zalecenia:</u> Wobec braku dostatecznie pewnych dowodów dotyczących kosztów efektywności oraz wiarygodnej analizy wpływu na budżet płatnika publicznego Rada Konsultacyjna nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych ranibizumabu w leczeniu pacjentów z wysiękową postacią zwyrodnienia plamki żółtej. <u>Uzasadnienie:</u> Wniosek dotyczący finansowania ze środków publicznych leku Lucentis nie zawiera wielu informacji, istotnych dla oceny (w co najmniej 15 kwestiach). Dołączone do wniosku analizy nie są dostatecznie dobrej jakości, przede wszystkim w odniesieniu do bezpieczeństwa terapii, kosztów uzyskania efektywności i wpływu na budżet w scenariuszach: optymistycznym, pesymistycznym i neutralnym. Nie przedstawiono oceny kosztów dodatkowych nakładów w systemie ochrony zdrowia, związanych z wdrożeniem leczenia ranibizumabem, które powinny uwzględniać także większą częstość koniecznych wizyt u okulisty. Nie podano także charakterystyki populacji, która mogłaby odnieść największe korzyści z leczenia ranibizumabem.
Przeciwciała monoklonalne anti-VEGF		
Iniekcja doszkliskowa przeciwciała monoklonalnego w celu leczenia neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (AMD) w ramach JGP	Rekomendacja Prezesa AOTM Nr 4/2010 a dnia 18 stycznia 2010 r. Stanowisko RK Nr 2/3/2010 z dnia 18 stycznia 2010 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „iniekcja doszkliskowa przeciwciała monoklonalnego w celu leczenia neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (AMD)”, jako świadczenia gwarantowanego, rozliczanego w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów. <u>Uzasadnienie:</u> Opierając się na poprzednio wydanych Stanowiskach, wskazujących na efektywność terapii, Rada uznała za zasadne zakwalifikowanie świadczenia „iniekcja doszkliskowa przeciwciała monoklonalnego w celu leczenia neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (AMD)” jako świadczenia gwarantowanego, rozliczanego w ramach systemu Jednorodnych Grup Pacjentów.

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
„Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia płamki związanego z wiekiem” w zakresie programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego.	Rekomendacja Prezesa AOTM Nr 9/2009 z dnia 14 grudnia 2009 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada wyraża negatywne stanowisko dla zakwalifikowania świadczenia „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia płamki związanego z wiekiem (AMD)” realizowanego jako terapeutyczny program zdrowotny NFZ, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rada ustosunkowała się negatywnie do powstania terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia płamki związanego z wiekiem (AMD)”, gdyż nie uwzględnia on sugestii Rady (...) dotyczącej kosztowo-efektywnego sposobu leczenia. Ponadto, Rada uważa, że należałoby rozważyć finansowanie leczenia AMD w ramach systemu Jednorodnych Grup Pacjentów.</p>
	Stanowisko RK Nr 24/10/26/2009 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej, „leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia płamki związanego z wiekiem” w zakresie programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Z uwagi na duże znaczenie społeczne schorzenia jakim jest zwyrodnienie wysiękowe płamki związane z wiekiem, a także w kontekście starzejącego się społeczeństwa oraz braku, na chwilę obecną alternatywnego równie skutecznego leczenia finansowanego ze środków publicznych, zasadne jest zwiększenie możliwości leczenia tej grupy chorych, zgodnie z dostępnymi możliwościami terapeutycznymi, co na chwilę obecną uzasadnia finansowanie wnioskowanego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego.</p>

[opracowanie własne AOTM]

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

W 2008 r. Rada Konsultacyjna wydała uchwały w sprawie stosowania leku Macugen (pegaptanib sodu) w leczeniu neowaskularnej postaci zwyrodnienia płamki związanego z wiekiem (AMD). **W 2014 r. Rada Przejrzystości wydała pozytywną rekomendację dla stosowania leku Eylea (aflibercept) w leczeniu pacjentów z AMD.**

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
aflibercept (produkt leczniczy Eylea)		
Eylea (aflibercept) w leczeniu neowaskularnej postaci zwyrodnienia płamki związanego z wiekiem (AMD)	Stanowisko RP nr 153/2014 z dnia 26 maja 2014 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Eylea (aflibercept) we wskazaniu: leczenie neowaskularnej postaci zwyrodnienia płamki związanego z wiekiem (AMD).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Lek Eylea (aflibercept) podawany dożylnie w leczeniu neowaskularnej postaci zwyrodnienia płamki związanego z wiekiem (AMD) jest porównywalnie skuteczny, jak podawany w ten sam sposób lek Lucentis (ranibizumab), który jest obecnie refundowany ze środków publicznych. Wymagana dla skutecznej terapii liczba wstrzyknięć dożylnych leku Eylea jest jednak istotnie niższa, niż w przypadku leku Lucentis. Zmniejszenie liczby wymaganych wstrzyknięć dożylnych, które są wykonywane w warunkach szpitalnych, przyczyni się do zwiększenia dostępności leczenia.</p>
pegaptanib sodu (produkt leczniczy Macugen)		
Macugen (pegaptanib sodu) w leczeniu neowaskularnej postaci zwyrodnienia płamki żółtej	Uchwała RK/RP Nr 19/06/2008 z dnia 5 maja 2008 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie pegaptanibu sodu w leczeniu neowaskularnej postaci zwyrodnienia płamki żółtej związanego z wiekiem (AMD).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Pegaptanib jest lekiem o udowodnionej skuteczności w leczeniu neowaskularnej postaci zwyrodnienia płamki żółtej, ale mniej efektywnym kosztowo niż stosowane w tym samym wskazaniu inne inhibitory angiogenezy oraz werteporfina.</p>

[opracowanie własne AOTM]

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD, Age-Related Macular Degeneration) to stan zmian w strukturze plamki połączony z podsiatkówkowymi wylewami krwi, obecnością różnorodnych twardych i miękkich druz połączonych z uszkodzeniami ściany naczyń krwionośnych, wysiękowymi zmianami oraz z odkładaniem się złogów wapnia w siatkówce oka. Odwarstwienia barwnika siatkówkowego (PED, *Pigment Epithelium Detachment*), często połączone są z jego przedarciem oraz z tworzeniem podsiatkówkowych błon naczyniowo-włóknistych [Fryczkowski 2008]. Choroba prowadzi do trwałych zmian w siatkówce i naczyniówce, w wyniku których dochodzi do nieodwracalnej, częściowej lub prawie całkowitej utraty widzenia. Występuje w dwóch postaciach – łagodniejszej o powolnym przebiegu, tzw. postaci suchej (85–90% chorych), i często przebiegającej bardzo szybko – postaci wilgotnej (10–15%) [Stankiewicz 2010b]. Postać mokra w zdecydowanej większości odpowiedzialna jest za znaczące uszkodzenie widzenia ze ślepotą włącznie.

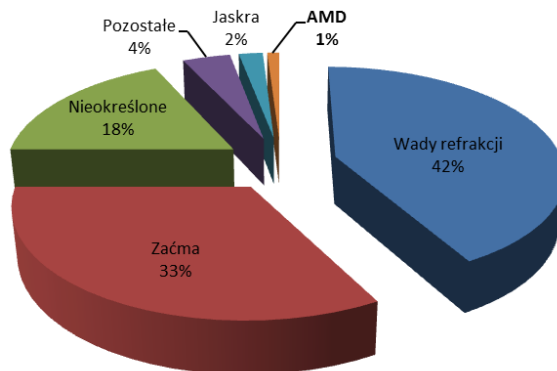
Odmiana **sucha, niewysiękowa** cechuje się postępującą degeneracją komórek RPE (*Retinal Pigment Epithelium*, nabłonek barwnikowy siatkówki) i następczym obumieraniem fotoreceptorów, co jest konsekwencją tworzenia zlewających się i zajmujących coraz większe obszary druzów między warstwą RPE a błoną Brucha i/lub tworzenia się zaniku geograficznego. [Nowak 2007] W efekcie tych zmian plamka żółta powoli traci swoją funkcję, a widzenie centralne znacząco się ogranicza. Pacjent często widzi jedną wielką czarną plamę w centrum widzenia [Fryczkowski 2008].

W postaci **wysiękowej czyli neowaskularnej**, zwanej też **mokrą** pojawiają się nawrotowe wylewy krwi – najczęściej z naczyń włosowatych naczyniówki oka związane z zaburzeniem przepuszczalności naczyń. Zgodnie z obecną wiedzą na temat patogenezy AMD, w efekcie wydzielania przez śródbłonek naczyń włosowatych naczyniówki oka – naczyniowego czynnika wzrostu tzw. VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) i braku jego czynnika korygującego TGF beta2 (*Transforming Growth Factor*) dochodzi do powstawania patologicznych „przeciekających” naczyń krwionośnych i kolejnych podsiatkówkowych wylewów krwi, w konsekwencji czego powstają podsiatkówkowe błony naczyniowo-włókniste. Błony te w sposób mechaniczny utrudniają utlenianie zewnętrznych warstw siatkówki (fotoreceptorów) odżywianych wyłącznie z naczyń włosowatych naczyniówki, powodując ich długotrwałe niedotlenienie, a w efekcie trwałe uszkodzenie. Ta patologiczna angiogeneza z błonami naczyniowo-włóknistymi w rezultacie powoduje nieodwracalne zniszczenie prawidłowej struktury siatkówki i tworzenie obrazu klinicznie określanego jako „tarczowe zwyrodnienie plamki żółtej”. U podłoża tego obrazu klinicznego często leżą błony podsiatkówkowe rozwijające się z naczyniówki – określane jako CNV (*Choroidal Neo-Vascularization*) [Fryczkowski 2008].

Epidemiologia

Według Światowej Organizacji Zdrowia już w 2020 roku w wyniku zwyrodnienia plamki żółtej związanej z wiekiem będzie na świecie aż 75 mln ludzi niewidomych i aż 270 mln słabowidzących. Rocznie przybywa 5 mln chorych na formę suchą i 50 000 na formę wysiękową AMD [Edbom-Kolarz 2012]. Do głównych przyczyn upośledzenia narządu wzroku na świecie zalicza się: wady refrakcji (42%) oraz zaćmę (33%). Udział pozostałych przyczyn upośledzenia widzenia przedstawiono na poniższym wykresie [Pascolini 2012].

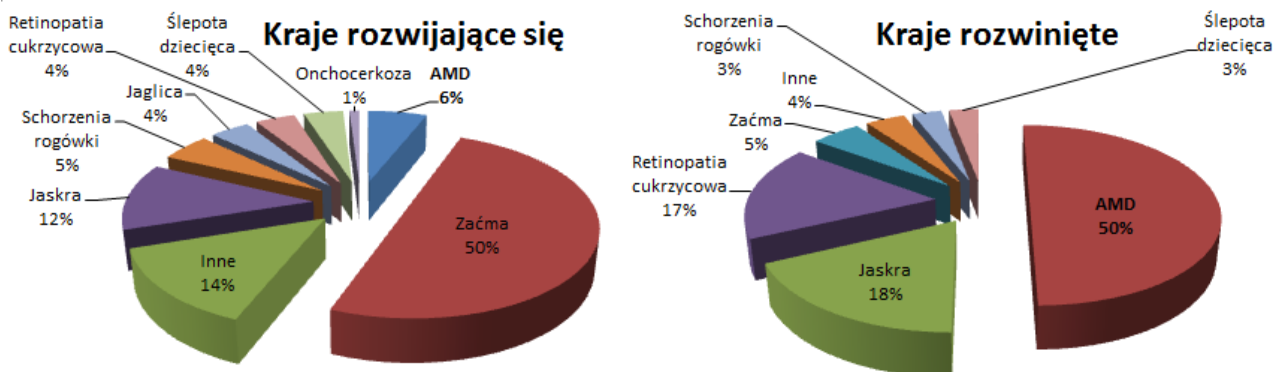
Wykres 1. Przyczyny upośledzenia widzenia na świecie (włączając utratę wzroku) [Pascolini 2012]



Kraje rozwijające się i rozwinięte różnią się pod względem struktury przyczyn upośledzenia widzenia. W krajach rozwijających się głównym schorzeniem odpowiedzialnym za niepełnosprawność narządu wzroku jest zaćma, a w krajach rozwiniętych – zwyrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem (AMD). Schorzenia te są odpowiedzialne za upośledzenie funkcji wzroku u połowy chorych (Wykres 2). Wraz z wydłużeniem

średniego czasu życia, AMD stało się znacznie powszechniejsze i obecnie stanowi istotny problem społeczny i ekonomiczny [Stankiewicz 2010].

Wykres 2. Przyczyny upośledzenia widzenia na świecie w krajach rozwiniętych i rozwijających się (bez wad refrakcji)



AMD dotyczy osób po 45.–50. roku życia, kiedy to częstość zachorowania wynosi około 8%, przy czym wraz z wiekiem liczba chorujących wzrasta, w populacji 80-latków osiągając około 40%. Z wiekiem wzrasta również częstość występowania zaawansowanej postaci choroby z 0,1% wśród 50-latków do 7,1% wśród osób po 75. roku życia. Brak dokładnych statystyk uniemożliwia określenie liczby chorych na AMD na świecie. W USA choruje około 9 mln osób, przewiduje się jednak, że do 2020 roku liczba chorych wzrośnie o ponad 50%. W Polsce liczbę chorych szacuje się na około 1,2–1,5 mln osób, z czego u 10–15% występuje postać wysiękowa (wAMD, ang. *Wet Age-Related Macular Degeneration*). Obecnie w skali całego globu liczba chorych wynosi co najmniej 30–40 mln osób, a dane statystyczne z wielu krajów wskazują na wzrastającą tendencję zachorowalności na AMD. Dlatego też określenie „epidemia ślepoty” dla tej choroby wydaje się uzasadnione. Już teraz w krajach rozwiniętych, w tym w Polsce, AMD jest główną przyczyną nieodwracalnej ślepoty u osób powyżej 50. roku życia [Stankiewicz 2010]. Roczna zapadalność na AMD rośnie wraz z wiekiem i kształtuje się na poziomie 5/1000 osób w wieku 60–69 lat i rośnie do 30/1000 w przedziale wiekowym 70–79 lat aż do 104/1000 osób wieku 80–89 lat [Stanowisko RK nr 3/2/2010].

Etiologia i patogeneza

Mimo bardzo intensywnych badań w wielu ośrodkach naukowych patogeneza tej choroby nadal jest niejasna. Ustalenie pierwotnych przyczyn AMD utrudnia prawdopodobny złożony, wieloczynnikowy mechanizm inicjujący pojawienie się i progresję choroby [Stankiewicz 2010b].

Czynnikami ryzyka mogącymi wpłynąć na wystąpienie zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem są (oprócz pewnych predyspozycji genetycznych oraz czynników środowiskowych):

- zaawansowany wiek – największą zachorowalność odnotowuje się wśród osób po 75. roku życia,
- płeć – kobiety częściej zapadają na AMD,
- rasę – biała choruje częściej niż żółta i czarna, którą ta choroba atakuje najrzadziej,
- kolor tęczówki – osoby z niebieskimi tęczówkami częściej zapadają na AMD,
- nadciśnienie tętnicze, choroby układowe (m.in. cukrzyca), otyłość,
- palenie tytoniu – palacze chorują 6-krotnie częściej niż osoby niepalące,
- mała aktywność fizyczna,
- zwiększona ekspozycja na promieniowanie UV [Stankiewicz 2010].

Wpływ czynników genetycznych na rozwój AMD wydaje się bardzo prawdopodobny, istnieją bowiem liczne dowody wskazujące na rodzinne występowanie choroby. W przeszłości zidentyfikowano wiele genów (m.in. ABCA4, ELOVL4, FIBL-6, SOD2, APOE), których mutacje warunkują objawy nakładające się w dużej części na obraz kliniczny AMD. Mimo że mutacje we wspomnianych genach mogą się przyczyniać w pewnym zakresie do rozwoju poszczególnych zaburzeń obserwowanych w obrazie klinicznym AMD, obecnie nie wydaje się, aby – występując pojedynczo – były odpowiedzialne za skomplikowaną etiopatogenezę tej choroby. Kilka pracujących niezależnie grup badaczy zidentyfikowało niedawno wspólny wariant genu CFH czynnika H układu dopełniacza, charakteryzującego się mutacją Y402H. Występowanie tej odmiany można wykazać u około 50% chorych cierpiących na pełnoobjawowe postaci AMD [Nowak 2007].

Patofizjologia AMD nie jest jeszcze wystarczająco poznana. Poza uwarunkowaniami genetycznymi co najmniej cztery procesy przyczyniają się do rozwoju choroby; należą do nich: **lipofuscynogeneza** – tworzenie lipofuscyny, czyli „pigmentu starości” związanego ze zjawiskiem stresu oksydacyjnego i przebiegająca w komórkach RPE, **druzogeneza** (tworzenie nierozpuszczalnych złogów pomiędzy warstwą RPE a błoną Brucha), lokalny **proces zapalny** i w przypadku postaci wysiękowej – **neowaskularyzacja** (powstawanie licznych wyniesień i zgrubień w siatkówce). Nadrzędnymi regulatorami w procesie neowaskularyzacji naczyńkowej są naczyniowy czynnik wzrostu (VEGF, ang. *Vascular Endothelial Growth Factor*) oraz czynnik wywodzący się z nabłonka barwnikowego siatkówki (PEDF, ang. *Pigment Epithelium Derived Factor*). Oba czynniki kontrolują stan unaczynienia [Nowak 2007].

Klasyfikacja

Wśród wielu systemów klasyfikowania AMD najbardziej przekonujący wydaje się zaproponowany w **badaniu AREDS** (*Age-Related Eye Disease Study*), sponsorowanym przez Amerykański Narodowy Instytut Zdrowia. Opis poszczególnych stopni zaawansowania zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 3. Klasyfikacja zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem zgodnie z schematem przedstawionym w badaniu o akronimie AREDS [Stankiewicz 2010]

Nazwa stadium	Opis
wczesne stadium A	Obecność nielicznych (< 20), średniej wielkości druz lub niewielkimi zaburzeniami pigmentacji siatkówki.
średnio zaawansowane stadium B	Obecność co najmniej jednej dużej druzy, licznych druz średniej wielkości lub występowanie zaniku geograficznego, który nie obejmuje centrum plamki żółtej.
zaawansowane C	W przypadku postaci suchej – obecność druzy i zanik geograficzny obejmujący środek plamki.
późne D	W przypadku postaci mokrej – tworzenie nowych naczyń w obrębie naczyniówki oraz procesy zapalne wywołane przez ten stan.

Ten podział AMD przedstawia chorobę jako pewien ciągły proces, toczący się latami, prowadzący nieuchronnie do znacznego pogorszenia widzenia (postać sucha stadium C/D) lub praktycznej utraty widzenia (postać wilgotna stadium D) [Stankiewicz 2010].

Obraz kliniczny

Pierwsze oznaki choroby są nieswoiste i często trudne do uchwycenia, szczególnie gdy proces patologiczny dotyczy tylko jednego oka. Charakterystyczne jest subiektywne wrażenie krzywienia się linii prostych w miejscu, na które wzrok jest skierowany, kontrastujące z prawidłowym ich przebiegiem na obrzeżach (przedstawione na rysunku poniżej). Główny objaw to mroczek centralny, czyli zaciemnienie środka oglądanego obrazu. Z czasem dochodzi do powiększania się mroczka centralnego z jednoczesnym zanikiem ostrości, kontrastu i barw w pozostałej części pola widzenia, aż do momentu gdy chory centralnie nie widzi już nic poza ciemną plamą – czyli traci użyteczną ostrość widzenia [Nowak 2007].

Rysunek 1. Charakterystyczne dla AMD zaburzenia widzenia podczas czytania - tekst ulega zamazaniu w części centralnej, na obrzeżach zaś pozostaje prawidłowy [Nowak 2007]

AMD i cechuje
wzroku na
zmiany jak
zanikow...
wrażen
(komórki
do utraty
dnie oka
zaawansowa
naczyniówkow

Mimo że u większości osób z zaawansowanym AMD nie dochodzi do całkowitej utraty widzenia, jego pogorszenie negatywnie wpływa na jakość życia, prowadząc u 1/3 pacjentów do klinicznie jawnej depresji, nawet jeżeli choroba dotyczy tylko jednego oka. Jeśli zaawansowana postać zwyrodnienia plamki rozwinie się w jednym oku, prawdopodobieństwo, że w ciągu 5 lat obejmie również drugie oko sięga 40%. Ryzyko wystąpienia prawnie zdefiniowanej obustronnej ślepoty u osoby z jednostronnym pogorszeniem widzenia z powodu wysiękowej postaci AMD może wynosić około 12% w ciągu 5 lat [Stankiewicz 2010].

Diagnostyka

Do wczesnego zdiagnozowania AMD stosuje się **test Amslera**. Objawy mogą się ujawnić pod postacią przerw, falowania obrazu lub braku części linii siatki.

Optyczna koherentna tomografia (OCT, Optical Coherence Tomography) jest uniwersalną metodą diagnostyczną siatkówki pozwalającą na jej analizę strukturalną dzięki wykonaniu wysokiej rozdzielczości przekrojów tomograficznych. **Angiografia fluoresceinowa (AF) i indocyjaninowa** obrazują przede wszystkim stan nabłonka barwnikowego, naczyń siatkówki i naczyńówki w przebiegu zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. Optyczna koherentna tomografia pozwala zaś obrazować przestrzennie morfologię warstw siatkówki, granicę siatkówki z ciałem szklistym i z naczyńówką [Stankiewicz 2011].

Angiografia fluoresceinowa daje obraz złożony, niemniej należy zawsze oceniać wynik badania w aspekcie rozpoznania dwóch zasadniczych form klinicznych CNV:

1. **Klasyczna błona neowaskularna (classic CNV)** wypełnia się środkiem cieniującym w początkowych fazach badania i ma charakterystyczną formę „koronki” z jaśniejszym, policyklicznym brzegiem. W fazach późnych hiperfluorescencja narasta, zasłaniając rysunek „koronki”, a środek cieniujący zatrzymuje się bardzo długo, wychwytywany przez towarzyszącą naczyniom tkankę włóknistą. Ze względu na rokowanie funkcjonalne oraz wskazania terapeutyczne klasyczna błona neowaskularna została sklasyfikowana w zależności od jej odległości od centrum strefy awaskularnej jako:

- * pozadołkowa – w odległości >200 µm od centrum strefy beznacyniowej (FAZ, *Foveal Avascular Zone*),
- * okołodołkowa – w odległości <200 µm od centrum FAZ,
- * poddołkowa – środek FAZ jest zajęty wyjściowo lub w wyniku rozszerzenia się błony neowaskularnej.

2. **Ukryta błona neowaskularna (occult CNV)** może przebiegać jako:

- * późny przeciek z nieokreślonego źródła, który z powodu rozwoju CNV pod maskującym fluorescencją nabłonkiem warstwowym nie jest widoczny we wczesnych fazach AF wcale, lub zaznacza się bardzo słabo, natomiast w fazach późnych uwidocznia się jako nieostro ograniczone, poszerzające się w czasie ognisko hiperfluorescencji;
- * włóknisto-naczyniowe odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (NBS) ujawnia się w AF jako wypukłe ognisko niehomogennej hiperfluorescencji pojawiające się wcześniej (1-2 min po podaniu środka cieniującego). W fazach późniejszych ogniska hiperfluorescencji rozlewają się i stają się intensywniejsze.

Ukryta CNV znacznie wyraźniej ujawnia się w obrazach angiografii indocyjaninowej. We włóknisto-naczyniowym odwarstwieniu NBS, na jego słabo wysyconym środku cieniującym obszarze, widoczne są wyraźnie ogniska przecieku – tzw. gorące punkty (*hot points*) [Niżankowska 2007].

Leczenie i cele leczenia

W dotychczasowych metodach leczenia dłuższy czas stosowano **laserokoagulację** zmian za pomocą lasera argonowego oraz diodowego. Dalszy etap to wprowadzenie **terapii fotodynamicznej (PDT, Photo-Dynamic Therapy)**, po wstrzyknięciu dożylnym **werteporfiny** (photostabilizator) naświetlanie laserem o długiej długości fali, co w efekcie miało na celu obliterację (zamknięcie) patologicznych naczyń. Niestety, metoda ta była nie tylko bardzo kosztowna (koszt 1 ampułki werteporfiny to ok. 6000-7000 zł, a zazwyczaj potrzebne jest kilkakrotne powtarzanie tej terapii), ale często obciążona późniejszymi wznowami tworzenia patologicznych naczyń. Podobną do niej rolę (ograniczania patologicznej podsiatkówkowej angiogenezy) spełniała jedna z ostatnio stosowanych metoda TTT (*Transpupillary Thermotherapy* – termoterapia przezżreniczną), równie kosztowna co ta pierwsza [Fryczkowski 2008].

Prawdziwy przełom w leczeniu tzw. mokrej postaci AMD nastąpił dopiero kilka lat temu, kiedy próby kliniczne potwierdziły skuteczność leków blokujących działanie miejscowe czynników VEGF. Pierwszym lekiem dopuszczonym do zastosowania u ludzi w przypadkach AMD postaci mokrej był lek o nazwie **Macugen (pegaptanib sodu)** firmy Pfizer. Jest to zmodyfikowany, syntetyczny oligonukleotyd RNA (zawierający łącznie 28 nukleotydów) z dużym powinowactwem do VEGF, a zwłaszcza do jej postaci zwanej izoformą VEGF-A. Zablockowanie aktywności zewnętrznych receptorów VEGF powinno skutkować ograniczeniem lub

zablokowaniem patologicznej angiogenezy. Innym lekiem wprowadzonym już do leczenia postaci mokrej AMD jest **Lucentis (ranibizumab)** – część humanizowanego przeciwciała monoklonalnego. Jego działanie, podobnie jak pegaptanibu polega na blokowaniu aktywnych izoform VEGF, a zwłaszcza jego czynnika „A” (VEGF-A). Zarówno Macugen, jak i Lucentis są podawane w iniekcjach do ciała szklistego oka w okolicę plamki żółtej. Iniekcje te są powtarzane w razie potrzeby. Oba preparaty są obecnie dostępne w Polsce, lecz koszt ich jest wysoki. Dotychczasowe obserwacje kliniczne z całego świata są bardzo obiecujące i – pomimo krótkiego czasu od ich zastosowania – mówi się o przełomie w leczeniu postaci mokrej AMD [Fryczkowski 2008].

Przebieg naturalny i rokowanie

Przebieg wysiękowej postaci AMD prowadzi do następstw i powikłań, które powodują utratę centralnego widzenia i całkowitą niezdolność czytania: Przy patrzeniu zaś w dal ciemna plama w polu widzenia przesłania centrum obiektywu. Pozostaje jedynie widzenie obwodowe, które nie jest zagrożone.

Krwotoczne odwarstwienie NBS jest spowodowane nagłym przerwaniem naczyń w obrębie CNV. Gdy krew pozostaje w przestrzeni pod nabłonkiem barwnikowym, ma ona kolor brunatnawej, uniesionej zmiany. Uniesienie jest widoczne w badaniu USG i niekiedy wymaga różnicowania z czerniakiem naczyńki. Z czasem krwotok przedostaje się do przestrzeni podsiatkówkowej i jest widoczny jako żywoczerwona plama okalająca obszar bliznowacenia podsiatkówkowego. Krwotok do ciała szklistego pojawia się, gdy krew przerwie błonę graniczną wewnętrzną i rozleje się w jamie ciała szklistego. Bliznowacenie podsiatkówkowe w AMD pojawia się jako tarczowata jasna zmiana powstała w wyniku zorganizowania się krwotoku [Niżankowska 2007].

Postać wysiękowa AMD stanowi najszybciej postępującą odmianę choroby o zdecydowanie gorszym rokowaniu. Spośród ogółu pacjentów mających średnio zaawansowaną i zaawansowaną AMD ponad 80% z nich cierpi na postać suchą – niewysiękową, ale możliwe jest jej przejście w postać wysiękową, co prowadzi do znacznego i gwałtownego pogorszenia widzenia [Nowak 2007]. W większości przypadków to postać wysiękowa odpowiada za znaczące uszkodzenia widzenia i prowadzi do ślepoty [Fryczkowski 2008].

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 4. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Lucentis, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol., EAN: 5909990000005
Substancja czynna	ranibizumab
Droga podania	Iniekcje doszkliskowe
Mechanizm działania	Ranibizumab jest fragmentem rekombinowanego humanizowanego przeciwciała monoklonalnego, skierowanym przeciwko ludzkiemu śródbłonkowemu czynnikowi wzrostu naczyń typu A (VEGF-A). Ranibizumab wiąże się z dużym powinowactwem z izoformami VEGF-A (np. VEGF110, VEGF112 i VEGF165), zapobiegając w ten sposób wiązaniu VEGF-A ze swoimi receptorami VEGFR-1 i VEGFR-2. Wiązanie VEGF-A z receptorami prowadzi do proliferacji komórek śródbłonka i powstawania nowych naczyń, jak również do przecieku naczyniowego, czynniki uznawane za sprzyjające progresji wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem, patologicznej krótkowzroczności lub zaburzeń widzenia, spowodowanych albo cukrzycowym obrzękiem plamki albo obrzękiem plamki wtórnym do RVO.

[ChPL Lucentis]

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	centralna
-------------------------	-----------

1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	1. i 2. 22 stycznia 2007 r. (Komisja Europejska, autoryzacja nr EU/1/06/374/001)
Wnioskowane wskazanie	Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD, ang. <i>Age-Related Macular Degeneration</i>).
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Zalecana dawka produktu leczniczego Lucentis wynosi 0,5 mg, podawana co miesiąc w pojedynczym wstrzyknięciu do ciała szklistego. Dawka ta odpowiada objętości 0,05 ml wstrzykiwanego leku. Iniekcje są podawane co miesiąc i kontynuowane do czasu uzyskania maksymalnej ostrości wzroku, tj. ostrości wzroku pacjenta utrzymującej się w trzech kolejnych comiesięcznych badaniach, wykonywanych podczas leczenia ranibizumabem. Następnie pacjenci powinni co miesiąc zgłaszać się na kontrolne badania ostrości wzroku.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME, ang. <i>Diabetic Macular Oedema</i>); Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem plamki wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki (RVO, ang. <i>Retinal Vein Occlusion</i>) tj. zakrzepie żyły środkowej siatkówki (CRVO, ang. <i>central RVO</i>) lub jej gałęzi (BRVO, ang. <i>branch RVO</i>); Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych neowaskularyzacją podsiatkówkową (CNV, ang. <i>Choroidal Neovascularisation</i>) wtórną do patologicznej krótkowzroczności (PM, ang. <i>Pathologic Myopia</i>).
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Pacjenci z czynnymi zakażeniami oka lub jego okolic, lub pacjenci, u których podejrzewane jest zakażenie. Pacjenci z czynnym ciężkim zapaleniem wnętrza gałki.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) wydała pozwolenie na dopuszczenie ranibizumabu do obrotu na terenie USA dn. 30 czerwca 2006 r. Pozwolenie obejmowało także stosowanie ranibizumabu we wnioskowanym wskazaniu.

[Źródło: FDA]

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 6. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa odrębna grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

Opis proponowanego programu lekowego

Jako załącznik do wniosku przekazany został uzgodniony program lekowy „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3)”.

W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego oraz różnice między wnioskowanym uzgodnionym programem lekowym dla ranibizumabu a wcześniej ocenianym uzgodnionym programem lekowym dla afliberceptu (produkt leczniczy Eylea).

Tabela 7. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego dla ranibizumabu, oraz porównanie pomiędzy uzgodnionymi programami lekowymi dla wnioskowanego ranibizumabu oraz wcześniej ocenianego afliberceptu

	uzgodniony program lekowy dla leku Eylea (aflibercept)	uzgodniony program lekowy dla leku Lucentis (ranibizumab)
Nazwa programu	Leczenie neowaskularnej (wsiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3)	
Kryteria włączenia do programu	<p style="text-align: center;">Kryteria kwalifikacji</p> <p>1) obecność aktywnej (pierwotnej lub wtórnej), klasycznej, ukrytej lub mieszanej neowaskularyzacji podsiatkówkowej (CNV) zajmującej ponad 50% zmiany w przebiegu AMD potwierdzona w OCT (optycznej koherentnej tomografii) i angiografii fluoresceinowej;</p> <p style="text-align: center;">2) wiek powyżej 45. roku życia;</p> <p style="text-align: center;">3) wielkość zmiany mniejsza niż 12 DA (12 powierzchni tarczy nerwu wzrokowego);</p> <p>4) ostrość wzroku w leczonym oku 0,1-0,8 określonej według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS);</p> <p style="text-align: center;">5) zgoda pacjenta na wykonanie iniekcji doszkliskowych;</p> <p style="text-align: center;">6) brak dominującego zaniku geograficznego;</p> <p style="text-align: center;">7) brak dominującego wylewu krwi.</p> <p style="text-align: center;">8) pogorszenie ostrości wzroku spowodowane neowaskularyzacją podsiatkówkową (CNV) w przebiegu wsiękowego AMD.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Kryteria włączenia do programu pacjentów leczonych uprzednio w ramach jednorodnych grup pacjentów</p> <p>Do programu kwalifikowanie są również pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie ranibizumabem w ramach świadczeń gwarantowanych rozliczanych w ramach grupy B2 – Leczenie wsiękowej postaci AMD z zastosowaniem iniekcji doszkliskowych przeciwciała monoklonalnego anti-VEGF/rekombinowanego białka fuzyjnego pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia terapii ranibizumabem spełnia kryteria włączenia do programu. Jeżeli wykazano w tym czasie skuteczność podawanego leku, wtedy terapia powinna być kontynuowana zgodnie z zapisami programu.</p>	

	<p style="text-align: center;">Badania przy kwalifikacji</p> <p style="text-align: center;">1) badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku na tablicach Snellena lub ETDRS; 2) OCT (optyczna koherentna tomografia); 3) fotografia dna oka; 4) angiografia fluoresceinowa (w przypadkach trudnych z diagnostycznego punktu widzenia - angiografia indocyjaninowa).</p>	
<p>Kryteria wyłączenia z programu</p>	<p>1) zapalenie wnętrza gałki;</p> <p>3) okres ciąży lub karmienia piersią;</p> <p>4) progresja choroby definiowana jako znaczne pogorszenie ostrości wzroku (spadek o więcej niż 3 linie na tablicy Snellena lub do wartości 0,05, to jest 2,5/50 określonej według tablic Snellena);</p>	<p>1) nadwrażliwość na ranibizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</p> <p>2) pacjenci z czynnymi zakażeniami oka lub jego okolic</p> <p>3) pacjenci z czynnym ciężkim zapaleniem wnętrza gałki;</p> <p>4) okres ciąży lub karmienia piersią;</p> <p>5) wystąpienie działań niepożądanych związanych z lekiem uniemożliwiających dalsze stosowanie leku;</p> <p>6) przedarciowe odwarstwienie siatkówki lub otwór w plamce 3. Lub 4. Stopnia;</p> <p>7) progresja choroby definiowana jako:</p> <p>a) pogorszenie ostrości wzroku w najlepszej korekcji (BCVA) o ≥ 30 liter uzyskanych na tablicy ETDRS (lub odpowiednio ekwiwalent wg tablicy Snellena) w porównaniu z ostatnią oceną ostrości wzroku utrzymujące się dłużej niż 2 miesiące; lub</p> <p>b) pogorszenie ostrości wzroku w najlepszej korekcji (BCVA) do wartości $\leq 0,05$ określonej według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) utrzymujące się dłużej niż 2 miesiące; lub</p> <p>c) pogorszenie ostrości wzroku w najlepszej korekcji (BCVA) o ≥ 30 liter uzyskanych na tablicy ETDRS (lub odpowiednio ekwiwalent wg tablicy Snellena) utrzymujące się dłużej niż 2 miesiące w porównaniu z ostrością wzroku w najlepszej korekcji (BCVA) uzyskaną w momencie kwalifikacji do programu;</p>
<p>Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p>1.1 Zalecana dawka afliberceptu wynosi 2 mg, co odpowiada 50 mikrolitrom roztworu (0,05ml) na jedno wstrzyknięcie doszkliskowe.</p> <p>1.2 Leczenie afliberceptem rozpoczyna się od jednego wstrzyknięcia na miesiąc przez trzy kolejne miesiące, a następnie lek podaje się w postaci jednego wstrzyknięcia co 2 miesiące.</p> <p>1.3 Po pierwszych 12 miesiącach leczenia afliberceptem odstęp pomiędzy dawkami można wydłużyć – kolejne dawki podaje się w razie stwierdzenia aktywności choroby w postaci płynu podsiatkówkowego lub śródsiatkówkowego związanego z neowaskularyzacją podsiatkówkową.</p> <p>1.4 Nie ma potrzeby comiesięcznego monitorowania pomiędzy iniekcjami, jednak pacjent musi być kontrolowany nie rzadziej niż co 2 miesiące w trakcie leczenia.</p>	<p>1.1. Dawkowanie ranibizumabu</p> <p>1) zalecana dawka ranibizumabu wynosi 0,5 mg, co odpowiada 50 mikrolitrom roztworu (0,05 ml) na jedno wstrzyknięcie doszkliskowe;</p> <p>2) iniekcje podawane co miesiąc i kontynuowane do czasu uzyskania maksymalnej ostrości wzroku, tj. ostrości wzroku pacjenta utrzymującej się w trzech kolejnych comiesięcznych badaniach, wykonywanych podczas leczenia ranibizumabem;</p> <p>3) następnie pacjenci powinni co miesiąc zgłaszać się na kontrolne badania ostrości wzroku;</p> <p>4) leczenie jest wznawiane, gdy badania kontrolne wykażą pogorszenie ostrości wzroku spowodowane przez wysiękową postać AMD;</p> <p>5) comiesięczne wstrzyknięcia powinny być podawane do czasu ponownego uzyskania stabilizacji ostrości wzroku w trzech kolejnych comiesięcznych badaniach (co najmniej dwie iniekcje);</p> <p>6) odstęp pomiędzy dwiema dawkami nie powinien być krótszy niż jeden miesiąc.</p>

<p>Monitorowanie leczenia</p>	<p>Monitorowanie leczenia Badania przeprowadzane przed każdym podaniem afliberceptu zgodnie z harmonogramem dawkowania oraz nie rzadziej niż co 2 miesiące po pierwszych 12 miesiącach leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku na tablicach Snellena lub ETDRS; 2) OCT (optyczna koherentna tomografia); 3) opcjonalnie - fotografia dna oka; 4) opcjonalnie - angiografia fluoresceinowa (w przypadkach trudnych z diagnostycznego punktu widzenia - angiografia indocyjaninowa). <p>Obowiązkowe jest wykonanie angiografii fluoresceinowej raz na 12 miesięcy, a w przypadkach trudnych z diagnostycznego punktu widzenia - wykonanie angiografii indocyjaninowej.</p>	<p>Monitorowanie leczenia</p> <p>1) Badania przeprowadzane przed każdym podaniem ranibizumabu zgodnie z harmonogramem dawkowania:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku na tablicach Snellena lub ETDRS; b) OCT (optyczna koherentna tomografia); c) opcjonalnie - fotografia dna oka; d) opcjonalnie - angiografia fluoresceinowa (w przypadkach trudnych z diagnostycznego punktu widzenia - angiografia indocyjaninowa). <p>2) badania przeprowadzane co miesiąc po uzyskaniu maksymalnej ostrości wzroku oraz w przypadku, gdy należy odroczyć podawanie ranibizumabu:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku na tablicach Snellena lub ETDRS. <p>Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze Leczenia wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (SMPT - AMD), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, nie rzadziej niż co 3 miesiące oraz na zakończenie leczenia. <p>Dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.</p>
<p>Kryteria zakończenia udziału w programie</p>	<p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego lub Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Neowaskularnej (wysiękowej) Postaci Zwyrodnienia Plamki Związanego z Wiekiem decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p>	<p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p>

[Program lekowy uzgodniony dla ranibizumabu, program lekowy uzgodniony dla afliberceptu]

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W dniach 28-29 sierpnia 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania w zapobieganiu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem.

Przeszukano następujące źródła danych:

- bazy bibliograficzne Medline (PubMed) i Embase (dostęp przez Ovid);
- bazę przeglądów systematycznych Cochrane;
- internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM:
 - Guidelines International Network [<http://www.g-i-n.net/>];
 - National Institute for Health and Care Excellence, NICE [<http://www.nice.org.uk/>];
 - National Health and Medical Research Council, NHMRC [<http://www.nhmrc.gov.au/>];
 - Prescrire [<http://www.prescrire.org/>];
 - Haute Autorite de Sante, HAS [<http://www.has-sante.fr/>];
 - Belgian Health Care Knowledge Centre [<http://www.kce.fgov.be/>];
 - National Guideline Clearinghouse [<http://www.guideline.gov/>];
 - New Zealand Guidelines Group [<http://www.nzgg.org.nz/>];
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network [<http://www.sign.ac.uk/>];
 - Agency for Healthcare Research and Quality - Department of Health and Human Services [<http://www.ahrq.gov/>];
 - The Royal Australian College of General Practitioners [<http://www.racgp.org.au/guidelines/>];
 - Institute for Rational Pharmacotherapy [<http://www.irf.dk/>];
 - ECRI Institute [<https://www.ecri.org/>];
 - Swedish National Board of Health and Welfare [<http://www.socialstyrelsen.se/nationalguidelines/>];
 - Institute for Clinical Systems Improvements [https://www.icsi.org/guidelines__more/];
 - Alberta Health Services, AHS [<http://www.albertahealthservices.ca/>];
- internetowe strony wybranych organizacji i towarzystw zajmujących się problemem chorób oczu:
 - The Royal College of Ophthalmologists, RCO [<http://www.rcophth.ac.uk/>];
 - Spanish Retina and Vitreous Society (Sociedad Española de Retina y Vítreo), SERV [<https://www.serv.es/>];
 - International Council of Ophthalmology, ICO [<http://www.icoph.org/>];
 - American Academy of Ophthalmology, AAO [<http://www.aao.org/>];
 - European Society of Retina Specialists, EURETINA [<http://www.euretina.org/>];
 - German Ophthalmological Society (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft), DOG [<http://www.dog.org/>];
 - Polskie Towarzystwo Okulistyczne, PTO [<http://pto.com.pl/>].

W tabeli poniżej zawarto przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych zagranicznych do stosowania w praktyce klinicznej we wskazaniu: leczenie neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD). Interwencjami wymienianymi w wytycznych są:

- **Lucentis (ranibizumab);**
- Macugen (pegaptanib sodu);
- Avastin (bewacyzumab) (zastosowanie *off-label*);
- Terapia fotodynamiczna (PDT) lub terapia fotodynamiczna z werteporfiną (vPDT);
- Eylea (aflibercept);
- Fotokoagulacja;
- Chirurgia podplamkowa;
- Radioterapia.

Tabela 8. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu leczenie neowaskularnej postaci zwyrodnienia płamki związanego z wiekiem (AMD)

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje									
		Radioterapia	Chirurgia podplamkowa	Fotokoagulacja	PDT	vPDT	Lucentis	Macugen	Avastin (off-label)	Eylea	PDT + anti-VEGF
Polska	PTO (Polskie Towarzystwo Okulistyczne), 2012						+				
Wielka Brytania	RCO (<i>The Royal College of Ophthalmologists</i>), 2013	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+
	NICE (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>), 2003-2013	-					+	-		+	
Hiszpania	SERV (<i>Spanish Retina and Vitreous Society</i>), 2009	+	+	+		-	+	+	+		+
Świat	ICO (<i>International Council of Ophthalmology</i>), 2011			+		+	+	+	+		
Francja	Prescrire, 2007, 2013						+			-	
	HAS (<i>Hause Autorite de Sante</i>), 2013			+		+	+	+	+	+	
Stany Zjednoczone	AAO (<i>American Academy of Ophthalmology</i>), 2013			+		+	+	+	+		
Europa	EURETINA (<i>European Society of Retina Specialists</i>), 2007			+	+	+	+	+	+		+
Niemcy	DOG (<i>German Ophthalmological Society</i>), 2012			+	+		+		+	+	


+ = rekomendowane stosowanie, - = stosowanie nierekomendowane.

PDT - terapia fotodynamiczna, **vPDT** - terapia fotodynamiczna z werteporfiną,

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 9 dokumentów opublikowanych przez zagraniczne organizacje, opisujące aktualne standardy postępowania w terapii postaci wysiękowej zwyrodnienia płamki związanego z wiekiem.

Wszystkie rekomendacje są rekomendacjami pozytywnymi - uwzględniają podawanie ranibizumabu chorym na wAMD.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu leczenie neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p>Prof. dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojło Konsultant wojewódzki ds. okulistyki - woj. dolnośląskie</p>	<p>- Terapia anti-VEGF: ranibizumab, aflibercept - Terapia fotodynamiczna (PDT)</p>	<p>Terapia fotodynamiczna (PDT) jest obecnie wypierana przez iniekcje anti-VEGF.</p>	<p>Tańsza terapia fotodynamiczna nie poprawia ostrości wzroku u leczonych pacjentów, tym samym nie da się jej porównać ze skutecznymi preparatami zarejestrowanymi w tym wskazaniu.</p>	<p>Iniekcje doszkliskowe anti-VEGF. Podczas wielu lat stosowania ranibizumabu w wAMD, nie pojawił się lek o wyższej skuteczności i lepszym profilu bezpieczeństwa.</p>	<p>Iniekcje doszkliskowe anti-VEGF. Codzienna praktyka kliniczna w Polsce pokazuje, że najczęściej stosowanym lekiem w leczeniu wAMD jest ranibizumab.</p>
<p>Prof. nadzw. Dr hab n. med. Iwona Grabska-Liberek Konsultant wojewódzki ds. okulistyki – woj. mazowieckie</p>	<p>Lucentis, Eylea, Avastin (off-label)</p>	<p>Avastin (off-label)</p>	<p>Avastin (off-label)</p>	<p>Lucentis i Eylea, z których najdłużej udokumentowane naukowo działanie ma Lucentis.</p>	<p>Lucentis oraz ostatnio zarejestrowany Eylea.</p>
	<p>- terapia fotodynamiczna z zastosowaniem wertenporfiny (PDT) była stosowana w Polsce przez kilka lat, ale jej mała skuteczność i wprowadzanie nowych metod spowodowały, że według mojej wiedzy nie jest ona obecnie stosowana; - stosowane obecnie leczenie doszkliskowe podawaniem preparatów z grupy anti-VEGF dotyczy dwóch zarejestrowanych leków: Lucentis i Eylea.</p>	<p>Aktualnie iniekcje doszkliskowe preparatów z grupy anti-VEGF stanowią podstawowy standard leczenia w tym wskazaniu. Nastąpiło wyparcie metody PDT i moim zdaniem, w najbliższej przyszłości wszyscy pacjenci z wysiękowym AMD będą leczeni zastrzykami anti-VEGF, o ile nie pojawi się inna, bardziej skuteczna terapia.</p>	<p>Nie znam tańszej a porównywalnej z ranibizumabem terapii wysiękowego AMD.</p>	<p>Nie znam innej, skutecznej terapii wysiękowego AMD.</p>	<p>Wytyczne leczenia wysiękowej postaci AMD lekiem Lucentis (ranibizumab) opublikowano w kwartalniku medycznym Okulistyka, wydanie specjalne, luty 2012. Polskie Towarzystwo Okulistyczne pracuje nad przygotowaniem uaktualnionych wytycznych dotyczących postępowania w wysiękowym AMD.</p>

[źródło: opinia ekspertów]

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono podstawowe dane na podstawie, których dokonano wyboru komparatora.

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Wybór jako komparatora	Komentarz oceniającego
Aflibercept	<ul style="list-style-type: none"> - zarejestrowany w leczeniu wysiękowej postaci AMD; - zalecany przez najnowsze wytyczne; - finansowany ze środków publicznych, w ramach grupy JGP B02; 	TAK	
Bewacyzumab	<ul style="list-style-type: none"> - w wytycznych wskazywany jako jedna z możliwych opcji terapeutycznych; - nie zarejestrowany w analizowanym wskazaniu; - stosowany w postaci iniekcji dożylkowych poza wskazaniem, potencjalnie szkodliwy; 	NIE	
Pegaptanib	<ul style="list-style-type: none"> - zarejestrowany w analizowanym wskazaniu; - zgodnie z najnowszymi wytycznymi zagranicznymi jego stosowanie w chorych na AMD nie zalecane lub ograniczone do drugiej linii po niepowodzeniu leczenia ranibizumabem lub w przypadku przeciwwskazań do jego stosowania; - rekomendacja Prezesa AOTM odnośnie finansowania w analizowanym wskazaniu negatywna; - zgodnie z danymi IMS Health, brak w sprzedaży; 	NIE	Wybór zasadny
Terapia fotodynamiczna z użyciem werteporfiny	<ul style="list-style-type: none"> - zgodnie z najnowszymi wytycznymi zagranicznymi jej stosowanie przestało być zasadne w leczeniu AMD; - finansowana ze środków publicznych w ramach grupy JGP B01; 	NIE	
Fotokoagulacja laserowa	<ul style="list-style-type: none"> - zgodnie z najnowszymi wytycznymi zagranicznymi, jej zastosowanie w większości przypadków nie jest uzasadnione ze względu na zastąpienie jej przez leki z grupy anti-VEGF; - ryzyko nawrotu i powstania nieodwracalnego mroczka; - nie jest wskazana u większości chorych. 	NIE	

Jako komparator dla ranibizumabu stosowanego w leczeniu neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem w analizie wnioskodawcy prawidłowo wskazano **aflibercept**, obecnie finansowany w obrębie Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP B02).

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych (m. in. Prof. dr hab. n. med. Iwony Grabskiej-Liberek – Konsultanta woj. mazowieckiego ds. okulistyki) terapią obecnie stosowaną w praktyce klinicznej w ocenianym rozpoznaniu w ramach JGP B02 jest obok ranibizumabu także inne przeciwciała monoklonalne anty-VEGF – produkt leczniczy Avastin (bewacyzumab). Jak wskazują eksperci jest to najtańsza obecnie dostępna opcja terapeutyczna. Bewacyzumab nie jest jednak zarejestrowany do stosowania we wnioskowanym wskazaniu i jest coraz rzadziej stosowany w praktyce.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Dnia 16.01.2014 roku, w celu identyfikacji metaanaliz i/lub przeglądów systematycznych poświęconych efektywności klinicznej ranibizumabu stosowanego wśród pacjentów z wysiękową postacią zwyrodnienia plamki żółtej, autorzy AKL przeprowadzili wyszukiwanie w następujących, głównych bazach informacji medycznej:

- Medline (via PubMed),
- Embase,
- Cochrane Library.

Opracowana strategia wyszukiwania obejmowała słowa kluczowe związane z przedmiotową interwencją oraz metodyką poszukiwanych dowodów naukowych. Strategii nie zawężano względem populacji, komparatorów ani punktów końcowych. Nie przeprowadzono wyszukiwania aktualizującego przez dniem złożenia wniosku.

Dodatkowo, w dniu 22.01.2014 r. przeszukano również dodatkową bazę – Centre for Reviews and Dissemination, używając słów kluczowych *ranibizumab* oraz *Lucentis*.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania autorzy AKL wnioskodawcy uzyskali 274 rekordy, z czego do analizy pełnotekstowej włączono 45 prac, a spośród nich ostatecznie do analizy klinicznej włączono 2 przeglądy systematyczne, podejmujące temat leczenia ranibizumabem w populacji chorych na AMD (*Lanzetta 2013, Schmucker 2012*).

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę wyników przeglądu, w dniach 5-6.08.2014 r., w AOTM przeprowadzono wyszukiwanie aktualizujące i kontrolne dowodów wtórnych, dotyczących leczenia ranibizumabem. W jego wyniku zidentyfikowano jedną dodatkową publikację, która spełniała kryteria włączenia do przeglądu – przegląd systematyczny *Frampton 2013*.

Dane pochodzące ze zidentyfikowanych przeglądów systematycznych dotyczących wykorzystania ranibizumabu w leczeniu wysiękowej (neowaskularnej) postaci AMD świadczą o porównywalnym poziomie skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii z głównym komparatorem dla RAN – afliberceptem, a także pozostałymi interwencjami, stosowanymi podczas włączonych do przeglądów badań, w tym bewacyzumabem (stanowiącym jeden z potencjalnych komparatorów dla RAN, który nie jest jednak zarejestrowany w ocenianym wskazaniu, aczkolwiek wykazuje aktywność w przedmiotowej jednostce chorobowej).

Wyniki i wnioski pochodzące ze zidentyfikowanych opracowań wtórnych przedstawia tabela poniżej.

Tabela 11. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną ranibizumabu stosowanego w leczeniu wAMD

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Lanzetta 2013 <u>Źródła finansowania:</u> Brak danych o źródłach finansowania. [uwzględniono a analizie wnioskodawcy]</p>	<p>Cel: porównanie efektywności dawek i rodzajów terapii anti-VEGF w leczeniu wAMD; Synteza wyników: jakościowa i ilościowa; Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: 31.10.2008 – 12.12. 2012 r. (przeszukano bazę Medline (via PubMed))</p>	<p>Populacja: chorzy na AMD oraz chorzy na CNV w przebiegu AMD Interwencja: RAN, BEW, AFL ; Punkty końcowe: nie sprecyzowano; Metodyka: RCT z dostępnym porównaniem head-to-head, analizujące populacje > 50 pacjentów;</p>	<p>Włączone badania: 7 RCT, w tym: RAN vs BEW (2 badania); RAN vs RAN (1 badania); RAN w różnych dawkach (4 badania); Kluczowe wyniki i wnioski autorów przeglądu: <u>NAJLEPIEJ SKORYGOWANA OSTROŚĆ WZROKU:</u> w przypadku większości włączonych badań wyniki dotyczące ostrości widzenia wskazują na przewagę dawkowania RAN co miesiąc w porównaniu do schematu dawkowania kwartalnego lub stosowania leku w razie potrzeby. Podawanie ranibizumabu co kwartał w dawce 0,5 mg nie okazało się być równoważne z dawkowaniem co miesiąc w obniżonej dawce wynoszące 0,3 mg; dla porównania RAN i BEW nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie odsetka chorych, u których odnotowano stabilizację ostrości widzenia lub poprawę wyniku w skorygowanej ostrości widzenia; nie wykazano różnic między RAN a AFL w zakresie odsetka chorych, u których osiągnięto stabilizację ostrości widzenia (utrata liczby liter nie przekraczała 15) oraz średniej zmiany wyniku BCVA; <u>GRUBOŚĆ SIATKÓWKI W CENTRUM DOŁKA:</u> w przypadku wpływu na obniżenie grubości siatkówki w centrum dołka (CFT, ang. <i>central foveal thicknes</i>) wykazano przewagę RAN podawanego co miesiąc w porównaniu do schematu dawkowania kwartalnego lub stosowania leku w razie potrzeby; w jednym z włączonych badań wykazano, że RAN wpływa na większe obniżenie CFT niż BEW; wyniki uzyskane dla RAN w zakresie wpływu na ostrość widzenia oraz na CFT są nie gorsze od wyników osiągniętych w grupach stosujących AFL, podawany co 8 tygodni. <u>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA:</u> we wszystkich włączonych badaniach wskaźnik częstości występowania zdarzeń niepożądanych był bardzo niski. Dla następujących porównań: RAN vs terapia pozorowana, RAN vs BEW oraz RAN vs AFL nie wykazano różnic między analizowanymi grupami w zakresie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. W przypadku zdarzeń niepożądanych układowych wskazano, że pojawiają się one częściej w grupie stosującej BEW.</p>

<p>Schmucker 2012</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Brak danych na temat finansowania. [uwzględniono a analizie wnioskodawcy]</p>	<p>Cel: porównanie (bezpośrednie lub pośrednie) bezpieczeństwa bewacyzumabu i ranibizumabu w leczeniu neowaskularnej postaci AMD;</p> <p>Synteza wyników: ilościowa i jakościowa;</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do maja 2011 r. (przeszukano bazy: Medline, Embase oraz The Cochrane Library);</p>	<p>Populacja: chorzy na AMD oraz chorzy na CNV w przebiegu AMD;</p> <p>Interwencja: RAN/ BEW;</p> <p>Komparatory: BEW/RAN lub jakakolwiek inna interwencja umożliwiającą wykonanie porównania pośredniego;</p> <p>Punkty końcowe: z zakresu bezpieczeństwa stosowania BEW/RAN;</p> <p>Metodyka: RCT III lub IV fazy, uwzględniające bezpośrednie porównanie RAN i BEW lub jednej z wymienionych interwencji z dowolnym komparatorem;</p>	<p>Włączone badania: 11 RCT, w tym 8 badań dla ranibizumabu w populacji chorych na AMD oraz populacji chorych na CNV w przebiegu AMD w ramach następujących porównań: RAN vs BEW (3 badania); RAN vs RAN (2 badania); RAN vs PDT (1 badanie); RAN vs terapia pozorowana (2 badania).</p> <p>Kluczowe wyniki i wnioski autorów przeglądu: PROFIL BEZPIECZEŃSTWA: większość ciężkich zdarzeń niepożądanych w obrębie oka dotyczyła zbliżonych odsetków chorych w grupie RAN i grupie BEW, jedynie zapalenie wnętrza gałki ocznej oraz zapalenie błony naczyniowej oka raportowano częściej w przypadku BEW. Natomiast dla porównania RAN z pozostałymi grupami kontrolnymi wykazano, że w przypadku niektórych zdarzeń dotyczą one nieco większego odsetka chorych w grupach stosujących RAN niż w grupach poddawanych terapii fotodynamicznej lub nie stosujących leczenia; ciężkie zdarzenia niepożądane nie dotyczące oka, w tym zgony, infekcje dróg moczowych i zaburzenia żołądkowo-jelitowe dotyczyły większego odsetka chorych w grupie BEW niż w grupie stosującej RAN. W ramach porównania RAN z pozostałymi komparatorami odnotowano, że zdarzenia takie jak zawał mięśnia sercowego czy krwotoki w obrębie przewodu pokarmowego, występowały częściej w przypadku grup stosujących ranibizumab, jednak wyniki te nie były istotne statystycznie.</p>
<p>Frampton 2013</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> przeгляд nie był finansowany z zewnętrznych źródeł [nie uwzględniono w analizie wnioskodawcy]</p>	<p>Cel: przegląd właściwości farmakologicznych, skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa, a także efektywności kosztowej ranibizumabu w leczeniu neowaskularnej postaci AMD;</p> <p>Synteza wyników: ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do 28.02.2013; (przeszukano bazy: MEDLINE (od 1946) i EMBASE (od 1996), przeszukano również referencje z opublikowanych badań, rejestry badań klinicznych oraz strony internetowe (włączając te z regionalnych agencji rejestracyjnych i producenta leku). Poproszono</p>	<p>Populacja: chorzy z neowaskularną postacią AMD</p> <p>Interwencje: ranibizumab (lub ranibizumab + vPDT)</p> <p>Komparatory: RAN (różne sposoby dawkowania), AFL, vPDT, BEW, iniekcje pozorowane (lub iniekcje pozorowane + vPDT).</p> <p>Punkty końcowe: <u>pierwszorzędowy:</u> - stabilizacja BCVA po roku terapii <u>drugorzędowe:</u> - ocena właściwości farmakologicznych RAN - ocena skuteczności</p>	<p>Włączone badania: 13 badań RCT (ok 8 000 pacjentów), 1 badanie nierandomizowane i 1 badanie obserwacyjne kohortowe dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ranibizumabu w porównaniu z vPDT, bewacyzumabem lub afliberceptem.</p> <p>Kluczowe wyniki i wnioski autorów przeglądu: RAN jest dobrze tolerowanym lekiem. Leczenie terapią opartą o Ran jest związane z niskim odsetkiem zdarzeń niepożądanych, zarówno okulistycznych jak i systemowych. Wykazuje przy tym zbliżoną skuteczność do bewacyzumabu oraz afliberceptu w dużych, porównawczych badaniach klinicznych.</p> <p>Podczas 2 letniej terapii, średnio podaje się o 5 iniekcji ranibizumabu więcej niż afliberceptu. W pierwszym roku trwania badań raportowano podobną częstość występowania zdarzeń niepożądanych zarówno związanych jak i niezwiązanych z narządem wzroku po zastosowaniu RAN oraz AFL.</p>

	również producenta leku o dodatkowe informacje (włączając nieopublikowane dane))	- ocena bezpieczeństwa. Metodyka: badania RCT, badanie nierandomizowane oraz badanie obserwacyjne kohortowe	
--	--	---	--

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W celu zidentyfikowania badań pierwotnych służących ocenie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania ranibizumabu wśród pacjentów chorych na neowaskularną (wysiękową) postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD), autorzy AKL wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych w medycznych bazach danych. Przeszukano następujące bazy danych:

- Medline (via PubMed),
- Embase (via Ovid),
- The Cochrane Library.

Ponadto, w celu odnalezienia dodatkowych doniesień naukowych, przeszukano rejestry badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *Current Controlled Trials Register*. Zakładanym przez autorów AKL wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych, porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem (afliberceptem) oraz w przypadku nieodnalezienia publikacji porównujących ranibizumab względem komparatora, badań pierwotnych umożliwiających pośrednie porównanie ocenianej interwencji z komparatorem.

Dnia 10.01.2014 r. do głównych baz informacji medycznej zaimplementowano załączoną do AKL strategię wyszukiwania, zawierającą kwerendy odnoszące się do populacji docelowej (chorzy na neowaskularną postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem) oraz badanej interwencji (ranibizumab). Strategię zaprojektowano w sposób zapewniający wysoką czułość – nie stosowano ograniczeń związanych z komparatorami ani punktami końcowymi. Haseł kluczowych związanych z metodyką badań użyto w strategii zaimplementowanej do baz Medline oraz Embase, podczas gdy konstrukcja bazy The Cochrane Library nie wymaga wprowadzania dodatkowych kwerend, samodzielnie dzieląc wyniki pod względem ich metodyki. Strategia przedłożona przez wnioskodawcę została zbudowana prawidłowo, użyto prawidłowych haseł, połączonych prawidłowo użytymi operatorami logicznymi Boole'a. W tworzeniu strategii wyszukiwania zastosowano indeksację synonimów MeSH oraz EmTree – Tool.

Selekcji na podstawie tytułów i abstraktów odnalezionych opracowań dokonywało dwóch analityków; a przypadku niezgodności między nimi, konsens osiągnęto z udziałem trzeciego analityka. Proces selekcji badań pierwotnych przedstawiono w postaci diagramu QUOROM wraz z przyczynami ich wykluczenia na poszczególnych etapach pracy. Nie podano stopnia zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na podstawie pełnych tekstów publikacji. Autorzy AKL nie przeprowadzili wyszukiwania aktualizującego przed dniem złożenia wniosku.

W dniach 5–6.08.2014 r. analitycy AOTM przeprowadzili wyszukiwanie aktualizujące z datą odcięcia 10.01.2014 r. W jego wyniku nie zidentyfikowano dodatkowych publikacji poświęconych efektywności klinicznej lub praktycznej ranibizumabu, spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Selekcji dokonywano na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, zdefiniowanych wg schematu PICOS, które zostały opisane w poniższej tabeli.

Tabela 12 Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy na wysiękową postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na cukrzycowy obrzęk plamki.	Populacja zgodna z wnioskiem refundacyjnym oraz projektem Programu Lekowego.

Interwencja	Ranibizumab w postaci iniekcji doszkliskowych stosowany dawce zalecanej w ChPL Lucentis.	Inna niż wymieniona w kryteriach włączenia.	Interwencja zgodna z wnioskiem refundacyjnym oraz projektem Programu Lekowego.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> Aflibercept (AFL) w postaci iniekcji doszkliskowych stosowany w schemacie dawkowania zalecanym w ChPL Eylea; W przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy brak komparatora; 	Niezgodny z założonymi w APD, inny niż wymieniony w kryteriach włączenia (nie dotyczy w przypadku badań jednoramiennych).	Komparatory zdefiniowane prawidłowo. Szczegółowy komentarz – patrz Rozdz. 3.1.2.
Punkty końcowe	Podczas selekcji badań na podstawie abstraktów i pełnych tekstów nie stosowano żadnych ograniczeń.	Nie dotyczy.	Brak zastosowanych ograniczeń względem ocenianych punktów końcowych eliminuje ryzyko związane z wykluczeniem publikacji o istotnym znaczeniu w ocenie efektywności analizowanej interwencji.
Typ badań	Badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) ¹ , badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa) ² , rejestry (ocena bezpieczeństwa analizowanej interwencji ³), publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	Opracowania wtórne: (przeglądy systematyczne, przeglądy niesystematyczne), opisy przypadków, opracowania pogładowe, badania jednoramienne nie będące rejestrami, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.	Metodyka badań zdefiniowana prawidłowo. Do przeglądu włączano jedynie dowody najwyższej jakości oraz badania obserwacyjne, służące ocenie efektywności praktycznej ocenianej interwencji.

¹ liczba chorych w każdej z grup minimum 10; ² liczba chorych w każdej z grup minimum 10; ³ Nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora; badanie włączano, jeśli w jego opisie autorzy wskazali jednoznacznie, że jest to rejestr;

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W wyniku opisanego w Rozdz. 3.3.1.1. procesu wyszukiwania zidentyfikowano dwa randomizowane, podwójnie zaślepienie badania kliniczne III fazy, na podstawie których przeprowadzono główną analizę efektywności klinicznej (VIEW 1 i VIEW 2 opisane w publikacji Heier 2012). Uczestniczyli w nich wcześniej nieleczeni¹ pacjenci (w wieku ≥ 50 lat) z wysiękową postacią AMD. Próby umożliwiły porównanie ranibizumabu z afliberceptem, uznanym za najlepszy komparator dla wnioskowanej technologii. Ponadto do analizy włączono 2 badania dotyczące skuteczności praktycznej ranibizumabu, opierające się na rejestrach praktyki klinicznej – LUMINOUS (Holz 2013) oraz Gillies 2013.

Szczegółowy opis metodologii włączonych do przeglądu badań znajduje się w tabelach poniżej.

¹ Z badania wykluczeni byli pacjenci z jakimkolwiek wcześniejszym leczeniem wysiękowej postaci AMD w obrębie oka włączonego do badania - terapie systemowe (lekami z grupy anty-VEGF) oraz operacje, z wykluczeniem suplementów diety i witamin. Dozwolone było stosowanie leków z grupy anty-VEGF będących w fazie badań do drugiego oka nie włączonego do badania jeżeli terapia została zakończona co najmniej 3 mies. przed podaniem pierwszej dawki AFL.

Tabela 13. Charakterystyka badań RCT włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	VIEW 1 (Heier 2012, Schmidt-Erfurth 2014, EMA 2012)	VIEW 2 (Heier 2012, Schmidt-Erfurth 2014, EMA 2012)
Metodyka	<p><u>Źródło finansowania:</u> Regeneron Pharmaceuticals oraz Bayer HealthCare</p>	
	<p style="text-align: center;">Typ badania: RCT;</p> <p style="text-align: center;">Opis metody randomizacji: tak, randomizacja 1:1:1:1, centralny ośrodek randomizacji z interaktywnym systemem głosowym;</p> <p style="text-align: center;">Zaślepienie: podwójne;</p> <p>Hipoteza badawcza: <i>noninferiority</i>, jeśli dla wszystkich grup, w których stosowano AFL zostanie wykazana równoważność względem RAN dla pierwszorzędnego punktu końcowego, dla drugorzędowych punktów końcowych zostanie zastosowane podejście <i>superiority</i>;</p> <p style="text-align: center;">Analiza statystyczna: dla analizy <i>non-inferiority</i> margines równoważności 10%, dla oceny <i>superiority</i> $p < 0,05$;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku i u których oceniono najlepiej skorygowaną ostrość wzroku (BCVA) w momencie włączenia do badania i co najmniej raz w trakcie trwania badania; część danych przedstawiano dla analizy <i>per-protocol</i>, w celu uwzględnienia wartości utraconych zastosowano metodę LOCF (ang. <i>last observation carried forward</i>);</p> <p style="text-align: center;">Okres obserwacji: 96 tyg. (52 tygodnie, a następnie kontynuacja do 96 tygodni w zmienionym schemacie dawkowania)</p> <p style="text-align: center;">Opis utraty chorych z badania:</p> <p>AFL (wyniki łącznie dla wszystkich grup): w czasie 52 tygodni utracono z badania 7,1% chorych; z grupy stosującej AFL co 8 tyg. utracono łącznie 9,9% chorych;</p> <p>RAN: w czasie 52 tygodni utracono z badania 7,2%² chorych;</p> <p>Utrata chorych w czasie 96 tyg. ogółem (dane dla wszystkich grup) wynosiła 14,7% (do najczęstszych przyczyn utraty chorych z badania zaliczono: wycofanie zgody na udział w badaniu: 4,9% oraz działania/zdarzenia niepożądane: 3,1%);</p> <p style="text-align: center;">Skala Jadad: 5/5 Klasyfikacja AOTM: IIA</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali wszystkie dawki leku i u których oceniono najlepiej skorygowaną ostrość wzroku (BCVA) w momencie włączenia do badania i co najmniej raz w trakcie trwania badania; część danych przedstawiano dla analizy <i>per-protocol</i>, w celu uwzględnienia wartości utraconych zastosowano metodę LOCF (ang. <i>last observation carried forward</i>);</p> <p style="text-align: center;">Opis utraty chorych z badania:</p> <p>AFL (wyniki łącznie dla wszystkich grup): w czasie 52 tygodni utracono z badania 10,7% chorych.</p> <p>RAN: w czasie 52 tygodni utracono z badania 8,9%³ chorych;</p> <p>Utrata chorych w czasie 96 tyg. ogółem (dane dla wszystkich grup) wynosiła 17,3% (do najczęstszych przyczyn utraty chorych z badania zaliczono: wycofanie zgody na udział w badaniu: 6,3% oraz działania/zdarzenia niepożądane: 4,3%);</p>	

² dane o odsetku chorych utraconych z okresu obserwacji w grupie przyjmujących ranibizumab (7,2%) nie są tożsame z innymi danymi (8,8%) umieszczonymi w tej samej publikacji Heier 2012.

³ dane o odsetku chorych utraconych z okresu obserwacji w grupie przyjmujących ranibizumab (8,9%) nie są tożsame z innymi danymi (10,9%) umieszczonymi w tej samej publikacji Heier 2012.

	Wieloośrodkowe (154 ośrodki); międzynarodowe (Stany Zjednoczone, Kanada)	Wieloośrodkowe (172 ośrodki); międzynarodowe (Europa, Środkowy Wschód, Azja i Pacyfik, Ameryka Łacińska)
Interwencje	<p>Interwencja badana: Aflibercept w dawce 0,5 mg co 4 tygodnie, aflibercept w dawce 2 mg co 4 tygodnie lub aflibercept w dawce 2 mg co 8 tygodni.</p> <p>W niniejszej analizie została uwzględniona tylko dawka 2 mg stosowana co 8 tyg., ponieważ jest to dawka zalecana w ChPL Eylea.</p> <p>Lek podawano w postaci iniekcji doszkliskowych co 4 tygodnie przez pierwsze 3 iniekcje (w tygodniach 0; 4 i 8), a następnie iniekcje miały miejsce co 8 tygodni (w celu utrzymania zamaskowania próby, pozorowane zastrzyki były wykonywane w czasie 4 tygodniowych wizyt po 8 tygodniu),</p> <p>Interwencja kontrolna: Ranibizumab w postaci iniekcji doszkliskowych w dawce 0,5 mg co 4 tygodnie.</p> <p>W obu grupach po 52 tygodniach chorzy kontynuowali terapię w zmienionym schemacie dawkowania. Lek podawany był co minimum 4 tygodnie jednak nie rzadziej niż co 3 miesiące. Kryteriami kwalifikującymi do podania kolejnej dawki leku było spełnienie co najmniej 1 z kryteriów: zwiększenie CRT o co najmniej 100 µm, utrata co najmniej 5 liter na tablicy ETDRS (w porównaniu z najlepszym uzyskanym wcześniej wynikiem) wraz z nawracającym wysiękiem w badaniu OCT, stwierdzenie nowego lub utrzymującego się wysięku, stwierdzenie nowej neowaskularyzacji (postać klasyczna), stwierdzenie nowego lub utrzymującego się wycieku w badaniu przy wykorzystaniu angiografii fluoresceinowej, stwierdzenie nowego wylewu krwi do plamki, czas jaki upłynął od ostatniego podania leku wynoszący 3 miesiące.</p> <p>Średnia liczba iniekcji w 2 roku trwania badania (dane skumulowane dla badań VIEW 1 i VIEW 2) wynosiła 4,2 (SD=1,7) w grupie AFL oraz 4,7 (SD=2,2) w grupie RAN, a czas średni czas pomiędzy iniekcjami wynosił 73,2 dnia (SD=-21,6) w grupie AFL oraz 67,9 dnia (SD=20,3) w grupie RAN.</p> <p>Liczba iniekcji w 2. roku trwania badania (dane skumulowane dla badań VIEW 1 i VIEW 2):</p> <p>Odsetek chorych, który otrzymał nie więcej niż 3 iniekcje: AFL 48,3%, RAN 42,7%;</p> <p>Odsetek chorych, który otrzymał 4-6 iniekcji: AFL 41,5%, RAN 39,2%;</p> <p>Odsetek chorych, który otrzymał co najmniej 7 iniekcji: AFL 10,2%, RAN 18,1%;</p> <p>Odsetek chorych, który otrzymał kolejną dawkę leku co 8 lub 12 tygodni: AFL 63,8%, RAN 56,7%.</p>	
Populacja	<p>Kryteria włączenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. chorzy w wieku co najmniej 50 lat; 2. aktywna pierwotna poddołkowa neowaskularyzacja naczyńiówkowa powstała w przebiegu AMD, włączając również zmiany okołodołkowe w obrębie dołka w oku badanym (potwierdzone angiografią fluoresceinową); 3. neowaskularyzacja naczyńiówkowa musi stanowić co najmniej 50% całkowitego rozmiaru zmiany; 4. BCVA w oku badanym: 20/40 do 20/320 (liczba liter 73 do 25); 5. chęć oraz możliwość uczestnictwa we wszystkich wizytach kontrolnych oraz procedurach związanych z uczestnictwem w badaniu; 6. umiejętność czytania (lub jeśli chorych nie zdolny do czytania z powodu upośledzenia widzenia, przeczytanie warunków udziału w badaniu przez osobę odpowiedzialną za podpisanie zgody na udział w badaniu lub członka rodziny), zdolność do zrozumienia oraz chęć do podpisania formularza świadomej zgody na udział w badaniu; 7. podpisanie świadomej zgody na udział w badaniu; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie wysiękowej postaci AMD w tym: terapie w obrębie oka włączonego do badania, terapie systemowe oraz operacje, z wykluczeniem suplementów diety i witamin; 2. stosowanie obecnie lub w przeszłości jakiegokolwiek leku będącego w fazie badań w leczeniu wysiękowej postaci AMD z wykluczeniem suplementów diety i witamin; 3. wcześniejsza terapia przy zastosowaniu leków z grupy anti-VEGF: <ul style="list-style-type: none"> • nie była dozwolona terapia lekami z grupy anti-VEGF do oka włączonego do badania; • dozwolone było stosowanie leków z grupy anti-VEGF będących w fazie badań (np. bewacyzumabu) do drugiego oka nie włączonego do badania jeżeli terapia 	

została zakończona co najmniej 3 mies. przed podaniem pierwszej dawki AFL, stosowanie tych leków w czasie trwania badania nie było dozwolone; wcześniejsza terapia dopuszczona do obrotu przez FDA/Health Canada stosowana do drugiego oka była dozwolona;

- wcześniejsza systemowa terapia lekami z grupy anti-VEGF, będącymi w fazie badań lub dopuszczonymi do obrotu przez FDA/Health Canada była dozwolona o ile została zakończona co najmniej 3 miesiące przez pierwszą dawką AFL; nie było dozwolone stosowanie tych leków w czasie trwania badania;

4. całkowity obszar zmian przekraczający powierzchnię 12 powierzchni tarczy nerwu wzrokowego (30,5 mm²), włączając krew, blizny i neowaskularyzację (ocena oka badanego za pomocą angiografii fluoresceinowej);
5. krwotok podsiatkówkowy obejmujący co najmniej 50% całkowitej powierzchni zmiany lub jeśli krew znajduje się pod dołkiem a obszar wynosi co najmniej 1 powierzchnię tarczy nerwu wzrokowego w oku badanym;
6. blizny lub zwłóknienia na obszarze większym niż 50% całkowitej powierzchni zmiany;
7. blizny, zwłóknienia lub atrofia obejmujące centrum dołka w oku badanym;
8. obecność przedarć nabłonka barwnikowego siatkówki lub rozdarć obejmujących plamkę w oku badanym;
9. krwotok do ciała szklistego w czasie 4 tyg. przed rozpoczęciem udziału w badaniu;
10. obecność innych przyczyn neowaskularyzacji naczyniówkowej w tym: patologicznej krótkowzroczności, zespół histoplazmozy ocznej, pasma naczyńaste, pęknięcie naczyniówki lub wieloogniskowe zapalenie naczyniówki w oku badanym;
11. retinopatia cukrzycowa, cukrzycowy obrzęk plamki lub inne niż AMD schorzenia naczyniowe obejmujące siatkówkę w oku badanym obecne lub w wywiadzie;
12. wcześniejsza witrektomia w oku badanym;
13. odwarstwienie siatkówki lub jego leczenie lub operacja związana z odwarstwieniem siatkówki w oku badanym;
14. otwór w plamce w co najmniej 2. stadium w wywiadzie w oku badanym;
15. jakkolwiek operacja wewnątrzgałkowa lub okołogałkowa w czasie 3 miesięcy przed pierwszym dniem uczestnictwa w badaniu z wykluczeniem operacji powiek, która nie mogła mieć miejsca na miesiąc przed pierwszym dniem uczestnictwa w badaniu, operacje nie mogły być przeprowadzane tak długo jak długo koliduje to z infuzjami leku;
16. trabekulektomia lub inne zabiegi filtracyjne w oku badanym;
17. niekontrolowana jaskra w oku badanym (ciśnienie wewnątrzgałkowe wynoszące co najmniej 25 mm Hg pomimo zastosowania leczenia przeciwwjaskrowego);
18. aktywne zapalenie wewnątrzgałkowe w drugim oku;
19. aktywna infekcja gałkowa lub okołogałkowa w drugim oku;
20. jakkolwiek infekcja gałkowa lub okołogałkowa w czasie 2 tyg. przed rekrutacją do badania w drugim oku;
21. zapalenie naczyniówki oka w drugim oku;
22. skleromalacja w drugim oku obecnie lub w wywiadzie;
23. afakia lub pseudofakia z brakiem torebki tylnej soczewki w oku badanym;
24. radioterapia w rejonie oka badanego w wywiadzie;
25. przeszczepienie rogówki lub dystrofia rogówki w oku badanym w wywiadzie;
26. znaczące zmętnienia ośrodków optycznych gałki ocznej w tym zaćma w oku badanym, które mogą mieć wpływ na ostrość wzroku, ocenę bezpieczeństwa i wyniki obrazowania oka;
27. jakiegokolwiek schorzenia wewnątrzgałkowe współistniejące w obrębie oka badanego (np. zaćma), które w opinii badacza mogą wymagać interwencji farmakologicznej lub chirurgicznej w czasie 96 tygodni trwania badania;
28. jakiegokolwiek schorzenia gałkowe w oku badanym, które w opinii badacza mogą powodować wzrost ryzyka u chorego ponad te zdarzenia, które są spodziewane podczas iniekcji wewnątrzgałkowych lub te które w inny sposób mogą wpływać na procedurę iniekcji lub ocenę skuteczności lub bezpieczeństwa;
29. inne choroby, dysfunkcje metaboliczne, wyniki badań fizykalnych lub laboratoryjnych w wywiadzie, które dają uzasadnione podejrzenie, że ich występowanie jest przeciwwskazaniem do zastosowania leku badanego lub mogą one wpływać na interpretację wyników badania lub narazić chorego na ryzyko komplikacji;

	<p>30. uczestnictwo chorego w jakimkolwiek badaniu klinicznym w czasie 12 tygodni przed pierwszym dniem uczestnictwa w badaniu;</p> <p>31. leczenie systemowe lub w obrębie oka za pomocą leku badanego w czasie 12 tygodni przed pierwszym dniem uczestnictwa w badaniu;</p> <p>32. zastosowanie długodziałających steroidów, stosowanych systemowo lub wewnątrzgałkowo w czasie 6 miesięcy przed pierwszym dniem uczestnictwa w badaniu;</p> <p>33. alergia na jodowany powidon w wywiadzie;</p> <p>34. wiadoma ciężka alergia na sól sodową fluoresceiny stosowanej w angiografii;</p> <p>35. obecność jakichkolwiek przeciwwskazań do stosowania ranibizumabu (wskazanych przez FDA);</p> <p>36. kobiety w ciąży, karmiące piersią lub w wieku rozrodczym, które nie chcą stosować odpowiedniej metody antykoncepcji; stosowanie odpowiedniej antykoncepcji obejmuje: doustne środki antykoncepcyjne, implanty, obustronne podwiązanie jajowodów, wazektomia, prezerwatywy lub diafragma z gąbką, pianką lub żelom antykoncepcyjnym.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> aflibercept 2 mg co 8 tygodni: AFL_{ChPL}=301 grupa kontrolna (ranibizumab 0,5 mg co 4 tygodnie): RAN=304</p>	<p><u>Liczebność grup:</u> aflibercept 2 mg co 8 tygodni: AFL_{ChPL}=306 grupa kontrolna (ranibizumab 0,5 mg co 4 tygodnie): RAN=291</p>
<p>Punkty końcowe</p>	<p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana jakości życia (wg kwestionariusza NEI VFQ-25, ang. National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire – 25) po 52 tyg.; • zachowana ostrość wzroku w populacji PP po 52 tyg.; • zachowana ostrość wzroku w populacji ITT po 52 tyg. i 96 tyg.; • zmiana BCVA po 52 tyg. i 96 tyg.; • BCVA wynosząca co najmniej 20/40 po 52 tyg. i 96 tyg.; • częstość występowania redukcji, poprawy lub braku zmiany liczby liter na tablicy ETDRS (ang. <i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>) w podziale na zakresy liczby uzyskanych liter po 52 tyg. i 96 tyg.; • zmiana neowaskularyzacji naczyniówkowej (CNV, ang. <i>choroidal neovascularization</i>) [mm²] po 52 tyg.; • zmiana grubości siatkówki w centrum dołka (CFT, ang. <i>central foveal thickness</i>) [μm] po 52 tyg. i 96 tyg.; • odsetek chorych z „suchą” siatkówką po 52 tyg. i 96 tyg.; • profil bezpieczeństwa po 52 tyg. i 96 tyg. <p><u>Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dane z Rysunków 3. i 4. (patrz: Heier 2012) dla pośrednich okresów obserwacji z powodu braku miar rozrzutu dla średnich przedstawionych na wykresie; • dane z Rysunku 2. (patrz: Heier 2012) ze względu na przyjętą na wykresie skalę (w analizę uwzględniono jednak opis do tego wykresu zamieszczony w tekście badania), • dane dotyczące BCVA z Rysunku 3. C (patrz: Heier 2012) dla zintegrowanego wyniku badań VIEW 1 i VIEW 2 dla podgrup (LOCF, zaobserwowane wyniki, chorzy, którzy ukończyli badanie), z powodu zbyt małej precyzji wykresu uniemożliwiającej wystraszająco dokładne odczytanie danych; • wyniki przedstawione łącznie dla wszystkich grup, w których stosowano aflibercept dla których nie jest możliwe wyodrębnienie wyników dla grupy uwzględnionej w analizie. 	

Tabela 14. Charakterystyka badań obserwacyjnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>LUMINOUS (Holz 2013)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis (sponsor rejestrów włączonych do analizy)</p>	<p>Rodzaj badania: retrospektywna, roczna analiza zbiorcza danych z rejestrów badań klinicznych, dotyczących bezpieczeństwa;</p> <p>Opis metody randomizacji: n.d.</p> <p>Zaślepienie: n.d.</p> <p>Opis utraty chorych z badania: <u>rejestr niemiecki:</u> łącznie utracono 883 chorych (25,4%), z powodu utraty z okresu obserwacji (21,3%), braku stosowania się chorego do zaleceń (1,3%), zdarzeń niepożądanych (0,4%), innych przyczyn (2,5%); <u>rejestr holenderski:</u> łącznie utracono 35 chorych (14,4%), z powodu utraty z okresu obserwacji (6,2%), zgonu chorego (4,1%) lub nieznanymi przyczynami (4,1%); <u>rejestr belgijski:</u> łącznie utracono 82 chorych (31,5%) z powodu braku danych dot. ostrości wzroku (19,6%), przerwania leczenia (8,1%), braku danych wyjściowych (2,7%), zgonu chorego (0,8%), przeprowadzki chorego (0,4%); <u>rejestr szwedzki:</u> łącznie utracono 101 (21,4%) chorych, przeważnie z powodu innych przyczyn (9,1%), decyzji lekarza o braku konieczności dalszej obserwacji (7,2%), nieznanymi przyczynami (1,7%), skierowania na kontynuację okresu obserwacji (1,5%), odmowy przyjmowania kolejnych iniekcji (1,3%), wycofania zgody na udział w badaniu (0,4%), ciężkich powikłań (0,2%); Skala NOS: 5/9 (dobór próby: **, porównywalność: n.d., punkt końcowy: ***) Skala NICE: 6/8</p> <p>Klasyfikacja AOTM: brak odpowiedniej kategorii</p> <p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: b.d.</p> <p>Okres obserwacji: 12 mies.</p> <p>Analiza statystyczna: analiza opisowa, analizy dotyczące bezpieczeństwa zostały przeprowadzone na podstawie danych zebranych od wszystkich chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę RAN oraz u których przeprowadzono ≥ 1 ocenę bezpieczeństwa po</p>	<p>3 dawki RAN 0,5 mg podawane co miesiąc, następnie lek podawany wg potrzeby w oparciu o wyniki ostrości wzroku oraz wyniki diagnostyczne (OCT) oraz ocenę lekarza prowadzącego (terapię prowadzono zgodnie z lokalną praktyką oraz z protokołami badań i lokalną licencją produktu);</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pełnoletniość; • nowo zdiagnozowana lub wcześniej zdiagnozowana z nową progresją wysiękowa postać AMD; zarówno wcześniejsze leczenie, jak i nieleczenie AMD (kluczowe kryterium dotyczące wszystkich 4 rejestracji). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Udział w innym badaniu klinicznym (kluczowe kryterium dotyczące wszystkich 4 rejestracji) <p><u>Liczebność grup</u> N = 4444, w tym: rejestr niemiecki: 3470 rejestr holenderski: 243 rejestr belgijski: 260 rejestr szwedzki: 471</p>	<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania dotyczące narządu wzroku; • zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania nie dotyczące narządu wzroku. <p>Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyniki dotyczące skuteczności

	zastosowanym leczeniu;			
<p>Gillies 2013</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> granty udzielone przez Eye Foundation oraz National Health and Medical Research Council (Australia) oraz w części przez NHMRC Clinical Research Fellowships (Sydney University Medical Foundation), a także przez Walter and Gertrud Siegenthaler Foundation (Szwajcaria) oraz the Swiss National Foundation</p>	<p>Rodzaj badania: prospektywne, obserwacyjne badanie na podstawie rejestru praktyki klinicznej pochodzącego z projektu „Fight Retinal Blindness”</p> <p>Opis metody randomizacji: n.d.</p> <p>Zaślepienie: n.d.</p> <p>Opis utraty chorych z badania: łącznie utracono 230 chorych (16,8%), głównie z powodu wycofania się chorego z leczenia lub utraty okresu obserwacji;</p> <p>Skala NOS: 5/9 (dobór próby: **, porównywalność: n.d., punkt końcowy: ***)</p> <p>Klasyfikacja AOTM: brak odpowiedniej kategorii;</p> <p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: 27 ośrodków (Australia);</p> <p>Okres obserwacji: 12 mies.;</p> <p>Analiza statystyczna: analiza opisowa, analiza dotycząca bezpieczeństwa została przeprowadzona na podstawie wszystkich dostępnych danych, również chorych, którzy nie ukończyli całego okresu obserwacji bądź przestali stosować leczenie;</p>	<p>RAN (u 91% rejestrowanych pacjentów) lub BEW;</p> <p>wszystkie decyzje w zakresie leczenia podejmowane były przez lekarza i/lub chorego</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • brak wcześniejszego leczenia wysiękowej postaci AMD; • ostrość wzroku powyżej 20 liter; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.</p> <p><u>Liczebność grup (ITT/PP)</u> N=1370/1140 oczu</p>	<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania dotyczące narządu wzroku; <p>Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyniki dotyczące skuteczności;

Tabela 15. Opis skali i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
NEI VFQ-25	Kwestionariusz składający się z 25 pytań dotyczących ogólnego poczucia zdrowia, oceny widzenia (ocena ogólna, widzenie bliskie i dalsze, widzenie barw, bóle gałki ocznej), funkcjonowania społecznego, zdrowia psychicznego, trudności w pełnieniu dotychczasowej roli i samodzielności. Kwestionariusz NEI VFQ-25 służy do subiektywnej oceny jakości życia w odniesieniu do funkcji wzroku, niezależnie od rodzaju schorzenia okulistycznego.	Wg publikacji Orr 2011 kwestionariusz NEI VFQ-25 jest prawidłowym wyborem przy ocenie jakości życia u pacjentów z AMD.

Tabela 16. Definicje punktów końcowych ocenianych w próbie VIEW 1 oraz VIEW 2 (Heier 2012)

Punkt końcowy	Definicja (VIEW 1 i VIEW 2)
Odsetek chorych z zachowaną ostrością wzroku	Pogorszenie ostrości wzroku na tablicy ETDDRS o mniej niż 15 liter
Zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA)	oceniana za pomocą liczby liter na tablicy ETDRS
Zmiana wielkości obszaru neowaskularyzacji (CNV)	Obszary widocznej neowaskularyzacji naczyńkowej były identyfikowane na podstawie wyników badania angiograficznego, w którym uwidaczniano przeciekanie lub gromadzenie się barwnika.
Zmiana centralnej grubości siatkówki w dołku (CFT)	Oceniana za pomocą OCT
Sucha siatkówka	brak obecności obrzęku wewnątrzsiatkówkowego oraz płynu podsiatkówkowego w badaniu OCT

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do podstawowej oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ocenianej substancji we wnioskowanym wskazaniu wykorzystano dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne przeprowadzone w schemacie **grup równoległych** – badania VIEW 1 i VIEW 2, porównujące ranibizumab z afliberceptem. Badania te oceniały skuteczność porównywanych terapii w leczeniu wAMD. W badaniach VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012, Schmidt-Erfurth 2014, EMA 2012) zastosowano poprawne metody randomizacji (centralny ośrodek randomizacji z interaktywnym systemem głosowym; randomizacja 1:1:1:1) oraz podano informację o zaślepieniu (obydwa badania podwójnie zaślepienie). Przedstawiono również szczegółowe dane dotyczące liczby pacjentów utraconych z badania oraz powodów ich utraty z obserwacji. W związku z powyższym obydwa badania uzyskały 5 punktów w skali Jadad na 5 możliwych do zdobycia. Testowano hipotezę badawczą typu **non-inferiority**, jeśli dla wszystkich grup, w których stosowano AFL zostanie wykazana równowaga względem RAN dla pierwszorzędowego punktu końcowego, dla drugorzędowych punktów końcowych zostanie zastosowana podejście **superiority**. W publikacji Heier 2012 raportowano odsetki pacjentów utraconych z obydwu badań. Dane przedstawiono dla populacji pacjentów, którym podano co najmniej jedną dawkę badanego leku (populacja mITT), a część wyników przedstawiono dla grupy chorych, którzy przyjęli wszystkie planowane dawki leku, kończąc badanie zgodnie z jego protokołem (populacja PP).

Ze względu na ten sam sposób zaprojektowania opisanych prób, przyjęto wysoki poziom homogeniczności między nimi (wnioskodawca przedstawił ocenę homogeniczności, wg której można stwierdzić, że znaczące różnice między populacjami, przejawiały się średnim rozmiarem CNV oraz średnim rozmiarem zmiany). Pozwoliło to na przeprowadzenie metaanalizy wyników dostępnych w obydwu badaniach, co przyczynia się do podniesienia wiarygodności uzyskanych danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa ranibizumabu w leczeniu wAMD.

Kryteria włączenia do badań obejmowały wcześniej nieleczonych⁴ pacjentów z wysiękową postacią AMD. Wiek pacjentów określono na co najmniej 50 lat (średnia wieku pacjentów w badaniu VIEW 1 wyniosła 78 lat, a w VIEW 2 – 73 lata). Dodatkowymi kryteriami włączenia były: 50% neowaskularyzacja naczyńwłókowa zmiany (neowaskularyzacja musiała stanowić co najmniej 50% całkowitego rozmiaru zmiany), BCVA w oku badanym musiała wynosić od 20/40 do 20/320 (liczba liter 73 do 25).

Wśród badań włączonych do analizy głównej są badania przeprowadzone w części na polskiej populacji. Badanie VIEW 1 zostało przeprowadzone w ośrodkach w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie, a badanie VIEW 2 w ośrodkach w Argentynie, Australii, Austrii, Belgii, Brazylii, Kolumbii, Czechach, Francji, Niemczech, Węgrzech, Indiach, Izraelu, Włoszech, Japonii, Korei, Litwie, Meksyku, Holandii, **Polsce**, Portugalii, Singapurze, Słowacji, Hiszpanii, Szwecji, Szwajcarii i Wielkiej Brytanii.

[Źródło: <http://clinicaltrials.gov>]

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa do przeglądu włączono również dwa badania obserwacyjne, w tym jedno retrospektywne – LUMINOUS oraz jedno prospektywne – Gillies 2013. Obydwa badania obejmowały 12 miesięcy obserwacji i analizowały dane pochodzące z rejestrów klinicznych, prowadzonych wśród dorosłych pacjentów chorych na wysiękową postać AMD. Obydwa badania uzyskały taką samą ocenę w skali NOS, tj. dwie gwiazdki w zakresie doboru próby oraz trzy gwiazdki w zakresie punktów końcowych, natomiast ocena porównywalności nie ma w przypadku wymienionych badań zastosowania, co łącznie daje 5 gwiazdek na 9 możliwych do zdobycia.

Ograniczenia według wnioskodawcy:

- „wyniki uzupełniającej analizy bezpieczeństwa opisane na podstawie publikacji *Gillies 2013* obejmują 9% chorych, którzy zostali poddani terapii BEW;
- część wyników została przedstawiona wyłącznie wspólnie dla badań *VIEW 1* i *VIEW 2*, w związku z czym nie było dla nich możliwe przeprowadzenie oceny homogeniczności;
- część wyników metaanaliz okazała się być heterogeniczna, przy czym heterogeniczność ta nie wynikała z braku homogeniczności analizowanych badań;
- schemat dawkowania ranibizumabu nie był w pełni zgodny z tym zalecanym w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Lucentis®*.”

Ograniczenia wskazane przez analityków Agencji:

- kryteria włączenia do analizowanych prób klinicznych ograniczają populację badaną do osób wcześniej nieleczonych, co nie jest warunkiem koniecznym stosowania ranibizumabu wg ChPL Lucentis ani też wg kryteriów kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego. W badaniach uczestniczyli chorzy w wieku co najmniej 50 lat, zaś wg kryteriów kwalifikacji do programu mogą w nim uczestniczyć pacjenci powyżej 45. roku życia;
- badania *VIEW 1* i *VIEW 2* mają relatywnie krótki okres obserwacji – 96 tygodni. Ani jeden pacjent nie był obserwowany dłużej niż 2 lata.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Ilościowa oraz jakościowa synteza wyników w analizie efektywności klinicznej przedłożonej przez wnioskodawcę jest przejrzysta i czytelna. Dane dla wszystkich analizowanych punktów końcowych zaprezentowano w formie tabelarycznej oraz opisowej.

Kryteria włączenia do analizowanych publikacji tworzą jednolity profil kliniczny pacjentów biorących udział w badaniach, co stanowi podstawę do wyciągnięcia spójnych wniosków z przeprowadzonego porównania. Dostępne są również wyniki z przedłużonych okresów obserwacji (Schmidt-Erfurth 2014, EMA 2012), poddające agregacji dane uzyskane z dwóch ocenianych badań (*VIEW 1* i *VIEW 2*), co zwiększa poziom wiarygodności zaprezentowanych wyników i wyciągniętych na ich podstawie wniosków.

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania ranibizumabu w porównaniu z afliberceptem porównano wykorzystując programy RevMan 5.2 oraz Microsoft Excel 2007. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. odsetek chorych z zachowaną ostrością wzroku) obliczono parametr względny iloraz

⁴ Z badania wykluczeni byli pacjenci z jakimkolwiek wcześniejszym leczeniem wysiękowej postaci AMD w obrębie oka włączonego do badania - terapię systemową (lekami z grupy anti-VEGF) oraz operację, z wykluczeniem suplementów diety i witamin. Dozwolone było stosowanie leków z grupy anti-VEGF będących w fazie badań do drugiego oka nie włączonego do badania jeżeli terapia została zakończona co najmniej 3 mies. przed podaniem pierwszej dawki AFL.

szans (**OR**, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*, ang. *Peto odds ratio*). Do porównań parametrów ciągłych (np. zmiana BCVA, ang. *best corrected visual acuity* – najlepsza skorygowana ostrość wzroku) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności.

Parametr **NNT** (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0.

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0.

Wartości odchyłeń standardowych (SD, ang. *standard deviation*) wpisywanych do programu RevMan 5.2 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

W przypadku, gdy stwierdzono istotne różnice w wynikach, które nie były związane z heterogenicznością badań, metaanalizę przeprowadzano metodą efektów losowych. Natomiast w przypadku, gdy heterogeniczność wyników związana była z brakiem homogeniczności badań, wykonano analizę wrażliwości. Istotne różnice w wynikach badań identyfikowano na podstawie wartości statystyki I² w programie RevMan 5.2. Istotną heterogeniczność wyników stwierdzano, gdy wartość I² przekraczała 50%. W przeciwnym wypadku metaanalizę przeprowadzano metodą efektów stałych.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

W ramach analizy skuteczności ranibizumabu 0,5 mg w porównaniu do afliberceptu, stosowanych w populacji chorych na wysiękową postać AMD, przedstawiono wyniki dwóch randomizowanych badań klinicznych III fazy z zaślepieniem, VIEW 1 i VIEW 2. Wyniki dotyczące afliberceptu przedstawiono wyłącznie dla ramienia pacjentów, otrzymujących dawkę zgodną z ChPL Eylea, tj. comiesięczną dawkę 2 mg substancji czynnej (pozostałe, nieuwzględnione w niniejszej analizie dawki AFL to 0,5 mg raz w miesiącu oraz 2 mg raz na 2 miesiące). Zaprezentowano także wyniki pochodzące z metaanalizy wymienionych badań dla punktów końcowych, dla których możliwe było jej przeprowadzenie.

Wyniki, tam, gdzie było to możliwe, przedstawiono dla dwóch okresów obserwacji: 52 tyg. (dane z publikacji Heier 2012) oraz 96 tyg. (dane z publikacji Schmidt-Erfurth 2014, EMA 2012). Metaanaliza danych z 52-tygodniowego okresu obserwacji przeprowadzona została przez autorów AKL, natomiast wyniki metaanaliz z dłuższego, 96-tygodniowego okresu obserwacji pochodzą z publikacji Schmidt-Erfurth 2014 i/lub EMA 2012.

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności RAN vs. AFL w populacji chorych z wAMD (zmienne ciągłe)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	RAN		AFL		MD (95% CI)
			N	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	
Jakość życia mierzona kwestionariuszem	VIEW 1	52 tyg.	304	4,9 (14,0)	301	5,1 (14,7)	-0,20 (-2,49; 2,09)
	VIEW 2		291	6,3 (14,8)	306	4,9 (14,7)	1,40 (-0,97; 3,77)

NEI VFQ-25	Metaanaliza		595	n.d.	607	n.d.	0,57 (-1,07; 2,22)
Zmiana BCVA	VIEW 1		304	8,1 (15,3)	301	7,9 (15)	0,20 (-2,21; 2,61)
	VIEW 2		291	9,4 (13,5)	306	8,9 (14,4)	0,50 (-1,74; 2,74)
	Metaanaliza		595	n.d.	607	n.d.	0,36 (-1,28; 2,00)
		96 tyg.	595	7,9 (16,1)	607	7,6 (16,2)	0,30 (-1,53; 2,13)
Zmiana CNV [mm²]	VIEW 1	52 tyg.	304	-4,2 (5,6)	301	-3,4 (6,0)	-0,80 (-1,73; 0,13)
	VIEW 2		291	-4,2 (5,9)	291	-5,2 (5,9)	1,00 (0,05; 1,95)
	Metaanaliza		595	n.d.	607	n.d.	0,08 (-0,58; 0,74)
Zmiana CFT [µm]	VIEW 1	52 tyg.	304	-116,8 (109,0)	301	-128,5 (108,5)	11,70 (-5,63; 29,03)
	VIEW 2		291	-138,5 (122,2)	291	-149,2 (119,7)	10,70 (-8,72; 30,12)
	Metaanaliza		595	n.d.	607	n.d.	11,26 (-1,67; 24,19)
	VIEW 1	96 tyg.	304	-114 (110)	301	-121 (116)	7,00 (-11,02; 25,02)
	VIEW 2		291	-121 (130)	291	-145 (118)	24,00 (4,05; 43,95)
	Metaanaliza		595	n.d.	607	n.d.	14,64 (1,27; 28,01)

[źródło: AKL wnioskodawcy, Heier 2012, Schmidt-Erfurth 2014, EMA 2012]

Na podstawie wyników badań VIEW 1 oraz VIEW 2 w zakresie ciągłych punktów końcowych (Tabela 17), dostępnych w publikacjach Heier 2012, Schmidt-Erfurth 2014 oraz EMA 2012, można stwierdzić porównywalny profil skuteczności ocenianych technologii. W żadnej z prób nie zidentyfikowano istotnych statystycznie różnic między ranibizumabem a jego komparatorem, afliberceptem w zakresie jakości życia pacjentów leczonych tymi substancjami, mierzonej kwestionariuszem NEI VFQ-25. Porównywalną skuteczność zaobserwowano także w punkcie końcowym dotyczącym najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) w obu RCT, zarówno po 52 jak i po 96 tygodniach obserwacji (wyniki dla dłuższego okresu obserwacji dostępne są tylko w ramach syntezy ilościowej danych z obu prób). Stwierdzono natomiast znamienne statystycznie mniejszą zmianę w grupie RAN w porównaniu do komparatora w zakresie zmiany neowaskularyzacji siatkówkowej, zaobserwowanej po 52 tygodniach w jednej z analizowanych prób – VIEW 2, gdzie średnia różnica między interwencjami wyniosła **1,00 mm² [95% CI: 0,05; 1,95]**. Zmiana ta świadczy na niekorzyść RAN. Znamienne statystycznie różnice wystąpiły także w ocenie zmiany centralnej grubości siatkówki w dołku (zidentyfikowane po 96-tygodniowej obserwacji). Średnia różnica między RAN a AFL z badania VIEW 2 wyniosła **24,00 µm [95% CI: 4,05; 43,95]**, natomiast metaanaliza wykazała nieco mniejszą, lecz również istotną statystycznie średnią różnicę między interwencjami na poziomie **14,64 µm [95% CI: 1,27; 28,01]** w omawianym punkcie końcowym. Zidentyfikowane różnice także świadczą na niekorzyść wnioskowanej substancji. Nie wykazano znamienych statystycznie różnic w zakresie zmiany CNV wśród chorych z próby VIEW 1, a także w ramach przeprowadzonej metaanalizy danych z obu badań. Porównywalną skuteczność analizowanych interwencji wykazano także w zakresie zmiany grubości siatkówki po 52 tygodniach obserwacji w obydwu badaniach, a także w ramach syntezy ilościowej, przeprowadzonej na ich podstawie oraz w próbie VIEW 1 po 96-tygodniowej obserwacji.

Wyniki punktów końcowych o charakterze dychotomicznym (Tabela 18), również świadczą o porównywalnym profilu skuteczności ranibizumabu i afliberceptu. Pacjenci poddawani ocenianym interwencjom charakteryzowali się podobną szansą zachowania ostrości wzroku, zarówno w badaniu VIEW 1 i VIEW 2, w populacjach zgodnych z intencją leczenia oraz w populacjach, które zakończyły badanie zgodnie z jego protokołem po 52 jak również po 96 tygodniach obserwacji. Takie same wnioski można wyciągnąć z metaanalizy uzyskanych w tych badaniach danych. Nie stwierdzono także znamienych statystycznie różnic po 96 tygodniach obserwacji między poszczególnymi grupami w zakresie odsetka chorych z najlepszą skorygowaną ostrością wzroku, wynoszącą co najmniej 20/40. Po 52 tygodniach obserwacji zauważono natomiast niemal o połowę większą szansę osiągnięcia tego punktu końcowego w grupie leczonej RAN niż w grupie AFL (**OR: 1,47 [95% CI: 1,04; 2,08]**). Oszacowano, że do uzyskania jednej pozytywnej odpowiedzi w tym zakresie należy poddać terapii 13 pacjentów (VIEW 2). Wyniki badania VIEW 1 oraz metaanaliza danych uzyskanych w obydwu próbach nie potwierdzają tej zależności. Analizowane interwencje wykazały także porównywalny profil skuteczności w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych dotyczących zmiany ostrości widzenia, mierzonej liczbą liter widocznych na tablicy ETDRS. W obu badaniach, zarówno po 52 jak i po 96 tygodniach obserwacji, stwierdzono brak znamienych statystycznie różnic w poprawie o co najmniej 10, 15 i 30, a także względem braku zmiany lub poprawy lub redukcji o więcej niż 30 liter tablicy. W próbie VIEW 2, po 52 tygodniach, zauważono natomiast mniejszy odsetek pacjentów z objawem suchej siatkówki. Wynik ten uzyskał poziom znamienności

statystycznej na korzyść wnioskowanej interwencji (**OR:0,60 [95% CI: 0,42; 0,86]**). Dane uzyskane po 52 tyg. z próby VIEW 1 oraz zagregowane dane z obydwu badań nie potwierdzają wyższości ranibizumabu.

Tabela 18 Wyniki analizy skuteczności RAN vs. AFL w populacji chorych z wAMD (zmienne dichotomiczne)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	
			RAN	AFL				
Odsetek pacjentów z zachowaną ostrością wzroku	52 tyg.	populacja PP	VIEW 1	254/269 (94,4)	252/265 (95,1)	0,87 (0,41; 1,87)	-0,01 (-0,04; 0,03)	n.d.
			VIEW 2	254/269 (94,4)	258/270 (95,6)	0,79 (0,36; 1,72)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n.d.
			Metaanaliza	508/538 (94,4)	510/535 (95,3)	0,83* (0,48; 1,43)	-0,01* (-0,04; 0,02)	n.d.
	96 tyg.	populacja ITT	VIEW 1	285/304 (93,8)	284/301 (94,4)	0,90 (0,46; 1,76)	-0,01 (-0,04; 0,03)	n.d.
			VIEW 2	276/291 (94,8)	292/306 (95,4)	0,88 (0,42; 1,86)	-0,01 (-0,04; 0,03)	n.d.
			Metaanaliza	561/595 (94,3)	576/607 (94,9)	0,89* (0,54; 1,47)	-0,01* (-0,03; 0,02)	n.d.
Odsetek pacjentów z BCVA wynoszącą co najmniej 20/40	52 tyg.	VIEW 1	105/304 (34,5)	114/301 (37,9)	0,87 (0,62; 1,21)	-0,03 (-0,11; 0,04)	n.d.	
		VIEW 2	104/291 (35,7)	84/306 (27,5)	1,47 (1,04; 2,08)	0,08 (0,01; 0,16)	13 (7;100)	
	96 tyg.	Metaanaliza	202/595 (34,5)	205/607 (33,8)	1,13* (0,67;1,89)	0,03* (-0,09; 0,14)	n.d.	
		Metaanaliza	205/595 (34,5)	205/607 (33,8)	1,03 (0,81; 1,31)	0,01 (-0,05; 0,06)	n.d.	
Zmiana liczby liter na tablicy ETDRS	Poprawa o ≥ 10	303/595 (50,9)	297/607 (48,9)	1,08 (0,86; 1,36)	0,02 (-0,04; 0,08)	n.d.		
		Poprawa o ≥ 15	52 tyg.	VIEW 1	94/304 (30,9)	92/301 (30,6)	1,02 (0,72; 1,44)	0,00 (-0,07; 0,08)
	VIEW 2			99/291 (34,0)	96/306 (31,4)	1,13 (0,80; 1,59)	0,03 (-0,05; 0,10)	n.d.
	Metaanaliza		193/595 (32,4)	188/607 (31,0)	1,07* (0,84; 1,37)	0,01* (-0,04; 0,07)	n.d.	
	96 tyg.	Metaanaliza	188/595 (31,6)	203/607 (33,4)	0,92 (0,72; 1,17)	-0,02 (-0,07; 0,03)	n.d.	
	Poprawa o ≥ 30	52 tyg.	VIEW 1	17/304 (5,6)	21/301 (7,0)	0,79 (0,41; 1,53)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n.d.
			VIEW 2	16/291 (5,5)	15/306 (4,9)	1,13 (0,55; 2,33)	0,01 (-0,03; 0,04)	n.d.
		96 tyg.	Metaanaliza	33/595 (5,5)	36/607 (5,9)	0,93* (0,57; 1,51)	-0,00* (-0,03; 0,02)	n.d.
			Metaanaliza	38/595 (6,4)	44/607 (7,2)	0,87 (0,56; 1,37)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n.d.
	Brak zmiany lub poprawa	52 tyg.	VIEW 1	240/304 (78,9)	240/301 (79,7)	0,95 (0,64; 1,41)	-0,01 (-0,07; 0,06)	n.d.
VIEW 2			230/291 (79,0)	250/306 (81,7)	0,84 (0,56; 1,27)	-0,03 (-0,09; 0,04)	n.d.	

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
			RAN	AFL			
Redukcja o ≥ 30	96 tyg.	Metaanaliza	470/597 (78,7)	490/607 (80,7)	0,90* (0,68; 1,19)	-0,02* (-0,06; 0,03)	n.d.
			452/595 (76,0)	455/607 (75,0)	1,06 (0,81; 1,37)	0,01 (-0,04; 0,06)	n.d.
	52 tyg.	VIEW 1	9/304 (3,0)	9/301 (3,0)	0,99 (0,39; 2,53)	-0,00 (-0,03; 0,03)	n.d.
		VIEW 2	2/291 (0,7)	5/306 (1,6)	0,42 (0,08; 2,16)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n.d.
		Metaanaliza	11/595 (1,8)	14/607 (2,3)	0,79* (0,35; 1,75)	-0,00* (-0,02; 0,01)	n.d.
	Odsetek chorych z suchą siatkówką	52 tyg.	VIEW 1	171/269 (62,0)	168/265 (63,4)	1,01 (0,71; 1,43)	0,00 (-0,08; 0,08)
VIEW 2			162/268 (60,4)	197/274 (71,9)	0,60 (0,42; 0,86)	-0,11 (-0,04; -0,19)	10 (6; 25)
Metaanaliza			333/537 (62,0)	365/539 (67,7)	0,78* (0,47; 1,30)	-0,06* (-0,17; 0,06)	n.d.
96 tyg.		Metaanaliza	231/508 (45,5)	253/505 (50,1)	0,83 (0,65; 1,06)	-0,05 (-0,11; 0,02)	n.d.

*wyniki metaanalizy przeprowadzonej przez autorów AKL;

[źródło: AKL wnioskodawcy, Heier 2012, Schmidt-Erfurth 2014]

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Informacje z ChPL

„Większość zdarzeń niepożądanych zgłaszanych po podaniu produktu leczniczego Lucentis związanych jest z procedurą wstrzyknięcia do ciała szklistego.

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi dotyczącymi oczu występującymi po wstrzyknięciu produktu leczniczego Lucentis są: ból oka, przekrwienie oka, zwiększone ciśnienie śródgałkowe, zapalenie ciała szklistego, odłączenie ciała szklistego, krwotok w obrębie siatkówki, zaburzenia widzenia, męty w ciele szklistym, krwotok spojówkowy, podrażnienie oka, uczucie obecności ciała obcego w oku, nasilone łzawienie, zapalenie powiek, suchość oka i świąd oka.

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi niedotyczącymi oczu są ból głowy, zapalenie nosogardła i ból stawów.

Rzadziej zgłaszane, ale cięższe zdarzenia niepożądane obejmują zapalenie wnętrza gałki, ślepotę, odwarstwienie siatkówki, przedarcie siatkówki i jatrogenną zaćmę pourazową.

Należy poinformować pacjentów o objawach tych potencjalnych zdarzeń niepożądanych i poinstruować ich o konieczności informowania lekarza w razie wystąpienia takich objawów jak ból oka lub narastające uczucie dyskomfortu, nasilone zaczerwienienie oka, zaburzenia lub pogorszenie widzenia, większa liczba drobnych plamek w polu widzenia lub zwiększona wrażliwość na światło.”

Tabela 19. Działania niepożądane występujące w związku z zastosowaniem ranibizumabu wg ChPL Lucentis

Częstość występowania*	Rodzaj działania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często	Zapalenie nosogardła
Często	Zakażenia układu moczowego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często	Niedokrwistość
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często	Nadwrażliwość
Zaburzenia psychiczne	

Często	Lęk
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Ból głowy
Zaburzenia oka	
Bardzo często	Zapalenie ciała szklistego, odłączenie ciała szklistego, krwotok w obrębie siatkówki, zaburzenia widzenia, ból oka, męty w ciele szklistym, krwotok spojówkowy, podrażnienie oka, uczucie obecności ciała obcego w oku, nasilone łzawienie, zapalenie powiek, suchość oka, przekrwienie oka, świąd oka
Często	Zwyrodnienie siatkówki, zaburzenia siatkówki, odwarstwienie siatkówki, przedarcie siatkówki, odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki, przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki, spadek ostrości wzroku, krwotok do ciała szklistego, zaburzenia ciała szklistego, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie tęczówki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, zaćma, zaćma podtorebkowa, zmętnienie torebki tylnej soczewki, punktowate zapalenie rogówki, otarcie nabłonka rogówki, odczyn zapalny w komorze przedniej, zamazane widzenie, krwotok w miejscu wstrzyknięcia, krwotok w obrębie oka, zapalenie spojówek, alergiczne zapalenie spojówek, wydzielina z oka, fotopsja, światłowstręt, uczucie dyskomfortu w oku, obrzęk powieki, ból powieki, przekrwienie spojówek.
Niezbyt często	Ślepota, zapalenie wnętrza gałki ocznej, wysięk ropny w komorze przedniej oka, wylew krwi do przedniej komory oka, keratopatia, zrosty tęczówki, złogi w rogówce, obrzęk rogówki, fałdy rogówki, ból w miejscu wstrzyknięcia, podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, nieprawidłowe odczucia wewnątrz oka, podrażnienie powieki.

*kategorie częstości występowania działań niepożądanych wg ChPL: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Wyniki z analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej przez wnioskodawcę

Główną analizę bezpieczeństwa ranibizumabu w leczeniu chorych z wAMD oparto o dane z prób klinicznych VIEW 1 oraz VIEW 2. Wyniki analizowanych punktów końcowych przedstawiono dla dwóch okresów obserwacji: po 52 tygodniach leczenia (Heine 2012 [publikacja główna + suplementy] – odrębnie dla próby VIEW 1 i VIEW 2 oraz Schmidt-Erfurth 2014 – metaanaliza badań), a także po wydłużonym, 96-tygodniowym okresie obserwacji (zagregowane dane z prób VIEW 1 oraz VIEW 2 dostępne w publikacjach Schmidt-Erfurth 2014 oraz EMA 2012). Metaanaliza danych z 52-tygodniowego okresu obserwacji przeprowadzona została w większości przez autorów AKL, natomiast wyniki metaanaliz z dłuższego, 96-tygodniowego okresu obserwacji pochodzą z publikacji Schmidt-Erfurth 2014 i/lub EMA 2012.

Poniżej przedstawiono wyniki, dotyczące zgonów, działań niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych wg klasyfikacji APTC, nadciśnienia tętniczego, zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania, ciężkie zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania, zdarzeń niepożądanych dotyczących narządu wzroku, ciężkich zdarzeń niepożądanych dotyczących narządu wzroku, ciężkich zaburzeń w obrębie oka, ciężkich infekcji i zakażeń, ciężkich zaburzeń wyników laboratoryjnych oraz ciężkich urazów, zatruc i powikłań proceduralnych. Przedłożone dane sugerują porównywalny profil bezpieczeństwa ranibizumabu i afliberceptu. Zidentyfikowano jedynie kilka różnic, świadczących na korzyść jednej z terapii, przy czym dane nie wykazują konsekwentnie przewagi w profilu bezpieczeństwa analizowanych interwencji.

Na korzyść ranibizumabu stwierdzono istotnie statystycznie niższą szansę wystąpienia zgonu z przyczyn naczyniowych po 96 tyg., gdzie **OR: 0,28 [95% CI: 0,08; 0,99]**, a także szansy wystąpienia obrzęku siatkówki, względem którego również uzyskano istotną statystycznie różnicę na korzyść wnioskowanej terapii (**OR: 0,54 [95% CI: 0,32; 0,92]**). Stwierdzono jednocześnie 6 znamienych statystycznie różnic między leczeniem RAN a AFL, świadczących na niekorzyść wnioskowanej interwencji. Wykazano, że w tej grupie istnieje istotnie statystycznie wyższa szansa wystąpienia mętów ciała szklistego (**OR: 1,58 [95% CI:**

1,04; 2,41], makulopatii (**OR: 2,46 [95% CI: 1,06; 5,71]**), ciężkich działań niepożądanych związanych z iniekcją leku, (**OR: 4,16 [95% CI: 1,17; 14,83]**), a także w zakresie przekrwienia oka (**OR: 2,34 [95% CI: 1,23; 4,44]**) i zapalenia wnętrza gałki ocznej (**OR: 7,63 [95% CI: 1,32; 44,17]**). Wszystkie z wymienionych różnic stwierdzono po 96 tygodniach obserwacji. Po krótszym okresie leczenia istotny statystycznie na korzyść komparatora okazał się wynik określający szansę wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych dotyczących narządu wzroku (**OR: 3,40 [95% CI: 0,93; 12,48]** – wynik na granicy istotności statystycznej). Zależność ta nie została potwierdzona wynikami metaanalizy dostępnej w publikacji Schmidt-Erfurth 2014 ani obliczeniami przeprowadzonymi przez autorów AKL.

W zakresie pozostałych punktów końcowych stwierdzono porównywalny profil bezpieczeństwa ranibizumabu i afliberceptu. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20 Analiza bezpieczeństwa ranibizumabu w porównaniu do afliberceptu w zakresie punktów końcowych w zakresie istotnych punktów końcowych, w tym zdarzeń niepożądanych dotyczących narządu wzroku [źródło: AKL wnioskodawcy]

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	
			RAN	AFL				
Zgony	52 tyg.	Metaanaliza	7/595 (1,2)	9/610 (1,5)	0,79 (0,29; 2,15)	-0,003 (-0,02; 0,01)	n.d.	
Działania niepożądane ogółem	96 tyg.		16/595 (2,7)	20/610 (3,3)	0,82 (0,42; 1,59)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n.d.	
			52/595 (8,7)	55/610 (9,0)	0,97 (0,65; 1,44)	-0,003 (-0,03; 0,03)	n.d.	
			Maksymalne nasilenie działania niepożądanego	Łagodne	33/595 (5,5)	32/610 (5,2)	1,06 (0,64; 1,75)	0,00 (-0,02; 0,03)
			Umiarkowane	17/595 (2,9)	16/610 (2,6)	1,09 (0,55; 2,18)	0,00 (-0,02; 0,02)	n.d.
			Ciężkie	2/595 (0,3)	7/610 (1,1)	0,29 (0,06; 1,40)	-0,01 (-0,02; 0,002)	n.d.
Ciężkie działania niepożądane ogółem			3/595 (0,5)	7/610 (1,1)	0,44 (0,11; 1,70)	-0,01 (-0,02; 0,004)	n.d.	
Działania niepożądane związane z iniekcją leku			297/595 (49,9)	287/610 (47,0)	1,12 (0,89; 1,41)	0,03 (-0,03; 0,09)	n.d.	
Ciężkie działania niepożądane związane z iniekcją leku			12/595 (2,0)	3/610 (0,5)	4,16 (1,17; 14,83)	0,02 (0,003; 0,03)	NNH=50 (33; 333)	
Zdarzenia niepożądane ogółem			567/595 (95,3)	591/610 (96,9)	0,65 (0,36; 1,18)	-0,02 (-0,04; 0,01)		
Maksymalne nasilenie zdarzenia niepożądanego			Łagodne	152/595 (25,5)	163/610 (26,7)	0,94 (0,73; 1,22)	-0,01 (-0,06; 0,04)	n.d.
			Umiarkowane	286/595 (48,1)	299/610 (49,0)	0,96 (0,77; 1,21)	-0,01 (-0,07; 0,05)	n.d.
			Ciężkie	129/595 (21,7)	129/610 (21,1)	1,03 (0,78; 1,36)	0,01 (-0,04; 0,05)	n.d.
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem			170/595 (28,6)	177/610 (29,0)	0,98 (0,76; 1,26)	-0,004 (-0,06; 0,05)	n.d.	
Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji APTC								
Zdarzenia niepożądane ogółem wg klasyfikacji APTC	52 tyg.	VIEW 1	5/304 (1,6)	6/303 (2,0)	0,83 (0,25; 2,74)	-0,00 (-0,02; 0,02)	n.d.	
		VIEW 2	5/291 (1,7)	8/307 (2,6)	0,65 (0,21; 2,02)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n.d.	
	96 tyg.	Metaanaliza	10/595 (1,7)	14/610 (2,3)	0,73 (0,32; 1,66)*	-0,01 (-0,02; 0,01)*	n.d.	
			19/595 (3,2)	22/610 (3,6)	0,88 (0,47; 1,65)	-0,004 (-0,02; 0,02)	n.d.	
Zgon z przyczyn naczyniowych	52 tyg.	VIEW 1	1/304 (0,3)	4/303 (1,3)	0,25 (0,03; 2,22)	-0,01 (-0,02; 0,005)	n.d.	

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
			RAN	AFL			
		VIEW 2	1/291 (0,3)	1/307 (0,3)	1,06 (0,07; 16,95)	0,00 (-0,01; 0,01)	n.d.
		Metaanaliza	2/595 (0,3)	5/610 (0,8)	0,40 (0,08; 2,09)	-0,001 (-0,01; 0,005)	n.d.
	96 tyg.	Metaanaliza	3/595 (0,5)	11/610 (1,8)	0,28 (0,08; 0,99)	-0,01 (-0,02; -0,001)	NNT=100 (50; 1 000)
Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	52 tyg.	VIEW 1	4/304 (1,3)	1/303 (0,3)	4,03 (0,45; 36,24)	0,01 (-0,005; 0,02)	n.d.
		VIEW 2	2/291 (0,7)	5/307 (1,6)	0,42 (0,08; 2,17)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n.d.
		Metaanaliza	6/595 (1,0)	6/610 (1,0)	1,15 (0,13; 10,53)*	0,00 (-0,02; 0,02)*	n.d.
	96 tyg.	Metaanaliza	12/595 (2,0)	7/610 (1,1)	1,77 (0,69; 4,53)	0,01 (-0,01; 0,02)	n.d.
Udar niezakończony zgonem	52 tyg.	VIEW 1	0/304 (0,0)	1/303 (0,3)	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n.d.
		VIEW 2	2/291 (0,7)	2/307 (0,7)	1,06 (0,15; 7,54)	0,00 (-0,01; 0,01)	n.d.
		Metaanaliza	2/595 (0,3)	3/610 (0,5)	0,74 (0,15; 3,75)* Peto OR 0,70 (0,12; 4,05) *	-0,002 (-0,01; 0,01)*	n.d.
	96 tyg.	Metaanaliza	5/595 (0,8)	5/610 (0,8)	1,03 (0,30; 3,56)	0,00 (-0,01; 0,01)	n.d.
Nadciśnienie tętnicze							
Nadciśnienie tętnicze	52 tyg.	VIEW 1	29/304 (9,5)	31/303 (10,2)	0,93 (0,54; 1,58)	-0,01 (-0,05; 0,04)	n.d.
		VIEW 2	29/291 (10,0)	28/307 (9,1)	1,10 (0,64; 1,90)	0,01 (-0,04; 0,06)	n.d.
		Metaanaliza	58/595 (9,7)	59/610 (9,7)	1,01 (0,69; 1,48)*	0,00 (-0,03; 0,03)*	n.d.
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania							
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania ogółem	96 tyg.	Metaanaliza	353/595 (59,3)	354/610 (58,0)	1,05 (0,84; 1,33)	0,01 (-0,04; 0,07)	n.d.
Wewnątrzgałkowa odpowiedź zapalna	52 tyg.		5/595 (0,8)	1/610 (0,2)	5,16 (0,60; 44,31)	0,01 (-0,001; 0,01)	n.d.
	96 tyg.		9/595 (1,5)	3/610 (0,5)	3,11 (0,84; 11,53)	0,01 (-0,001; 0,02)	n.d.
Ciężkie zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania							
Ciężkie zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania ogółem	96 tyg.	Metaanaliza	40/595 (6,7)	42/610 (6,9)	0,97 (0,62; 1,53)	-0,002 (-0,03; 0,03)	n.d.
Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa	52 tyg.	VIEW 1	1/304 (0,3)	0/303 (0,0)	7,36 (0,15; 371,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	n.d.
		VIEW 2	0 (0,0)	0 (0,0)	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n.d.

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
			RAN	AFL			
Zastoinowa niewydolność serca		Metaanaliza	1 (0,2)	0 (0,0)	Nieemożliwe do obliczenia	-0,002(-0,003; 0,01)*	n.d.
		VIEW 1	2/304 (0,7)	3/303 (1,0)	0,66 (0,11; 3,99)	-0,003 (-0,02; 0,01)	n.d.
		VIEW 2	1/291 (0,3)	1/307 (0,3)	1,06 (0,07; 16,95)	0,00 (-0,01; 0,01)	n.d.
		Metaanaliza	3/595 (0,5)	4/610 (0,7)	0,76 (0,17; 3,40)*	-0,002 (-0,01; 0,01)*	n.d.
Perforacja żołądkowo-jelitowa lub przetoka		VIEW 1	0/304 (0,0)	0/303 (0,0)	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n.d.
		VIEW 2	0/291 (0,0)	1/307 (0,3)	0,14 (0,003; 7,20)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n.d.
		Metaanaliza	0/595 (0,0)	1/610 (0,2)	Nieemożliwe do obliczenia	-0,002 (-0,01; 0,003)*	n.d.
Epizod krwawienia nie dotyczący oka		VIEW 1	1/304 (0,3)	3/303 (1,0)	0,33 (0,03; 3,19)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n.d.
		VIEW 2	0/291 (0,0)	1/307 (0,3)	0,14 (0,003; 7,20)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n.d.
		Metaanaliza	1/595 (0,2)	4/610 (0,7)	0,34 (0,05; 2,15)*; Peto OR 0,30 (0,05; 1,75)*	-0,005 (-0,01; 0,002)*	n.d.
Zdarzenia niepożądane dotyczące narządu wzroku							
Zdarzenia niepożądane dotyczące narządu wzroku ogółem	52 tyg.	VIEW 1	246/304 (80,9)	238/303 (78,5)	1,16 (0,78; 1,72)	0,02 (-0,04; 0,09)	n.d.
		VIEW 2	187/291 (64,3)	198/307 (64,5)	0,99 (0,71; 1,38)	-0,002 (-0,08; 0,07)	n.d.
		Metaanaliza	433/595 (72,8)	436/610 (71,5)	1,06 (0,82; 1,36)*	0,01 (-0,04; 0,06)*	n.d.
	96 tyg.	Metaanaliza	486/595 (81,7)	483/610 (79,2)	1,17 (0,88; 1,56)	0,03 (-0,02; 0,07)	n.d.
Zaburzenia w obrębie oka	52 tyg.	VIEW 1	238/304 (78,3)	233/303 (76,9)	1,08 (0,74; 1,59)	0,01 (-0,05; 0,08)	n.d.
		VIEW 2	181/291 (62,2)	190/307 (61,9)	1,01 (0,73; 1,41)	0,00 (-0,07; 0,08)	n.d.
		Metaanaliza	419/595 (70,4)	423/610 (69,3)	1,04 (0,81; 1,34)*	0,01 (-0,04; 0,06)*	n.d.
Wylew podspojówkowy	52 tyg.	VIEW 1	144/304 (47,4)	131/303 (43,2)	1,18 (0,86; 1,63)	0,04 (-0,04; 0,12)	n.d.
		VIEW 2	23/291 (7,9)	30/307 (9,8)	0,79 (0,45; 1,40)	-0,02 (-0,06; 0,03)	n.d.
		Metaanaliza	167/595 (28,1)	161/610 (26,4)	1,07 (0,81; 1,42)*	0,00 (-0,06; 0,07)*	n.d.
	96 tyg.	Metaanaliza	178/595 (29,9)	171/610 (28,0)	1,10 (0,85; 1,41)	0,02 (-0,03; 0,07)	n.d.
Ból oka	52 tyg.	VIEW 1	26/304 (8,6)	22/303 (7,3)	1,19 (0,66; 2,16)	0,01 (-0,03; 0,06)	n.d.
		VIEW 2	27/291 (9,3)	21/307 (6,8)	1,39 (0,77; 2,52)	0,02 (-0,02; 0,07)	n.d.
		Metaanaliza	53/595 (8,9)	43/610 (7,0)	1,29 (0,85; 1,96)*	0,02 (-0,01; 0,05)*	n.d.

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
			RAN	AFL			
	96 tyg.		62/595 (10,4)	54/610 (8,9)	1,20 (0,82; 1,76)	0,02 (-0,02; 0,05)	n.d.
Odłączenie ciała szklistego	52 tyg.	VIEW 1	24/304 (7,9)	19/303 (6,3)	1,28 (0,69; 2,39)	0,02 (-0,02; 0,06)	n.d.
		VIEW 2	9/291 (3,1)	15/307 (4,9)	0,62 (0,27; 1,44)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n.d.
		Metaanaliza	33/595 (5,5)	34/610 (5,6)	0,99 (0,60; 1,62)*	-0,0003 (-0,03; 0,03)*	n.d.
	96 tyg.	Metaanaliza	48/595 (8,1)	47/610 (7,7)	1,05 (0,69; 1,60)	0,00 (-0,03; 0,03)	n.d.
Pogorszenie ostrości wzroku	52 tyg.	VIEW 1	20/304 (6,6)	20/303 (6,6)	1,00 (0,52; 1,89)	-0,0002 (-0,04; 0,04)	n.d.
		VIEW 2	20/291 (6,9)	33/307 (10,7)	0,61 (0,34; 1,09)	-0,04 (-0,08; 0,01)	n.d.
		Metaanaliza	40/595 (6,7)	53/610 (8,7)	0,76 (0,50; 1,17)*	-0,02 (-0,05; 0,01)*	n.d.
	96 tyg.	Metaanaliza	67/595 (11,3)	79/610 (13,0)	0,85 (0,60; 1,21)	-0,02 (-0,05; 0,02)	n.d.
Krwotok do siatkówki	52 tyg.	VIEW 1	19/304 (6,3)	23/303 (7,6)	0,81 (0,43; 1,52)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n.d.
		VIEW 2	29/291 (10,0)	27/307 (8,8)	1,15 (0,66; 1,99)	0,01 (-0,04; 0,06)	n.d.
		Metaanaliza	48/595 (8,1)	50/610 (8,2)	0,99 (0,65; 1,49)*	-0,00 (-0,03; 0,03)*	n.d.
	96 tyg.	Metaanaliza	85/595 (14,3)	99/610 (16,2)	0,86 (0,63; 1,18)	-0,02 (-0,06; 0,02)	n.d.
Wzrost ciśnienia śródgałkowego	52 tyg.	VIEW 1	22/304 (7,2)	15/303 (5,0)	1,50 (0,76; 2,95)	0,02 (-0,02; 0,06)	n.d.
		VIEW 2	19/291 (6,5)	15/307 (4,9)	1,36 (0,68; 2,73)	0,02 (-0,02; 0,05)	n.d.
		Metaanaliza	41/595 (6,9)	30/610 (4,9)	1,43 (0,88; 2,32)*	0,02 (-0,01; 0,05)*	n.d.
	96 tyg.	Metaanaliza	64/595 (10,8)	47/610 (7,7)	1,44 (0,97; 2,14)	0,03 (-0,002; 0,06)	n.d.
Zwyrodnienie plamki	52 tyg.	VIEW 1	16/304 (5,3)	10/303 (3,3)	1,63 (0,73; 3,65)	0,02 (-0,01; 0,05)	n.d.
		VIEW 2	23/291 (7,9)	30/307 (9,8)	0,79 (0,45; 1,40)	-0,02 (-0,06; 0,03)	n.d.
		Metaanaliza	39/595 (6,6)	40/610 (6,6)	1,07 (0,53; 2,15)*	0,00 (-0,04; 0,04)*	n.d.
	96 tyg.	Metaanaliza	49/595 (8,2)	57/610 (9,3)	0,87 (0,58; 1,30)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n.d.
Męty ciała szklistego	52 tyg.	VIEW 1	33/304 (10,9)	21/303 (6,9)	1,64 (0,92; 2,90)	0,04 (-0,01; 0,08)	n.d.
	96 tyg.	Metaanaliza	58/595 (9,7)	39/610 (6,4)	1,58 (1,04; 2,41)	0,03 (0,003; 0,06)	NNH=33 (16;333)
Epiteliopatia nabłonka barwnikowego siatkówki	52 tyg.	VIEW 1	11/304 (3,6)	13/303 (4,3)	0,84 (0,37; 1,90)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n.d.
Podrażnienie oka			16/304 (5,3)	12/303 (4,0)	1,35 (0,63; 2,90)	0,01 (-0,02; 0,05)	n.d.

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
			RAN	AFL			
Makulopatia			19/304 (6,3)	8/303 (2,6)	2,46 (1,06; 5,71)	0,04 (0,003; 0,07)	NNH=25 (14; 333)
	96 tyg.	Metaanaliza	32/595 (5,4)	19/610 (3,1)	1,77 (0,99; 3,16)	0,02 (-0,0001; 0,05)	n.d.
Uczucie ciała obcego w oku	52 tyg.	VIEW 1	9/304 (3,0)	16/303 (5,3)	0,55 (0,24; 1,26)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n.d.
Zwyrodnienie siatkówki		VIEW 2	11/291 (3,8)	7/307 (2,3)	1,68 (0,64; 4,40)	0,01 (-0,01; 0,04)	n.d.
	96 tyg.	Metaanaliza	27/595 (4,5)	23/610 (3,8)	1,21 (0,69; 2,14)	0,01 (-0,01; 0,03)	n.d.
Odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki	52 tyg.	VIEW 2	15/291 (5,2)	12/307 (3,9)	1,34 (0,61; 2,90)	0,01 (-0,02; 0,05)	n.d.
Zaćma			15/291 (5,2)	12/307 (3,9)	1,34 (0,61; 2,90)	0,01 (-0,02; 0,05)	n.d.
	96 tyg.	Metaanaliza	37/595 (6,2)	40/610 (6,5)	0,94 (0,60; 1,50)	-0,00 (-0,03; 0,02)	n.d.
Przekrwienie oka	52 tyg.	VIEW 2	18/291 (6,2)	9/307 (2,9)	2,18 (0,96; 4,94)	0,03 (-0,001; 0,07)	n.d.
	96 tyg.	Metaanaliza	31/595 (5,2)	14/610 (2,3)	2,34 (1,23; 4,44)	0,03 (0,01; 0,05)	NNH=33 (20; 100)
Obrzęk siatkówki			23/595 (3,9)	42/610 (6,9)	0,54 (0,32; 0,92)	-0,03 (-0,06; -0,005)	NNT=34 (17; 200)
Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych ogółem	52 tyg.	VIEW 1	23/304 (7,6)	16/303 (5,3)	1,47 (0,76; 2,84)	0,02 (-0,02; 0,06)	n.d.
Wzrost ciśnienia śródgałkowego			22/304 (7,2)	15/303 (5,0)	1,50 (0,76; 2,95)	0,02 (-0,02; 0,06)	n.d.
Ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczące narządu wzroku							

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
			RAN	AFL			
Ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczące narządu wzroku	52 tyg.	VIEW 1	10/304 (3,3)	3/303 (1,0)	3,40 (0,93; 12,48)	0,02 (0,0001; 0,05)	NNH=50 (20; 10 000)
		VIEW 2	9/291 (3,1)	9/307 (2,9)	1,06 (0,41; 2,70)	0,00 (-0,03; 0,03)	n.d.
		Metaanaliza	19/595 (3,2)	12/610 (2,0)	1,73 (0,56; 5,40)	0,01 (-0,01; 0,03)	n.d.
	96 tyg.	Metaanaliza	26/595 (4,4)	24/610 (3,9)	1,12 (0,63; 1,97)	0,00 (-0,02; 0,03)	n.d.
Ciężkie zaburzenia w obrębie oka							
Ciężkie zaburzenia w obrębie oka ogółem	52 tyg.	VIEW 1	6/304 (2,0)	3 (1,0)	2,01 (0,50; 8,13)	0,01 (-0,01; 0,03)	n.d.
		VIEW 2	9/291 (3,1)	8 (2,6)	1,19 (0,45; 3,13)	0,00 (-0,02; 0,03)	n.d.
		Metaanaliza	15/595 (2,5)	11 (1,8)	1,42 (0,65; 3,13)*	0,01 (-0,01; 0,02)*	n.d.
Krwotok do siatkówki	52 tyg.	VIEW 1	2/304 (0,7)	2 (0,7)	1,00 (0,14; 7,12)	-0,000 (-0,01; 0,01)	n.d.
		VIEW 2	1/291 (0,3)	1 (0,3)	1,06 (0,07; 16,95)	0,00 (-0,01; 0,01)	n.d.
		Metaanaliza	3/595 (0,5)	3 (0,5)	1,02 (0,20; 5,06)*	0,00 (-0,01; 0,01)*	n.d.
	96 tyg.	Metaanaliza	4/595 (0,7)	5 (0,8)	0,82 (0,22; 3,06)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n.d.
Pogorszenie ostrości wzroku	52 tyg.	VIEW 1	2/304 (0,7)	0 (0,0)	7,39 (0,46; 118,41)	0,01 (-0,005; 0,02)	n.d.
		VIEW 2	1/291 (0,3)	5 (1,6)	0,21 (0,02; 1,79)	-0,01 (-0,03; 0,003)	n.d.
		Metaanaliza	3/595 (0,5)	5 (0,8)	0,85 (0,04; 18,82)*; Peto OR 0,63 (0,16; 2,53)*	-0,003 (-0,02; 0,02)*	n.d.
	96 tyg.	Metaanaliza	5/595 (0,8)	7 (1,1)	0,73 (0,23; 2,31)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n.d.
Przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki	52 tyg.	VIEW 1	0/304 (0,0)	1 (0,3)	0,13 (0,003; 6,80)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n.d.
		VIEW 2	1/291 (0,3)	1 (0,3)	1,06 (0,07; 16,95)	0,00 (-0,01; 0,01)	n.d.
		Metaanaliza	1 (0,2)	2 (0,3)	0,62 (0,08; 4,66)*; Peto OR 0,53 (0,06; 5,11)*	-0,002 (-0,01; 0,004)*	n.d.
	96 tyg.	Metaanaliza	1 (0,2)	3 (0,5)	0,34 (0,04; 3,28)	-0,003 (-0,01; 0,003)	n.d.
Zaćma	52 tyg.	VIEW 1	0 (0,0)	0 (0,0)	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n.d.
		VIEW 2	1 (0,3)	1 (0,3)	1,06 (0,07; 16,95)	0,00 (-0,01; 0,01)	n.d.
		Metaanaliza	1 (0,2)	1 (0,2)	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)*	n.d.

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
			RAN	AFL			
	96 tyg.		1 (0,2)	4 (0,7)	0,26 (0,03; 2,29)	-0,00 (-0,01; 0,002)	n.d.
Zwyrodnienie siatkówki	52 tyg.	VIEW 1	0 (0,0)	0 (0,0)	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n.d.
		VIEW 2	1 (0,3)	0 (0,0)	7,81 (0,15; 393,99)	0,00 (-0,01; 0,01)	n.d.
		Metaanaliza	1 (0,2)	0 (0,0)	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,01)*	n.d.
Odwarstwienie siatkówki	52 tyg.	VIEW 1	0 (0,0)	0 (0,0)	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n.d.
		VIEW 2	1 (0,3)	0 (0,0)	7,81 (0,15; 393,99)	0,00 (-0,01; 0,01)	n.d.
		Metaanaliza	1 (0,2)	0 (0,0)	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,01)*	n.d.
	96 tyg.	Metaanaliza	3 (5,0)	0 (0,0)	7,60 (0,79; 73,24)	0,01 (-0,002; 0,01)	n.d.
Obrzęk siatkówki	52 tyg.	VIEW 1	1 (0,3)	0 (0,0)	7,36 (0,15; 371,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	n.d.
Zaćma wtórna	52 tyg.	VIEW 2	2 (0,7)	0 (0,0)	7,83 (0,49; 125,66)	0,01 (-0,005; 0,02)	n.d.
	96 tyg.	Metaanaliza	2 (0,3)	0 (0,0)	7,59 (0,47; 121,52)	0,00 (-0,002; 0,01)	n.d.
Zwyrodnienie plamki	52 tyg.	VIEW 2	0 (0,0)	1 (0,3)	0,14 (0,003; 7,20)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n.d.
	96 tyg.	Metaanaliza	0 (0,0)	2 (0,3)	0,14 (0,01; 2,22)	-0,003 (-0,01; 0,002)	n.d.
Rozerwanie siatkówki		VIEW 1	1 (0,3)	0 (0,0)	7,36 (0,15; 371,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	n.d.
Zaćma korowa		VIEW 2	1 (0,3)	0 (0,0)	7,81 (0,15; 393,99)	0,00 (-0,01; 0,01)	n.d.
Krwawienie do komory przedniej oka			1 (0,3)	0 (0,0)	7,81 (0,15; 393,99)	0,00 (-0,01; 0,01)	n.d.
Torbiel plamki			0 (0,0)	1 (0,3)	0,14 (0,003; 7,20)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n.d.
Ciężkie infekcje i zakażenia							
Ciężkie infekcje i zakażenia ogółem		VIEW 1	3/304 (1,0)	0/303 (0,0)	7,41 (0,77; 71,54)	0,01 (-0,003; 0,02)	n.d.
Zapalenie wnętrza gałki ocznej	52 tyg.		3/304 (1,0)	0/303 (0,0)	7,41 (0,77; 71,54)	0,01 (-0,003; 0,02)	n.d.
		VIEW 2	0/291 (0,0)	0/307 (0,0)	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n.d.
		Metaanaliza	3/595 (0,5)	0/610 (0,0)	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,02)*	n.d.
Zapalenie wnętrza gałki ocznej	96 tyg.	Metaanaliza	5/595 (0,8)	0/610 (0,0)	7,63 (1,32; 44,17)	0,01 (0,0004; 0,02)	NNH=100 (50; 2 500)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
			RAN	AFL			
Ciężkie zaburzenia wyników badań laboratoryjnych							
Ciężkie zaburzenia wyników badań laboratoryjnych ogółem	52 tyg.	VIEW 1	1/304 (0,3)	0/303 (0,0)	7,36 (0,15; 371,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	n.d.
		VIEW 2	0/291 (0,0)	1/307 (0,3)	0,14 (0,003; 7,20)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n.d.
		Metaanaliza	1/595 (0,2)	1/610 (0,2)	1,03 (0,14; 7,35)*; Peto OR 1,03 (0,06; 16,40)*	0,00 (-0,01; 0,01)*	n.d.
Wzrost ciśnienia śródgałkowego	52 tyg.	VIEW 1	1/304 (0,3)	0/303 (0,0)	7,36 (0,15; 371,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	n.d.
		VIEW 2	0/291 (0,0)	1/307 (0,3)	0,14 (0,003; 7,20)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n.d.
		Metaanaliza	1/595 (0,2)	1/610 (0,2)	1,03 (0,14; 7,35)*; Peto OR 1,03 (0,06; 16,40)*	0,00 (-0,01; 0,01)*	n.d.
	96 tyg.		1/595 (0,2)	2/610 (0,3)	0,51 (0,05; 5,66)	-0,002 (-0,01; 0,004)	n.d.
Ciężkie urazy, zatrucia i powikłania proceduralne							
Ciężkie urazy, zatrucia, powikłania proceduralne ogółem	52 tyg.	VIEW 1	1/304 (0,3)	0/303 (0,0)	7,36 (0,15; 371,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	n.d.
		VIEW 2	0/291 (0,0)	0/307 (0,0)	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n.d.
		Metaanaliza	1/595 (0,2)	0/610 (0,0)	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,003; 0,01)	n.d.
Zastosowanie niewłaściwej dawki leku		VIEW 1	1/304 (0,3)	0/303 (0,0)	7,36 (0,15; 371,16)	0,00 (-0,01; 0,01)	n.d.

Poza przedstawionymi powyżej danymi dotyczącymi porównania wnioskowanej technologii z afliberceptem, w AKL zaprezentowano także wyniki analizy bezpieczeństwa dotyczące zdarzeń niepożądanych nie dotyczących narządu wzroku. Oceniano punkty końcowe z zakresu następujących kategorii:

infekcji i zakażeń, nowotworów (łagodnych, złośliwych i nieokreślonych, w tym torbieli i polipów), zaburzeń krwi

i układu chłonnego, zaburzeń układu immunologicznego, zaburzeń metabolizmu i odżywiania, zaburzeń psychicznych, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń ucha i błędnika, zaburzeń serca, zaburzeń naczyniowych, zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej, zaburzeń nerek i dróg moczowych, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń wyników badań laboratoryjnych, urazów, zatruc i powikłań proceduralnych. P powyższe kategorie, z wyjątkiem zaburzeń układu immunologicznego, przeanalizowano również w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych o ciężkim charakterze, analizę poszerzono dodatkowo o zmienne z zakresu ciężkich zaburzeń wątroby i dróg żółciowych, układu rozrodczego i piersi oraz ciężkich wad wrodzonych, chorób rodzinnych i genetycznych.

Wyniki dotyczące punktów końcowych z zakresu ww. kategorii w większości świadczą o porównywalnym profilu bezpieczeństwa porównywanych interwencji – ranibizumabu oraz afliberceptu.

Jak wynika

z przedstawionych danych, populacja leczonych RAN w badaniu VIEW 2 charakteryzowała się istotnie statystycznie niższą szansą zachorowania na grypę w porównaniu do grupy komparatora (**OR: 0,72 [95% CI: 0,24; 2,16]**). Z tej samej próby wynika także, że w grupie RAN istnieje niższa szansa wystąpienia wzrostu stężenia glukozy we krwi (**OR: 0,13 [95% CI: 0,02; 1,04]** – wynik na granicy istotności statystycznej), zaburzeń wyników laboratoryjnych (**OR: 0,73 [95% CI: 0,54; 0,98]**) oraz wystąpienia ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem (**OR: 0,14 [95% CI: 0,03; 0,70]**). Metaanaliza wyników badania VIEW 1 i VIEW 2 wykazała ponadto, że podczas stosowania RAN zamiast AFL spada szansa wystąpienia zaburzeń laboratoryjnych po 52 tygodniach, (**OR: 0,73 [95% CI: 0,54; 0,98]**). Analiza ujawnia także rodzaje zdarzeń niepożądanych, występujących ze znamienne statystycznie wyższą szansą w ramionach leczonych ranibizumabem w porównaniu do afliberceptu. Po 52 tygodniach obserwacji wnioskowana interwencja przyczynia się do ponad dwukrotnego zwiększenia szansy wystąpienia bólu stawów (**OR: 2,47 [95% CI: 1,07; 5,69]**), ponad czterokrotnego zwiększenia szansy wystąpienia zapalenia stawów (**OR: 4,59 [95% CI: 0,98; 21,43]** – wynik na granicy istotności statystycznej), również czterokrotnego zwiększenia szansy upadku (**OR: 4,87 [95% CI: 1,04; 22,72]**).

Szczegółowe dane w postaci tabelarycznej i opisowej, dotyczące porównania profilu bezpieczeństwa ranibizumabu z afliberceptem względem zdarzeń niepożądanych nie dotyczących narządu wzroku przedstawione zostały w AKL wnioskodawcy (patrz – Rozdz. 3.10.14)

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Wyniki dodatkowej analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej przez wnioskodawcę

„Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa RAN została wykonana na podstawie danych z 4 europejskich rejestrów dotyczących zastosowania ranibizumabu w ramach rutynowej praktyki klinicznej u chorych na wysiękową postać AMD, których roczne wyniki przedstawiono w zbiorczej retrospektywnej analizie badania LUMINOUS (publikacja Holz 2013) oraz na podstawie rejestru powstałego w ramach projektu „Fight Retinal Blindness”, który dotyczy zastosowania ranibizumabu⁵ w ramach rutynowej praktyki klinicznej dotyczącej leczenia wysiękowej postaci AMD, a którego wyniki zaprezentowano w publikacji Gillies 2013.

Badanie LUMINOUS

Przedstawione dane odnoszą się do częstości występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania dotyczących oraz nie dotyczących narządu wzroku u 4 444 chorych z rejestrów w Niemczech, Holandii, Belgii i Szwecji.

⁵ ranibizumab został zastosowany u 91% oczu chorych biorących udział w badaniu;

W ramach wspomnianych rejestrów odnotowano 73 zdarzenia dotyczące narządu wzroku, z czego najczęstszymi zdarzeniem były: uszkodzenie komórek warstwy nabłonka barwnikowego siatkówki, które wystąpiło u 27 chorych (0,61%) oraz zdarzenia związane z ciśnieniem wewnątrzgałkowym, które odnotowano u 12 chorych (0,27%).

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 21 Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania dotyczących narządu wzroku na podstawie programu badań LUMINOUS (publikacja Holz 2013)

Punkt końcowy	Łącznie		WAVE Niemcy		HELIOS Holandia		HELIOS Belgia		Szwecja	
	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
Jakikolwiek epizod zdarzenia niepożądanego szczególnego zainteresowania	73 (1,6)	4 444	-							
Uszkodzenie komórek warstwy nabłonka barwnikowego siatkówki	27 (0,6)	4 444	16 (0,5)	3470	7 (2,9)	243	3 (1,2)	260	1 (0,2)	471
Zdarzenia niepożądane związane z ciśnieniem wewnątrzgałkowym	12 (0,3)	4 444	9 (0,3)	3470	2 (0,8)	243	1 (0,4)	260	0 (0,0)	471
Zaćma urazowa	10 (0,2)	4 444	5 (0,1)	3470	4 (1,7)	243	1 (0,4)	260	0 (0,0)	471
Krwotok do ciała szklanego	8 (0,2)	4 444	7 (0,2)	3470	1 (0,4)	243	0 (0,0)	260	0 (0,0)	471
Pogorszenie ukrwienia siatkówki	6 (0,1)	4 444	3 (0,1)	3470	2 (0,8)	243	1 (0,4)	260	0 (0,0)	471
Zapalenie wnętrza gałki ocznej	5 (0,1)	4 444	4 (0,1)	3470	0 (0,0)	243	1 (0,4)	260	0 (0,0)	471
Zapalenie w obrębie oka	3 (0,07)	4 444	1 (0,03)	3470	1 (0,4)	243	1 (0,4)	260	0 (0,0)	471
Rozdarcie siatkówki	1 (0,02)	4 444	1 (0,03)	3470	0 (0,0)	243	0 (0,0)	260	0 (0,0)	471
Odwarstwienie siatkówki	1 (0,02)	4 444	0 (0,0)	3470	0 (0,0)	243	1 (0,4)	260	0 (0,0)	471

W ramach zdarzeń niedotyczących narządu wzroku odnotowano 55 zdarzeń. Wśród nich najczęściej zarejestrowanymi były niekardiologiczne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic, szczególnie udar mózgu

(w tym: krwotok mózgowy, zawał mózgu, zdarzenie mózgowo-naczyniowe i krwotok śródczaszkowy), który wystąpił u 19 chorych (0,43%).

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 22. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania niedotyczących narządu wzroku na podstawie programu badań LUMINOUS (publikacja Holz 2013)

Punkt końcowy		Łącznie		WAVE Niemcy		HELIOS Holandia		HELIOS Belgia		Szwecja	
		n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
Jakikolwiek epizod zdarzenia niepożądanego szczególnego zainteresowania		55 (1,2)	4 444	-							
Niekardiologiczne zdarzenia	Udar mózgu*^	19 (0,4)	4 444	17(0,5)	3470	1 (0,4)	243	0 (0,0)	260	1 (0,2)	471

Punkt końcowy		Łącznie		WAVE Niemcy		HELIOS Holandia		HELIOS Belgia		Szwecja	
		n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
zakrzepowo-zatorowe tętnic	Przemijający atak niedokrwienny	5 (0,1)	4 444	2 (0,1)	3470	0(0,0)	243	2 (0,8)	260	1 (0,2)	471
	Inne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic^^	2 (0,1)	4 444	1 (0,03)	3470	0 (0,0)	243	1 (0,4)	260	0 (0,0)	471
Nadwrażliwość		8 (0,2)	4 444	4 (0,1)	3470	2 (0,8)	243	2 (0,8)	260	0 (0,0)	471
Nadciśnienie		7 (0,2)	4 444	4 (0,1)	3470	0 (0,0)	243	3 (1,2)	260	0 (0,0)	471
Zawał mięśnia sercowego		5 (0,1)	4 444	4 (0,1)	3470	1 (0,4)	243	0 (0,0)	260	0 (0,0)	471
Krwotok niedotyczący narządu wzroku^		5 (0,1)	4 444	3 (0,1)	3470	1 (0,4)	243	0 (0,0)	260	1 (0,2)	471
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe żył		4 (0,1)	4 444	3 (0,1)	3470	0 (0,0)	243	1 (0,4)	260	0 (0,0)	471

*obejmuje zdarzenia: krwotok mózgowy, zawał mózgu, zdarzenie mózgowo-naczyniowe i krwotok śródczaszkowy;

^chory z krwotokiem mózgowym i chory z krwotokiem śródczaszkowym zostali odnotowani dwa razy (w rubryce punktów końcowych: udar mózgu i krwotok niedotyczący narządu wzroku); ^^ w tym: zaniewidzenie (nagła utrata wzroku) oraz zwężenie tętnicy szyjnej;

Dodatkowo, przeanalizowano dostępne badania dotyczące poszczególnych rejestrów (oprócz holenderskiego⁶): *Finger 2013* (Niemcy), *Hjelmqvist 2011* (Szwecja) oraz *Rakic 2013* (Belgia), pod kątem zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W ramach rejestru niemieckiego, który obejmował 3470 chorych odnotowano 505 zdarzeń niepożądanych u 225 chorych (6,5%), w tym u 137 chorych (3,9%) nastąpiły 320 ciężkie zdarzenia niepożądane. Ponadto odnotowano 42 (1,2%) zgony. U 133 (3,8%) z 225 chorych zdarzenie niepożądane dotyczyło narządu wzroku, z których 51 (1,5%) uznano za działania niepożądane (w tym 28 z 51 uznano za ciężkie). Ponadto z 86 przypadków obniżenia ostrości wzroku 28 uznano za działania niepożądane (w tym 21 z 28 uznano za ciężkie). Natomiast, w ramach 14 odnotowanych zdarzeń niepożądanych niedotyczących narządu wzroku 6 uznano za ciężkie działania niepożądane.

W rejestrze szwedzkim, który dotyczył 471 chorych, zarejestrowano łącznie 17 zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u 16 chorych (3,4%). Z tych zdarzeń 12 zaklasyfikowano jako łagodne lub umiarkowane, a nasilenie 4 określono jako ciężkie. W 2 przypadkach uznano, że zdarzenie miało prawdopodobny związek z ranibizumabem (łagodny wylew podspojówkowy oraz uszkodzenie komórek warstwy nabłonka barwnikowego siatkówki), natomiast w pięciu przypadkach przypuszczalny związek z ranibizumabem, w tym: łagodny ból (2 chorych), udar mózgu, przemijający atak niedokrwienny oraz uszkodzenie komórek warstwy nabłonka barwnikowego. Dodatkowo odnotowano cztery zgony, które uznano za niezwiązane z zastosowaniem RAN.

W rejestrze z Belgii obejmującym 260 chorych odnotowano 78 ciężkich zdarzeń niepożądanych u 40 chorych oraz 77 zdarzeń niepożądanych innych niż ciężkie u 34 chorych. Łącznie, w przypadku 18 zdarzeń (w tym 9 ciężkich) u 14 chorych podejrzewano związek z leczeniem ranibizumabem. Z kolei 9 z 13 zdarzeń dotyczących narządu wzroku uznano za znane i wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego Lucentis®. Cztery z tych zdarzeń podejrzewano o związek z zastosowaniem RAN. Ponadto, 2 zdarzenia systemowe uznano za działania niepożądane. Natomiast wszystkie 5 z 78 ciężkich zdarzeń niepożądanych zakończonych zgonem uznano za niezwiązane z leczeniem.

⁶ nie zidentyfikowano osobnej publikacji zawierającej dane z rejestru holenderskiego (HELIOS Belgia), w związku z czym przedstawiono je jedynie na podstawie publikacji *Holz 2013*

Projekt „Fight Retinal Blindness”

Badanie objęło 1 370 chorych, wśród których odnotowano łącznie 82 zdarzenia niepożądane dotyczące narządu wzroku, z czego 5 uznano za ciężkie (odwarstwienie siatkówki (1), nieinfekcyjne zapalenie wnętrza gałki ocznej (2) oraz infekcyjne zapalenie wnętrza gałki ocznej(2)).

Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym był ból oka po iniekcji, który wystąpił w 45 przypadkach, zdarzenie to uznano za łagodne. Dodatkowo oceniono, iż liczba odnotowanych przypadków tego zdarzenia musi być zaniżona z powodu nieodpowiedniego śledzenia wyników, które lekarze prowadzący uznali za zdarzenie klinicznie nieistotne.

W publikacji tej przedstawiono również dla analizowanych zdarzeń niepożądanych dotyczących narządu wzroku liczbę iniekcji przypadających na wystąpienie jednego zdarzenia. Biorąc pod uwagę te dane stwierdzić można, że takie zdarzenia jak odwarstwienie siatkówki czy zapalenie wnętrza gałki ocznej występuje bardzo rzadko, tj. liczba wykonanych dopiero po wykonaniu ponad 9 tysięcy oraz ponad 4,5 tysiąca iniekcji, odnotowywano wystąpienie tych zdarzeń. .

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dotyczących narządu wzroku na podstawie publikacji Gillies 2013[^]

Badanie	Punkt końcowy	N (%)	N	Liczba iniekcji/zdarzenie
Gillies 2013	Ból oka po iniekcji	45 (3,3)	1370	204
	Krwotok obniżający ostrość wzroku > 15 liter	5 (0,4)	1370	b.d.
	Odwarstwienie siatkówki*	1 (0,07)	1370	9 162
	Nieinfekcyjne zapalenie wnętrza gałki ocznej*	2 (0,1)	1370	4 581
	Infekcyjne zapalenie wnętrza gałki ocznej*	2 (0,1)	1370	4 581
	Przedarcie warstwy nabolnka barwnikowego siatkówki	12 (0,9)	1370	764
	Wydobycie zaćmy / inne zabiegi chirurgiczne	15 (1,1)	1370	611

[^]w publikacji wyniki bezpieczeństwa dla RAN i BEW przedstawiono łącznie;

*uznane za ciężkie zdarzenie niepożądane

Informacje ze strony FDA

W dokumencie odnalezionym na stronie FDA zamieszczono informację, że najczęściej występujące działania niepożądane związane ze stosowaniem ranibizumabu w postaci iniekcji doszklistkowych obejmują: krwawienia spojówkowe, ból oka, zmętnienie ciała szklistego oraz zwiększenie IOP. Ciężkie działania niepożądane związane z zabiegiem wstrzyknięcia pojawiły się w przypadku mniej niż 0,1% wstrzyknięć i obejmowały: zapalenie wnętrza gałki ocznej, przedarciowe odwarstwienie siatkówki oraz jatrogenną zaćmę urazową. Chorzy powinni być monitorowani po wstrzyknięciu. Zalecane jest również stosowanie właściwej techniki wykonywania iniekcji w warunkach aseptycznych.

Odnotowano ponadto związane z podaniem doszklistkowym produktu leczniczego Lucentis® wystąpienie ryzyka rozwoju powikłań zatorowo-zakrzepowych, definiowanych jako udar lub zawał mięśnia sercowego (oba nieskutkujące zgonem) oraz zgon sercowo-naczyniowy (w tym z przyczyn nieznanych). U chorych na wysiękową postać AMD oraz chorych na DME ryzyko wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych występuje u większego odsetka chorych stosujących ranibizumab niż w przypadku grup kontrolnych. Dodatkowo, w populacji chorych na DME, w której stosowano produkt leczniczy Lucentis® nie wyklucza się obecności związku pomiędzy częstością zgonów i stosowaniem inhibitora VEGF, pomimo iż zgony następowały z przyczyn typowych dla chorych z zaawansowanymi powikłaniami cukrzycy, oraz częstość ich występowania była niska.

Informacje ze strony EMA i URPLWBiPB

Nie odnaleziono danych.

Informacje z okresowego raportu o bezpieczeństwie (PSUR, ang. Periodic Safety Update Report)

[Redacted content]

[Redacted content]



3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa substancji czynnej ranibizumab we wskazanym leczeniu wysiękowej (neowaskularnej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (wAMD).

Do analizy efektywności klinicznej wnioskodawcy włączono dwa randomizowane, wieloośrodkowe badania kliniczne III fazy (VIEW 1 i VIEW 2), dotyczące porównania ranibizumabu z afliberceptem, uznanym za najlepszy komparator dla wnioskowanej technologii. Wyniki ocenianych punktów końcowych przedstawiono dla dwóch okresów obserwacji – 52 i 96 tygodni.

Skuteczność kliniczna

Na podstawie uzyskanych wyników, zarówno z poszczególnych badań jak i metaanalizy dostępnych danych, stwierdzono porównywalny profil skuteczności ranibizumabu i afliberceptu.

W badaniach VIEW 1 oraz VIEW 2, u pacjentów chorych na wAMD stosujących ranibizumab, w porównaniu do chorych stosujących aflibercept zaobserwowano:

- Istotnie statystycznie mniejszą średnią zmianę obszaru neowaskularyzacji siatkówki (CNV) po 52 tygodniach, gdzie MD: **1,00 mm² [95% CI: 0,05; 1,95]** (VIEW 2);
- Istotnie statystycznie mniejszą średnią zmianę centralnej grubości siatkówki w dołku, po 96 tygodniach obserwacji, gdzie MD: **24,00 µm [95% CI: 4,05; 43,95]** (VIEW 2), wniosek potwierdzono wynikiem metaanalizy wyników z badania VIEW 1 i VIEW 2, gdzie MD: **14,64 µm [95% CI: 1,27; 28,01]**;
- Istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów z najlepszą skorygowaną ostrością wzroku (BCVA) wynoszącą co najmniej 20/40 po 52 tygodniach obserwacji, gdzie **OR: 1,47 [95% CI: 1,04; 2,08], NNT: 13 [95% CI: 7; 100]**;
- Istotnie statystycznie mniejszy odsetek pacjentów z suchą siatkówką po 52 tygodniach obserwacji **OR: 0,60 [95% CI: 0,42; 0,86], NNT: 10 [95% CI: 6;25]**;

Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między analizowanymi interwencjami w zakresie: zmiany jakości życia, szansy zachowania ostrości wzroku (pierwszorzędowy punkt końcowy oceniany w populacji IPP oraz PP), zmiany najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA), szansy poprawy o co najmniej 10, 15, 30 liter na tablicy ETDRS, braku zmiany lub poprawy oraz w zakresie redukcji o co najmniej 30 liter. Wyniki nie osiągnęły znamienności statystycznej po 52 jak i po 96 tygodniach w badaniach VIEW 1 oraz VIEW 2. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między interwencjami także w zakresie odsetka chorych z najlepszą skorygowaną ostrością wzroku (BCVA) wynoszącą co najmniej 20/40 w badaniu VIEW 1 po 52 tyg., metaanalizie danych z badań VIEW 1 i VIEW 2 po 52 tygodniach oraz po 96 tygodniach obserwacji.

Bezpieczeństwo

Wg ChPL Lucentis, większość działań niepożądanych zgłaszanych po podaniu produktu leczniczego Lucentis związanych jest z procedurą wstrzyknięcia do ciała szklistego. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych ranibizumabu dotyczących oczu, występujących po wstrzyknięciu produktu leczniczego Lucentis należą: ból oka, przekrwienie oka, zwiększone ciśnienie śródgałkowe, zapalenie ciała szklistego, odłączenie ciała szklistego, krwotok w obrębie siatkówki, zaburzenia widzenia, męty w ciele szklistym, krwotok spojówkowy, podrażnienie oka, uczucie obecności ciała obcego w oku, nasilone łzawienie, zapalenie powiek, suchość oka i świąd oka. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożadanymi nie dotyczącymi oczu są ból głowy, zapalenie nosogardła i ból stawów.

Na podstawie danych pochodzących z badań eksperymentalnych VIEW 1 oraz VIEW 2 stwierdzono na korzyść grupy badanej:

- Istotnie statystycznie niższą szansę wystąpienia zgonu z przyczyn naczyniowych po 96 tygodniach, gdzie **OR: 0,28 [95% CI: 0,08; 0,99]**;
- Istotnie statystycznie niższą szansę wystąpienia obrzęku siatkówki po 96 tygodniach obserwacji, gdzie **OR: 0,54 [95% CI: 0,32; 0,92]**;
- Istotnie statystycznie niższą szansę zachorowania na gripę w porównaniu do grupy komparatora po 52 tygodniach, gdzie **OR: 0,72 [95% CI: 0,24; 2,16]**;
- Istotnie statystycznie niższą szansę wystąpienia zaburzeń wyników laboratoryjnych po 52 tygodniach, gdzie **OR: 0,73 [95% CI: 0,54; 0,98]**;
- Niższą szansę wystąpienia wzrostu stężenia glukozy we krwi po 52 tygodniach, gdzie **OR: 0,13 [95% CI: 0,02; 1,04]** – wynik na granicy istotności statystycznej.

Zaobserwowano także następujące różnice między badanymi interwencjami, świadczące na niekorzyść ranibizumabu:

- Istotnie statystycznie wyższa szansa wystąpienia mętów ciała szklistego po 96 tygodniach, gdzie: **OR: 1,58 [95% CI: 1,04; 2,41]**;
- Istotnie statystycznie wyższa szansa wystąpienia makulopatii (**OR: 2,46 [95% CI: 1,06; 5,71]**);
- Istotnie statystycznie wyższa szansa wystąpienia ciężkich działań niepożądanych związanych z iniekcją leku po 96 tygodniach, gdzie **OR: 4,16 [95% CI: 1,17; 14,83]**;
- Istotnie statystycznie wyższa szansa wystąpienia przekrwienia oka po 96 tygodniach, gdzie **OR: 2,34 [95% CI: 1,23; 4,44]**;
- Istotnie statystycznie wyższa szansa wystąpienia zapalenia wnętrza gałki ocznej po 96 tygodniach, gdzie **OR: 7,63 [95% CI: 1,32; 44,17]**;
- Istotnie statystycznie wyższa szansa wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych dotyczących narządu wzroku po 52 tygodniach, gdzie **OR: 3,40 [95% CI: 0,93; 12,48]** – wynik na granicy istotności statystycznej];
- Istotnie statystycznie wyższa szansa wystąpienia bólu stawów po 52 tygodniach, gdzie **OR: 2,47 [95% CI: 1,07; 5,69]**;
- Istotnie statystycznie wyższa szansa wystąpienia zapalenia stawów po 52 tygodniach, gdzie **OR: 4,59 [95% CI: 0,98; 21,43]** – wynik na granicy istotności statystycznej];
- Istotnie statystycznie wyższa szansa upadku po 52 tygodniach, gdzie (**OR: 4,87 [95% CI: 1,04; 22,72]**).

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W ramach przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, autorzy AW przeszukali bazy Medline, NICE oraz CEAR (Cost-Effectiveness Analysis Registry). Nie przeszukano innych potencjalnych źródeł danych, takich jak Embase, The Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination (CRD), bazy ISPOR (International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research) oraz NIHR (National Institute for Health and Research), a także portale internetowe zagranicznych agencji oceny technologii medycznych.

W strategii użyto co do zasady prawidłowych słów kluczowych oraz operatorów Boole'a. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone w dniach 19 grudnia 2013 r. w bazach CEAR i NICE oraz dnia 13 lutego 2014 r. w bazie Medline.

Spośród 186 uzyskanych rekordów 14 pozycji włączono do dalszej analizy po dokonaniu selekcji na podstawie tytułów i abstraktów. W wyniku analizy pełnotekstowej ostatecznie do analizy włączono 1 opracowanie (Thomas 2013) dotyczące analizowanego problemu decyzyjnego, tj. oceny opłacalności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Lucentis (ranibizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów w leczeniu neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem w porównaniu z afliberceptem. W tabeli poniżej uwzględniono też analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu decyzyjnego, uwzględnione w ramach oceny wcześniej prowadzonej przez AOTM w związku z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Eylea (aflibercept).

Tabela 24. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Thomas 2013	Stany Zjednoczone Ameryki Północnej	Aflibercept vs. ranibizumab	Ocena kosztów, na podstawie danych z badań VIEW 1 i VIEW 2, jakie będą wiązały się z terapią chorych na wAMD w jednorocznym horyzoncie czasowym .	Uwzględniono tylko koszt wykorzystanej substancji, który dla afliberceptu wyniósł \$23 400 (76 078 PLN) a dla ranibizumabu \$14 800 (48 118 PLN).
Erhorn 2012	Wielka Brytania	Aflibercept vs. ranibizumab	Podsumowanie dostępnych danych o skuteczności i bezpieczeństwie afliberceptu oraz ranibizumabu, uzyskanych na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2. Ocena kosztów jakie będą wiązały się z terapią chorych na wAMD w dwuletnim horyzoncie czasowym.	Całkowity koszt leczenia przy zastosowaniu afliberceptu będzie niższy niż przy stosowaniu ranibizumabu. Ze względu na niepewność dotyczącą ceny afliberceptu przedstawiono dwa warianty kosztu: niższy, który w horyzoncie dwuletnim wyniósł £11 473 (57 682 PLN*) oraz wyższy, który w rozpatrywanym horyzoncie wyniósł £14 773 (74 273 PLN*). Natomiast koszt leczenia ranibizumabem oszacowano na £19 668 (98 883 PLN*). Należy zauważyć, iż przedstawione koszty nie obejmują kosztów wizyt ambulatoryjnych, ani kosztów działań niepożądanych. W publikacji przedstawiono wnioski, iż terapia afliberceptem generuje niższy koszt monitorowania, korzyści dla pacjentów oraz oszczędności. Wyniki odnalezionej analizy są jakościowo zgodne z wynikami

Badanie	Kraj	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
				analizy wnioskodawcy.
Stewart 2013	Stany Zjednoczone Ameryki Północnej	Aflibercept vs. ranibizumab	Ocena kosztów, na podstawie danych z badań VIEW 1 i VIEW 2, jakie będą wiązały się z terapią chorych na wAMD w jednorocznym horyzoncie czasowym .	Całkowite koszty terapii (nie tylko koszty wykorzystanych substancji) które wyniosły dla terapii afliberceptem i ranibizumabem odpowiednio \$18 566 (60 362 PLN) i \$29 582 (96 177 PLN).
IQWiG 2013	Niemcy	Aflibercept vs. ranibizumab	przedstawiono koszt fiolki afliberceptu i ranibizumabu z uwzględnieniem rabatów oraz średnie roczne całkowite koszty terapii. Założenia przyjęte przez autorów przedstawiono jedynie częściowo.	Koszt fiolki afliberceptu – €1 075,04 (4 608,16 PLN). Koszt fiolki ranibizumabu - €1 102,58 (4 726,21 PLN). Całkowite średnie roczne koszty terapii wynosiły odpowiednio €9 828,66 (42 130,55 PLN) dla afliberceptu oraz €11 964,75 (51 286,90 PLN) dla ranibizumabu.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Analiza została przygotowana w celu oceny opłacalności stosowania w Polsce preparatu Lucentis (ranibizumab) w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem w porównaniu do stosowania preparatu Eylea (aflibercept).

Technika analityczna

Technika minimalizacji kosztów (CMA).

Interwencja

Produkt leczniczy Lucentis (ranibizumab) (RAN).

Komparator

Produkt leczniczy Eylea (aflibercept) (AFL).

Komentarz analityka AOTM: Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych (m. in. Prof. dr hab. n. med. Iwony Grabskiej-Liberek – Konsultanta woj. mazowieckiego ds. okulistyki) terapią obecnie stosowaną w praktyce klinicznej w ocenianym rozpoznaniu w ramach JGP B02 jest obok ranibizumabu inne przeciwciało monoklonalne anty-VEGF – produkt leczniczy Avastin (bewacyzumab). Jak wskazują eksperci jest to najtańsza obecnie dostępna opcja terapeutyczna. Bewacyzumab nie jest jednak zarejestrowany do stosowania we wnioskowanym wskazaniu i jest coraz rzadziej stosowany w praktyce. Tym niemniej stanowi potencjalny dodatkowy komparator dla leku wnioskowanego.

Terapia fotodynamiczna z użyciem werteporfiny nie została uwzględniona jako komparator dla technologii wnioskowanej. Postępowanie takie można uznać za prawidłowe ponieważ terapia fotodynamiczna nie poprawia ostrości wzroku u leczonych pacjentów, a jej udział w ilości zabiegów stosowanych u chorych z rozpatrywanej populacji jest marginalny (i ciągle malejący – 5,5% w 2011 r., 2,31% w 2012 r. - <http://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/>).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego) oraz wspólnej NFZ i pacjenta, przy czym perspektywa wspólna jest tożsama z perspektywą NFZ, ponieważ pacjent nie ponosi żadnych kosztów związanych z terapią.

Horyzont czasowy

Dożywotni (10-letni).

Dyskontowanie

Przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów. Ze względu na charakter analizy nie było konieczne dyskontowanie efektów zdrowotnych.

Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty zabiegu iniekcji (koszty leku, koszty podania) oraz koszty diagnostyki i monitorowania. Nie uwzględniono natomiast kosztów związanych z występowaniem działań niepożądanych, ponieważ - jak twierdzi wnioskodawca - analiza kliniczna nie wykazała różnic pomiędzy technologią badaną a komparatorem w kategoriach ciężkich, kosztochłonnych lub częstych zdarzeń niepożądanych. Komplikacje takie jak m.in. męty ciała szklistego, makulopatia, przekrwienie oka i zapalenie wnętrza gałki ocznej występowały jednak istotnie statystycznie częściej w grupie ranibizumabu, więc podejście nieuwzględniające kosztów działań niepożądanych można uznać za korzystne dla ocenianej interwencji. W szczególności należy zwrócić uwagę, że zgodnie z analizą kliniczną w grupie RAN istotnie statystycznie częściej występowały ciężkie zdarzenia niepożądane związane z iniekcją leku dla 96 tyg. okresu obserwacji oraz ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczące narządu wzroku w 52 tyg. okresie obserwacji – wynik na granicy istotności statystycznej.

- Koszty leków i podania

Całkowity koszt jednego zabiegu iniekcji ranibizumabu składa się z kosztu leku oraz kosztu jego podania. Cena zbytu netto opakowania (fiolki) leku Lucentis to zgodnie z informacją uzyskaną od Zamawiającego [redacted] (cena hurtowa po doliczeniu VAT i marży hurtowej to [redacted]). W ramach umowy RSS proponowane jest [redacted]. Koszt podania to koszt wizyty ambulatoryjnej związanej z wykonaniem programu o wartości punktowej 2 pkt – koszt punktu wyceniono na 52 PLN, więc koszt podania leku wynosi 104,00 PLN. Tym samym całkowity koszt jednorazowej iniekcji leku wynosi zatem [redacted] w wariantcie bez RSS (w AW stwierdzono błąd w ekstrakcji danych na str. 15 odnośnie całkowitego kosztu jednego zabiegu iniekcji ranibizumabu, jednak z załączonego modelu ekonomicznego wynika, że do wyliczeń wykorzystano prawidłowe wartości).

Powyższe koszty nie uwzględniają obowiązkowych badań przy kwalifikacji i przed każdym podaniem leku zgodnie z harmonogramem dawkowania – te koszty omówione zostaną niżej.

Komentarz analityka AOTM: Zwraca uwagę, że produkt leczniczy Lucentis (ranibizumab) dostępny jest w postaci roztworu do wstrzykiwania, gdzie jedno opakowanie leku zawiera 2,3 mg substancji czynnej. Wartość pojedynczej dawki wg ChPL Lucentis to 0,5 mg ranibizumabu. Wynika z tego, że po podaniu leku pacjentowi w opakowaniu leku Lucentis pozostaje nadal 1,8 mg ranibizumabu – ponad 3 dawki. Producent zaleca wykorzystanie 1 opakowania na pojedynczy zabieg i wyrzucenie reszty leku - podejście takie ma zatem niebagatelny wpływ na koszty dla świadczeniodawcy. Zgodnie z obowiązującymi zasadami świadczeniodawca ma prawo rozliczyć tylko taką ilość leku, która została podana lub wydana świadczeniobiorcom - niewykorzystane części postaci leku nie podlegają rozliczeniu, więc koszty niewykorzystanych części opakowań nie obciążają budżetu płatnika publicznego, tym niemniej dla świadczeniodawcy mogą stanowić bardzo znaczne obciążenie.

W odniesieniu do afliberceptu przyjęto założenie, że koszty związane z wykonaniem iniekcji tego leku zawierają się w ryczałcie za świadczenie w ramach JGP B02 *Leczenie wysiękowej postaci AMD z zastosowaniem iniekcji doszkliskowych przeciwciała monoklonalnego anty-VEGF/rekombinowanego białka fuzyjnego*. Zgodnie z Zarządzeniem nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r. wartość punktowa dla JGP B02 wynosi 50 punktów. Koszt jednego punktu przyjęto na poziomie 52 PLN, więc koszt pojedynczej iniekcji afliberceptu wynosi **2600 PLN**.

Komentarz analityka AOTM: Należy mieć na uwadze, że płatnik publiczny pokrywa koszt ryczałtu, bez względu na ilość wykorzystanej przez świadczeniodawcę substancji czynnej. Ampułkostrzykawką leku Eylea zawiera ilość większą niż zalecana dawka 2 mg. Nie należy podawać całej objętości ekstrahowalnej jaką można uzyskać ze strzykawki (90 mikrolitrów). Zgodnie z ChPL Eylea taka objętość jest wystarczająca do podania pojedynczej dawki o objętości 50 µl, zawierającej 2 mg afliberceptu. ChPL podkreśla, że każda fiołka może być przeznaczona do leczenia wyłącznie jednego oka. Po wykonaniu iniekcji należy wyrzucić wszelkie niewykorzystane resztki produktu. Dla niniejszej analizy nie ma to jednak znaczenia, ponieważ jako koszt terapii afliberceptem przyjęto ryczałt za grupę JGP B02.

Sposób finansowania leku Eylea (aflibercept) w przyszłości może ulec zmianie na program lekowy – w maju 2014 r. Prezes Agencji zarekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Eylea

(aflibercept), 40 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiołka po 100 µl, w ramach programu lekowego „Leczenie neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3)”.

- Koszty diagnostyki i monitorowania

Zgodnie z projektem wnioskowanego programu lekowego „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3)” przy kwalifikacji do leczenia wykonywane będą: badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku na tablicach Snellena lub ETDRS, OCT (optyczna koherentna tomografia), fotografia dna oka, angiografia fluoresceinowa (w przypadkach trudnych z diagnostycznego punktu widzenia – angiografia indocyjaninowa). Przeprowadzenie tych samych badań wymagane jest również zgodnie z opisem przedmiotu umowy dla JGP B02. Szacunkowe wartości kosztów poszczególnych badań przedstawiono w poniższej tabeli (oszacowano je na podstawie Zarządzenia Nr 82/2013 Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna).

Tabela 25. Koszty badań diagnostycznych przyjęte przez autorów AE wnioskodawcy w ramach analizy podstawowej

Badanie	Wycena punktowa	Koszt punktu (PLN)	Koszt świadczenia [PLN]
Wizyta u okulisty	6,00	9,00	54,00
OCT (optyczna koherentna tomografia)	3,50		31,50
Fotografia dna oka	13,00		117,00
Angiografia fluoresceinowa	22,00		198,00

Całkowity koszt diagnostyki przy kwalifikacji do leczenia wynosi zatem 400,50 PLN i jest według założeń wnioskodawcy taki sam dla ranibizumabu i afliberceptu.

W ramach monitorowania leczenia przy każdej iniekcji ranibizumabu należy wykonywać te same badania co w przypadku kwalifikacji do leczenia, z tym że fotografia dna oka oraz angiografia fluoresceinowa wykonywane są opcjonalnie. W analizie wnioskodawcy założono więc, że będą wykonywane w 50% przypadków, a przy takim założeniu średni koszt każdego monitorowania wynosi 285,75 zł. Analogiczne założenie przyjęto dla afliberceptu.

Komentarz analityka AOTM: Należy zwrócić uwagę na fakt, że koszt diagnostyki i monitorowania w ramach JGP B02 zgodnie z opisem przedmiotu umowy dla tego JGP uwzględniony jest w ryczałcie za tę grupę, który na podstawie Zarządzenia **Nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia** z dnia 30 kwietnia 2014 r. (zmieniającego Zarządzenie Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r.) wynosi **2 600 PLN** (50 pkt x 52 PLN). Doliczenie dodatkowych kosztów związanych z badaniami przy kwalifikacji do leczenia oraz monitorowaniem związanym z wykonaniem świadczenia w ramach JGP B02 jest niezasadne i zawiąza koszty komparatora. W związku z tym analitycy AOTM wykonali obliczenia własne, które opisano w rozdziale 4.5.4. *Obliczenia własne Agencji.*

Odnośnie kosztów diagnostyki poza iniekcjami oraz po zakończeniu terapii wnioskodawca przyjął, że u pacjentów leczonych ranibizumabem należy monitorować stan zdrowia chorego co miesiąc wykonując: badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku na tablicach Snellena oraz OCT. Zakłada się ich powtarzanie nie co miesiąc, ale tylko w tych miesiącach w roku kiedy pacjent nie otrzymał iniekcji. Średni koszt badań wynosi 171,00 PLN.

Komentarz analityka AOTM: Zgodnie z projektem wnioskowanego programu lekowego po uzyskaniu u chorego maksymalnej ostrości wzroku oraz w przypadku gdy należy odroczyć podawanie ranibizumabu, co miesiąc przeprowadzane powinno być badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku na tablicach Snellena lub ETDRS. Zgodnie zaś z ChPL produktu leczniczego Lucentis: „Następnie (po uzyskaniu maksymalnej ostrości wzroku – przyp. analityka) pacjenci powinni co miesiąc zgłaszać się na kontrolne badania ostrości wzroku”. Jest tutaj mowa o kontroli ostrości wzroku, brak wyszczególnionych badań jakim musi poddać się pacjent po zakończeniu terapii ranibizumabem. Przyjęcie przez wnioskodawcę konieczności przeprowadzania badania OCT obok badania okulistycznego z oceną ostrości wzroku jest zatem założeniem konserwatywnym.

Koszty diagnostyki poza iniekcjami oraz po zakończeniu terapii dla afliberceptu przyjęto analogicznie jak dla ranibizumabu.

Komentarz analityka AOTM: Należy zwrócić uwagę, że w ChPL Eylea nie ma zapisu analogicznego do zapisu z ChPL Lucentis co do konieczności zgłaszania się pacjentów na kontrolne badanie ostrości wzroku co miesiąc po zakończeniu leczenia w związku z uzyskaniem maksymalnej ostrości wzroku. Wnioskodawca argumentuje, że monitorowanie pacjenta po zakończeniu terapii nie jest wynikiem zastosowanego leczenia, a samego problemu zdrowotnego, a w związku z tym niezależnie od zastosowanej interwencji monitorowanie powinno odbywać się dożywotnio. Należy jednakowoż pamiętać o możliwych różnicach w częstości monitorowania chorych po leczeniu ranibizumabem i afliberceptem, co ma przełożenie na koszty (założenia odnośnie rocznej liczby monitorowań po leczeniu technologią wnioskowaną i komparatorem testowano w analizie wrażliwości po uwagach zgłoszonych przez analityków AOTM na etapie sprawdzania zgodności analiz z Rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych).

W przypadku stosowania leku Eylea obowiązkowe jest wykonanie angiografii fluoresceinowej raz na 12 miesięcy (w przypadkach trudnych z diagnostycznego punktu widzenia – angiografii indocyjaninowej). Brak takiego wymogu dla leku Lucentis.

Opis oraz najważniejsze założenia modelu

Do oceny opłacalności rozważanego porównania wykorzystano model zbudowany *de novo* w programie MS Excel 2013.

Analizę wykonano w dożywotnim, 10-letnim horyzoncie czasowym. Wynika to z faktu, że na podstawie badań klinicznych View I i View II średni wiek pacjenta włączanego do modelu autorzy AE wnioskodawcy przyjęli na poziomie 76 lat, a z danych demograficznych Głównego Urzędu Statystycznego zaczerpnięto średnią dalszą oczekiwaną długość życia dla chorych w wieku 76 lat i wyniosła ona ok. 10 lat.

Komentarz analityka AOTM: Średni wiek pacjentów leczonych w ramach JGP B01 oraz B02 analitycy AOTM oszacowali na około 72 lata (oszacowanie to obarczone jest jednak dużą niepewnością). Wydaje się więc, że średni wiek pacjentów włączanych do modelu wnioskodawcy może być zawyżony. Przy przyjęciu takich samych zasad monitorowania pacjentów po zakończeniu leczenia dla obu porównywanych terapii nie ma to jednak znaczenia dla wyników analizy.

Stopę dyskontową dla kosztów przyjęto na poziomie 5%. Z uwagi na zastosowaną technikę analityczną, w kalkulacji nie brano pod uwagę efektów zdrowotnych. Czas leczenia ranibizumabem i afliberceptem wynosi w modelu 2 lata, następnie ma miejsce 8 lat monitorowania. Długość cyklu w modelu wynosi 1 rok, co wynika ze specyfiki leczenia oraz dostępnych danych dotyczących średniej liczby iniekcji.

Liczbę iniekcji w I i II roku dla poszczególnych terapii określono dla leku wnioskowanego częściowo na podstawie informacji od Zamawiającego a częściowo na podstawie badań VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012 i Schmidt-Erfurth 2014). Dla komparatora oparto się na danych z badań. Przyjęte przez autorów AE wnioskodawcy wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26. Liczba podań poszczególnych leków przyjęta przez autorów AE wnioskodawcy a wartość z badań klinicznych View 1 i View 2

Rok terapii	Wartość podstawowa	Wartość na podstawie badań klinicznych View 1 i View 2
Terapia ranibizumabem		
I rok	8,4	12,3
II rok	4,7	4,7
Terapia afliberceptem		
I rok	7,5	7,5
II rok	4,2	4,2

Komentarz analityka AOTM: Jedynym przedstawionym przez wnioskodawcę uzasadnieniem odstąpienia od oparcia się o dane z badań klinicznych odnośnie liczby iniekcji ranibizumabu w pierwszym roku leczenia jest twierdzenie, że zgodnie z informacjami otrzymanymi od Zamawiającego

liczba ta jest zawyżona i w rzeczywistości wynosi ok. 8,4 iniekcji rocznie zamiast 12,3 iniekcji. Wnioskodawca podaje, że częstość iniekcji na poziomie 8,4 w pierwszym roku według Europejskiej Agencji Leków jest równoważna częstości uwzględnianej w badaniach pod względem efektu zdrowotnego. Wnioskodawca nie przedstawił jednak żadnych obiektywnie weryfikowalnych i wiarygodnych dowodów na uzasadnienie takiego wniosku. Nie ma zatem dowodów na podstawie których można by wiarygodnie przyjąć, że taki sam, porównywalny do afliberceptu efekt zdrowotny, zostałby uzyskany przy zastosowaniu ranibizumabu w rocznej liczbie iniekcji równej 8,4 zamiast 12,3. Brak istotnych statystycznie różnic między terapiami został wykazany w sposób naukowy dla liczby iniekcji ranibizumabu w roku pierwszym wynoszącej 12,3. W tej sytuacji wydaje się, że wariant opierający się odnośnie liczby iniekcji leków o dane z badań klinicznych powinien być wariantem podstawowym analizy. W analizie wnioskodawcy był to wariant analizowany w ramach analizy wrażliwości.

Analiza wrażliwości

Jednokierunkowa analiza wrażliwości:

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością, a mogą mieć duży wpływ na końcowe wyniki. Badano wpływ następujących parametrów:

- dyskontowanie - w wariantcie podstawowym przyjęto stopę dyskontową 5% dla kosztów, w analizie wrażliwości testowano wartość 0%;
- horyzont czasowy – w analizie wrażliwości 10-letni, dożywni horyzont czasowy skrócono do 2 lat, tj. czasu leczenia w badaniach klinicznych View 1 i View 2;
- koszt iniekcji w programie lekowym – w analizie podstawowej koszt iniekcji ranibizumabu przyjęto na poziomie kosztu wizyty ambulatoryjnej związanej z wykonaniem programu, w analizie wrażliwości za właściwy przyjęto koszt podania w ramach hospitalizacji związanej z wykonaniem programu, który wynosi 468,00 PLN w miejsce 104,00 PLN;
- koszt diagnostyki – zamiast 400,50 PLN przyjęto koszt diagnostyki w ramach wizyty ambulatoryjnej związanej z wykonaniem programu, tj. 104,00 PLN;
- liczba iniekcji ranibizumabu w I roku – w analizie podstawowej przyjęto wartość 8,4, a w analizie wrażliwości testowano dwa warianty – minimalny, z wartością 5,3 przyjętą na podstawie danych z publikacji Stankiewicz 2013, maksymalny, z wartością 12,3 zaczerpniętą z badań klinicznych;
- liczba iniekcji ranibizumabu w II roku – w analizie podstawowej przyjęto wartość 4,7, a w analizie wrażliwości wartość maksymalną równą średniej liczbie iniekcji ranibizumabu z roku I i II, tj. 6,66;
- liczba iniekcji afliberceptu w I roku – w analizie podstawowej przyjęto wartość 7,5, w analizie wrażliwości wartość minimalną 5,85, równą średniej liczbie iniekcji afliberceptu z I i II roku;
- liczba iniekcji afliberceptu w II roku – w analizie podstawowej przyjęto wartość 4,20, w analizie wrażliwości wartość maksymalną 5,85, równą średniej liczbie iniekcji afliberceptu z I i II roku;
- roczna liczba monitorowań po leczeniu ranibizumabem – zamiast 12 monitorowań, przyjęto jako wartość skrają brak monitorowania po leczeniu;
- roczna liczba monitorowań po leczeniu afliberceptem – zamiast 12 monitorowań, przyjęto jako wartość skrają brak monitorowania po leczeniu;
- odsetek chorych wykonujących badania opcjonalne – zamiast 50% jako minimalny możliwy odsetek chorych wykonujących badania opcjonalne przyjęto 0%, a jako maksymalny 100%.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Zgodnie z AE wnioskodawcy:

„Czas leczenia chorych, który zaczerpnięto z badań klinicznych View 1 oraz View 2 (publikacje Heier 2012 oraz Schmidt-Erfurth 2014) włączonych do Analizy klinicznej, wyniósł dwa lata. W rzeczywistości jednak część chorych może wymagać dłuższej terapii.

We wskazanych badaniach klinicznych podano również średni wiek chorych, który wyniósł ok. 76 lat. Z danych demograficznych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) zaczerpnięto średnią dalszą oczekiwaną długość życia dla chorych w wieku 76 lat i wyniosła ona ok. 10 lat. Na tej podstawie

ustalono, że horyzont czasowy analizy wyniesie 10 lat, w tym 2 lata terapii ranibizumabem bądź afliberceptem oraz 8 lat monitorowania stanu zdrowia pacjenta.

Ponieważ zestaw badań diagnostycznych wskazany w ramach Programu lekowego nie różni się w zasadniczych kwestiach od badań wykonywanych w ramach JGP B02 przyjęto, że koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia będzie identyczny w przypadku leczenia wnioskowaną technologią i komparatorem.

W niniejszej analizie założono, że badania oznaczone w treści Programu lekowego lub opisie grupy B02 jako opcjonalne wykonywane będą w 50% przypadków.

Częstość iniekcji oraz monitorowania pacjentów zaczerpnięto z badań klinicznych i aktów prawnych. W rzeczywistości w polskiej praktyce klinicznej schemat ten odbiega od uwzględnionego w analizie (co opisano w publikacji Stankiewicz 2013), dlatego wpływ zmiany uwzględnionych wartości na wyniki analizy przetestowano w analizie wrażliwości.”

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Jako podstawowy komparator prawidłowo dobrano aflibercept. Pominięto porównanie z terapią fotodynamiczną z wykorzystaniem werteporfiny. Nie uwzględniono również możliwości stosowania produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab).
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Przyjęto założenie, że perspektywa poszerzona (NFZ + pacjent) jest tożsama perspektywie płatnika publicznego (NFZ), co wynika ze sposobu finansowania ocenianej interwencji i komparatora.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywočním (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK/?	W analizie nie uwzględniono kosztów związanych z występowaniem działań niepożądanych, ponieważ analiza kliniczna nie wykazała różnic pomiędzy technologią badaną a komparatorem w kategoriach ciężkich, kosztochłonnych lub częstych zdarzeń niepożądanych. Komplikacje takie jak m.in. męty ciała szklistego, makulopatia, przekrwienie oka i zapalenie wnętrza gałki ocznej występowały jednak istotnie statystycznie częściej w grupie ranibizumabu, więc podejście nieuwzględniające kosztów działań niepożądanych można uznać za korzystne dla ocenianej interwencji. W szczególności należy zwrócić uwagę, że zgodnie z analizą kliniczną w grupie RAN istotnie statystycznie częściej występowały ciężkie zdarzenia niepożądane związane z iniekcją leku dla 96 tyg. okresu obserwacji oraz ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczące narządu wzroku w 52 tyg. okresie obserwacji – wynik na granicy istotności statystycznej.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	ND	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	ND	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK/?	Niezasadne jest doliczanie przez autorów AE wnioskodawcy dodatkowych kosztów związanych z badaniami przy kwalifikacji do leczenia oraz monitorowaniem związanym z wykonaniem świadczenia w ramach JGP B02 i zawyża koszty komparatora. W związku z tym analitycy AOTM wykonali obliczenia własne, które opisano w rozdziale 4.5.4. <i>Obliczenia własne Agencji.</i>

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AWA)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTM przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- a. sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- b. sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,

c.sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

Nie odnaleziono błędów w strukturze czy danych wejściowych modelu.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Poniższe wyniki dotyczą zarówno perspektywy płatnika publicznego (NFZ) jak i wspólnej (NFZ + pacjent).

W tabelach poniżej przedstawiono całkowity koszt różniący ocenianych technologii medycznych oraz składowe tego kosztu.

Tabela 28. Składowe całkowitego kosztu różniącego oceniane technologie medyczne (PLN)

Kategoria kosztu	Wartość kosztu
Ranibizumab	
Koszt diagnostyki	400,50
Koszt iniekcji w I roku	32 298,55
Koszt iniekcji w I roku z RSS	29 156,06
Koszt iniekcji w II roku	18 071,81
Koszt iniekcji w II roku z RSS	16 313,51
Koszt monitorowania przy iniekcji w I roku	2 114,55
Koszt monitorowania przy iniekcji w II roku	1 343,03
Koszt monitorowania poza iniekcją w I roku	786,60
Koszt monitorowania poza iniekcją w II roku	1 248,30
Roczny koszt monitorowania po leczeniu	2 052,00
Aflibercept	
Koszt diagnostyki	400,50
Koszt iniekcji w I roku	19 500,00
Koszt iniekcji w II roku	10 920,00
Koszt monitorowania przy iniekcji w I roku	1 857,38
Koszt monitorowania przy iniekcji w II roku	1 200,15
Koszt monitorowania poza iniekcją w I roku	940,50
Koszt monitorowania poza iniekcją w II roku	1 333,80
Roczny koszt monitorowania po leczeniu	2 052,00

Tabela 29. Zestawienie całkowitych kosztów oszacowanych dla porównania ranibizumabu z afliberceptem w dożywotnym horyzoncie czasowym

Wariant	Ranibizumab [PLN]	Aflibercept [PLN]	Koszt inkrementalny [PLN]
Całkowity koszt poniesiony w związku z zastosowaną terapią	67 910,35/	48 142,63	19 767,72/

* bez RSS/z RSS

Na podstawie wyników analizy podstawowej można stwierdzić, że stosowanie ranibizumabu jest **droższe** od stosowania afliberceptu o **19 767,72 PLN** w dożywotnym horyzoncie czasowym (koszt poszczególnych technologii to odpowiednio 67 910,35 PLN i 48 142,63 PLN) w wariancie bez RSS.

Również w wariancie z RSS stosowanie ranibizumabu jest **droższe** od stosowania afliberceptu o [redacted] w dożywotnym horyzoncie czasowym (koszt poszczególnych technologii to odpowiednio [redacted] i 48 142,63 PLN).

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Cena zbytu netto, przy której koszt stosowania ranibizumabu nie jest wyższy od kosztu stosowania afliberceptu to **1 945,19 PLN**.

Cena zbytu netto zaproponowana przez wnioskodawcę we wniosku refundacyjnym jest wyższa i wynosi [redacted] **PLN**.

Okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji nie zachodzą ponieważ brak jest technologii medycznych aktualnie **refundowanych** w danym wskazaniu.

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Na podstawie przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości można stwierdzić, że największy wpływ na uzyskane wyniki (koszty) ma **założenie dotyczące liczby iniekcji ranibizumabu w I roku**. Przy przyjęciu maksymalnej liczby iniekcji ranibizumabu w I roku procentowa zmiana kosztów inkrementalnych wynosi 75,86% w wariancie bez RSS oraz 90,54% w wariancie z RSS.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości zebrano w tabelach poniżej.

Tabela 30. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ranibizumab vs. aflibercept w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego (i tożsamej z nią perspektywie wspólnej)

Nazwa parametru	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Koszt		Koszt inkrementalny	Procentowa zmiana kosztów		Procentowa zmiana kosztów inkrementalnych
				Aflibercept	Ranibizumab		Aflibercept	Ranibizumab	
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d	n/d	48 142,63	67 910,35	19 767,72	n/d	n/d	n/d
Stopa dyskonta kosztów	0,05	Minimum	0,00	52 568,33	72 679,34	20 111,01	9,19%	7,02%	1,74%
Horyzont czasowy (w latach)	10,00	Minimum	2,00	35 511,66	55 279,38	19 767,72	-26,24%	-18,60%	0,00%
Koszt iniekcji w Programie lekowym	104,00	Maksimum	468,00	48 142,63	72 597,28	24 454,65	0,00%	6,90%	23,71%
Koszt diagnostyki	400,50	Minimum	104,00	47 846,13	67 613,85	19 767,72	-0,62%	-0,44%	0,00%
Liczba iniekcji ranibizumabu w I roku	8,40	Minimum	5,30	48 142,63	55 990,64	7 848,02	0,00%	-17,55%	-60,30%
Liczba iniekcji ranibizumabu w I roku	8,40	Maksimum	12,30	48 142,63	82 906,10	34 763,48	0,00%	22,08%	75,86%
Liczba iniekcji ranibizumabu w II roku	4,70	Maksimum	6,55	48 142,63	74 684,99	26 542,36	0,00%	9,98%	34,27%
Liczba iniekcji afliberceptu w I roku	7,50	Minimum	5,85	43 852,63	67 910,35	24 057,72	-8,91%	0,00%	21,70%
Liczba iniekcji afliberceptu w II roku	4,20	Maksimum	5,85	52 228,34	67 910,35	15 682,01	8,49%	0,00%	-20,67%
Roczna liczba monitorowań po leczeniu ranibizumabem	12,00	Minimum	0,00	48 142,63	55 279,38	7 136,76	0,00%	-18,60%	-63,90%
Roczna liczba monitorowań po leczeniu afliberceptem	12,00	Minimum	0,00	35 511,66	67 910,35	32 398,68	-26,24%	0,00%	63,90%
Odsetek chorych wykonujących badania opcjonalne	50%	Minimum	0%	46 937,75	66 547,55	19 609,80	-2,50%	-2,01%	-0,80%
Odsetek chorych wykonujących badania opcjonalne	50%	Maksimum	100%	49 347,50	69 273,14	19 925,64	2,50%	2,01%	0,80%

Tabela 31. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ranibizumab vs. aflibercept w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego (i tożsamej z nią perspektywie wspólnej)

Nazwa parametru	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Koszt		Koszt inkrementalny	Procentowa zmiana kosztów		Procentowa zmiana kosztów inkrementalnych
				Aflibercept	Ranibizumab		Aflibercept	Ranibizumab	
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d	n/d	48 142,63			n/d		
Stopa dyskonta kosztów	0,05	Minimum	0,00	52 568,33			9,19%		
Horyzont czasowy (w latach)	10,00	Minimum	2,00	35 511,66			-26,24%		
Koszt iniekcji w Programie lekowym	104,00	Maksimum	468,00	48 142,63			0,00%		
Koszt diagnostyki	400,50	Minimum	104,00	47 846,13			-0,62%		
Liczba iniekcji ranibizumabu w I roku	8,40	Minimum	5,30	48 142,63			0,00%		
Liczba iniekcji ranibizumabu w I roku	8,40	Maksimum	12,30	48 142,63			0,00%		
Liczba iniekcji ranibizumabu w II roku	4,70	Maksimum	6,55	48 142,63			0,00%		
Liczba iniekcji afliberceptu w I roku	7,50	Minimum	5,85	43 852,63			-8,91%		
Liczba iniekcji afliberceptu w II roku	4,20	Maksimum	5,85	52 228,34			8,49%		
Roczna liczba monitorowań po leczeniu ranibizumabem	12,00	Minimum	0,00	48 142,63			0,00%		
Roczna liczba monitorowań po leczeniu afliberceptem	12,00	Minimum	0,00	35 511,66			-26,24%		
Odsetek chorych wykonujących badania opcjonalne	50%	Minimum	0%	46 937,75			-2,50%		
Odsetek chorych wykonujących badania opcjonalne	50%	Maksimum	100%	49 347,50			2,50%		

Źródło: [analiza wnioskodawcy]

Wyniki analizy progowej dla wszystkich wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości wykazały, że progowa cena zbytu netto za opakowanie produktu Lucentis przyjmuje najniższą wartość dla scenariusza zakładającego, że **roczna liczba monitorowań po leczeniu afliberceptem wynosi 0**, cena progowa wynosi wówczas **1 080,16 PLN**.

Szczegółowe wyniki zawiera tabela poniżej.

Tabela 32. Wyniki analizy progowej do analizy wrażliwości dla porównania technologii wnioskowanej z afliberceptem w perspektywie wspólnej i tożsamej z nią perspektywie płatnika publicznego

Nazwa parametru	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Progowa cena zbytu netto za opakowanie Lucentis®
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d	n/d	1 945,19
Stopa dyskonta kosztów	0,05	Minimum	0,00	1 945,22
Horyzont czasowy (w latach)	10,00	Minimum	2,00	1 945,19
Koszt iniekcji w Programie lekowym	104,00	Maksimum	468,00	1 624,21
Koszt diagnostyki	400,50	Minimum	104,00	1 945,19
Liczba iniekcji ranibizumabu w I roku	8,40	Minimum	5,30	2 591,09
Liczba iniekcji ranibizumabu w I roku	8,40	Maksimum	12,30	1 471,67
Liczba iniekcji ranibizumabu w II roku	4,70	Maksimum	6,55	1 700,02
Liczba iniekcji afliberceptu w I roku	7,50	Minimum	5,85	1 651,39
Liczba iniekcji afliberceptu w II roku	4,20	Maksimum	5,85	2 225,01
Roczna liczba monitorowań po leczeniu ranibizumabem	12,00	Minimum	0,00	2 810,23
Roczna liczba monitorowań po leczeniu afliberceptem	12,00	Minimum	0,00	1 080,16
Odsetek chorych wykonujących badania opcjonalne	50%	Minimum	0%	1 956,01
Odsetek chorych wykonujących badania opcjonalne	50%	Maksimum	100%	1 934,38

Źródło: [analiza wnioskodawcy]

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Autorzy analizy wnioskodawcy niezasadnie naliczają koszt diagnostyki przy kwalifikacji do leczenia oraz koszt monitorowania leczenia przy każdej iniekcji afliberceptu w sposób analogiczny do ranibizumabu. Koszt diagnostyki i monitorowania w ramach JGP B02 zgodnie z opisem przedmiotu umowy dla tego JGP uwzględniony jest w ryczałcie za tę grupę, który na podstawie Zarządzenia **Nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia** z dnia 30 kwietnia 2014 r. (zmieniającego Zarządzenie Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r.) wynosi **2 600 PLN** (50 pkt x 52 PLN). Doliczenie dodatkowych kosztów związanych z badaniami przy kwalifikacji do leczenia oraz monitorowaniem związanym z wykonaniem świadczenia w ramach JGP B02 jest niezasadne i zawiąza koszty komparatora.

Zestawienie całkowitych kosztów oszacowanych dla porównania ranibizumabu z afliberceptem w dożywnym horyzoncie czasowym przy założeniu, że koszt diagnostyki przy kwalifikacji do leczenia oraz koszt monitorowania leczenia przy każdej iniekcji afliberceptu są równe zero zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33. Zestawienie całkowitych kosztów oszacowanych dla porównania ranibizumabu z afliberceptem w dożywnym horyzoncie czasowym

Wariant	Ranibizumab [PLN]	Aflibercept [PLN]	Koszt inkrementalny [PLN]
Całkowity koszt poniesiony w związku z zastosowaną terapią	67 910,35/	44 741,75	23 168,60/

* bez RSS/z RSS

Na podstawie wyników obliczeń własnych analityków AOTM można stwierdzić, że stosowanie ranibizumabu jest **droższe** od stosowania afliberceptu o **23 168,60 PLN** w dożywotnim horyzoncie czasowym (koszt poszczególnych technologii to odpowiednio 67 910,35 PLN i 44 741,75 PLN) w wariantcie bez RSS.

Również w wariantcie z RSS stosowanie ranibizumabu jest **droższe** od stosowania afliberceptu o [redacted] w dożywotnim horyzoncie czasowym (koszt poszczególnych technologii to odpowiednio [redacted] i 44 741,75 PLN).

Cena zbytu netto, przy której koszt stosowania ranibizumabu nie jest wyższy od kosztu stosowania afliberceptu to **1 712,28 PLN**.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Analiza została przygotowana w celu oceny opłacalności stosowania w Polsce preparatu Lucentis (ranibizumab) w porównaniu do stosowania preparatu Eylea (aflibercept) w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem.

Ze względu na brak różnic istotnych statystycznie w skuteczności klinicznej porównywanych technologii wykazany w analizie klinicznej zastosowano technikę minimalizacji kosztów. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), którą uznano za tożsamą perspektywę poszerzonej (NFZ + pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym. Przyjęto założenie, że ranibizumab dostępny będzie w ramach proponowanego programu lekowego, natomiast aflibercept w ramach jednorodnych grup pacjentów - JGP B02. W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszty zabiegu iniekcji (koszty leku, koszty podania) oraz koszty diagnostyki i monitorowania. Nie uwzględniono natomiast kosztów związanych z występowaniem działań niepożądanych, ponieważ analiza kliniczna nie wykazała różnic pomiędzy technologią badaną a komparatorem w kategoriach ciężkich, kosztochłonnych lub częstych zdarzeń niepożądanych.

W celu oszacowania kosztów związanych ze stosowaniem poszczególnych terapii wykorzystano, zbudowany w programie MS Excel 2013, model ekonomiczny. Dla sprawdzenia stabilności wyników oraz zidentyfikowania założeń mających największy wpływ na wyniki analizy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

Wyniki:

Na podstawie wyników analizy podstawowej można stwierdzić, że stosowanie ranibizumabu jest **droższe** od stosowania afliberceptu o **19 767,72 PLN** w dożywotnim horyzoncie czasowym (koszt poszczególnych technologii to odpowiednio 67 910,35 PLN i 48 142,63 PLN) w wariantcie bez RSS.

Również w wariantcie z RSS stosowanie ranibizumabu jest **droższe** od stosowania afliberceptu o [redacted] w dożywotnim horyzoncie czasowym (koszt poszczególnych technologii to odpowiednio [redacted] i 48 142,63 PLN).

Cena zbytu netto, przy której koszt stosowania ranibizumabu nie jest wyższy od kosztu stosowania afliberceptu to **1 945,19 PLN**.

Cena zbytu netto zaproponowana przez wnioskodawcę we wniosku refundacyjnym jest wyższa i wynosi [redacted] PLN.

Okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji nie zachodzą ponieważ brak jest technologii medycznych aktualnie **refundowanych** w danym wskazaniu.

Na podstawie przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości można stwierdzić, że największy wpływ na uzyskane wyniki (koszty) ma **założenie dotyczące liczby iniekcji ranibizumabu w I roku**. Przy przyjęciu maksymalnej liczby iniekcji ranibizumabu w I roku procentowa zmiana kosztów inkrementalnych wynosi 75,86% w wariantcie bez RSS oraz 90,54% w wariantcie z RSS.

Wyniki analizy progowej dla wszystkich wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości wykazały, że progowa cena zbytu netto za opakowanie produktu Lucentis przyjmuje najniższą wartość dla scenariusza zakładającego, że **roczna liczba monitorowań po leczeniu afliberceptem wynosi 0**, cena progowa wynosi wówczas 1 080,16 PLN.

Obliczenia własne analityków AOTM:

Autorzy analizy wnioskodawcy niezasadnie naliczają koszt diagnostyki przy kwalifikacji do leczenia oraz koszt monitorowania leczenia przy każdej iniekcji afliberceptu w sposób analogiczny do ranibizumabu. Koszt diagnostyki i monitorowania w ramach JGP B02 zgodnie z opisem przedmiotu umowy dla tego JGP uwzględniony jest w ryczałcie za tę grupę, który na podstawie Zarządzenia Nr 23/2014/DSOZ Prezesa

Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r. (zmieniającego Zarządzenie Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r.) wynosi **2 600 PLN** (50 pkt x 52 PLN). Doliczenie dodatkowych kosztów związanych z badaniami przy kwalifikacji do leczenia oraz monitorowaniem związanym z wykonaniem świadczenia w ramach JGP B02 jest niezasadne i zawyża koszty komparatora, dlatego przeprowadzono obliczenia własne przy założeniu, że koszt diagnostyki przy kwalifikacji do leczenia oraz koszt monitorowania leczenia przy każdej iniekcji afliberceptu są równe zero.

Na podstawie wyników obliczeń własnych analityków AOTM można stwierdzić, że stosowanie ranibizumabu jest **droższe** od stosowania afliberceptu o **23 168,60 PLN** w dożywotnym horyzoncie czasowym (koszt poszczególnych technologii to odpowiednio 67 910,35 PLN i 44 741,75 PLN) w wariancie bez RSS.

Również w wariancie z RSS stosowanie ranibizumabu jest **droższe** od stosowania afliberceptu o **PLN** w dożywotnym horyzoncie czasowym (koszt poszczególnych technologii to odpowiednio **PLN** i 44 741,75 PLN).

Cena zbytu netto, przy której koszt stosowania ranibizumabu nie jest wyższy od kosztu stosowania afliberceptu to **1 712,28 PLN**.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Lucentis (ranibizumab) w leczeniu neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) w ramach programu lekowego „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD H35.3)”.

Populacja i wielkość sprzedaży

Dane epidemiologiczne dotyczące populacji docelowej pochodzą z publikacji *Stankiewicz 2010*. Szacuje się, że w Polsce chorych na AMD jest od 1,2 do 1,5 mln osób, z czego ok. 10-15% cierpi na postać wysiękową. Oznacza to, że chorych z neowaskularną (wysiękową) postacią zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem jest w Polsce od 120 do 225 tys.

Proponowany program lekowy odnosi się do rozpoznania wg ICD-10 H35.3 - Zwyrodnienie plamki i bieguna tylnego. Na podstawie danych NFZ można stwierdzić, że chorych z tym rozpozaniem w Polsce było 73 001 w roku 2011, 94 443 w roku 2012, 113 659 w roku 2013, natomiast w okresie styczeń-czerwiec 2014 było 81 169 chorych z omawianym rozpoznaniem. Na podstawie danych NFZ można zauważyć wyraźną tendencję wzrostową, może ona jednak wynikać nie tylko z większej chorobowości, ale np. z lepszej diagnostyki tej jednostki chorobowej.

Obecnie w Polsce pacjenci chorzy na wAMD mogą być leczeni w ramach jednorodnych grup pacjentów – JGP „B01 Leczenie wysiękowej postaci AMD werteporfiną przy zastosowaniu terapii fotodynamicznej” oraz JGP „B02 Leczenie wysiękowej postaci AMD z zastosowaniem iniekcji doszkliskowych przeciwciała monoklonalnego anty-VEGF / rekombinowanego białko fuzyjnego”. Warunki udzielania powyższych świadczeń określa Zarządzenie Nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r. (zmieniające Zarządzenie Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r.). W poniższej tabeli przedstawiono liczbę zabiegów rozliczonych w ramach JGP B01 oraz B02 (na podstawie danych NFZ ze statystyk JGP – <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/Start.aspx>).

Tabela 34. Liczba zabiegów wykonanych w ramach JGP B01 i B02

	JGP B01	JGP B02
2009	1043	n/d
2010	860	2 007
2011	586	10 067
2012	305	12 879
2013	195	16 620

Analizując powyższe dane należy pamiętać, że zarówno w przypadku terapii fotodynamicznej z użyciem werteoporfiny, jak i w przypadku iniekcji dożłokowych, u jednego chorego wykonuje się kilka zabiegów, w związku z tym liczba pacjentów będzie niższa niż liczba wykonanych zabiegów. Można zauważyć wyraźny spadek liczby zabiegów wykonywanych w ramach JGP B01, w związku z tym przyjęto założenie, że terapia fotodynamiczna z użyciem werteoporfiny będzie stanowić pomijalny odsetek terapii wAMD w Polsce i w związku z tym w niniejszej analizie nie brano tej terapii pod uwagę.

W poniższej tabeli przedstawiono dane NFZ na temat liczby pacjentów, którym udzielono świadczenia w ramach JGP B02.

Tabela 35. Liczba pacjentów leczonych w ramach JGP B02, na podstawie danych NFZ

	JGP B02
2011	3 815
2012	5 130
2013	6 620
I-VI. 2014	5 587

Na podstawie powyższych danych można oszacować, że każdy pacjent leczony w ramach JGP B02 otrzymywał średnio około 2,5 świadczenia.

Wnioskodawca w celu oszacowania wielkości populacji docelowej wykorzystał dane ze statystyk JGP (liczba zabiegów z ramach JGP B02) oraz średnią liczbą iniekcji otrzymaną na podstawie danych wnioskodawcy (przyjęto, że pacjent w pierwszym roku otrzymuje średnio 8,4 iniekcji natomiast w roku drugim 4,7, a więc średnio w ciągu dwóch lat jest to 6,55 iniekcji na pacjenta; dane z badań VIEW 1 i VIEW 2 sugerują, że średnio pacjent przyjmuje 8,5 iniekcji rocznie; natomiast dane uzyskane od NFZ sugerują, że średnio pacjent w Polsce otrzymuje 2-3 iniekcji w roku). W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie wielkości populacji docelowej autorów BIA wnioskodawcy.

Tabela 36. Liczba pacjentów (leczonych oczu) leczonych w ramach JGP B02, szacunki autorów BIA wnioskodawcy

	JGP B02
2010	306
2011	1 537
2012	1 966

Autorzy BIA wnioskodawcy w celu oszacowania wielkości populacji docelowej w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy przeprowadzili prognozę wielkości populacji na lata 2013-2016. Do dostępnych danych dopasowano trend logarymiczny ($R^2=0,99$). Prognozę wyznaczoną na podstawie tego trendu potraktowano jako wariant prawdopodobny wielkości populacji. Za wariant minimalny przyjęto że w kolejnych latach liczba chorych będzie stała na poziomie z 2012 roku (zakładając, że w tym roku osiągnięto stabilny poziom liczby chorych leczonych). W wariancie maksymalnym wykorzystano prognozę na podstawie trendu liniowego ($R^2=0,93$). Dodatkowo uwzględniono informację od wnioskodawcy na temat odsetka chorych, u których choroba występuje w oboju oczu (30%). Otrzymane warianty liczebności populacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Komentarz analityka AOTM:

W związku z wątpliwościami odnośnie średniej liczby iniekcji szacunki liczby pacjentów otrzymane na tej podstawie są niepewne. Według analityków bardziej wiarygodne byłoby podejście polegające na szacowaniu wyników BIA w oparciu o liczbę wykonanych zabiegów. W obecnej sytuacji gdy leczenie ranibizumabem finansowane jest w ramach JGP B02, a warunki kwalifikacji do rzeczony grupy są niemal identyczne jak kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego, prawdopodobna jest sytuacja, że po wprowadzeniu w życie proponowanego programu lekowego liczba zabiegów z wykorzystaniem ranibizumabu będzie charakteryzowała się dynamiką zbliżoną do obecnej. Należy zauważyć, że estymując dane odnośnie liczby zabiegów z lat 2011-2013 na kolejne lata (nie uwzględniono danych z roku 2010 ze względu na skrajnie odstającą wartość, która jest najprawdopodobniej związana z rozpoczęciem funkcjonowania JGP B02 w roku 2010) uzyskane wartości są wyższe niż te uzyskane przez autorów BIA wnioskodawcy. Autorzy BIA oszacowali następującą liczbę zabiegów, odpowiednio w latach 2013-2016: 12 540, 14 274, 15 690, 16 888. Natomiast szacunki analityków AOTM, w zależności od wybranego trendu

(wykładniczy, liniowy oraz wielomianowy) wynoszą odpowiednio dla kolejnych lat: 2013: 16 465-16 620; 2014: 19 742-21 326; 2015: 23 018-27 403; 2016: 26 295-35 211. Można przypuszczać, że szacunki autorów BIA wnioskodawcy są niedoszacowane (oszacowano, że w roku 2013 wykonanych będzie 12 540 zabiegów, natomiast opublikowane dane ze statystyk JGP mówią o 16 620 wykonanych zabiegów), szacunki analityków uwzględniające również dane z roku 2013 sugerują znaczne zaniżenie wielkości populacji docelowej/ilości iniekcji przez autorów analizy wnioskodawcy.

Dodatkowo wyznaczając prognozę wielkości populacji na kolejne lata autorzy BIA wnioskodawcy wykorzystali trend logarytmiczny ($y=1539,3\ln(x)+350,5$; $R^2=0,99$), jednak podczas szacowania wielkości populacji na lata 2013-2016 w modelu wykorzystano inne równanie – $y=1186,2\ln(x)+270,09$ – dające niższe wartości prognozy. To samo tyczy się wariantu maksymalnego analizy. W poniższej tabeli przedstawiono wartości wykorzystane przez autorów BIA wnioskodawcy oraz wartości obliczone z wykorzystaniem poprawnych równań.

Należy mieć na uwadze, że wszystkie poniższe szacunki opierają się jedynie na danych z 3 okresów, tak mała ilość danych ma negatywny wpływ na precyzję prognoz.

Tabela 37. Prognozowana liczba pacjentów z wAMD, liczba leczonych oczu oraz liczba wykonanych zabiegów w Polsce, szacunki autorów BIA wnioskodawcy (w nawiasach podano prawidłowe wartości przeliczone przez analityków AOTM – wykorzystujące odpowiednie równanie linii trendu)

Wariant	2013 r.	2014 r.	2015 r.	2016 r.
Liczba pacjentów				
Minimalny	1 513	1 513	1 513	1 513
Prawdopodobny	1 473 (1 911)	1 676 (2 175)	1 843 (2 392)	1 983 (2 574)
Maksymalny	1 737	2 229	2 721	3 212
Liczba leczonych oczu				
Minimalny	1 966	1 966	1 966	1 966
Prawdopodobny	1 915 (2 484)	2 179 (2 828)	2 395 (3 109)	2 578 (3 346)
Maksymalny	2 258	2 897	3 537	4 176
Liczba zabiegów – na podstawie BIA wnioskodawcy*				
Minimalny	12 877	12 877	12 877	12 877
Prawdopodobny	12 543 (16 270)	14 272 (18 523)	15 687 (20 364)	16 886 (21 916)
Maksymalny	14 790	18 975	23 167	27 353
Liczba zabiegów – szacunki analityków AOTM**				
Liniowy	16 465	19 742	23 018	26 295
Wielomianowy	16 620	21 290	26 889	33 417
Wykładniczy	16 597	21 326	27 403	35 211
Liczba zabiegów – dane NFZ				
-	16 620	-	-	-

* - szacunki analityków AOTM, na podstawie obliczeń wnioskodawcy i założenia o średniej liczbie iniekcji na poziomie 6,55.

** - szacunki na podstawie danych ze statystyk JGP, estymacja danych na podstawie odpowiedniego trendu

Przyjęto założenie, że w ramach scenariusza nowego ranibizumab będzie finansowany w ramach proponowanego programu lekowego, natomiast aflibercept będzie finansowany w ramach JGP B02. W związku z powyższym autorzy BIA wnioskodawcy przyjęli, na podstawie danych wnioskodawcy, następujące udziały w rynku uwzględnionych substancji.

Tabela 38. Udziały w rynku wAMD przyjęte przez autorów BIA wnioskodawcy

Substancja	2014 r.	2015 r.	2016 r.
ranibizumab	69,80%	68,42%	57,65%
aflibercept	30,20%	31,58%	42,35%

W ramach scenariusza istniejącego (ranibizumab oraz aflibercept finansowana w ramach JGP B02) przyjęto założenie, że udziały w rynku przez wszystkie lata analizy pozostaną na poziomie z roku 2014. W ramach scenariusza nowego udziały w rynku w kolejnych latach modyfikowano zgodnie z powyższą tabelą.

Komentarz analityka AOTM:

Dane odnośnie udziału w rynku pochodzą od wnioskodawcy, z powodu braku dostępnych danych w tym zakresie niemożliwa była weryfikacja tego założenia.

Perspektywa

NFZ oraz poszerzona (**NFZ+pacjent**). Wyniki z obu perspektyw są **tożsame** (ze względu na sposób finansowania rozpatrywanych interwencji), dlatego w niniejszym opracowaniu wyniki nie będą zestawione osobno dla poszczególnych perspektyw.

Horyzont czasowy

2-letni (lata 2015-2016).

Rozpatrywane scenariusze

Scenariusz istniejący – obrazuje sytuację obecną, w której ranibizumab finansowany jest w ramach JGP B02 Leczenie wysiękowej postaci AMD z zastosowaniem iniekcji dożylowych przeciwciała monoklonalnego anty-VEGF/ rekombinowanego białka fuzyjnego (zgodnie z Zarządzeniem Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. Jediną opcjonalną terapią finansowaną z budżetu płatnika publicznego w omawianym wskazaniu jest aflibercept, który finansowany jest również w ramach JGP B02.

Scenariusz nowy – ranibizumab jest refundowany w leczeniu wysiękowej postaci AMD w ramach proponowanego programu lekowego. Aflibercept pozostaje finansowany w ramach JGP B02.

Koszty

W niniejszej analizie uwzględniono koszty bezpośrednie medyczne:

- koszt iniekcji (w tym koszt leku oraz koszt podania);
- koszty diagnostyki i monitorowania.

Z powodu braku różnic istotnych statystycznie wykazanych w analizie klinicznej odnośnie ciężkich działań niepożądanych nie zostały one uznane za generujące koszty różniące, więc ich koszty nie zostały uwzględnione.

W związku ze specyfiką terapii (leczenie, po którym stale należy monitorować stan pacjenta) do analizy dołączono koszty monitorowania po zakończeniu iniekcji. Przyjęto założenie, że monitorowanie pacjenta po zakończeniu terapii nie jest wynikiem zastosowanego leczenia, a samego problemu zdrowotnego. W związku z tym, niezależnie od zastosowanej interwencji, monitorowanie powinno odbywać się dożywotnio.

Uwaga analityka AOTM:

W ChPL Lucentis widnieje zapis sugerujący konieczność comiesięcznego monitorowania pacjenta, natomiast w ChPL Eylea istnieje zapis mówiący o możliwości dostosowania częstości monitorowania stanu pacjenta przez lekarza. Pomimo różnic w zapisach ChPL przyjęcie takiego podejścia (dożywotnie monitorowanie bez względu na zastosowane leczenie) wydaje się uzasadnione i zgodne z praktyką kliniczną.

Koszt wykonania zabiegu w ramach JGP B02 przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r. (zmieniające Zarządzenie Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r.) na 2 600 PLN (50 pkt x 52 PLN). Koszt ten obejmuje również koszt diagnostyki i monitorowania (zgodnie z charakterystyką świadczenia JGP B02).

Cenę leku Lucentis, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, przyjęto na poziomie

(ceny zbytu netto, odpowiednio ceny hurtowe: .

Dawkowanie leku Lucentis przyjęto na średnim poziomie 6,55 iniekcji na rok (na podstawie danych wnioskodawcy przyjęto, że w pierwszym roku wykonywanych jest 8,4 iniekcji, a w drugim roku 4,7 iniekcji). Dawkowanie to nie jest zgodne z danymi z badań VIEW 1 i VIEW 2 gdzie dawkowanie było wyższe i średnia roczna ilość iniekcji wynosiła 8,5. Należy zwrócić uwagę, że w polskiej praktyce pacjenci otrzymują średnio mniejszą ilość iniekcji – około 2,5 rocznie (na podstawie danych NFZ). Częstość dawkowania leku Eylea przyjęto zgodnie z badaniami VIEW 1 i VIEW 2, na poziomie średnim 5,85 iniekcji rocznie. Należy zwrócić uwagę, że przyjęcie mniejszej częstotliwości iniekcji ranibizumabu niż ta z badań klinicznych nie gwarantuje osiągnięcia efektu terapeutycznego osiągniętego w rzeczonych badaniach.

Koszt podania leku w ramach programu lekowego przyjęto na poziomie 104 PLN – podanie w ramach wizyty ambulatoryjnej.

Podczas kwalifikacji pacjenta do leczenia należy wykonać następujące badania diagnostyczne:

- badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku na tablicach Snellena;
- OCT (optyczna koherentna tomografia);
- fotografia dna oka;
- angiografia fluoresceinowa.

Koszt poszczególnych świadczeń przyjęto zgodnie z *Zarządzeniem Nr 82/2013 Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna*. Całkowity koszt diagnostyki w to 400,50 PLN (bez względu na stosowaną terapię). W niniejszej analizie założono, że połowę chorych stanowią nowo zdiagnozowani pacjenci, a połowę kontynuujący terapię. Uwzględniono więc średni koszt diagnostyki dla pierwszego i drugiego roku, równy połowie kosztu (200,25 PLN).

Przy każdej iniekcji należy wykonywać te same badania co w przypadku diagnostyki, z tym że dwa z nich wykonywane są opcjonalnie: fotografia dna oka oraz angiografia fluoresceinowa. W niniejszej analizie założono, że badania opcjonalne wykonywane będą w 50% przypadków. Przy takim założeniu średni koszt każdego monitorowania wyniesie 285,75 PLN.

Komentarz analityka AOTM:

Należy zwrócić uwagę na fakt, że koszt diagnostyki i monitorowania w ramach JGP B02 uwzględniony jest w ryczałcie za tą grupę. Doliczenie dodatkowych kosztów związanych z monitorowaniem związanym z wykonaniem świadczenia w ramach JGP B02 jest niezasadne i zawyża koszty związane ze scenariuszem istniejącym oraz koszty stosowania afliberceptu w ramach scenariusza nowego. W przypadku programu lekowego koszt diagnostyki i monitorowania powinien być doliczany niezależnie (zgodnie z podejściem autorów BIA wnioskodawcy).

Przyjęto założenie, że poza iniekcjami oraz po zakończeniu terapii należy monitorować stan chorego co miesiąc (bez względu na stosowaną terapię) wykonując:

- badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku na tablicach Snellena;
- OCT (optyczna koherentna tomografia).

Z uwagi na fakt, że oba badania wchodzi w skład monitorowania odbywającego się przed każdą iniekcją, przyjęto, że nie będą one powtarzane co miesiąc, a jedynie w miesiącach, w których pacjent nie otrzymał iniekcji. Średni koszt badań przyjęto na poziomie 171,00 PLN.

Kluczowe założenia

Lek Lucentis (ranibizumab) ma być dostępny w ramach nowej grupy limitowej, w której sam będzie wyznaczał podstawę limitu finansowania. Ranibizumab będzie dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta. Wnioskodawca zaproponował RSS

Ograniczenia według wnioskodawcy

Zgodnie z BIA wnioskodawcy:

- „Populację docelową chorych na AMD oszacowano na podstawie statystyk Narodowego Funduszu Zdrowia, dotyczących Jednorodnych Grup Pacjentów dla lat 2009-2012, a więc jedynie trzech okresów. Tak mała liczba obserwacji może zmniejszać dokładność wykonanej prognozy.

- Z odnalezionych w statystykach JGP NFZ danych wynika, że liczba świadczeń wykonanych przy pomocy werteporfiny (grupa B01) maleje liniowo (ze współczynnikiem dopasowania R^2 na poziomie 0,99) i w 2014 r. nie będzie się już stosować terapii fotodynamicznej. W związku z tym w analizie nie brano pod uwagę chorych leczonych terapią fotodynamiczną przy użyciu werteporfiny.
- Udziały w rynku technologii wnioskowanej i komparatorów dla scenariusza istniejącego i nowego określono na podstawie informacji uzyskanych od Zamawiającego.
- W scenariuszu istniejącym zdecydowano się przedstawić zerowe wydatki na lek Lucentis ze względu na to, że są one składową wyceny grupy JGP B02 i zaliczono je do kosztów świadczenia (płatnik publiczny finansuje świadczenie JGP, a nie bezpośrednio koszt leku).
- Częstość wykonywania iniekcji ranibizumabu zaczerpnięto z badań klinicznych *View 1* oraz *View 2* włączonych do *Analizy klinicznej*, według których w pierwszym roku terapii chory otrzymuje 12,3 iniekcji ranibizumabu, natomiast w drugim roku 4,7 iniekcji. Zgodnie z informacjami otrzymanymi od Zamawiającego częstość iniekcji w pierwszym roku jest zawyżona i w rzeczywistości wynosi ok. 8,4 iniekcji rocznie. W związku z tym w analizie podstawowej uwzględniono wartość podaną przez Zamawiającego, a częstość z badań klinicznych włączono do analizy wrażliwości.”

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 39. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Założenia wnioskodawcy zostały dobrze uzasadnione, lecz bazując na bardziej aktualnych danych (statystyki JGP z roku 2013) można stwierdzić, że wyliczona wielkość populacji docelowej jest niedoszacowana. Niemożliwa jest również weryfikacja założeń dotyczących udziału w rynku ranibizumabu i afliberceptu.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK / ?	Niemożliwa jest weryfikacja założeń dotyczących udziału w rynku ranibizumabu i afliberceptu. Wykorzystane dane pochodzą od wnioskodawcy.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?		Obliczenia liczby zabiegów bazują na danych NFZ (statystyki JGP) jednak autorzy BIA wykorzystali dane z lat 2009-2012. Aktualnie dostępne są również dane z roku 2013. Uwzględniając najnowsze dane można przypuszczać, że wielkość populacji docelowej obliczona przez autorów BIA wnioskodawcy jest niedoszacowana. Dodatkowo w celu obliczenia liczby chorych autorzy BIA wnioskodawcy przyjęli dawkowanie na

		podstawie danych wnioskodawcy na poziomie średnim 6,55 iniekcji na rok, natomiast na podstawie danych NFZ można oszacować, że pacjent w Polsce średnio otrzymywał około 2,5 iniekcji leku w roku. Jako, że autorzy BIA wnioskodawcy szacując wydatki na podstawie liczby pacjentów ponownie wykorzystywali średnią wartość liczby iniekcji (6,55) przyjęcie innej liczby iniekcji niż wynikająca z danych NFZ nie wpływa na wyniki lecz jedynie na oszacowaną wielkość populacji (ilość zabiegów generujących koszty pozostaje bez zmian).
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	NIE	Należy zwrócić uwagę na fakt, że koszt diagnostyki i monitorowania w ramach JGP B02 uwzględniony jest w ryczałcie za tą grupę. Doliczenie dodatkowych kosztów związanych z monitorowaniem związanym z wykonaniem świadczenia w ramach JGP B02 jest niezasadne i zawyża koszty związane ze scenariuszem istniejącym oraz koszty stosowania afliberceptu w ramach scenariusza nowego.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Nie stwierdzono.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	NIE	Odnaleziono błąd podczas szacowania wielkości populacji docelowej. Autorzy BIA wnioskodawcy wykorzystali nieprawidłowy wzór regresji w celu prognozy liczby pacjentów w latach 2013-2016 (patrz „Populacja i wielkość sprzedaży”) co miało wpływ na obniżenie liczby pacjentów / wydatków inkrementalnych. Dodatkowo odnaleziono błąd w strukturze modelu, polegający na przypisaniu kosztów monitorowania i diagnostyki dla ranibizumabu w scenariuszu istniejącym wartości ze scenariusza nowego (zakładka modelu „Wyniki BIA”). Błąd ten nie miał jednak znaczenia podczas szacowania kosztów całkowitych. Przyjmując założenia wnioskodawcy nie wpływał on na wyniki (założenie o równych kosztach monitorowania i diagnostyki w ramach JGP B02 i programie lekowym).

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej (w nawiasach podano prawidłowe wartości przeliczone przez analityków AOTM – wykorzystujące odpowiednie równanie linii trendu)

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	Okolo 250 tys.*

Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	120 – 225 tys. (Dane NFZ, 2013: 113,7 tys.)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (w nawiasie liczba zabiegów)	1 170*** / 6 620**** (7 664 / 16 620)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)^	Rok 2015: 1 286 (1 670) Rok 2016: 1 384 (1 797)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)^	Rok 2015: 1 261 (1 637) Rok 2016: 1 143 (1 484)

* - Lek Lucentis może być stosowany w przypadku: neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem; zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki; zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem plamki wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki tj. zakrzepie żyły środkowej siatkówki lub jej gałęzi; zaburzeń widzenia spowodowanych neowaskularyzacją podsiatkówkową wtórną do patologicznej krótkowzroczności.

** - liczba chorych na wAMD oszacowana na podstawie Stankiewicz 2010.

*** - wartość oszacowana przez autorów BIA wnioskodawcy na rok 2014 (patrz „Populacja”) przy założeniu, że ranibizumabem leczy się 69,80% chorych leczonych w ramach JGP B02;

**** - na podstawie danych NFZ – ilość pacjentów leczonych w ramach JGP B02 w roku 2013, w roku 2013 nie było możliwości stosowania afliberceptu w ramach JGP B02

^ - w ramach scenariusza istniejącego przyjęto udziały w rynku z roku 2014 dla wszystkich lat analizy (patrz tabela 38)

W związku z odnalezionym błędem związanym z szacowaniem wielkości populacji docelowej (wykorzystano błędny wzór regresji w celu prognozy liczby pacjentów na lata 2013-2016), który skutkowało zniżeniem wartości zarówno wielkości populacji docelowej jak i kosztów inkrementalnych poniżej przedstawiono wyniki bazujące na poprawnej prognozie liczebności populacji docelowej. Wszystkie założenia autorów BIA wnioskodawcy pozostały bez zmian, jedynie wykorzystano poprawny wzór linii trendu wykorzystanej do prognozy szacowanych wartości.

Poniższe wyniki uwzględniają dodatkowy koszt za monitorowania podczas iniekcji wykonywanej w ramach JGP B02 oraz dodatkowy koszt za diagnostykę w ramach JGP B02. Należy pamiętać, że koszty te (monitorowanie i diagnostyka) powinny być rozliczone w ramach ryczałtu za JGP B02 i nie powinny być doliczane niezależnie. Obliczenia uwzględniające powyżej opisane warunki znajdują się w części „Obliczenia własne Agencji”.

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet, wariant z RSS

Wariant	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
	2015	2016	2015	2016	2015	2016
Całkowite koszty						
Minimalny						
Prawdopodobny						
Maksymalny						
Koszt leku Lucentis						
Minimalny						
Prawdopodobny						
Maksymalny						
Koszt podania leku Lucentis						
Minimalny	0,00	0,00	916 442,53	772 133,93	916 442,53	772 133,93
Prawdopodobny	0,00	0,00	1 448 848,57	1 313 883,61	1 448 848,57	1 313 883,61
Maksymalny	0,00	0,00	2 139 116,79	2 128 181,24	2 139 116,79	2 128 181,24
Koszt świadczeń w grupie B02						
Minimalny	32 404 702,03	32 404 702,03	9 444 255,04	12 666 412,64	-22 960 446,98	-19 738 289,38
Prawdopodobny	51 230 169,63	55 140 702,16	14 930 882,18	21 553 504,38	-36 299 287,46	-33 587 197,78
Maksymalny	75 637 522,41	89 314 918,37	22 044 333,32	34 911 588,16	-53 593 189,10	-54 403 330,21
Koszty diagnostyki i monitorowania						
Minimalny	5 745 862,97	5 745 862,97	5 743 683,44	5 726 667,01	-2 179,54	-19 195,96
Prawdopodobny	9 083 914,26	9 777 313,14	9 080 468,52	9 744 648,78	-3 445,73	-32 664,36
Maksymalny	13 411 721,52	15 836 938,79	13 406 634,15	15 784 030,24	-5 087,37	-52 908,54

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet, wariant bez RSS

Wariant	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
	2015	2016	2015	2016	2015	2016
Całkowite koszty						
Minimalny	38 150 565,00	38 150 565,00	49 070 457,70	46 940 251,96	10 919 892,70	8 789 686,96
Prawdopodobny	60 314 083,89	64 918 015,30	77 577 873,42	79 874 780,23	17 263 789,53	14 956 764,93
Maksymalny	89 049 243,93	105 151 857,16	114 537 940,86	129 378 284,94	25 488 696,93	24 226 427,78
Koszt leku Lucentis						
Minimalny	0,00	0,00	32 966 076,69	27 775 038,37	32 966 076,69	27 775 038,37
Prawdopodobny	0,00	0,00	52 117 674,15	47 262 743,45	52 117 674,15	47 262 743,45

Maksymalny	0,00	0,00	76 947 856,61	76 554 485,30	76 947 856,61	76 554 485,30
Koszt podania leku Lucentis						
Minimalny	0,00	0,00	916 442,53	772 133,93	916 442,53	772 133,93
Prawdopodobny	0,00	0,00	1 448 848,57	1 313 883,61	1 448 848,57	1 313 883,61
Maksymalny	0,00	0,00	2 139 116,79	2 128 181,24	2 139 116,79	2 128 181,24
Koszt świadczeń w grupie B02						
Minimalny	32 404 702,03	32 404 702,03	9 444 255,04	12 666 412,64	-22 960 446,98	-19 738 289,38
Prawdopodobny	51 230 169,63	55 140 702,16	14 930 882,18	21 553 504,38	-36 299 287,46	-33 587 197,78
Maksymalny	75 637 522,41	89 314 918,37	22 044 333,32	34 911 588,16	-53 593 189,10	-54 403 330,21
Koszty diagnostyki i monitorowania						
Minimalny	5 745 862,97	5 745 862,97	5 743 683,44	5 726 667,01	-2 179,54	-19 195,96
Prawdopodobny	9 083 914,26	9 777 313,14	9 080 468,52	9 744 648,78	-3 445,73	-32 664,36
Maksymalny	13 411 721,52	15 836 938,79	13 406 634,15	15 784 030,24	-5 087,37	-52 908,54

W związku podjęciem pozytywnej decyzji o refundacji leku Lucentis w ramach proponowanego programu lekowego, w miejsce jego finansowania na dotychczasowych zasadach (w ramach JGP B02), uwzględniając wszystkie założenia autorów BIA wnioskodawcy oszacowano, że wydatki inkrementalne wzrosną w roku 2015 o [] mln PLN z RSS (17,26 mln PLN bez RSS), a w roku 2016 o [] mln PLN z RSS (14,96 mln PLN bez RSS).

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Należy zwrócić uwagę na fakt, że koszt diagnostyki i monitorowania w ramach JGP B02 uwzględniony jest w ryczałcie za tą grupę. Doliczanie dodatkowych kosztów związanych z monitorowaniem związanym z wykonaniem świadczenia w ramach JGP B02 jest niezasadne i zawiąza koszty związane ze scenariuszem istniejącym oraz koszty stosowania afliberceptu w ramach scenariusza nowego. Poniższe wyniki uwzględniają jedynie koszt ryczałtu za wykonanie świadczenia w ramach JGP B02, nie uwzględniają kosztu diagnostyki oraz kosztu monitorowania w związku z iniekcją w ramach JGP B02. Koszty monitorowania poza iniekcjami leku są uwzględnione. Dodatkowo w poniższych obliczeniach wykorzystano szacunki populacji docelowej zgodne z założeniami wnioskodawcy, wykorzystujące jednak prawidłowe wzory regresji.

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet, obliczenia własne AOTM, założenia odnośnie populacji zgodne z BIA wnioskodawcy, wariant z RSS

Wariant	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
	2015	2016	2015	2016	2015	2016
Całkowite koszty						
Minimalny	[]	[]	[]	[]	[]	[]
Prawdopodobny	[]	[]	[]	[]	[]	[]
Maksymalny	[]	[]	[]	[]	[]	[]
Koszt leku Lucentis						
Minimalny	[]	[]	[]	[]	[]	[]

Wariant	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
	2015	2016	2015	2016	2015	2016
Prawdopodobny						
Maksymalny						
Koszt podania leku Lucentis						
Minimalny	0,00	0,00	916 442,53	772 133,93	916 442,53	772 133,93
Prawdopodobny	0,00	0,00	1 448 848,57	1 313 883,61	1 448 848,57	1 313 883,61
Maksymalny	0,00	0,00	2 139 116,79	2 128 181,24	2 139 116,79	2 128 181,24
Koszt świadczeń w grupie B02						
Minimalny	32 404 702,03	32 404 702,03	9 444 255,04	12 666 412,64	-22 960 446,98	-19 738 289,38
Prawdopodobny	51 230 169,63	55 140 702,16	14 930 882,18	21 553 504,38	-36 299 287,46	-33 587 197,78
Maksymalny	75 637 522,41	89 314 918,37	22 044 333,32	34 911 588,16	-53 593 189,10	-54 403 330,21
Koszty diagnostyki i monitorowania						
Minimalny	2 071 647,45	2 071 647,45	4 670 097,97	4 286 799,44	2 598 450,52	2 215 151,99
Prawdopodobny	3 275 168,21	3 525 170,35	7 383 185,03	7 294 531,85	4 108 016,82	3 769 361,50
Maksymalny	4 835 541,46	5 709 943,65	10 900 721,73	11 815 419,31	6 065 180,27	6 105 475,66

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet, obliczenia własne AOTM, założenia odnośnie populacji zgodne z BIA wnioskodawcy, wariant bez RSS

Wariant	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
	2015	2016	2015	2016	2015	2016
Całkowite koszty						
Minimalny	34 476 349,47	34 476 349,47	47 996 872,23	45 500 384,39	13 520 522,76	11 024 034,92
Prawdopodobny	54 505 337,85	58 665 872,51	75 880 589,93	77 424 663,30	21 375 252,08	18 758 790,79
Maksymalny	80 473 063,87	95 024 862,02	112 032 028,44	125 409 674,00	31 558 964,57	30 384 811,99
Koszt leku Lucentis®						
Minimalny	0,00	0,00	32 966 076,69	27 775 038,37	32 966 076,69	27 775 038,37
Prawdopodobny	0,00	0,00	52 117 674,15	47 262 743,45	52 117 674,15	47 262 743,45
Maksymalny	0,00	0,00	76 947 856,61	76 554 485,30	76 947 856,61	76 554 485,30
Koszt podania leku Lucentis®						
Minimalny	0,00	0,00	916 442,53	772 133,93	916 442,53	772 133,93
Prawdopodobny	0,00	0,00	1 448 848,57	1 313 883,61	1 448 848,57	1 313 883,61
Maksymalny	0,00	0,00	2 139 116,79	2 128 181,24	2 139 116,79	2 128 181,24
Koszt świadczeń w grupie B02						
Minimalny	32 404 702,03	32 404 702,03	9 444 255,04	12 666 412,64	-22 960 446,98	-19 738 289,38
Prawdopodobny	51 230 169,63	55 140 702,16	14 930 882,18	21 553 504,38	-36 299 287,46	-33 587 197,78
Maksymalny	75 637 522,41	89 314 918,37	22 044 333,32	34 911 588,16	-53 593 189,10	-54 403 330,21

Wariant	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
	2015	2016	2015	2016	2015	2016
Koszty diagnostyki i monitorowania						
Minimalny	2 071 647,45	2 071 647,45	4 670 097,97	4 286 799,44	2 598 450,52	2 215 151,99
Prawdopodobny	3 275 168,21	3 525 170,35	7 383 185,03	7 294 531,85	4 108 016,82	3 769 361,50
Maksymalny	4 835 541,46	5 709 943,65	10 900 721,73	11 815 419,31	6 065 180,27	6 105 475,66

Dodatkowo analitycy AOTM oszacowali wydatki inkrementalne przy założeniu braku dodatkowych kosztów związanych z diagnostyką i monitorowaniem podczas iniekcji w ramach JGP oraz wykorzystując dane ze statystyk JGP z lat 2010-2013 (patrz tabela 37) w celu oszacowania wielkości populacji docelowej (pozostałe parametry analizy, m. in. udziały w rynku, nie uległy zmianie). W poniższych tabelach przedstawiono koszty inkrementalne w wariacie z RSS i bez RSS dla wielkości populacji oszacowanej na podstawie regresji liniowej ($y = 3276,5x + 6635,7$; $R^2 = 0,99$) i wykładniczej ($y = 7823,6e^{0,2507x}$; $R^2 = 0,99$), jako warianty skrajne oszacowań.

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet, obliczenia własne AOTM, oszacowanie wielkości populacji docelowej na podstawie danych ze statystyk JGP z lat 2011-2013, wariant z RSS

Wariant	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
	2015	2016	2015	2016	2015	2016
Całkowite koszty						
Prawdopodobny (szacunki wnioskodawcy)						
Trend liniowy						
Trend wykładniczy						

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet, obliczenia własne AOTM, oszacowanie wielkości populacji docelowej na podstawie danych ze statystyk JGP z lat 2011-2013, wariant z RSS

Wariant	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
	2015	2016	2015	2016	2015	2016
Całkowite koszty						
Prawdopodobny (szacunki wnioskodawcy)	54 505 337,85	58 665 872,51	75 880 589,93	77 424 663,30	21 375 252,08	18 758 790,79
liniowy	61 618 410,39	70 389 414,27	85 783 182,26	92 896 883,09	24 164 771,87	22 507 468,82
wykładniczy	73 355 706,16	94 256 547,66	102 123 470,43	124 395 686,19	28 767 764,27	30 139 138,52

Na podstawie obliczeń własnych AOTM oszacowano, że w związku podjęciem pozytywnej decyzji o refundacji leku Lucentis w ramach proponowanego programu lekowego, w miejsce jego finansowania na dotychczasowych zasadach (w ramach JGP B02), uwzględniając wszystkie założenia autorów BIA wnioskodawcy, poza doliczaniem dodatkowych kosztów za diagnostykę oraz monitorowanie w związku z iniekcją w ramach JGP B02, wydatki inkrementalne wzrosną w roku 2015 o [redacted] mln PLN z RSS (21,38 mln PLN bez RSS), a w roku 2016 o [redacted] mln PLN z RSS (18,76 mln PLN bez RSS). Bazując na danych ze statystyk JGP z lat 2011-2013, przyjmując regresję liniową, oszacowano wzrost wydatków w roku 2015 na poziomie [redacted] mln PLN z RSS (24,16 mln PLN bez RSS), w roku 2016 wzrost kosztów wyniesie [redacted] mln PLN z RSS (22,51 mln PLN bez RSS). Przyjmując regresję wykładniczą wzrost kosztów w roku 2015 wyniesie [redacted] mln PLN z RSS (28,77 mln PLN bez RSS), natomiast w roku 2016 [redacted] mln PLN z RSS (30,14 mln bez RSS).

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Lucentis (ranibizumab) w leczeniu neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) w ramach programu lekowego „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD H35.3)”. Aktualnie wnioskowany produkt leczniczy jest finansowany ze środków publicznych w ramach JGP B02 „Leczenie wysiękowej postaci AMD z zastosowaniem iniekcji doszkliskowych przeciwciała monoklonalnego anty-VEGF / rekombinowanego białko fuzyjnego”.

Populację docelową oszacowano na podstawie statystyk JGP, przyjęto założenie, że dynamika tej populacji będzie analogiczna z populacją obecnie leczoną w ramach JGP B02. Autorzy BIA wnioskodawcy korzystali z danych z lat 2010-2012 i na podstawie regresji prognozowali liczbę pacjentów w kolejnych latach analizy. Po przeanalizowaniu aktualnych danych (z roku 2013) można stwierdzić, że populacja oszacowana przez autorów BIA wnioskodawcy jest niedoszacowana, poza tym odnaleziono błąd metodologiczny w modelu służącym do wyznaczenia wielkości tej populacji, w związku z tym analitycy AOTM wykonali obliczenia własne. Niemożliwa była weryfikacja założeń dotyczących udziału w rynku ranibizumabu i afliberceptu.

Analizę wykonano w 2-letnim horyzoncie czasowym (lata 2015-2016), przyjęto założenie o równoważności perspektywy płatnika publicznego oraz poszerzonej, w związku z tym wyniki przedstawiono bez względu na perspektywę.

Rozpatrywano następujące scenariusze:

Scenariusz istniejący – obrazuje sytuację obecną, w której ranibizumab finansowany jest w ramach JGP B02. Jediną opcjonalną terapią finansowaną z budżetu płatnika publicznego w omawianym wskazaniu jest aflibercept, który finansowany jest również w ramach JGP B02.

Scenariusz nowy – ranibizumab jest refundowany w leczeniu wysiękowej postaci AMD w ramach proponowanego programu lekowego. Aflibercept pozostaje finansowany w ramach JGP B02.

Uwzględniono koszty bezpośrednie medyczne: koszt iniekcji (w tym koszt leku oraz koszt podania) oraz koszty diagnostyki i monitorowania. Należy zwrócić uwagę na fakt, że koszt diagnostyki i monitorowania w ramach JGP B02 uwzględniony jest w ryczałcie za tą grupę. Doliczanie dodatkowych kosztów związanych z monitorowaniem związanym z wykonaniem świadczenia w ramach JGP B02 wydaje się niezasadne i może prowadzić do zawyżenia kosztów związanych ze scenariuszem istniejącym oraz kosztów stosowania afliberceptu w ramach scenariusza nowego.

Przyjęto założenie, że lek Lucentis (ranibizumab) ma być dostępny w ramach nowej grupy limitowej, w której sam będzie wyznaczał podstawę limitu finansowania. Ranibizumab będzie dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta. Wnioskodawca zaproponował RSS [redacted]

Wyniki:

W związku podjęciem pozytywnej decyzji o refundacji leku Lucentis w ramach proponowanego programu lekowego, w miejsce jego finansowania na dotychczasowych zasadach (w ramach JGP B02), uwzględniając wszystkie założenia autorów BIA wnioskodawcy oszacowano, że wydatki inkrementalne wzrosną w roku 2015 o [redacted] mln PLN z RSS (17,26 mln PLN bez RSS), a w roku 2016 o [redacted] mln PLN z RSS (14,96 mln PLN bez RSS).

Należy zwrócić uwagę na fakt, że koszt diagnostyki i monitorowania w ramach JGP B02 uwzględniony jest w ryczałcie za tą grupę. Doliczanie dodatkowych kosztów związanych z monitorowaniem związanym z wykonaniem świadczenia w ramach JGP B02 jest niezasadne i zawyża koszty związane ze scenariuszem

istniejącym oraz koszty stosowania afliberceptu w ramach scenariusza nowego. Poniższe wyniki uwzględniają jedynie koszt ryczałtu za wykonanie świadczenia w ramach JGP B02, nie uwzględniają kosztu diagnostyki oraz kosztu monitorowania w związku z iniekcją w ramach JGP B02. Koszty monitorowania poza iniekcjami leku są uwzględnione. Dodatkowo w poniższych obliczeniach wykorzystano szacunki populacji docelowej zgodne z założeniami wnioskodawcy, wykorzystujące jednak prawidłowe wzory regresji.

Dodatkowo analitycy AOTM oszacowali wydatki inkrementalne przy założeniu braku dodatkowych kosztów związanych z diagnostyką i monitorowaniem podczas iniekcji w ramach JGP oraz wykorzystując dane ze statystyk JGP z lat 2010-2013 (patrz tabela 37) w celu oszacowania wielkości populacji docelowej (pozostałe parametry analizy, m. in. udziały w rynku, nie uległy zmianie).

Na podstawie obliczeń własnych AOTM oszacowano, że w związku podjęciem pozytywnej decyzji o refundacji leku Lucentis w ramach proponowanego programu lekowego, w miejsce jego finansowania na dotychczasowych zasadach (w ramach JGP B02), uwzględniając wszystkie założenia autorów BIA wnioskodawcy, poza doliczaniem dodatkowych kosztów za diagnostykę oraz monitorowanie w związku z iniekcją w ramach JGP B02, wydatki inkrementalne wzrosną w roku 2015 o [] mln PLN z RSS (21,38 mln PLN bez RSS), a w roku 2016 o [] mln PLN z RSS (18,76 mln PLN bez RSS). Bazując na danych ze statystyk JGP z lat 2011-2013, przyjmując regresję liniową, oszacowano wzrost wydatków w roku 2015 na poziomie [] mln PLN z RSS (24,16 mln PLN bez RSS), w roku 2016 wzrost kosztów wyniesie [] mln PLN z RSS (22,51 mln PLN bez RSS). Przyjmując regresję wykładniczą wzrost kosztów w roku 2015 wyniesie [] mln PLN z RSS (28,77 mln PLN bez RSS), natomiast w roku 2016 [] mln PLN z RSS (30,14 mln bez RSS).

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Patrz rozdział 2.5.3.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

W analizie wpływu na budżet, w wariantcie podstawowym, oszacowano, że dodatkowe wydatki związane z wprowadzeniem finansowania ranibizumabu w analizowanym wskazaniu wyniosą odpowiednio ok. 17,3 mln PLN oraz ok. 15 mln PLN w pierwszym i drugim roku analizy.

W poszukiwaniu możliwych źródeł oszczędności dla budżetu płatnika publicznego, które pozwoliłyby na pokrycie dodatkowych kosztów związanych z objęciem refundacją produktu leczniczego Lucentis (ranibizumab) w omawianym wskazaniu (oraz dodatkowo w innych chorobach plamki, ponieważ początkowo zakres wskazań wnioskowanych do objęcia refundacją był szerszy i dla takiego szerszego zakresu wskazań wnioskodawca opracował analizę racjonalizacyjną, patrz Rozdział 2.1. *Przedmiot i historia wniosku*), autorzy AR wnioskodawcy zaproponowali 3 rozwiązania: wyselekcjonowano grupy limitowe, dla których aktualna wysokość limitu finansowania może być obniżona o co najmniej 25%, czyli takie grupy, w ramach których aktualnie finansowany jest jeden preparat, a obniżenie wysokości limitu o co najmniej 25% nastąpi w momencie objęcia refundacją pierwszego odpowiednika (zgodnie z art. 13 pkt 6 ustawy o refundacji przyjęto założenie, że urzędowa cena zbytu pierwszego nowego odpowiednika w grupie limitowej nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedynego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu) (rozwiązanie I), wybrano grupy limitowe obecnie oddzielne z możliwością utworzenia wspólnej grupy limitowej (rozwiązanie II), a w ramach rozwiązania III proponowane jest wygenerowanie oszczędności przez częstsze korzystanie pacjentów z leków o cenie hurtowej za DDD niższej od wartości limitu finansowania w grupie limitowej 133.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – immunostymulujące – czynniki stymulujące wzrost granulocytów w grupie leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym oraz w grupie limitowej 22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych.

Poniższa tabela przedstawia oszczędności możliwe do uzyskania w związku z wprowadzeniem w życie poszczególnych rozwiązań. Wyniki przedstawiono dla poszczególnych lat w horyzoncie czasowym odpowiadającym horyzontowi czasowemu analizy wpływu na budżet.

Tabela 47. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków	
	2015 r.	2016 r.
Rozwiązanie I	-13 305 754,87	-13 931 193,15
Rozwiązanie II	-21 349 300,28	-22 615 496,61
Rozwiązanie III	-48 601 114,26	-53 197 692,41
SUMA	-173 000 551,58	

W analizie racjonalizacyjnej wykazano, że w wyniku realizacji zaproponowanych przez autorów AR rozwiązań na przestrzeni lat 2015-2016 wystąpią oszczędności na poziomie ok. 173 mln PLN. Wynika stąd, że wartość uwolnionych środków znacznie przekracza wzrost wydatków płatnika publicznego oszacowany w analizie wpływu na budżet.

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

W toku przeprowadzonego przeglądu rekomendacji dotyczących wnioskowanej technologii (przeszukano internetowe bazy informacji medycznych PubMed, MEDLINE i Cochrane, strony internetowe innych agencji HTA oraz towarzystw naukowych i innych instytucji zajmujących się oceną technologii medycznych) odnaleziono 6 dokumentów bezpośrednio odnoszących się do stosowania ranibizumabu w rozpatrywanym wskazaniu, którego wnioski opisano poniżej.

Tabela 48. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
DOG (<i>German Ophthalmological Society</i>), 2012	Przeciwciała anti-VEGF w AMD	Ranibizumab, obok afliberceptu, jest wskazany jako lek pierwszego wyboru w leczeniu AMD.
EURETINA (<i>European Society of Retina Specialists</i>), 2007	Wytyczne leczenia AMD	Ranibizumab jest rekomendowany w leczeniu AMD. Dawkowanie co miesiąc przynosi większą korzyść kliniczną w porównaniu z podawaniem co kwartał. Zalecane jest zindywidualizowane dostosowywanie częstości podawania leku. Rekomendacja opiera się na badaniach ANCHOR, MARINA i PIER.
HAS (<i>Haute Autorite de Sante</i>), 2013	Stosowanie afliberceptu w AMD	Rekomendowane jest stosowanie ranibizumabu co miesiąc przez trzy kolejne miesiące. Kolejne dawki zalecane są w przypadku braku przeciwwskazań do dalszego leczenia ranibizumabem (naciek nadal reaguje na leczenie, w przypadku utrzymującej się aktywności wysiękowej z lub bez pogorszenia ostrości wzroku). Należy podać kolejną dawkę leku w przypadku nawrotu neowaskularyzacji. Rekomendowane jest monitorowanie stanu pacjenta co 4 tygodnie.
NICE (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>), 2012	Ranibizumab i pegaptynib w leczeniu AMD	Ranibizumab jest rekomendowany jeżeli: najlepiej skorygowana ostrości wzroku jest między 6/12 i 6/96, brak trwałego uszkodzenia strukturalnego dołka centralnego, wielkość zmian chorobowych ≤ 12 powierzczeni tarczy nerwu wzrokowego, niedawna progresja choroby. Leczenie powinno być kontynuowane tylko u pacjentów odpowiednio reagujących na leczenie. Kryteria przerwania leczenia powinny uwzględniać trwałe pogorszenie ostrości wzroku i zmiany anatomiczne w siatkówce, które wskazują na niewystarczającą odpowiedź na leczenie.
RCO (<i>The Royal College of Ophthalmologists</i>), 2013	Wytyczne stosowania ranibizumabu	Stosowanie ranibizumabu jest rekomendowane w przypadku neowaskularyzacji potwierdzonej przez angiografię fluoresceinową (jeśli jest możliwa) oraz OCT. Rekomendacja opiera się i jest zgodna z

		rekomendacją NICE.
SERV (<i>Spanish Retina and Vitreous Society</i>), 2009	Wytyczne leczenia AMD	Ranibizumab rekomendowany jest jako lek pierwszego wyboru w terapii AMD.

[Źródło: opracowanie własne AOTM]

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 49. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
NICE (<i>Wielka Brytania</i>), 2012	Ranibizumab I pegaptynib w leczeniu AMD	Ranibizumab jest rekomendowany jeżeli: najlepiej skorygowana ostrości wzroku jest między 6/12 i 6/96, brak trwałego uszkodzenia strukturalnego dołka centralnego, wielkość zmian chorobowych ≤ 12 powierzchni tarczy nerwu wzrokowego, niedawna progresja choroby. Leczenie powinno być kontynuowane tylko u pacjentów odpowiednio reagujących na leczenie. Producent ma zapewnić lek po obniżonej cenie, zgodnie z „patient access scheme”.
CADTH (<i>Kanada</i>), 2008, 2014	Ranibizumab w AMD	Ranibizumab jest rekomendowany w przypadku podania maksymalnie 15 iniekcji w leczeniu lepiej widzącego oka.
CEDAC (<i>Kanada</i>), 2008, 2011	Ranibizumab w AMD	Ranibizumab jest rekomendowany w przypadku podania maksymalnie 15 iniekcji w leczeniu lepiej widzącego oka. Nie rekomenduje się skojarzenia ranibizumabu z werteporfiną. W 2011 dodano szczegółowe kryteria stosowania ranibizumabu, m. in. ograniczenie do pacjentów z AMD z neowaskularyzacją zdiagnozowaną maksymalnie 3 miesiące wcześniej w oku nie leczonym wcześniej werteporfiną.
HAS (<i>Francja</i>), 2007	Ranibizumab w AMD	Finansowanie ranibizumabu jest rekomendowane tylko w AMD z neowaskularyzacją dołka środkowego w dawkach zgodnych z ChPL.
PBAC (<i>Australia</i>), 2007	Ranibizumab w AMD	Ranibizumab jest rekomendowany w AMD z neowaskularyzacją dołka środkowego.
SMC (<i>Szkocja</i>), 2007	Ranibizumab w AMD	Ranibizumab jest rekomendowany w leczeniu AMD.

[Źródło: opracowanie własne AOTM]

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 50. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące afliberceptu w leczeniu zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem – podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Europa	EURETINA, 2007	+			Zalecane jest zindywidualizowane dostosowywanie częstości podawania leku
	Francja	HAS, 2013	+			
	Niemcy	DOG, 2012	+			
	Hiszpania	SERV, 2009	+			
	Wielka Brytania	NICE, 2012		+		Zawężenie populacji.
	Wielka Brytania	RCO, 2013	+			AMD potwierdzone angiografią fluoresceinową i OCT.

Rekomendacje refundacyjne	Australia	PBAC, 2007	+			
	Francja	HAS, 2007	+			
	Kanada	CADTH, 2014		+		Maksymalnie 15 iniekcji w leczeniu lepiej widzącego oka
	Kanada	CEDAC, 2008		+	-	Maksymalnie 15 iniekcji w leczeniu lepiej widzącego oka
	Szkocja	SMC, 2007	+			
	Wielka Brytania	NICE, 2012		+		Dostarczenie leku po obniżonej cenie (ustalanej w PAS).

[Źródło: opracowanie własne AOTM]

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 51. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	Nie dotyczy			
Belgia	TAK	75%	W warunkach szpitalnych	NIE
Bułgaria	Nie dotyczy			
Cypr	Nie dotyczy			
Czechy	TAK	92,59%	Brak ograniczeń	NIE
Dania	TAK	100%	Brak ograniczeń	NIE
Estonia	Nie dotyczy			
Finlandia	Nie dotyczy			
Francja	TAK	100%	Brak ograniczeń	NIE
Grecja	TAK	100%	Brak ograniczeń	NIE
Hiszpania	TAK	100%	W warunkach szpitalnych	NIE
Holandia	TAK	100%	Brak ograniczeń	NIE
Irlandia	TAK	100%	Brak ograniczeń	NIE
Islandia	Nie dotyczy			
Liechtenstein	TAK	100%	Brak ograniczeń	NIE
Litwa	TAK	100%	W warunkach szpitalnych	NIE
Luksemburg	TAK	100%	W warunkach szpitalnych	NIE
Łotwa	TAK	100%	Nie dotyczy	
Malta	Nie dotyczy			
Niemcy	TAK	100%	Brak ograniczeń	NIE

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Norwegia	TAK	100%	W warunkach szpitalnych	NIE
Portugalia	TAK	100%	W warunkach szpitalnych	NIE
Rumunia	Nie dotyczy			
Słowacja	TAK	100%	Brak ograniczeń	NIE
Słowenia	Nie dotyczy			
Szwajcaria	TAK	100%	Brak ograniczeń	NIE
Szwecja	TAK	100%	Brak ograniczeń	NIE
Węgry	TAK	100%	Brak ograniczeń	NIE
Wielka Brytania	TAK	100%	Brak ograniczeń	NIE
Włochy	TAK	100%	W warunkach szpitalnych	NIE

[Źródło: wnioski refundacyjne]

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt leczniczy Lucentis jest finansowany w 21 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). Najczęściej lek jest refundowany w 100%. W 13 krajach finansowanie leku odbywa się bez ograniczeń, natomiast pozostałe systemy refundacji przewidują ograniczenia w postaci refundacji w warunkach szpitalnych. W żadnym kraju nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Rozpatrywany lek jest finansowany w 5 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita⁷ (w tabeli oznaczone czcionką bold). We wspomnianych krajach lek jest finansowany w 100% przez płatnika. W Grecji, Słowacji i na Węgrzech nie występują ograniczenia co do finansowania leku Lucentis, natomiast w Portugalii finansowanie leku odbywa się wyłącznie w warunkach szpitalnych. Nie przekazano szczegółowych danych na temat refundacji na Łotwie. W żadnym kraju o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita nie funkcjonują instrumenty podziału ryzyka. Lek nie jest finansowany w Estonii.

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 52. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania afliberceptu w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związane z wiekiem.

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
prof. dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojto Konsultant wojewódzki	„- Technologia (lek ranibizumab, Lucentis) potwierdzona praktyką kliniczną, stosowana od wielu lat; - W momencie wprowadzenia, lek ten okazał się przełomem w leczeniu wysiękowej postaci AMD (przed erą terapii anty-VEGF stosowano terapię fotodynamiczną i	„Nie widzę argumentów przeciw finansowaniu tej technologii ze środków publicznych.”	„Jako Kierownik Kliniki oraz Konsultant Wojewódzki popieram zasadność finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii w wysiękowej postaci AMD. Jak wspomniałam wyżej, jest to lek

⁷ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>), stan na 2012 r.

<p>ds. okulistyki - woj. dolnośląskie</p>	<p>fotokoagulację plamki); - Potwierdzona skuteczność terapii - jej efekty przejawiają się w poprawie ostrości wzroku i poprawie parametrów anatomicznych siatkówki; - Wysoki profil bezpieczeństwa (minimalna ekspozycja układowa); - Elastyczny schemat podawania leku zapewniający optymalizację terapii; - Lek przebadany w dużej liczbie randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych; - Lek szeroko opisany w literaturze specjalistycznej.”</p>		<p>skuteczny i bezpieczny, stosowany od wielu lat w Polsce i na całym świecie. Terapia anti-VEGF jest złotym standardem w leczeniu wysiękowego AMD i w najbliższym czasie nie spodziewamy się innej, korzystniejszej terapii. W ciągu kilku ostatnich lat zaobserwowałam pozytywną zmianę w efektach terapii wśród pacjentów leczonych ranibizumabem. U większości pacjentów dochodzi do zmniejszenia grubości siatkówki, redukcji wylewów śród i podsiatkówkowych prowadząc do poprawy widzenia, a w konsekwencji do poprawy jakości życia. Finansowanie ze środków publicznych tej technologii w ramach Programu Lekowego poszerzy dostęp do skutecznej terapii pacjentom kwalifikującym się do leczenia. Należy pamiętać, że pacjent ze świeżo rozpoznaną wysiękową postacią AMD powinien być jak najszybciej poddany skutecznej terapii. Zaniechanie leczenia skazuje go na nieuchronną i nieodwracalną ślepotę.”</p>
<p>Prof. nadzw. dr hab. n. med. Iwona Grabska-Liberek Konsultant wojewódzki ds. okulistyki - woj. mazowieckie</p>	<p>„Jest to lek, który w udowodniony sposób skutecznie działa u pacjentów z wysiękową postacią AMD. Lucentis pozwala pacjentom z AMD zachować użyteczną ostrość wzroku i zapobiega ślepecie. Dodatkowo jest bardzo bezpieczny. Ograniczenie ślepych osób z powodu AMD nie tylko zwiększy jakość ich życia, ale również będzie bardzo korzystne dla społeczeństwa, gdyż znacznie zmniejszy koszty opieki nad osobami niewidomymi.”</p>	<p>„Lucentis powinien być finansowany ze środków publicznych.”</p>	<p>„Uważam, że Lucentis powinien być finansowany ze środków publicznych u pacjentów z wysiękową postacią AMD. Choroba ta jest główną przyczyną ślepoty w Polsce”.</p>
	<p>“AMD to, w krajach rozwiniętych, wiodąca przyczyna utraty widzenia u pacjentów powyżej 45 r.ż., stanowiąca istotny problem społeczny. Uważam, że w pełni zasadne jest finansowanie leczenia wilgotnej (wysiękowej) postaci AMD ranibizumabem ze środków publicznych. Wprowadzenie terapii preparatami anti-VEGF stało się przełomem w leczeniu tej choroby. Dzięki niej szansa chorych na</p>	<p>„Nie dotyczy – technologia powinna być finansowana”.</p>	<p>„Wysiękowe AMD to istotny problem społeczny. Wdrożenie w życie tego sposobu finansowania będzie szansą dla wielu chorych na stabilizację lub poprawę widzenia. Obecnie dostępność tej terapii jest ograniczona i wielu pacjentów jest narażonych na nieodwracalną utratę wzroku. Wnioskowana technologia - doszkliskowe iniekcje ranibizumabu (fragmentu</p>

<p>zahamowanie procesu chorobowego, a nawet na poprawę widzenia, stała się realna. Ranibizumab to lek skuteczny, o wysokim profilu bezpieczeństwa. Potwierdzają to liczne prospektywne, randomizowane, kontrolowane badania kliniczne. Bezpieczeństwo i skuteczność leku Lucentis zostało potwierdzone także (poza AMD) w badaniach rejestracyjnych, które dotyczą innych wskazań. Stosowanie tego leku jest stale monitorowane w przeprowadzanych aktualnie badaniach klinicznych w Polsce i na świecie.</p>		<p>humanizowanego przeciwciała monoklonalnego), w ponad siedmioletniej praktyce okazała się skuteczna i potwierdzono jej wysoki profil bezpieczeństwa. Ranibizumab (Lucentis) jest rekomendowany w wytycznych leczenia AMD, które zostały przygotowane pod patronatem Polskiego Towarzystwa Okulistycznego przez lekarzy okulistów ekspertów w dziedzinie chorób siatkówki. Uwzględniając powyższe argumenty, zdecydowanie jestem za finansowaniem tej technologii ze środków publicznych.”</p>
---	--	---

Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

W przekonaniu [REDAKTOWANE] finansowanie leku Lucentis (ranibizumab) ze środków publicznych powinno zostać utrzymane. Kilkuletnie doświadczenie okulistów w Polsce wskazuje, iż pacjent z zdiagnozowaną wysiękową postacią AMD powinien być natychmiastowo zakwalifikowany do leczenia anty-VEGF. Wczesne wdrożenie skutecznej terapii chroni większość pacjentów przed utratą wzroku. Długi okres praktyki klinicznej z lekiem Lucentis (ranibizumab) potwierdza jego wysoką skuteczność i wysoki profil bezpieczeństwa. Ponadto lek pozwala na spersonalizowanie leczenie, co oznacza wygodny, elastyczny schemat dawkowania leku. Ranibizumab (Lucentis) umożliwia poprawę ostrości widzenia, przekładając się w konsekwencji na znaczną poprawę jakości życia.

[REDAKTOWANE] uważa za istotne aby na potrzeby leczenia wAMD została wydzielona osobna pula pieniędzy.

1. Jestem przekonana „ że utworzenie specjalnego Programu Lekowego terapii wysiękowej postaci AMD z wyodrębnionym budżetem pozwoli na zwiększenie liczby pacjentów objętych leczeniem, skróci czas oczekiwania a w konsekwencji uratuje więcej osób przed utratą widzenia.

Z mojego doświadczenia z licznych kontaktów z pacjentami wynika, że dotychczasowy sposób finansowania terapii AMD w ramach JGP nie gwarantuje pacjentom dostępu do leczenia. To placówki medyczne posiadające kontrakty z NFZ na leczenie schorzeń okulistycznych decydują o tym jakie schorzenia będą leczyć i ilu pacjentów z tego skorzysta. Niestety wygląda na to, że rachunek ekonomiczny jest głównym kryterium przy podejmowaniu decyzji na jakie schorzenia zostanie spożytkowany budżet JGP.

Leczenie AMD jest drogie i nie gwarantuje sukcesu. Tak więc w sytuacji ograniczonych środków pacjenci z AMD przegrywają z pacjentami z innymi schorzeniami wzroku, młodszymi, których leczenie rokuje pewniejszy sukces.

Obecnie oczekiwanie na rozpoczęcie leczenia wysiękowej postaci AMD często wydłuża się nawet do dwóch lat. W tym czasie ludzie na tyle tracą wzrok, że gdy przyjdzie wreszcie ich kolej często nie kwalifikują się już do leczenia.

Dlatego uważam, że wprowadzenie specjalnego Programu Lekowego w leczeniu AMD przyniesie duże korzyści pacjentom.

Jeśli chodzi o lek Lucentis to informuję, że uczestniczyłam w grudniu 2013 r. w międzynarodowym spotkaniu dla przedstawicieli organizacji pacjentów ze schorzeniami siatkówki i plamki żółtej. Narada ta była organizowana przez AMD Alliance w Brukseli.

Ekspersi z USA i Kanady będący lekarzami okulistami przedstawiali nam aktualną wiedzę na temat stosowanych na świecie metod leczenia AMD.

Wiem, że lek Lucentis jest lekiem wypróbowanym i stosowany na całym świecie z dobrymi efektami. Jest lekiem bezpiecznym, przygotowanym specjalnie do tego schorzenia. Nie jest jednak lekiem przyczynowym, który powstrzymuje rozwój choroby u wszystkich pacjentów. Dlatego ważne jest aby do programu lekowego włączać wszystkie terapie, które mogą powstrzymać rozwój choroby.

Wiem, że stosowane obecnie w terapii AMD leki mają odmienny mechanizm działania i pacjenci w różny sposób mogą reagować na podawany lek. Zmiana leku czasami przynosi poprawę widzenia. Dlatego dopóki nie zostanie opracowany lek przyczynowy w leczeniu wysiękowej postaci AMD jestem za wprowadzaniem do leczenia w Polsce wszystkich alternatywnych leków.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Lucentis (ranibizumab), roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol., EAN: 5909990000005 w ramach programu lekowego „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3)” wpłynął do AOTM dnia 18.07.2014 r., pismem znak: MZ-PLR-460-21295-2/KB/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosków dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych.

Problem zdrowotny

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD, *Age-Related Macular Degeneration*) to stan zmian w strukturze plamki połączony z podsiatkówkowymi wylewami krwi, obecnością różnorodnych twardych i miękkich druz połączonych z uszkodzeniami ściany naczyń krwionośnych, wysiękowymi zmianami oraz z odkładaniem się złogów wapnia w siatkówce oka. Odwarstwienia barwnika, często połączone są z jego przedarciem oraz z tworzeniem podsiatkówkowych błon naczyniowo-włóknistych. Choroba prowadzi do trwałych zmian w siatkówce i naczyniówce, w wyniku których dochodzi do nieodwracalnej, częściowej lub prawie całkowitej utraty widzenia. Występuje w dwóch postaciach – łagodniejszej o powolnym przebiegu, tzw. postaci suchej (85–90% chorych), i często przebiegającej bardzo szybko – postaci wilgotnej (10–15%). Postać mokra w zdecydowanej większości odpowiedzialna jest za znaczące uszkodzenie widzenia ze ślepotą włącznie.

AMD dotyczy osób po 45.-50. roku życia, rozpowszechnienie choroby wynosi około 8%, przy czym wraz z wiekiem odsetek chorujących wzrasta, w populacji 80-latków osiągając około 40%. Już teraz w krajach rozwiniętych, w tym w Polsce, AMD jest główną przyczyną nieodwracalnej ślepoty u osób powyżej 50. roku życia. Wraz z wydłużeniem średniego czasu życia, AMD stało się znacznie powszechniejsze i obecnie stanowi istotny problem społeczny i ekonomiczny [Stankiewicz 2010].

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator dla ranibizumabu stosowanego w leczeniu neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem w analizie wnioskodawcy prawidłowo wskazano **aflibercept**, obecnie finansowany w obrębie Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP B02).

Skuteczność kliniczna

Do analizy efektywności klinicznej włączono dwa randomizowane, wieloośrodkowe badania kliniczne III fazy (VIEW 1 i VIEW 2), dotyczące porównania ranibizumabu z afliberceptem u pacjentów z wAMD. Wyniki ocenianych punktów końcowych przedstawiono dla dwóch okresów obserwacji – 52 i 96 tygodni.

W badaniach VIEW 1 oraz VIEW 2, u pacjentów chorych na wAMD stosujących ranibizumab, w porównaniu do chorych stosujących aflibercept zaobserwowano istotne statystycznie różnice w zakresie:

- odsetka pacjentów z najlepszą skorygowaną ostrością wzroku, wynoszącą co najmniej 20/40 liter po 52 tygodniach obserwacji oraz odsetka pacjentów z suchą siatkówką po 52 tygodniach – **różnice świadczące na korzyść wnioskowanej technologii;**

a także:

- średniej zmiany obszaru neowaskularyzacji siatkówki po 52 tygodniach oraz średniej zmiany centralnej grubości siatkówki w dołku po 96 tygodniach obserwacji - **różnice świadczące na niekorzyść wnioskowanej technologii;**

Stwierdzono porównywalny profil skuteczności klinicznej analizowanych interwencji w zakresie: zmiany jakości życia, szansy zachowania ostrości wzroku (pierwszorzędowy punkt końcowy oceniany w populacji IPP oraz PP), zmiany najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA), szansy poprawy o co najmniej 10, 15, 30 liter na tablicy ETDRS, braku zmiany lub poprawy oraz w zakresie redukcji o co najmniej 30 liter. Wyniki nie osiągnęły znamienności statystycznej po 52 jak i po 96 tygodniach w badaniach VIEW 1 oraz VIEW 2. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między interwencjami także w zakresie odsetka

chorych z najlepszą skorygowaną ostrością wzroku (BCVA) wynoszącą co najmniej 20/40 w badaniu VIEW 1 po 52 tyg., metaanalizie danych z badań VIEW 1 i VIEW 2 po 52 tygodniach oraz po 96 tygodniach obserwacji.

Bezpieczeństwo stosowania

Wg ChPL Lucentis, większość działań niepożądanych zgłaszanych po podaniu produktu leczniczego Lucentis związanych jest z procedurą wstrzyknięcia do ciała szklistego. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych ranibizumabu dotyczących oczu, występujących po wstrzyknięciu produktu leczniczego Lucentis należą: ból oka, przekrwienie oka, zwiększone ciśnienie śródgałkowe, zapalenie ciała szklistego, odłączenie ciała szklistego, krwotok w obrębie siatkówki, zaburzenia widzenia, męty w ciele szklistym, krwotok spojówkowy, podrażnienie oka, uczucie obecności ciała obcego w oku, nasilone łzawienie, zapalenie powiek, suchość oka i świąd oka. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi nie dotyczącymi oczu są ból głowy, zapalenie nosogardła i ból stawów.

Na podstawie danych pochodzących z badań eksperymentalnych VIEW 1 oraz VIEW 2 stwierdzono:

- różnice istotne statystycznie na korzyść grupy badanej w zakresie szansy wystąpienia następujących punktów końcowych: zgonu z przyczyn naczyniowych po 96 tygodniach, obrzęku siatkówki po 96 tygodniach, zachorowania na grypę po 52 tygodniach, zaburzeń wyników laboratoryjnych po 52 tygodniach, wzrostu stężenia glukozy we krwi po 52 tygodniach (wynik na granicy istotności statystycznej);
- różnice istotne statystycznie na niekorzyść grupy badanej w zakresie szansy wystąpienia następujących punktów końcowych: mętów ciała szklistego po 96 tygodniach, makulopatii, ciężkich działań niepożądanych związanych z iniekcją leku po 96 tygodniach, przekrwienia oka po 96 tygodniach, zapalenia wnętrza gałki ocznej po 96 tygodniach, ciężkich zdarzeń niepożądanych dotyczących narządu wzroku po 52 tygodniach – wynik na granicy istotności statystycznej, bólu stawów po 52 tygodniach, zapalenia stawów po 52 tygodniach – wynik na granicy istotności statystycznej oraz szansy upadku po 52 tygodniach.

W zakresie pozostałych z ocenianych punktów końcowych, zarówno dotyczących narządu wzroku jak też nie dotyczących narządu wzroku, stwierdzono porównywalny profil bezpieczeństwa ranibizumabu oraz afliberceptu.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Na podstawie wyników analizy podstawowej można stwierdzić, że stosowanie ranibizumabu jest **droższe** od stosowania afliberceptu o **19 767,72 PLN** w dożywotnym horyzoncie czasowym (koszt poszczególnych technologii to odpowiednio 67 910,35 PLN i 48 142,63 PLN) w wariancie bez RSS.

Również w wariancie z RSS stosowanie ranibizumabu jest **droższe** od stosowania afliberceptu o **PLN** w dożywotnym horyzoncie czasowym (koszt poszczególnych technologii to odpowiednio **PLN** i 48 142,63 PLN).

Cena zbytu netto, przy której koszt stosowania ranibizumabu nie jest wyższy od kosztu stosowania afliberceptu to **1 945,19 PLN**.

Cena zbytu netto zaproponowana przez wnioskodawcę we wniosku refundacyjnym jest wyższa i wynosi **PLN**.

Na podstawie przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości można stwierdzić, że największy wpływ na uzyskane wyniki (koszty) ma **założenie dotyczące liczby iniekcji ranibizumabu w I roku**. Przy przyjęciu maksymalnej liczby iniekcji ranibizumabu w I roku procentowa zmiana kosztów inkrementalnych wynosi 75,86% w wariancie bez RSS oraz 90,54% w wariancie z RSS.

Wyniki analizy progowej dla wszystkich wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości wykazały, że progowa cena zbytu netto za opakowanie produktu Lucentis przyjmuje najniższą wartość dla scenariusza zakładającego, że **roczna liczba monitorowań po leczeniu afliberceptem wynosi 0**, cena progowa wynosi wówczas 1 080,16 PLN.

Obliczenia własne analityków AOTM:

Autorzy analizy wnioskodawcy niezasadnie naliczają koszt diagnostyki przy kwalifikacji do leczenia oraz koszt monitorowania leczenia przy każdej iniekcji afliberceptu w sposób analogiczny do ranibizumabu. Koszt diagnostyki i monitorowania w ramach JGP B02 zgodnie z opisem przedmiotu umowy dla tego JGP uwzględniony jest w ryczałcie za tę grupę, który na podstawie Zarządzenia Nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r. (zmieniającego Zarządzenie Nr 89/2013/DSOZ

Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r.) wynosi **2 600 PLN** (50 pkt x 52 PLN). Doliczenie dodatkowych kosztów związanych z badaniami przy kwalifikacji do leczenia oraz monitorowaniem związanym z wykonaniem świadczenia w ramach JGP B02 jest niezasadne i zawyża koszty komparatora, dlatego przeprowadzono obliczenia własne przy założeniu, że koszt diagnostyki przy kwalifikacji do leczenia oraz koszt monitorowania leczenia przy każdej iniekcji afliberceptu są równe zero.

Na podstawie wyników obliczeń własnych analityków AOTM można stwierdzić, że stosowanie ranibizumabu jest **droższe** od stosowania afliberceptu o **23 168,60 PLN** w dożywotnym horyzoncie czasowym (koszt poszczególnych technologii to odpowiednio 67 910,35 PLN i 44 741,75 PLN) w wariancie bez RSS.

Również w wariancie z RSS stosowanie ranibizumabu jest **droższe** od stosowania afliberceptu o [redacted] PLN w dożywotnym horyzoncie czasowym (koszt poszczególnych technologii to odpowiednio [redacted] PLN i 44 741,75 PLN).

Cena zbytu netto, przy której koszt stosowania ranibizumabu nie jest wyższy od kosztu stosowania afliberceptu to **1 712,28 PLN**.

Okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji nie zachodzą ponieważ brak jest technologii medycznych aktualnie **refundowanych** w danym wskazaniu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W związku podjęciem pozytywnej decyzji o refundacji leku Lucentis w ramach proponowanego programu lekowego, w miejsce jego finansowania na dotychczasowych zasadach (w ramach JGP B02), uwzględniając wszystkie założenia autorów BIA wnioskodawcy oszacowano, że wydatki inkrementalne wzrosną w roku 2015 o [redacted] mln PLN z RSS (17,26 mln PLN bez RSS), a w roku 2016 o [redacted] mln PLN z RSS (14,96 mln PLN bez RSS).

Należy zwrócić uwagę na fakt, że koszt diagnostyki i monitorowania w ramach JGP B02 uwzględniony jest w ryczałcie za tą grupę. Doliczenie dodatkowych kosztów związanych z monitorowaniem związanym z wykonaniem świadczenia w ramach JGP B02 jest niezasadne i zawyża koszty związane ze scenariuszem istniejącym oraz koszty stosowania afliberceptu w ramach scenariusza nowego. Poniższe wyniki uwzględniają jedynie koszt ryczałtu za wykonanie świadczenia w ramach JGP B02, nie uwzględniają kosztu diagnostyki oraz kosztu monitorowania w związku z iniekcją w ramach JGP B02. Koszty monitorowania poza iniekcjami leku są uwzględnione. Dodatkowo w poniższych obliczeniach wykorzystano szacunki populacji docelowej zgodne z założeniami wnioskodawcy, wykorzystujące jednak prawidłowe wzory regresji.

Dodatkowo analitycy AOTM oszacowali wydatki inkrementalne przy założeniu braku dodatkowych kosztów związanych z diagnostyką i monitorowaniem podczas iniekcji w ramach JGP oraz wykorzystując dane ze statystyk JGP z lat 2010-2013 (patrz tabela Xx) w celu oszacowania wielkości populacji docelowej (pozostałe parametry analizy, m. in. udziały w rynku, nie uległy zmianie). W poniższych tabelach przedstawiono koszty inkrementalne w wariancie z RSS i bez RSS dla wielkości populacji oszacowanej na podstawie regresji liniowej ($y = 3276,5x + 6635,7$; $R^2 = 0,99$) i wykładniczej ($y = 7823,6e^{0,2507x}$; $R^2 = 0,99$), jako warianty skrajne oszacowań.

Na podstawie obliczeń własnych AOTM oszacowano, że w związku podjęciem pozytywnej decyzji o refundacji leku Lucentis w ramach proponowanego programu lekowego, w miejsce jego finansowania na dotychczasowych zasadach (w ramach JGP B02), uwzględniając wszystkie założenia autorów BIA wnioskodawcy, poza doliczaniem dodatkowych kosztów za diagnostykę oraz monitorowanie w związku z iniekcją w ramach JGP B02, wydatki inkrementalne wzrosną w roku 2015 o [redacted] mln PLN z RSS (21,38 mln PLN bez RSS), a w roku 2016 o [redacted] mln PLN z RSS (18,76 mln PLN bez RSS). Bazując na danych ze statystyk JGP z lat 2011-2013, przyjmując regresję liniową, oszacowano wzrost wydatków w roku 2015 na poziomie [redacted] mln PLN z RSS (24,16 mln PLN bez RSS), w roku 2016 wzrost kosztów wyniesie [redacted] mln PLN z RSS (22,51 mln PLN bez RSS). Przyjmując regresję wykładniczą wzrost kosztów w roku 2015 wyniesie [redacted] mln PLN z RSS (28,77 mln PLN bez RSS), natomiast w roku 2016 [redacted] mln PLN z RSS (30,14 mln bez RSS).

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W toku przeprowadzonego przeglądu rekomendacji dotyczących wnioskowanej technologii odnaleziono 6 dokumentów (DOG - Niemcy, EURETINA - Europa, HAS - Francja, NICE – Wielka Brytania, RCO – Wielka Brytania, SERV - Hiszpania) bezpośrednio odnoszących się do stosowania ranibizumabu w rozpatrywanym wskazaniu. Wszystkie rekomendacje kliniczne rekomendują stosowanie ranibizumabu w AMD. NICE zawężyła populację, u której ranibizumab jest rekomendowany.

Dodatkowo odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych (CADTH, CEDAC, HAS, NICE, PBAC, SMC), 3 z nich są rekomendacjami pozytywnymi (PBAC, HAS, SMC), pozostałe 3 są rekomendacjami pozytywnymi z

ograniczeniami. Kanadyjski CADTH oraz CEDAC rekomendują finansowanie maksymalnie 15 fiolek leku, natomiast NICE rekomenduje finansowanie ranibizumabu w przypadku dostarczenia leku po obniżonej cenie.

13. Źródła

Problem zdrowotny

Fryczkowski 2008	Fryczkowski AW. Zwyródnienie plamki żółtej oka związane z wiekiem. <i>Studia Medyczne</i> 2008;10:11-15.
Niżankowska 2007	Niżankowska MH. Okulistyka - podstawy kliniczne. Wyd 1. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2007: 386-393.
Pascolini 2012	Pascolini D, Mariotti SP. Global estimates of visual impairment: 2010. <i>British Journal of Ophthalmology</i> 2012;96:614-618.
Nowak 2007	Nowak JZ, Bienias W. Zwyródnienie plamki związane z wiekiem (AMD) etiopatogeneza i strategie terapeutyczne. <i>Postępy Hig Med. Dosw</i> 2007;61:83-94.
Stankiewicz 2010	Stankiewicz A, Figurska M. Współczesna terapia AMD. <i>Przewodnik Lekarza</i> 2010;2:153-158.
Stankiewicz 2010 b	Stankiewicz A, Figurska M. Zwyródnienie plamki związane z wiekiem – Przewodnik diagnostyki i terapii. Wyd 1. Poznań: Termedia Wydawnictwo Medyczne; 2010:7-15.
Stankiewicz 2011	Stankiewicz A, Figurska M. Postępy w diagnostyce i leczeniu zwyródnienia plamki związanego z wiekiem. <i>Przewodnik Lekarza</i> 2011;1:216-220.
Stanowisko RK nr 3/2/2010	Stanowisko RK nr 3/2/2010 z dnia 18 stycznia 2010.
Edbom-Kolarz 2012	Edbom-Kolarz A, Marcinkowski JT. Stabowzruczność spowodowana zwyródnieniem plamki żółtej związanym z wiekiem (AMD) i jego praktyczne konsekwencje. <i>Hygeia Public Health</i> 2012;47(1): 37-43.

Rekomendacje

PTO 2012	Wytyczne leczenia wysiękowej postaci AMD lekiem Lucentis®(ranibizumab) http://www.okulistyka.com.pl/okulistyka/index.php?strona=artykul&wydanie=96&artykul=1314 (dostęp 28.08.2014 r.)
CADTH 2008	Ranibizumab (Lucentis – Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.) Indication – Age-related Macular Degeneration
CADTH 2014	Long-Term Use of Ranibizumab for the Treatment of Age-Related Macular Degeneration: A Review of the Clinical and Cost-Effectiveness and Guidelines
DEDAC 2008	http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/ced/pdf/ranibizumab.pdf
CEDAC 2011	http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/opdp_eo/notices/exec_office_20110401.pdf
DOG 2012	Stellungnahme von DOG, Retinologischer Gesellschaft und BVA zu therapeutischen Strategien in der Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration http://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/06/Anti-VEGF-Therapie-bei-der-neovask-Therapeut-Strategie.pdf (dostęp 28.08.2014 r.)
EURETINA 2007	Guidance for the treatment of neovascular age-related macular degeneration http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0420.2007.00979.x/pdf (dostęp 28.08.2014 r.)
NICE 2004	Radiotherapy for age-related macular degeneration http://publications.nice.org.uk/radiotherapy-for-age-related-macular-degeneration-ipg49 (dostęp 28.08.2014 r.)
NICE 2003	Guidance on the use of photodynamic therapy for age-related macular degeneration http://publications.nice.org.uk/guidance-on-the-use-of-photodynamic-therapy-for-age-related-macular-degeneration-ta68 (dostęp 28.08.2014 r.)
NICE 2012	Macular degeneration (age-related) - ranibizumab and pegaptanib (TA155) Issued: August 2008 last modified: May 2012 http://www.nice.org.uk/guidance/TA155 (dostęp 28.08.2014 r.)
NICE 2013	Macular degeneration (wet age-related) - aflibercept (TA294) http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byID&o=14227 [data dostępu 05.09.2014 r.]
ICO 2011	ICO International Clinical Guideline, Age-Related Macular Degeneration (Management recommendations) http://www.icoph.org/resources/resources_detail/72/ICO-International-Clinical-Guideline-Age-Related-Macular-Degeneration-Management-recommendations-.html [data dostępu 05.09.2014 r.]
Prescrire 2013	Aflibercept - Eylea. Dégénérescence maculaire liée à l'âge : un autre anti-VEGF, sans plus http://www.prescrire.org/Fr/77EFB583A791BD9B9A985BB020380B8E/Download.aspx [data dostępu 28.08.2014 r.]

RCO 2013	Age-Related Macular Degeneration: Guidelines for Management 2013 http://www.rcophth.ac.uk/page.asp?section=451 [data dostępu 05.09.2014 r.]
PBAC 2007	PUBLIC SUMMARY DOCUMENT, http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2007-03/Ranibizumab.pdf
SERV 2009	Guidelines of clinical practice of the SERV: treatment of exudative age-related macular degeneration (AMD) http://www.oftalmo.com/seo/archivos/pubmed_links/pubmed_index.php?id=2559 [data dostępu 05.09.2014 r.]
SMC 2007	ranibizumab 10mg/ml solution for intravitreal injection (Lucentis) No. (381/07), http://www.scottishmedicines.org.uk/SMCAdvice/Advice/381_07_Ranibizumab_solution_Lucentis/_ranibizumab_10mg_ml_solution_for_intravitreal_injection_Lucentis
HAS 2007	LUCENTIS 10 mg/ml, solution for injection Box of 1 x 0.3 ml vials (CIP: 378 101-5), http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_532619/en/lucentis?xtmc=&xtr=4
AAO 2013	Age-Related Macular Degeneration Summary Benchmark - 2013 http://one.aao.org/summary-benchmark-detail/agerelated-macular-degeneration-summary-benchmark- [data dostępu 05.09.2014 r.]
ChPL Eylea	Charakterystyka Produktu Leczniczego Eylea®
ChPL Lucentis	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lucentis®
EMA 2012	European Medicines Agency, <i>Assessment report. Eylea – aflibercept, Procedure No.: EMEA/H/C/002392/</i> , 2012
Finger 2013	Finger R.P. Wiedemann P. Blumhagen F. i in., <i>Treatment patterns, visual acuity and quality-of-life outcomes of the WAVE study - A noninterventional study of ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration in Germany.</i> Acta Ophthalmologica. 91 (6) (pp 540-546), 2013
Frampton 2013	Frampton J.E., Ranibizumab: A Review of Its Use in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration; <i>Drugs Aging</i> (2013) 30:331–358
Gillies 2013	Gillies M.C. Walton R. Simpson J.M. i in., <i>Prospective audit of exudative age-related macular degeneration: 12-month outcomes in treatment-naïve eyes.</i> Investigative Ophthalmology and Visual Science. 54 (8) (pp 5754-5760), 2013
Heier 2012 (VIEW 1, VIEW 2)	Heier J.S. Brown D.M. Chong V. i in., <i>Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration.</i> <i>Ophthalmology.</i> 119 (12) (pp 2537-2548), 2012
Hjelmqvist 2011	Holz F.G. Bandello F. Gillies M. i in., <i>Safety of ranibizumab in routine clinical practice: 1-year retrospective pooled analysis of four European neovascular AMD registries within the LUMINOUS programme.</i> British Journal of Ophthalmology. 97 (9) (pp 1161-1167), 2013
Holz 2013	Holz F.G. Bandello F. Gillies M. i in., <i>Safety of ranibizumab in routine clinical practice: 1-year retrospective pooled analysis of four European neovascular AMD registries within the LUMINOUS programme.</i> British Journal of Ophthalmology. 97 (9) (pp 1161-1167), 2013
Lanzetta 2013	Lanzetta P., Mitchell P., Wolf S., i in., <i>Different anti-vascular endothelial growth factor treatments and regimens and their outcomes in neovascular age-related macular degeneration: A literature review,</i> British Journal of Ophthalmology. 97 (12) (pp 1497-1507), 2013
Orr 2013	Orr P, Rentz AM, Margolis MK, Revicki DA, Dolan CM, Colman S, Fine JT, Bressler NM. Validation of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 (NEI VFQ-25) in age-related macular degeneration. <i>Invest Ophthalmol Vis Sci.</i> 2011 May 18;52(6):3354-9.
Rakic 2013	Rakic J.-M. Leys A. Brie H. i in., <i>Real-world variability in ranibizumab treatment and associated clinical, quality of life, and safety outcomes over 24 months in patients with neovascular age-related macular degeneration: The HELIOS study.</i> Clinical Ophthalmology. 7 (pp 1849-1858), 2013
Schmidt-Erfurth 2014	Schmidt-Erfurth U., Kaiser PK, Korobelnik JF i in., <i>Intravitreal Aflibercept Injection for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Ninety-Six-Week Results of the VIEW Studies.</i> <i>Ophthalmology.</i> 2014 Jan;121(1):193-201
Schmucker 2012	Schmucker C., Ehlken C., Agostini H.T., i in., <i>A safety review and meta-analyses of bevacizumab and Ranibizumab: off-label versus goldstandard,</i> PLoS One. 2012;7(8):e42701
Stankiewicz 2010	Stankiewicz A., Figurska M., <i>Współczesna terapia AMD,</i> Przewodnik Lekarza 2010, 2:153-158

14. Załączniki

- Zal. 1. Analiza problemu decyzyjnego „Lucentis® (ranibizumab) w leczeniu chorób plamki” [REDACTED];
[REDACTED];
MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 24 lutego 2014 r.;
- Zal. 2. Analiza racjonalizacyjna „Lucentis® (ranibizumab) w leczeniu chorób plamki” [REDACTED];
[REDACTED], MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 21 marca 2014 r.;
- Zal. 3. Analiza kliniczna - przegląd systematyczny opracowań wtórnych „Lucentis® (ranibizumab) w leczeniu chorób plamki” [REDACTED];
[REDACTED], MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 24 lutego 2014 r.;
- Zal. 4. Analiza ekonomiczna „Lucentis® (ranibizumab) w leczeniu chorób plamki - leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD)” [REDACTED];
[REDACTED], MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 21 marca 2014 r.;
- Zal. 5. Analiza kliniczna „Lucentis® (ranibizumab) w leczeniu chorób plamki - leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD)” [REDACTED];
[REDACTED], MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 24 lutego 2014 r.;
- Zal. 6. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia „Lucentis® (ranibizumab) w leczeniu chorób plamki - leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD)” [REDACTED];
[REDACTED], MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 21 marca 2014 r.;
- Zal. 7. Analiza ekonomiczna „Lucentis® (ranibizumab) w leczeniu chorób plamki - leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki u dorosłych” [REDACTED];
[REDACTED], MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 21 marca 2014 r.;
- Zal. 8. Analiza kliniczna „Lucentis® (ranibizumab) w leczeniu chorób plamki - leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki u dorosłych” [REDACTED];
[REDACTED], MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 24 lutego 2014 r.;
- Zal. 9. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia „Lucentis® (ranibizumab) w leczeniu chorób plamki - leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki u dorosłych” [REDACTED];
[REDACTED], MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 21 marca 2014 r.;
- Zal. 10. Analiza ekonomiczna „Lucentis® (ranibizumab) w leczeniu chorób plamki - leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych neowaskularyzacją podsiatkówkową wtórną do patologicznej krótkowzroczności (mCNV)” [REDACTED];
[REDACTED], MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 20 marca 2014 r.;
- Zal. 11. Analiza kliniczna „Lucentis® (ranibizumab) w leczeniu chorób plamki - leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych neowaskularyzacją podsiatkówkową wtórną do patologicznej krótkowzroczności (mCNV)” [REDACTED];
[REDACTED], MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 24 lutego 2014 r.;
- Zal. 12. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia „Lucentis® (ranibizumab) w leczeniu chorób plamki - leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych neowaskularyzacją podsiatkówkową wtórną do patologicznej krótkowzroczności (mCNV)” [REDACTED];
[REDACTED], MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 20 marca 2014 r.;
- Zal. 13. Analiza ekonomiczna „Lucentis® (ranibizumab) w leczeniu chorób plamki - leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem plamki wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki (RVO): zakrzepie żyły środkowej siatkówki (CRVO) lub jej gałęzi (BRVO)” [REDACTED];
[REDACTED], MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 21 marca 2014 r.;
- Zal. 14. Analiza kliniczna „Lucentis® (ranibizumab) w leczeniu chorób plamki - leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem plamki wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki (RVO): zakrzepie żyły środkowej siatkówki (CRVO) lub jej gałęzi (BRVO)” [REDACTED];
[REDACTED], MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 25 lutego 2014 r.;

-
- Zal. 15. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia „Lucentis® (ranibizumab) w leczeniu chorób plamki - leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem plamki wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki (RVO): zakrzepie żyły środkowej siatkówki (CRVO) lub jej gałęzi (BRVO)” [redacted], MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 20 marca 2014 r.;
- Zal. 16. Analiza kliniczna „Lucentis® (ranibizumab) w leczeniu chorób plamki - podsumowanie i wnioski z analizy klinicznej” [redacted], MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 3 marca 2014 r.;
- Zal. 17. Analiza ekonomiczna „Lucentis® (ranibizumab) w leczeniu chorób plamki - podsumowanie i wnioski z analizy klinicznej” [redacted], MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 21 marca 2014 r.;
- Zal. 18. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia „Lucentis® (ranibizumab) w leczeniu chorób plamki - podsumowanie i wnioski z analizy klinicznej” [redacted], MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 21 marca 2014 r.