



Opinia Rady Przejrzystości

nr 15/2025 z dnia 27 stycznia 2025 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną bewacyzumab w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. leczenie CRVO i BRVO (zakrzepu żyły i gałęzi żyły środkowej siatkówki) w ramach programu lekowego B.70 „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną bewacyzumab w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. leczenie CRVO i BRVO (zakrzepu żyły i gałęzi żyły środkowej siatkówki) w ramach programu lekowego B.70 „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)”.

Uzasadnienie

Niedrożność żył siatkówki (RVO, ang. retinal vein occlusion) jest częstą przyczyną utraty wzroku u osób starszych i drugą najczęstszą chorobą naczyniową siatkówki po retinopatii cukrzycowej. Istnieją dwa typy, sklasyfikowane zgodnie z miejscem okluzji: w centralnym RVO (CRVO, ang. central retinal vein occlusion) okluzja znajduje się w blaszce sitowej nerwu wzrokowego lub proksymalnie do niej, gdzie centralna żyła siatkówki wychodzi z oka. CRVO dzieli się dalej na kategorie perfundowane (bez niedokrwienia) i nieperfundowane (niedokrwienne).

BRVO definiowane jest jako zamknięcie żyły w dowolnej gałęzi żyły środkowej siatkówki. Okluzje występujące w proksymalnej części pnia żyły środkowej siatkówki skutkują niedrożnością żyły półsiatkówkowej (HRVO, ang. hemi retinal vein occlusion), która jest uważana za podtyp CRVO lub BRVO. Również jak w przypadku CRVO, wyróżnia się 2 postacie BRVO – niedokrwienne i bez niedokrwienia.

Szacuje się, że na całym świecie 28 mln ludzi cierpi na RVO, a częstość występowania wynosi 1,63%. W Europie uważa się, że 0,7% osób w wieku 55 lat i starszych ma RVO. Dane z USA wskazują, że w 2008 r. częstość występowania nowych przypadków CRVO wynosiło 500 na 100 000 mieszkańców, a w przypadku BRVO 1 800 na 100 000 mieszkańców. Dane australijskie sugerują,

że częstość występowania RVO wynosi 0,7% u osób w wieku poniżej 60 lat; 1,2% u osób w wieku 60-69 lat; 2,1% u osób w wieku 70-79 lat i wzrasta do 4,6% u osób w wieku 80 lat i starszych.

Produkty lecznicze zawierające bewacyzumab nie były wcześniej poddawane ocenie Agencji w przedmiotowym wskazaniu, tj. w leczeniu zakrzepu żyły i gałęzi żyły środkowej siatkówki.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 18 grudnia 2024 r. brak jest preparatów anty-VEGF oraz innych leków (np. preparatów sterydowych) refundowanych w leczeniu pacjentów z obrzękiem płamki wywołanym zakrzepem naczyń żylnych siatkówki.

Aktualnie, w ramach programu lekowego B.70. „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)” obejmującego leczenie pacjentów z wysiękowym zwyrodnieniem płamki związanym z wiekiem (nAMD) oraz z cukrzycowym obrzękiem płamki (DME), finansowane ze środków publicznych jest doszkliskowe podanie ranibizumabu, afliberceptu, brolucyzumu, bewacyzumabu (inhibitory VEGF), farycymabu (inhibitor Ang-2 i VEGF) oraz deksametazonu (w postaci implantu). Przy czym, bewacyzumab oraz deksametazon podlegają finansowaniu wyłącznie u pacjentów z DME, natomiast refundacja pozostałych leków obejmuje leczenie DME i nAMD.

Dodatkowo podanie preparatów anty-VEGF realizowane jest w ramach procedury ICD-9: 99.293 Wstrzyknięcie rekombinowanych białek, ujętej w charakterystyce grupy JGP B84 Małe zabiegi witreoretinalne, przy czym nie dopuszcza się rozliczania iniekcji doszkliskowych u pacjentów zakwalifikowanych do dedykowanego programu lekowego.

Do niniejszego opracowania włączono 1 przegląd systematyczny z metaanalizą: Sangroongruangsri 2019, oraz 3 badania RCT, LEAVO, BRVO, SCORE2, które obejmowały wnioskowane wskazanie. Ponadto przedstawiono wyniki 2 badań retrospektywnych typu real-world: Pereira 2017 oraz Ciulla 2020.

W przeglądzie Sangroongruangsri 2018, którego celem było m. in. porównanie skuteczności bewacyzumabu, ranibizumabu i afliberceptu w leczeniu obrzęku płamki żółtej wtórnego do RVO, nie wykazano IS różnic w poprawie BCVA i reedukacji CMT między ocenianymi interwencjami w leczeniu krótkoterminowym.

Badania RCT

Badanie LEAVO stanowiło trójramienne, podwójnie zaślepienie RCT typu non-inferiority oceniającym skuteczność doszkliskowego podania leków anty-VEGF w leczeniu obrzęku płamki powstałym w następstwie zamknięcia żyły środkowej siatkówki. W terapii stosowano doszkliskowe wstrzyknięcia ranibizumabu (n= 155), afliberceptu (n= 154) lub bewacyzumabu (n= 154).

Badanie nie było w stanie wykazać, że bewacyzumab był nie gorszy od ranibizumabu i od afliberceptu. W odniesieniu do porównania afliberceptu i ranibizumabu hipoteza non-inferiority została spełniona wskazując, na co najmniej niemniejszą skuteczność afliberceptu względem ranibizumabu. Nie pojawiły się żadne nowe obawy dotyczące bezpieczeństwa.

Celem badania BRVO było porównanie skuteczności doszkliskowych wstrzyknięć bewacyzumabu i ranibizumabu w leczeniu obrzęku plamki żółtej (ME) wynikającego z niedrożności żył siatkówki (RVO). W badaniu wykazano, że comiesięczne wstrzyknięcie bewacyzumabu nie jest technologią gorszą od comiesięcznego podania ranibizumabu w leczeniu ME wynikającego z RVO. Odsetek pacjentów ze stabilnym wynikiem (utrata lub poprawa <15 liter w stosunku do wartości wyjściowej), z utratą ostrości widzenia (utrata \geq 15 liter w stosunku do wartości wyjściowej) i z poprawą wyniku (poprawa \geq 15 liter w stosunku do wartości wyjściowej) nie różnił się między leczonymi grupami ($p=0,684$). Centralna grubość siatkówki uległa zmniejszeniu od wartości wyjściowej do 6 miesięcy po leczeniu bewacyzumabem o $287,0 \pm 231,3 \mu\text{m}$ i ranibizumabem o $300,8 \pm 224,8 \mu\text{m}$ ($p=0,694$).

W zakresie bezpieczeństwa nie stwierdzono IS różnicy między badanymi grupami w liczbie pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem ($p=0,505$) i ciężkie zdarzenia niepożądane ($p=0,509$). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu MedDRA były istotnie różne między bewacyzumabem a ranibizumabem tylko w przypadku zaburzeń ogólnych i stanu w miejscu podania ($29/140$ (20,7%) vs $15/140$ (10,7%); ($p=0,030$).

Natomiast celem badania SCORE2 było porównanie skuteczności doszkliskowych wstrzyknięć bewacyzumabu i afliberceptu w leczeniu obrzęku plamki żółtej (ME) wynikającego z CRVO i hemi-CRVO. Średnia wartość ostrości wzroku (VA) w skali literowej (VALS) uległa poprawie z 50,3 na początku badania do 64,1 w 1. miesiącu i do 69,3 w 6. miesiącu w grupie afliberceptu oraz poprawiła się z 50,4 na początku badania do 62,3 w 1. miesiącu i do 69,3 w 6. miesiącu w grupie bewacyzumabu. Po 6 mies. terapii bewacyzumab był niegorszy od afliberceptu. W obu grupach uzyskano statystycznie istotne zmniejszenie grubości centralnego podpoła SD-OCT od wartości wyjściowej do 6. miesiąca. Nie uzyskano IS różnicy w zakresie zmiany średniej grubości centralnego podpoła w przypadku leczenia bewacyzumabem vs aflibercept w okresie 6 miesięcy. Różnica wyniosła $49,3 \mu\text{m}$ (95% CI: 1,93 do $96,74 \mu\text{m}$; $p = 0,83$).

Zdarzenia niepożądane w badaniu wystąpiły u 98 (53,8%) pacjentów leczonych bewacyzumabem i 82 (45,6%) pacjentów leczonych afliberceptem. Łączna liczba zdarzeń niepożądanych w grupie bewacyzumabu wyniosła 263, a w grupie afliberceptu 184.

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u zbliżonego odsetka pacjentów (14 [7,7%] w grupie bewacyzumabu i 14 [7,8%] w grupie afliberceptu) (liczba zdarzeń; 25 vs 18).

Większość zdarzeń niepożądanych dotyczących oczu występowała rzadko (pojedyncze zdarzenia występowały u mniej niż 5% pacjentów).

Badania typu real-world

Wyniki badania Pereira 2017 wskazują na skuteczność ranibizumabu i bewacyzumabu w poprawie BCVA oraz redukcji mediany CMT. Nie wykazano IS różnic pomiędzy grupami leczonymi danymi preparatami anti-VEGF w poprawie BCVA. Natomiast wykazano IS różnicę w redukcji grubości siatkówki na korzyść ranibizumabu.

Badanie Ciulla 2020 wskazuje na skuteczność preparatów anti-VEGF (stosowanych w pierwszej linii terapii) w poprawie ostrości wzroku, u pacjentów z obrzękiem plamki żółtej.

Wytyczne rekomendacji klinicznych, w tym jeden konsensus ekspercki (RCO 2022, EURETINA 2019, AAO 2019, CEC 2015), wykazują, że standardem terapeutycznym w przypadku obrzęku plamki wtórnego do CRVO i BRVO są iniekcje doszkliskowe preparatów anti-VEGF (tj. afliberceptu, ranibizumabu oraz bewacyzumabu) lub implantu deksametazonu (RCO 2022).

Wytyczne EURETINA 2019 oraz AAO 2019 wskazują na skuteczność leków anti-VEGF w przypadku obrzęku plamki wynikającej z RVO, bez potwierdzenia przewagi pomiędzy konkretnymi lekami anti-VEGF, równocześnie podkreślając konieczność indywidualnego podejścia do każdego pacjenta.

Zgodnie przeprowadzonymi oszacowaniami, w przypadku wprowadzenia refundacji bewacyzumabu w leczeniu BRVO i CRVO w ramach proponowanego programu lekowego, zarówno z uwzględnieniem RSS i bez RSS, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego” wzrosną o 24,0 mln PLN w pierwszym roku refundacji oraz 8,4 mln PLN w drugim roku refundacji. Oszacowania te pomimo podejścia konserwatywnego obarczone są ograniczeniami, tj.:

- niepewność w zakresie liczebności docelowej - oszacowanie liczebności pacjentów oparto o opinię ekspercką;
- brak danych dot. liczby pacjentów leczonych bewacyzumabem w sektorze prywatnym i w ramach JGP B84;
- liczbę iniekcji BEW oszacowano na podstawie zapisów proponowanego programu lekowego oraz opinii eksperckiej. Ze względu na indywidualny dobór dawkowania, w rzeczywistych warunkach liczba iniekcji przyjętych w programie może być inna.

Główne argumenty decyzji:

- *Udowodniona skuteczność kliniczna;*
- *Wytyczne towarzystw naukowych;*
- *Zwiększenie i ułatwienie dostępności poprzez tryb udzielanego świadczenia;*
- *Potencjalne oszczędności w dłuższym horyzoncie czasowym.*

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.1.64.2024 „Opracowanie dotyczące oceny zasadności rozszerzenia programu lekowego B.70 „Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki (ICD-10: H35.3, H36.0)” o zapisy dotyczące leczenia zakrzepu żyły i gałęzi żyły środkowej siatkówki bewacyzumabem oraz oceny zasadności objęcia refundacją bewacyzumabu w przedmiotowym wskazaniu pozarejestryjnym”; data ukończenia: 24 stycznia 2025 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.