



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Eylea (aflibercept)**



Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM- OT-4351-8/2014

Data ukończenia: 16 maja 2014 r.

Wykaz skrótów

| |
|--|
| AAO – (ang. – <i>American Academy of Ophthalmology</i>) Amerykańska Akademia Okulistyczna |
| AE – Analiza Ekonomiczna |
| AF – angiografia fluoresceinowa |
| AFL – aflibercept |
| AFL_{ChPL} – dawka afliberceptu zalecana w ChPL Eylea (2 mg afliberceptu co 8 tygodni) |
| Agencja / AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych |
| AK – Analiza Kliniczna |
| AMD – (ang. – <i>Age-Related Macular Degeneration</i>) zwyrodnienie plamki związane z wiekiem |
| 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 |
| 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 |
| ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CI – (ang. – <i>Confidence Interval</i>) przedział ufności |
| CNV – (ang. – <i>Choroidal Neo-Vascularization</i>) zmian błon podsiatkówkowych |
| CRT – (ang. – <i>Central Retinal Thickness</i>) centralna grubość siatkówki |
| CRVO – (ang. – <i>Central Retinal Vein Occlusion</i>) niedrożności żyły środkowej siatkówki |
| 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 |
| FAZ – (ang. – <i>Foveal Avascular Zone</i>) strefa beznaczyniowa |
| 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 |
| ICO – (ang. – <i>International Council of Ophthalmology</i>) Międzynarodowa Rada Okulistyki |
| ITT – (ang. – <i>Intention to Treat</i>) analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem |
| 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 |
| 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 |
| N – liczebność populacji / liczba pacjentów w badaniu |
| n/d – nie dotyczy |
| NBS – nabłonek barwnikowy siatkówki |
| 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 |
| NICE – (ang. – <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>) Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych |
| 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 |

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

OCT – (ang. – *Optical Coherence Tomography*) optyczna koherentna tomografia

OR – (ang. – *Odds Ratio*) iloraz szans

PAS – (ang. – *Patient Access Schemes*) schematy dostępu pacjentów

PDT – (ang. – *Photo-Dynamic Therapy*) terapia fotodynamiczna

PED – (ang. – *Pigment Epithelium Detachment*) odwarstwienia barwnika siatkówkowego

PEDF – (ang. – *Pigment Epithelium Derived Factor*) czynnik wywodzący się z nabłonka barwnikowego siatkówki

Peto OR – (ang. – *Peto Odds Ratio*) iloraz szans obliczany metodą Peto

PICOS – (ang. – *Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study Design*) schemat: populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka

PIGF – (ang. – *Placental Growth Factor*) łożyskowy czynnik wzrostu

PP – (ang. – *per protocol*) populacja zgodna z protokołem badania

RAN – ranibizumab

RCO – (ang. – *The Royal College of Ophthalmologists*) brytyjska organizacja wydająca wytyczne okulistyczne

RD – (ang. – *Risk Difference*) różnica ryzyka

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

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. Nr 0, poz. 388)

RPE – (ang. – *Retinal Pigment Epithelium*) nabłonek barwnikowy siatkówki

RR – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) 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

SERV – (ang. – *Spanish Retina and Vitreous Society*) Hiszpańskie towarzystwo zajmujące się chorobami siatkówki i ciała szklanego

Tablica ETDRS – (ang. – *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) tablica służąca do oceny ostrości wzroku

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 przezżreniczną

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.)

v – werteporfina

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

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 | 6 |
| 2. Problem decyzyjny | 8 |
| 2.1. Przedmiot i historia wniosku..... | 8 |
| 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii | 8 |
| 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych | 9 |
| 2.4. Problem zdrowotny..... | 10 |
| 2.5. Wnioskowana technologia medyczna | 15 |
| 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej | 15 |
| 2.5.2. Status rejestracyjny | 15 |
| 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją | 16 |
| 3. Ocena analizy klinicznej | 17 |
| 3.1. Alternatywne technologie medyczne..... | 17 |
| 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu | 17 |
| 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy | 21 |
| 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne | 23 |
| 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy..... | 25 |
| 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy..... | 25 |
| 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania | 25 |
| 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia | 26 |
| 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy..... | 27 |
| 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy..... | 32 |
| 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy..... | 33 |
| 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności | 34 |
| 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa | 39 |
| 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa | 43 |
| 3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej | 44 |
| 4. Ocena analizy ekonomicznej | 46 |
| 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne | 46 |
| 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy | 47 |
| 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy..... | 53 |
| 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy..... | 55 |
| 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej | 55 |
| 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy | 55 |
| 4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy..... | 55 |
| 4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy | 56 |
| 4.5.4. Obliczenia własne Agencji..... | 56 |
| 4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej..... | 57 |
| 5. Ocena analizy wpływu na budżet | 58 |
| 5.1. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 63 |

| | |
|---|-----------|
| 5.2. Wyniki analizy wpływu na budżet..... | 64 |
| 5.2.1. Wyniki analizy wnioskodawcy | 64 |
| 5.2.2. Obliczenia własne Agencji..... | 68 |
| 5.3. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet | 69 |
| 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka | 71 |
| <hr/> | |
| 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę | 71 |
| 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii..... | 72 |
| 9.1. Rekomendacje kliniczne | 72 |
| 9.2. Rekomendacje refundacyjne..... | 73 |
| 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji | 73 |
| 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach | 73 |
| 11. Opinie ekspertów..... | 75 |
| 12. Kluczowe informacje i wnioski | 76 |
| 13. Źródła..... | 81 |
| 14. Załączniki | 82 |

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

14.03.2014 r.,
MZ-PLA-460-15020-910/ISU/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: Eylea (afibercept), 40 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. á po 100 µl, EAN 3837000137095.

Wnioskowane wskazanie: leczenie neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD)

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

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

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

[redacted]

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

Eylea (afibercept), 40 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. á po 100 µl, EAN 3837000137095

[redacted]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[redacted] [redacted]

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna z analizą problemu decyzyjnego
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Bayer Polska Sp. z o.o.

Al. Jerozolimskie 158

02-326 Warszawa

Polska

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Bayer Pharma AG

D-13342 Berlin

Niemcy

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

1. Sanofi-Aventis - Zaltrap (aflibercept)

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. Novartis Europharm Ltd. - Lucentis (ranibizumab), Visudyne (werteporfina)
2. Roche Registration Ltd. – Avastin (bewacyzumab)
3. Pfizer Ltd. – Macugen (pegaptanib sodu)

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

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

- Eylea (aflibercept), 40 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiolka po 100 µl, EAN 3837000137095.

[redacted] wpłynął do AOTM dnia 14.03.2014 r., pismem znak: MZ-PLA-460-15020-910/ISU/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 kliniczna z częścią Analizy Problemu Decyzyjnego „Eylea® (aflibercept) w leczeniu postaci wysiękowej zwyrodnienia plamki związanej z wiekiem” [redacted]; [redacted]; [redacted];

- Analiza ekonomiczna „Eylea® (aflibercept) w leczeniu postaci wysiękowej zwyrodnienia plamki związanej z wiekiem” [redacted]; [redacted]; [redacted];

- Analiza racjonalizacyjna „Eylea® (aflibercept) w leczeniu postaci wysiękowej zwyrodnienia plamki związanej z wiekiem” [redacted]; [redacted]; [redacted];

- Analiza wpływu na budżet „Eylea® (aflibercept) w leczeniu postaci wysiękowej zwyrodnienia plamki związanej z wiekiem” [redacted]; [redacted]; [redacted].

W związku z niespełnieniem przez przedstawione analizy wymagań minimalnych, dnia 26 marca 2013 r. Agencja Oceny Technologii Medycznych poinformowała Ministerstwo Zdrowia pismem AOTM-OT-4351-8(3)/AZa/2014 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 11.04.2014 r., przekazanym Agencji przez Ministerstwo Zdrowia dnia 14.04.2014 r., pismem znak MZ-PLR-460-20367-20/SM/14.

Potwierdzono uiszczenie opłaty za sporządzenie analizy weryfikacyjnej AOTM.

[Źródło: korespondencja MZ, korespondencja AOTM]

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

Do dnia złożenia niniejszej AWA Agencja nie wydała żadnych stanowisk, opinii bądź rekomendacji dotyczących produktu leczniczego Eylea (aflibercept).

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

W 2008 r. Rada Konsultacyjna wydała uchwały w sprawie stosowania leków: Lucentis (ranibizumab) oraz Macugen (pegaptanib sodu) w leczeniu neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki związanej z wiekiem (AMD). W roku 2009 i 2010 Rada Konsultacyjna wypowiadała się w sprawie stosowania przeciwciał monoklonalnych anty-VEGF zarówno odnośnie ich stosowania w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów jak i w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego.

Do dnia złożenia niniejszej AWA Agencja nie wydała żadnych stanowisk, opinii bądź rekomendacji w sprawie refundacji leku Eylea (afliberceptu).

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

| 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 związanej 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. |
| pegaptanib sodu (produkt leczniczy Macugen) | | |
| Macugen (pegaptanib sodu) w leczeniu neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki żółtej | Uchwała RK/RP Nr 19/06/2008 z dnia 5 maja 2008 r. | <u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie pegaptanibu sodu w leczeniu neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanej z wiekiem (AMD). <u>Uzasadnienie:</u> Pegaptanib jest lekiem o udowodnionej skuteczności w leczeniu neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki żółtej, ale mniej efektywnym kosztowo niż stosowane w tym samym wskazaniu inne inhibitory angiogenezy oraz werteporfina. |

| Świadczenie | Dokumenty Nr i data wydania | Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP |
|---|---|---|
| Przeciwciała monoklonalne anty-VEGF | | |
| Iniekcja doszkliskowa przeciwciała monoklonalnego w celu leczenia neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (AMD) w ramach JGP | <p>Rekomendacja Prezesa AOTM Nr 4/2010 a dnia 18 stycznia 2010 r.</p> <p>Stanowisko RK Nr 2/3/2010 z dnia 18 stycznia 2010 r.</p> | <p><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.</p> <p><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.</p> |
| „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem” w zakresie programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego. | <p>Rekomendacja Prezesa AOTM Nr 9/2009 z dnia 14 grudnia 2009 r.</p> <p>Stanowisko RK Nr 24/10/26/2009 r.</p> | <p><u>Zalecenia:</u> Rada wyraża negatywne stanowisko dla zakwalifikowania świadczenia „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki 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 plamki 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> <p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej, „leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki 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 plamki 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> |

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 połączone 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 włócznie.

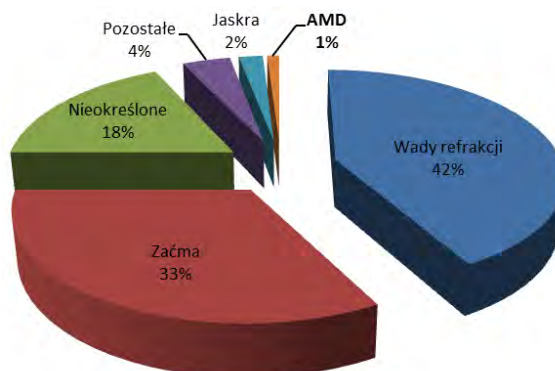
Odmiana **sucha, niewysiękowa** cechuje się postępującą degeneracją komórek RPE (*Retinal Pigment Epithelium*, nabłonek barwnikowy siatkówki) i następczym obumieraniem fotoreceptorów, co jest konsekwencją tworzenia zlewających się i zajmujących coraz większe obszary druzów między warstwą RPE a błoną 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 naczyń oka związane z zaburzeniem przepuszczalności naczyń. Zgodnie z obecną wiedzą na temat patogenezy AMD, w efekcie wydzielania przez śródbłonek naczyń włosowatych naczyń 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 naczyń oka, 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 naczyń oka – określane jako CNV (*Choroidal Neo-Vascularization*) [Fryczkowski 2008].

Epidemiologia

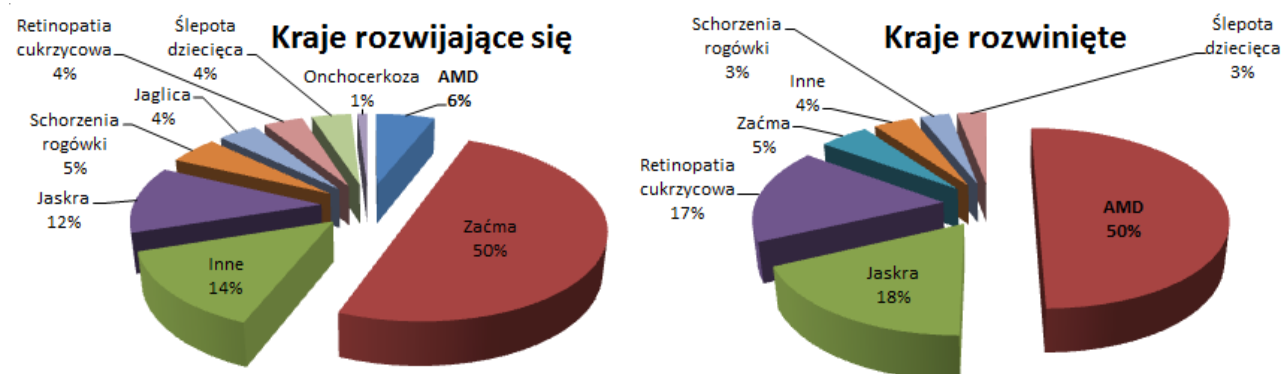
Według Światowej Organizacji Zdrowia już w 2020 roku w wyniku zwyrodnienia plamki żółtej związanej z wiekiem będzie na świecie aż 75 mln ludzi niewidomych i aż 270 mln słabowidzących. Rocznie przybywa 5 mln chorych na formę suchą i 50 000 na formę wysiękową AMD [Edbom-Kolarz 2012]. Do głównych przyczyn 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 chorych 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 układu (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 2. 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. |

| Nazwa stadium | Opis |
|--------------------------------|---|
| 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]

zanikowi...
wrażeni...
(komórki...
do utraty wid...
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 naczyniówki w przebiegu zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. Optyczna koherentna tomografia pozwala zaś obrazować przestrzennie morfologię warstw siatkówki, granicę siatkówki z ciałem szklanym i z naczyniówką [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 fluorescencję 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 środkiem 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 przezrzeniczna), również 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 zablockowaniem 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 okolice 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 obiektu. 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 naczyniówki. 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 3. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

| | |
|---|--|
| Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13 | Eylea, 40 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiol. á po 100 µl, EAN 3837000137095 |
| Substancja czynna | Aflibercept |
| Droga podania | Iniekcje doszkliskowe |
| Mechanizm działania | Czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego-A (VEGF-A) i łożyskowy czynnik wzrostu (ang. <i>Placental Growth Factor</i> , PIGF) należą do rodziny VEGF czynników angiogennych. Mogą one działać jako silne czynniki mitogenne i chemotaktyczne oraz czynniki zwiększające przepuszczalność naczyń określonych komórek śródbłonna. VEGF działa za pośrednictwem dwóch kinaz tyrozynowych receptorów, VEGFR-1 i VEGFR-2, znajdujących się na powierzchni komórek śródbłonna. PIGF wiąże się tylko z VEGFR-1, który jest także obecny na powierzchni leukocytów. Nadmierna aktywacja tych receptorów przez VEGF-A może powodować patologiczne nowotworzenie naczyń i nadmierną przepuszczalność naczyń. W tych procesach, PIGF może współdziałać z VEGF-A i jest również znany jako promotor infiltracji leukocytów oraz stanu zapalnego naczyń krwionośnych. |

[ChPL Eylea]

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 4. 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. 26 listopada 2012 r. (Komisja Europejska, autoryzacja nr EU/1/12/797 - decyzja (2012)8698 z 22/11/2012) |
| Wnioskowane wskazanie | Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanej z wiekiem. |
| Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu | Zalecana dawka produktu Eylea w leczeniu AMD wynosi 2 mg afliberceptu, co odpowiada 50 mikrolitrom roztworu. Leczenie produktem Eylea rozpoczyna się od jednego wstrzyknięcia na miesiąc w trzech kolejnych dawkach, a następnie podaje się jedno wstrzyknięcie co dwa miesiące. Nie ma wymogu monitorowania pomiędzy wstrzyknięciami. Po pierwszych 12 miesiącach leczenia produktem Eylea odstęp pomiędzy dawkami można wydłużyć w zależności od parametrów anatomicznych i wzrokowych. Zabiegi wstrzyknięcia do ciała szklistego muszą być wykonywane przez wykwalifikowanego lekarza doświadczonego w podawaniu iniekcji do ciała szklistego, zgodnie z medycznymi standardami i obowiązującymi wytycznymi. Należy zapewnić odpowiednie znieczulenie i jałowość, m.in. stosując miejscowo substancje bakteriobójcze o szerokim spektrum działania. Zalecana jest chirurgiczna dezynfekcja rąk oraz użycie jałowych rękawiczek, jałowego obłożenia chirurgicznego i jałowej rozwórki. |
| Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego | Leczenie zaburzeń widzenia spowodowane obrzękiem plamki żółtej wtórnym do niedrożności żyły środkowej siatkówki (ang. <i>Central Retinal Vein Occlusion</i> , CRVO) |

| | |
|------------------------------|---|
| Przeciwwskazania | Nadwrażliwość na substancję czynną afibercept lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Czynne lub podejrzewane zakażenie gałki ocznej lub jej okolicy. Czynne ciężkie zapalenie wnętrza gałki ocznej. |
| Lek sierocy (TAK/NIE) | NIE |

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) wydała pozwolenie na dopuszczenie afiberceptu do obrotu na terenie USA dn. 18 listopada 2011 r. Pozwolenie obejmowało także stosowanie afiberceptu we wnioskowanym wskazaniu.

[Źródło: FDA]

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

| | |
|--|------------|
| Cena zbytu netto | [redacted] |
| Kategoria dostępności refundacyjnej | [redacted] |
| Poziom odpłatności | [redacted] |
| Grupa limitowa | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |

[redacted]

[redacted]

[redacted]

| | |
|------------|------------|
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |

| | |
|-------------------|---|
| <p>[REDACTED]</p> | <p>[REDACTED]</p> |
| <p>[REDACTED]</p> | <p>[REDACTED]</p> |
| <p>[REDACTED]</p> | <p>[REDACTED]</p> <p>1) [REDACTED]</p> <p>2) [REDACTED]</p> <p>3) [REDACTED]</p> <p>4) [REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> |
| <p>[REDACTED]</p> | <p>[REDACTED]</p> |

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W dniu 5 maja 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 [<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 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);
- Terapia fotodynamiczna z werteporfiną (vPDT);
- **Eylea (aflibercept)**;
- Fotokoagulacja;
- Chirurgia podplamkowa;
- Radioterapia;
- Terapia skojarzona: PDT + anty-VEGF;
- Terapia przezręcznicza.

Terapie najczęściej wymieniane w rekomendacjach to **iniekcje doszklistkowe anty-VEGF, fotokoagulacja oraz terapia fotodynamiczna (PDT)**.

Tabela 7. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu leczenie neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD)

| Kraj / region | Organizacja, rok | Rekomendowane interwencje | | | | | | | | | | |
|-------------------|---|---------------------------|-----------------------|----------------|------------------------------|--|------------------------|---------------------------|----------------------------------|--------------------|-------------------------------------|-------------------------|
| | | Radioterapia | Chirurgia podplamkowa | Fotokoagulacja | Terapia fotodynamiczna (PDT) | Terapia fotodynamiczna z werteportiną (VPDT) | Lucentis (ranibizumab) | Macugen (pegaptanib sodu) | Avastin (bewacyzumab) (efi,laee) | Eylea (afibercept) | Terapia skojarzona: PDT + anti-VEGF | Terapia przezręczniczna |
| Wielka Brytania | RCO (<i>The Royal College of Ophthalmologists</i>), 2013 | + | + | + | + | - | + | + | + | + | + | |
| | NICE (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>), 2013 | - | | | | | + | - | | + | | + |
| Hiszpania | SERV (<i>Spanish Retina and Vitreous Society</i>), 2009 | + | + | + | | - | + | + | + | | + | |
| Świat | ICO (<i>International Council of Ophthalmology</i>), 2011 | | | + | | + | + | + | + | | | |
| Francja | Prescrire, 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.

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

Większość rekomendacji wydanych po dacie zarejestrowania (listopad 2012) są rekomendacjami pozytywnymi - uwzględniają podawanie afliberceptu chorym na wAMD. Jedyna negatywna rekomendacja (Prescrire, 2013) powołuje się na brak różnic we współczynniku korzyści/ryzyka w porównaniu z ranibizumabem. AAO (American Academy of Ophthalmology) w swojej rekomendacji z 2013 nie odnosi się do stosowania afliberceptu w leczeniu wAMD.

Dodatkowo w wyniku przeszukania stron internetowych odnaleziono polskie wytyczne leczenia AMD z 2012 roku, opracowane we współpracy z Polskim Towarzystwem Okulistycznym. Odnaleziony dokument zawiera wytyczne i zalecenia terapeutyczne odnoszące się do stosowania leku Lucentis (ranibizumab) u chorych na wAMD - <http://www.okulistyka.com.pl/okulistyka/index.php?strona=artykul&wydanie=96&artykul=1314>.

Tabela 8. 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 |
|--|--|--|--|--|--|
| Prof. dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojo Konsultant wojewódzki ds. okulistyki - woj. dolnośląskie | - | - | - | - | - |
| Prof. dr hab. Wanda Romaniuk Konsultant Krajowy ds. okulistyki | Obecnie stosowane w Polsce leczenie neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem – to iniekcje doszkliskowe Lucentisu (ranibizumab) – lek dopuszczony do stosowania w okulistyce, a także iniekcje doszkliskowe leku Avastin (bewacyzumab) – lek ten nie jest zarejestrowany w Polsce do leczenia schorzeń okulistycznych. Lek ten jest stosowany w leczeniu wysiękowej postaci AMD wyłącznie na zasadzie „off-label”. Najwcześniej zarejestrowanym lekiem był Macugen (pegaptanib) – obecnie rzadziej stosowany, a skuteczność tego leku jest porównywalna do efektów uzyskanych w leczeniu klasycznej postaci CNV za pomocą terapii PDT. Odsetki pacjentów u których jest to stosowane nie są znane. | Obecnie funkcjonują wymienione wcześniej (Lucentis, Avastin i Macugen) sposoby leczenia zwyrodnienia plamki w zależności od rodzaju patologii plamki i schorzeń ogólnych pacjenta o czym decyduje lekarz kwalifikujący do leczenia i najprawdopodobniej żadna z technologii dotychczas stosowanych nie zostanie całkowicie zastąpiona przez wnioskowaną technologię, a jedynie będą stosowane w zmniejszonych ilościach. | Najtańsze, stosowane w Polsce, iniekcje doszkliskowe w leczeniu zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) to iniekcje Avastinu (bewacyzumab), ale stosowane wyłącznie na zasadzie „off-label” – nie są dopuszczone w Polsce do stosowania w okulistyce. | Wszystkie stosowane technologie są skuteczne, ale muszą być dobrane do rodzaju patologii okulistycznej i stanu ogólnego pacjenta, o czym musi zdecydować lekarz-okulista. Obecnie najczęściej w Polsce stosuje się iniekcje doszkliskowe w AMD – Lucentis i Avastin. | Wytyczne postępowania klinicznego w leczeniu neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem, zostały opracowane przez Polskie Towarzystwo Okulistyczne i przesłane do Ministerstwa Zdrowia. Opublikowano: wydanie specjalne – czerwiec 2013 „Okulistyka”. |

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory dla afliberceptu stosowanego w leczeniu neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem w analizie wnioskodawcy wskazano **Lucentis (ranibizumab)** oraz terapię fotodynamiczną z użyciem leku **Visudyne (werteporfiny)**. Zarówno ranibizumab jak i werteporfina są w Polsce finansowane w obrębie Jednorodnych Grup Pacjentów (odpowiednio B02 i B01).

Jako komparator w analizie klinicznej (AK) wnioskodawcy odrzucono Macugen (pegaptanib sodu). Decyzję tę uzasadniono faktem iż lek ten nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem w Polsce. Pegaptanib sodu wg wytycznych międzynarodowych może być stosowany w leczeniu AMD, ale w ocenie tej substancji przeprowadzonej przez AOTM w maju 2008 roku zarówno Prezes Agencji jak i Rada Przejrzystości uznali za niezasadne włączenie pegaptanib sodu na listę leków refundowanych, uzasadniając decyzję faktem mniejszej efektywności kosztowej niż inne inhibitory angiogenezy i werteporfina. Także negatywne rekomendacje wydały dwie ze światowych agencji oceny technologii medycznych: kanadyjski CADTH (2006 r.) i brytyjski NICE (2008 r., aktualizacja w 2012 r.).

Pomimo licznych rekomendacji zagranicznych Avastin (bewacyzumab) także został odrzucony jako komparator, co zostało uzasadnione faktem, iż leczenie AMD nie jest zarejestrowanym wskazaniem tego leku w Polsce (zastosowanie „off-label”). Za wykluczeniem przemawiały także wyniki otrzymane w badaniu obserwacyjnym porównującym profil bezpieczeństwa bewacyzumabu i ranibizumabu gdzie stwierdzono, że u chorych otrzymujących bewacyzumab częściej występowały zgony z jakiegokolwiek przyczyny, udary mózgu i zawały mięśnia sercowego [Curtis 2010].

Wybór komparatorów jest zgodny z aktualną praktyką kliniczną w Polsce. Zestawienie informacji o wyborze komparatora, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór, wraz z komentarzem Agencji przedstawia tabela poniżej.

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

| Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy | Uzasadnienie wnioskodawcy | Komentarz oceniającego |
|---|--|---|
| Lucentis (ranibizumab) | <ul style="list-style-type: none"> – finansowanie ranibizumabu w Polsce w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (grupa B02); – wskazanie rejestracyjne dotyczące stosowania ranibizumabu w leczeniu wAMD; – podobny sposób podania ranibizumabu i afliberceptu (iniekcje dożylne); – duża zbieżność odnośnie przeciwwskazań ranibizumabu i afliberceptu co może świadczyć, że oba leki będą stosowane w tej samej populacji; – polskie (PTO) oraz zagraniczne wytyczne (RCO, AAO, ICO, SEVR, EURETINA) odnośnie zasadności stosowania ranibizumabu w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem – liczne pozytywne rekomendacje światowych agencji oceny technologii medycznych (NICE, PBAC, SMC, HAS) odnośnie finansowania tej substancji ze środków publicznych. | <p>Wybór zasadny wobec dostępności dowodów naukowych.</p> <p>Wybór zasadny wobec rzeczywistej praktyki klinicznej – wytyczne leczenia wAMD oraz opinie polskich ekspertów klinicznych (praktyków) wskazują na poprawny wybór komparatora w analizie klinicznej. Lek ten jest obecnie najczęściej stosowanym we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Wybór komparatora spełnia wymogi ustawowe (art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze ustawy o refundacji oraz rozporządzenia ws. minimalnych wymagań).</p> |

| Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy | Uzasadnienie wnioskodawcy | Komentarz oceniającego |
|---|---|--|
| <p>Terapia fotodynamiczna z użyciem leku Visudyne (werteporfina)</p> | <ul style="list-style-type: none"> - finansowanie terapii fotodynamicznej z użyciem werteporfiny w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (grupa B01); - wskazanie rejestracyjne dotyczące stosowania werteporfiny w leczeniu wysiękowej postaci AMD; - zagraniczne wytyczne (RCO, AAO, ICO, EURETINA, NICE, PBAC, HAS) odnośnie zasadności stosowania terapii fotodynamicznej w leczeniu wAMD. | <p>Wybór zasadny wobec dostępności dowodów naukowych.</p> <p>Wybór zasadny wobec rzeczywistej praktyki klinicznej – wytyczne leczenia wAMD oraz opinie polskich ekspertów klinicznych (praktyków) wskazują na poprawny wybór komparatora w analizie klinicznej. Koszt świadczenia z wykorzystaniem werteporfiny (JGP B01) jest znacznie wyższy niż koszt terapii z wykorzystaniem ranibizumabu czy afliberceptu. Ilość wykonywanych zabiegów z grupy JGP B01 aktualnie z roku na rok spada.</p> <p>Wybór komparatora spełnia wymogi ustawowe (art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze ustawy o refundacji oraz rozporządzenia ws. minimalnych wymagań).</p> |
| <p>Avastin (bewacyzumab)</p> | <p>Wykluczenie bewacyzumabu jako komparatora autorzy AK wnioskodawcy uzasadnili następująco:</p> <ul style="list-style-type: none"> - lek niezarejestrowany w Polsce w analizowanym wskazaniu (Avastin jest obecnie zarejestrowany w leczeniu chorób onkologicznych); - według danych URPLW/MiPB produkt leczniczy Avastin stosowany niezgodnie z zatwierdzonymi wskazaniami w leczeniu wAMD może powodować ciężkie zapalenia gałki ocznej i jałowe zapalenia wnętrza gałki ocznej; - w badaniu obserwacyjnym porównującym profil bezpieczeństwa bewacyzumabu i ranibizumabu stwierdzono, że u chorych otrzymujących bewacyzumab częściej występowały zgony z jakiegokolwiek przyczyny, udary mózgu i zawały mięśnia sercowego. | <p>Argumenty autorów AK są zasadne, tym niemniej jednak zgodnie z opinią ekspertów (m. in. prof. dr hab. Wandy Romaniuk – Konsultanta Krajowego w dziedzinie okulistyki) należy zaznaczyć, że w rozpatrywanym wskazaniu, w ramach JGP B02 świadczeniodawcy mogą stosować bewacyzumab. Również, niektóre kliniki prywatne oferują możliwość iniekcji doszkliskowej preparatu Avastin. Dlatego pominięcie tego komparatora może stanowić pewne ograniczenie analizy.</p> |
| <p>Macugen (pegaptanib sodu)</p> | <p>Decyzję o wykluczeniu tego komparatora uzasadniono następująco:</p> <ul style="list-style-type: none"> - lek ten nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem w Polsce. - w ocenie tej substancji przeprowadzonej przez AOTM w maju 2008 roku zarówno Prezes Agencji jak i Rada Przejrzystości uznali za niezasadne włączenie pegaptanibu sodu na listę leków refundowanych, uzasadniając decyzję faktem mniejszej efektywności kosztowej niż inne inhibitory angiogenezy i werteporfina. - negatywne rekomendacje wydały dwie ze światowych agencji oceny technologii medycznych: kanadyjski CADTH (2006 r.) i brytyjski NICE (2008 r., aktualizacja w 2012 r.). | <p>Wybór zasadny wobec rzeczywistej praktyki klinicznej.</p> |

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Obok głównego wyszukiwania badań pierwotnych, autorzy analizy klinicznej (AK) wnioskodawcy przeprowadzili również wyszukiwanie uzupełniające, mające na celu zidentyfikowanie badań wtórnych, dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii oraz jej komparatorów. W tym celu przeszukano poniższe bazy danych:

- Medline (z wykorzystaniem wyszukiwarki Ovid),
- Embase (z wykorzystaniem wyszukiwarki Ovid),
- Cochrane Library (w tym *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* – CENTRAL).

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD).

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health i Current Controlled Trials Register*.

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

Ostatnie wyszukiwanie w bazach danych przeprowadzono 25.06.2013 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania autorzy AK wnioskodawcy uzyskali 293 rekordów, z czego do analizy pełnotekstowej włączono 40 prac, a spośród nich ostatecznie do analizy klinicznej włączono 1 przegląd systematyczny (Frampton 2013) spełniających kryteria włączenia, natomiast pozostałe 39 doniesień naukowych wykluczono.

Publikacja Frampton 2013 jest przeglądem systematycznym uwzględniającym 13 badań RCT (ok 8000 pacjentów), 1 badanie obserwacyjne i jedno nierandomizowane dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa. Spośród 13 włączonych do przeglądu randomizowanych prób klinicznych 6 badało efektywność różnych dawek ranibizumabu, 3 porównywało efektywność ranibizumabu z vPDT, 2 - ranibizumabu z bewacyzumabem oraz 2 – ranibizumabu z afliberceptem.

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę wyników przeglądu, dnia 28.04.2014 r. w AOTM przeprowadzono wyszukiwanie aktualizujące przeglądów systematycznych dotyczących wnioskowanego wskazania, w których porównywano aflibercept z technologiami komparatywnymi. W jego wyniku nie zidentyfikowano dodatkowych dowodów naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Wyniki i wnioski z zidentyfikowanych opracowań wtórnych przedstawia tabela poniżej.

Tabela 10. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną afliberceptu w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem [AK wnioskodawcy, Frampton 2013]

| Badanie | Metodyka | Kryteria selekcji | Wyniki i wnioski |
|---|---|---|--|
| <p>Frampton 2013</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> przeгляд nie był finansowany z zewnętrznych źródeł</p> | <p>Cel: Ocena skuteczności, bezpieczeństwa oraz właściwości farmakologicznych i farmakoeconomiki RAN w leczeniu neowaskularnej postaci AMD.</p> <p>Synteza wyników: ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: MEDLINE (od 1946) i EMBASE (od 1996) [ostatnie wyszukiwanie 28 lutego 2013 r.], przeszukano również referencje z opublikowanych badań, rejestry badań klinicznych oraz strony internetowe (włączając te z regionalnych agencji rejestracyjnych i producenta leku). Poproszono również producenta leku o dodatkowe informacje (włączając nieopublikowane dane)</p> | <p>Populacja: chorzy z neowaskularną postacią AMD</p> <p>Interwencje: ranibizumab (lub ranibizumab + vPDT)</p> <p>Komparatory: ranibizumab (różne sposoby dawkowania), aflibercept, vPDT, bewacyzumab, 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 - ocena bezpieczeństwa.</p> <p>Metodyka: badania RCT, badanie nierandomizowane oraz badanie obserwacyjne kohortowe</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: Dla dawki afliberceptu (AFL) wynoszącej 2 mg miesięcznie (lub co drugi miesiąc po trzech iniekcjach raz w miesiącu) w odniesieniu do odsetka chorych, u których wykazano stabilizację BCVA po roku, wyniki były nie gorsze niż te uzyskane u chorych leczonych za pomocą ranibizumabu (RAN) w dawce 0,5 mg raz w miesiącu. W odniesieniu do wyników drugorzędowych punktów końcowych uwzględnionych w przeglądzie w zakresie istotności statystycznej, wyniki dla porównania AFL i RAN nie były w pełni spójne. Wykazano, że dla dawki AFL 2 mg co dwa miesiące stosowanej w pierwszym roku, w 96 tygodniowym okresie obserwacji średni wzrost BCVA wyniósł 7,6 liter [redacted]. W porównaniu dla 96 tygodniowego okresu obserwacji w grupie RAN, średni wzrost BCVA wyniósł 7,9 liter [redacted]. Powyższa różnica wzrostu BCVA nie była istotna statystycznie. W odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych zarówno związanych jak i niezwiązanych z narządem wzroku, w pierwszym roku trwania badań VIEW 1 i VIEW 2 u chorych stosujących RAN odnotowano podobne zdarzenia niepożądane jak w grupie AFL.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Rekomendowana w badaniach VIEW 1 i VIEW 2 dawka afliberceptu (2 mg miesięcznie lub co drugi miesiąc po trzech iniekcjach raz w miesiącu) nie gorsza niż ranibizumab (w comiesięcznej dawce 0,5 mg) pod względem proporcji pacjentów ze stabilizacją BCVA po roku terapii. [redacted] 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> |

[Źródło: opracowanie własne AOTM na podstawie Frampton 2013]

Celem przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa ranibizumabu w leczeniu wysiękowej postaci AMD. Do przeglądu włączano badania porównujące ranibizumab względem różnych komparatorów, w tym afliberceptu. Dla porównania RAN względem AFL włączono dwa badania randomizowane VIEW 1 i VIEW 2. Wyniki oceniano dla rocznego oraz dwuletniego okresu obserwacji.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

Celem AK wnioskodawcy była ocena efektywności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania afliberceptu w leczeniu chorych na wAMD.

W ramach prac nad analizą kliniczną w pierwszej kolejności sprecyzowano kryteria włączenia i wykluczenia doniesień naukowych do analizy, następnie: przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie doniesień naukowych w wybranych źródłach informacji medycznej (w oparciu o strategię wyszukiwania odpowiednią do zdefiniowanego problemu klinicznego), dokonano selekcji odnalezionych doniesień naukowych (na podstawie kryteriów włączenia/wykluczenia), oceniono jakość i homogeniczność dostępnych doniesień naukowych, przeprowadzono ekstrakcję oraz analizę wyników i opracowano podsumowanie wyników oraz wnioski końcowe.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Medyczna), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB).

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W celu zidentyfikowania badań pierwotnych w temacie leczenia wAMD, na potrzeby AK wnioskodawcy przeprowadzono systematyczny przegląd następujących źródeł danych:

- Medline (z wykorzystaniem wyszukiwarki Ovid),
- Embase (z wykorzystaniem wyszukiwarki Ovid),
- Cochrane Library – baza CENTRAL

z datą odcięcia 25.06.2014 r.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla ocenianej interwencji w leczeniu zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. Ze względu na możliwości wyszukiwarki pozwalające na łączenie zapytań operatorami logicznymi w rejestrze www.clinicaltrials.gov, zastosowano zapytanie odnoszące się do interwencji oraz populacji, natomiast w rejestrze www.controlled-trials.com zastosowano szerokie wyszukiwanie obejmujące jedynie słowa kluczowe dla interwencji.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne jak i badania obserwacyjne na podstawie, których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Wyszukiwanie oraz selekcja uzyskanych wyników zostały przeprowadzone przez dwóch niezależnie pracujących analityków, a w razie zaistniałych rozbieżności, konsensus osiągnęto z udziałem trzeciego badacza. Do analiz załączono diagram PRISMA skupiający rekordy z baz głównych, który przedstawia wyczerpujący opis selekcji doniesień na poszczególnych jej etapach. Do analiz załączono również kompleksowe zestawienie odrzuconych w trakcie przeglądu dowodów naukowych łącznie z opisem powodów ich wykluczenia z przeglądu.

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, Cochrane Library) odnaleziono 297 publikacji w formie tytułów i abstraktów. Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową FDA, w której odnaleziono 32 publikacje;
- stronę internetową EMA, w której odnaleziono 282 publikacje;
- stronę internetową URPLW MiPB, w której nie odnaleziono publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 4 publikacje.

Uwzględniono następujące badania eksperymentalne porównujące aflibercept względem ranibizumabu:

- **VIEW 1** (publikacja **Heier 2012** oraz dane z raportu EMA 2012);

- **VIEW 2** (publikacja **Heier 2012** oraz dane z raportu EMA 2012).

W wyniku przeszukania publikacji na stronach FDA, EMA i URPLWMIPB odnaleziono 1 Charakterystykę Produktu Leczniczego Eylea, która została włączona do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa. Dodatkowo na stronie EMA odnaleziono również raport oceniający produkt leczniczy Eylea. W dokumencie tym przedstawiono nieopublikowane w publikacji Heier 2012 wyniki badań VIEW 1 i VIEW 2 po 96 tygodniach. Dane z tego raportu zostały uwzględnione w analizie, w celu przedstawienia długookresowych informacji odnośnie porównania skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora.

W wyniku przeprowadzonego przez Agencję wyszukiwania aktualizującego zidentyfikowano jedynie prace pogładowe, a także przegląd systematyczny (Schmidt-Erfurth 2014) dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa stosowania afliberceptu w leczeniu wAMD. W publikacji Schmidt-Erfurth 2014 przedstawiono wyniki badań VIEW 1 i VIEW 2 po 96 tygodniach, które nie zostały opublikowane we wcześniejszej publikacji (Heier 2012).

Nie odnaleziono dodatkowych danych dotyczących efektywności praktycznej analizowanej interwencji.

Odnaleziono natomiast jedno retrospektywne badanie jednoramienne, na podstawie którego możliwa była ocena bezpieczeństwa analizowanej interwencji (Ho 2013).

Dla porównania afliberceptu względem wybranych komparatorów jak również dla dowolnego komparatora, w populacji docelowej odnaleziono wyłącznie badania VIEW 1 i VIEW 2, w których porównywano aflibercept względem ranibizumabu. Z tego powodu porównanie pośrednie afliberceptu względem terapii fotodynamicznej jest możliwe tylko przez wspólną referencję jaką jest ranibizumab.

Dla porównania pośredniego zastosowano strategię zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (słowa kluczowe dotyczące zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem), interwencji badanej (terapia fotodynamiczna, werteporfina) oraz komparatora (ranibizumab). W bazie Medline (przeszukiwanie przez Ovid) zastosowano ograniczenie co do metodyki badań (badania randomizowane). W bazie Cochrane nie zastosowano takiego ograniczenia, jednak wyszukiwanie obejmowało wyłącznie część dotyczącą badań klinicznych (CENTRAL). Nie zastosowano ograniczeń ze względu na analizowane w badaniach punkty końcowe.

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, Cochrane Library) odnaleziono 197 publikacji w formie tytułów i abstraktów. Po przeprowadzeniu analizy abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 14 publikacji. Analiza pełnych tekstów wskazała na istnienie 1 badania spełniającego kryteria włączenia do analizy: badanie ANCHOR (publikacja główna Brown 2006 oraz dodatkowe publikacje). Wykonana szczegółowa ocena homogeniczności wykazała jednak istnienie znacznej heterogeniczności¹ pod względem populacji w porównaniu z badaniami VIEW 1 i VIEW 2 dlatego też ostatecznie badanie to nie zostało włączone do analizy.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study design* - populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

¹ Do badań VIEW 1 i VIEW 2 włączano chorych z pierwotną poddołkową neowaskularyzacją naczyńkową, natomiast w badaniu ANCHOR (Brown 2006) mogli uczestniczyć zarówno chorzy z pierwotną jak również nawracającą poddołkową neowaskularyzacją naczyńkową. Ponadto w badaniu tym u prawie wszystkich chorych występowała dominująco klasyczna postać neowaskularyzacji, a w badaniach VIEW 1 i VIEW 2 odsetek chorych z tą formą neowaskularyzacji stanowił tylko około 25% chorych natomiast u pozostałych chorych zidentyfikowano zmiany minimalnie klasyczne lub ukryte. Spośród odnotowanych różnic należy również wskazać, iż w badaniu ANCHOR średni rozmiar zmiany chorobowej jak również średni obszar objęty neowaskularyzacją był znacząco niższy niż w badaniach VIEW 1 i VIEW 2. Dodatkowo należy zaznaczyć, że w badaniu ANCHOR w każdej z grup uczestniczyło około 13% chorych, u których wykonano uprzednio fotokoagulację laserową natomiast w badaniach VIEW 1 i VIEW 2 wcześniejsze terapie systemowe lub zabiegi chirurgiczne w obrębie oka włączonego do badania stanowiły kryterium wykluczenia chorych z badania. W związku z powyższym zdecydowano, iż ze względu na duże różnice w zakresie populacji należy odstąpić od wykonania porównania pośredniego afliberceptu względem terapii fotodynamicznej z zastosowaniem werteporfiny.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|-----------------------|--|--|---|
| Populacja | chorzy na wysiękową postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem | niezgodna z kryteriami włączenia, np. cukrzycowy obrzęk plamki. | Brak uwag. |
| Interwencja | aflibercept (AFL) w postaci iniekcji doszkliskowych stosowany w schemacie dawkowania zalecanym w ChPL Eylea | inna niż wyżej wymieniona. | |
| Komparatory | - ranibizumab (RAN) w postaci iniekcji doszkliskowych stosowany w dawce zalecanej w ChPL Lucentis; - terapia fotodynamiczna w wykorzystaniem werteporfiny (vPDT), stosowanej w dawce zgodnej z zalecaną w ChPL Visudyne; - dowolny , w przypadku braku badań porównujących bezpośrednio interwencję ze wskazanymi komparatorami, włączano badania w których porównywano AFL z dowolnym komparatorem na podstawie których możliwe będzie wykonanie porównania pośredniego. | inny niż wymienione w kryterium włączenia – kryterium tylko dla bezpośredniego porównania afliberceptu względem komparatorów, dla badań do porównania pośredniego oraz badań jednoramiennych komparator nie był powodem wykluczenia. | pominięcie bewacyzumabu może stanowić pewne ograniczenie analizy klinicznej. Uzasadnienie – patrz tabela 9. |
| Punkty końcowe | wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe, m.in. jakość życia, najlepiej skorygowana ostrość wzroku (BCVA), poprawa wyniku na tablicy ETDRS (ang. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study – tablica służąca do oceny ostrości wzroku) o co najmniej 15 liter, oraz profil bezpieczeństwa. | nieistotne w analizie, np. farmakokinetyka, farmakodynamika itp. | Brak uwag. |
| Typ badań | badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności rzeczywistej i bezpieczeństwa), badania jednoramienne do których włączono co najmniej 10 chorych (uzupełniająca analiza bezpieczeństwa analizowanej interwencji). | przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, pojedyncze ramiona z badań wieloramiennych dotyczących np. porównania dawek AFL, abstrakty, opracowania poglądowe. | |
| Inne kryteria | publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim. | publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski. | |

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do głównej analizy skuteczności i bezpieczeństwa afliberceptu włączono dwa (VIEW 1 i VIEW 2) pierwotne **wieloośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie-zaślepienie badania kliniczne z randomizacją**, obydwie dotyczące porównania afliberceptu z ranibizumabem, tj. najczęściej stosowanym komparatorem dla wnioskowanej technologii. Badanie oceniono na 5 punktów (na 5 możliwych) w skali Jadad. Uczestniczyli w nim wcześniej nieleczeni² pacjenci (w wieku ≥ 50 lat) z wysiękową postacią AMD. Przed randomizacją do badania VIEW 1 zakwalifikowano do leczenia 2063 osoby, a do VIEW 2 – 2031 osób. Po randomizacji 1217 (VIEW 1) i 1240 (VIEW 2) losowo przypisano do jednej z czterech grup:

- interwencja kontrolna: ranibizumab w postaci iniekcji doszkliskowych w dawce 0,5 mg co 4 tygodnie;

² Z badania wykluczeni byli pacjenci z jakimkolwiek wcześniejszym leczeniem wysiękowej postaci AMD w obrębie oka włączonego do badania - terapie systemowe (lekami z grupy anti-VEGF) oraz operacje, 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.

- interwencja badana: aflibercept w jednej z 3 dawek (0,5 mg co 4 tygodnie, 2 mg co 4 tygodnie lub 2 mg co 8 tygodni), jednak w analizie uwzględniane będą jedynie wyniki dla dawki 2 mg stosowanej co 8 tygodni, ponieważ jest to dawka zalecana w ChPL Eylea.

Okres obserwacji w obydwu badaniach wynosił 52 tygodnie, po których następowała kontynuacja do 96 tygodni (ze zmienionym schematem dawkowania).

Dowody naukowe skuteczności klinicznej, przedstawione w analizie wnioskodawcy pochodzą z badań VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012). Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Charakterystykę badań VIEW 1 i VIEW 2 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Charakterystyka badań RCT włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| ID badania, źródło finansowania | VIEW 1 (Heier 2012) | VIEW 2 (Heier 2012) | | | | | |
|---|---|---------------------|--|--|---|--|---|
| Metodyka | <p style="text-align: center;"><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 pierwszorzędowego punktu końcowego, dla drugorzędowych punktów końcowych zostanie zastosowana podejście <i>superiority</i>;</p> <p>Analiza statystyczna: dla analizy <i>non-inferiority</i> margines równoważności 10%, dla oceny <i>superiority</i> $p < 0,05$;</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <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> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali każdą 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> </td> </tr> </table> <p style="text-align: center;">Okres obserwacji: 96 tyg. (52 tygodnie, a następnie kontynuacja do 96 tygodni w zmienionym schemacie dawkowania)</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p>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%³ 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> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p>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%⁴ 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> </td> </tr> </table> <p style="text-align: center;">Skala Jadad: 5/5 Klasyfikacja AOTM: IIA</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p>Wieloośrodkowe (154 ośrodki); międzynarodowe (Stany Zjednoczone, Kanada)</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p>Wieloośrodkowe (172 ośrodki); międzynarodowe (Europa, Środkowy Wschód, Azja i Pacyfik, Ameryka Łacińska)</p> </td> </tr> </table> | | <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>Wyniki dla populacji ITT: tak, wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali każdą 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>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%³ 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>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%⁴ 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> | <p>Wieloośrodkowe (154 ośrodki); międzynarodowe (Stany Zjednoczone, Kanada)</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>Wyniki dla populacji ITT: tak, wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali każdą 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>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%³ 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>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%⁴ 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> | | | | | | |
| <p>Wieloośrodkowe (154 ośrodki); międzynarodowe (Stany Zjednoczone, Kanada)</p> | <p>Wieloośrodkowe (172 ośrodki); międzynarodowe (Europa, Środkowy Wschód, Azja i Pacyfik, Ameryka Łacińska)</p> | | | | | | |

³ 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.

⁴ 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.

| | |
|-------------|--|
| 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>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>Odsetek chorych, który otrzymał kolejną dawkę leku co 8 lub 12 tygodni: AFL 63,8%, RAN 56,7%.</p> |
| Populacja | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. chorzy w wieku co najmniej 50 lat; 2. aktywna pierwotna poddołkowa neowaskularyzacja naczyńkowa powstała w przebiegu AMD, włączając również zmiany okołodołkowe w obrębie dołka w oku badanym (potwierdzone angiografią fluoresceinową); 3. neowaskularyzacja naczyńkowa 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><u>Kryteria wykluczenia:</u></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 anty-VEGF: <ul style="list-style-type: none"> • nie była dozwolona terapia lekami z grupy anty-VEGF do oka włączonego do badania; • dozwolone było stosowanie leków z grupy anty-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 anty-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 szklanego w czasie 4 tyg. przed rozpoczęciem udziału w badaniu;
 10. obecność innych przyczyn neowaskularyzacji naczyniówkowej w tym: patologicznej krótkowzroczności, zespół histoplazmozy ocznej, pasma naczyniaste, 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 przeciwjaskrowego);
 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;
 30. uczestnictwo chorego w jakimkolwiek badaniu klinicznym w czasie 12 tygodni przed pierwszym dniem uczestnictwa w badaniu;
 31. leczenie systemowe lub w obrębie oka za pomocą leku badanego w czasie 12 tygodni przed pierwszym dniem uczestnictwa w badaniu;
 32. zastosowanie długodziałających steroidów, stosowanych systemowo lub wewnątrzgałkowo w czasie 6 miesięcy przed pierwszym dniem uczestnictwa w badaniu;
 33. alergia na jodowany powidon w wywiadzie;
 34. wiadoma ciężka alergia na sól sodową fluoresceiny stosowanej w angiografii;
 35. obecność jakiegokolwiek przeciwwskazań do stosowania ranibizumabu (wskazanych przez FDA);
 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 żelem antykoncepcyjnym.

Liczebność grup:

afibercept 2 mg co 8 tygodni: AFL_{CHPL}=301
 grupa kontrolna (ranibizumab 0,5 mg co 4 tygodnie): RAN=304

Liczebność grup:

afibercept 2 mg co 8 tygodni: AFL_{CHPL}=306
 grupa kontrolna (ranibizumab 0,5 mg co 4 tygodnie): RAN=291

| | |
|-----------------------|--|
| Punkty końcowe | <p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zachowana ostrość wzroku (redukcja liczby uzyskanych liter na tablicy ETDRS o mniej niż 15), przedstawiono wyniki dla populacji ITT oraz PP; • zmiana jakości życia mierzona za pomocą kwestionariusza NEI VFQ-25; • zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) oceniana za pomocą liczby liter na tablicy ETDRS; • najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) wynosząca co najmniej 20/40; • wzrost liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS o co najmniej 15; • wzrost liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS o co najmniej 30; • brak zmiany lub wzrost liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS; • redukcja liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS o co najmniej 30; • zmiana wielkości obszaru neowaskularyzacji naczyńkowej (CNV); • zmiana grubości siatkówki centralnej (CRT); • odsetek chorych z suchą siatkówką (brak obecności obrzęku wewnątrz siatkówkowego oraz płynu pod siatkówkowym w badaniu OCT); • zdarzenia i działania niepożądane. <p><u>Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dane z Rysunków 3. i 4. dla pośrednich okresów obserwacji z powodu braku miar rozrzutu dla średnich przedstawionych na wykresie; • dane z Rysunku 2. 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 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. |
|-----------------------|--|

[Źródło: AK Wnioskodawcy]

W badaniach VIEW 1 i VIEW 2 przyjęto następujące definicje punktów końcowych:

- Zmiana liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS - wzrost lub redukcja liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS oznacza zmianę ostrości wzroku;
- Zmiana wielkości obszaru neowaskularyzacji naczyńkowej - zmniejszenie lub powiększenie obszaru neowaskularyzacji naczyńkowej wiąże się z poprawą ostrości wzroku;
- Zmiana grubości siatkówki centralnej - pogrubienie lub zwężenie siatkówki centralnej wiąże się z pogorszeniem ostrości wzroku;
- Zachowana ostrość wzroku - redukcja liczby uzyskanych liter na tablicy ETDRS o mniej niż 15;
- Zmiana jakości życia mierzona za pomocą kwestionariusza NEI VFQ-25 - zmiana jakości życia oceniana na podstawie kwestionariusza NEI VFQ-25 składającego się z 25 pytań dotyczących ogólnego poczucia zdrowia (ang. *general health rating*), oceny widzenia (ocena ogólna, widzenie bliskie i dalsze, widzenie barw, bóle gałki ocznej), funkcjonowania społecznego, zdrowia psychicznego, trudności w pełnieniu dotychczasowej roli i samodzielności (wynik 0 oznacza najgorszą, natomiast wynik 100 oznacza najlepszą jakość życia ocenioną na podstawie kwestionariusza NEI VFQ-25).

Ocenę jakości życia dokonano za pomocą kwestionariusza *National Eye Institute Visual Function Questionnaire* (NEI VFQ-25) opisanego w tabeli poniżej.

Tabela 13. Opis skali i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Nazwa skali/kwestionariusza (skrótowo używane 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. |

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) 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). Obydwa badania uzyskały 5 punktów w skali Jadad na 5 możliwych do zdobycia. Testowano hipotezę badawczą typu **noninferiority**, jeśli dla wszystkich grup, w których stosowano AFL zostanie wykazana równoważność względem RAN dla pierwszorzędnego punktu końcowego, dla drugorzędowych punktów końcowych zostanie zastosowana podejście **superiority**. W publikacji Heier 2012 raportowano odsetki pacjentów utraconych z obydwu badań.

Kryteria włączenia do badania obejmowały wcześniej nieleczonych⁵ 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 naczyń włosowatych 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).

Wiarygodność wewnętrzna:

Alokacja pacjentów do grup w przedstawionych badaniach przeprowadzona została na podstawie randomizacji (randomizacja centralna 1:1:1:1); badania były podwójnie zaślepienie. Hipoteza badawcza w obydwu badaniach jest hipotezą typu **noninferiority**. Badania przeprowadzono w schemacie grup równoległych. W obydwu badaniach zastosowano analizę typu ITT. Opisano liczebność grup (VIEW 1: AFL_{ChPL}=301, RAN= 304, VIEW 2: AFL_{ChPL}=306, RAN= 291) oraz przyczyny wykluczenia pacjentów w toku badania, z podziałem na poszczególne grupy. W badaniach VIEW 1 oraz VIEW 2 obserwacja chorych przeprowadzana była w okresie 52 tygodni. Następnie chorzy kontynuowali terapię, a wyniki analizowano dla 96-tygodniowego okresu obserwacji.

Ocenę jakości uwzględnionych badań eksperymentalnych z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad, a także wg hierarchii dowodów naukowych zgodnej z EBM i wg oceny trójklasowej (A-B-C). Badania jednoramienne oceniono w skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa Scale*).

Wiarygodność zewnętrzna:

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,

⁵ 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.

Niemczech, Węgrzech, Indiach, Izraelu, Włoszech, Japonii, Korei, Litwie, Meksyku, Holandii, **Polsce**, Portugalii, Singapurze, Słowacji, Hiszpanii, Szwecji, Szwajcarii i Wielkiej Brytanii.

[Źródło: <http://clinicaltrials.gov>]

Ograniczenia według wnioskodawcy:

- nie odnaleziono badań obserwacyjnych z grupą kontrolną, dlatego też nie ma możliwości oceny skuteczności praktycznej afliberceptu względem komparatorów;
- brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego afliberceptu z wybranym, aktywnym komparatorem: terapią fotodynamiczną z użyciem werteporfiny ze względu na znaczącą heterogeniczność analizowanych badań pod względem populacji;
- pomimo, iż metodyka badań VIEW 1 i VIEW 2 była niemal identyczna, ich homogeniczność pod względem populacji można ocenić jako średnią;
- wykonane metaanalizy dla części punktów końcowych wskazują na heterogeniczność ich wyników, której przyczyny nie można jednoznacznie ustalić w związku z czym konieczne było zastosowanie metody efektów losowych;
- dla zmiany obszaru neowaskularyzacji wyniki obliczone w niniejszej analizie różniły się w zakresie istotności statystycznej od tych obliczonych metodą najmniejszych kwadratów w badaniach VIEW 1 i VIEW 2.

Ograniczenia wskazane przez analityków Agencji:

- kryteria włączenia do analizowanych prób klinicznych skutkują tym, że populacje badań VIEW 1 i VIEW 2 ograniczone są do osób wcześniej nieleczonych;
- badania VIEW 1 i VIEW 2 mają 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

Synteza wyników w analizie wnioskodawcy była kompleksowa i przejrzysta. W AK uwzględniono wyniki dotyczące punktów końcowych zarówno dotyczących skuteczności klinicznej jak i punktów z zakresu zdarzeń niepożądanych.

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano wykorzystując programy RevMan 5.2 oraz Microsoft Excel 2007. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak poprawy ostrości wzroku) obliczano iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) oraz 95% przedział ufności. 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 obszaru neowaskularyzacji naczyń włosowatych) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności.

W publikacjach dotyczących badań klinicznych często przedstawiane są jedynie wartości median, brakuje natomiast wartości średnich. W takich sytuacjach, aby wyliczyć wartości średnie niezbędne są szczegółowe dane dotyczące poszczególnych wyników dla każdego badanego chorego z osobna. Jednak takie dane są zwykle niedostępne. W związku z tym, w takich sytuacjach, jako najlepszy estymator średniej w analizie przyjęto wartość mediany i obliczano MD jako różnice median.

Parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) obliczano, gdy parametr względny OR był istotny statystycznie. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej. Z kolei 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 różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźnik **OR**. Brak statystycznie istotnych różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika OR zawierał wartość 1. W przypadku, kiedy wartość parametru OR była istotna statystycznie a jednocześnie wykazano brak różnic pomiędzy grupami dla parametru RD, wynik traktowano jako nieistotny statystycznie.

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 5.1 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.

Tabela 14. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

| Parametr | Kiedy liczony | Interpretacja |
|----------------|---|--|
| OR | Dla wyników o charakterze dychotomicznym | Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej |
| RR | Dla wyników o charakterze dychotomicznym | Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej |
| Peto OR | Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej | Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt |
| RD | Gdy parametr względny OR był istotny statystycznie | Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej |
| NNT | Gdy parametr względny OR i parametr bezwzględny RD były istotne statystycznie | Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego |
| NNH | Gdy parametr względny OR i parametr bezwzględny RD były istotne statystycznie | Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego |

[Źródło: AK wnioskodawcy]

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Badanie kliniczne VIEW 1 i VIEW 2 bezpośrednio porównujące aflibercept z ranibizumabem

Wnioskodawca w swoich analizach prezentował dane zaczerpnięte z publikacji Heier 2012 oraz z raportu EMA 2012. Analitycy Agencji nie stwierdzili znaczących błędów w odniesieniu do ich ekstrakcji.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności klinicznej terapii afliberceptem w dawce zgodnej z zalecaną w ChPL Eylea (AFL_{ChPL}) w porównaniu z ranibizumabem (RAN) w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (wAMD).

W badaniach VIEW 1 oraz VIEW 2 (Heier 2012) obserwacja chorych przeprowadzana była w okresie 52 tygodni. Następnie chorzy kontynuowali terapię, a wyniki analizowano dla 96-tygodniowego okresu obserwacji (raport EMA 2012).

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności klinicznej terapii afliberceptem w dawce zgodnej z zalecaną w ChPL Eylea (AFL_{ChPL}) w porównaniu z ranibizumabem (RAN) w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (wAMD).

| Punkt końcowy | Badanie | Sposób prezentacji danych | AFL _{ChPL} | | RAN | | MD / OR / RD / NNT / NNH (95% CI) |
|---|---|---------------------------|---------------------|-----|------------|-----|---|
| | | | wartość | N | wartość | N | |
| Pierwszorzędowy punkt końcowy | | | | | | | |
| Zachowana ostrość wzroku ⁶ . populacja ITT, po 52 tyg. | VIEW 1 (Heier 2012) | n (%) | 284 (94,4) | 301 | 285 (93,8) | 304 | OR = 1,11 (0,57; 2,19) |
| | VIEW 2 (Heier 2012) | n (%) | 292 (95,4) | 306 | 276 (94,8) | 291 | OR = 1,13 (0,54; 2,39) |
| | Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012) | n (%) | 576 (94,9) | 607 | 561 (94,3) | 595 | OR = 1,12 (0,68; 1,85) |
| Zachowana ostrość wzroku. populacja ITT, po 96 tyg. | VIEW 1 i VIEW 2 (EMA 2012) | n (%) | 561 (92,4) | 607 | 545 (91,6) | 595 | OR = 1,12 (0,74; 1,70) |
| Zachowana ostrość wzroku. populacja PP, po 52 tyg. | VIEW 1 (Heier 2012) | n (%) | 252 (95,1) | 301 | 254 (94,4) | 304 | OR = 1,14 (0,53; 2,45) |
| | VIEW 2 (Heier 2012) | n (%) | 258 (95,6) | 306 | 254 (94,4) | 291 | OR = 1,27 (0,58; 2,77) |
| | Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012) | n (%) | 510 (95,3) | 607 | 508 (94,4) | 595 | OR = 1,20 (0,70; 2,08) |
| Drugorzędowe punkty końcowe | | | | | | | |
| Zmiana jakości życia (wg NEI VFQ-25) w czasie 52 tyg. | VIEW 1 (Heier 2012) | średnia (SD) | 5,1 (14,7) | 301 | 4,9 (14,0) | 304 | MD = 0,20 (-2,09; 2,49) ⁷ |
| | VIEW 2 (Heier 2012) | średnia (SD) | 4,9 (14,7) | 306 | 6,3 (14,8) | 291 | MD = -1,40 (-3,77; 0,97) ⁸ |
| | Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012) | średnia (SD) | n/d | 607 | n/d | 595 | MD = -0,57 (-2,22; 1,07) |
| Zmiana BCVA po 52 tyg. | VIEW 1 (Heier 2012) | średnia (SD) | 7,9 (15) | 301 | 8,1 (15,3) | 304 | MD = -0,20 (-2,61; 2,21) ⁹ |
| | VIEW 2 (Heier 2012) | średnia (SD) | 8,9 (14,4) | 306 | 9,4 (13,5) | 291 | MD = -0,50 (-2,74; 1,74) ¹⁰ |
| | Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012) | średnia (SD) | n/d | 607 | n/d | 595 | MD = -0,36 (-2,00; 1,28) |
| Zmiana BCVA po 96 tyg. | VIEW 1 i VIEW 2 (EMA 2012) | średnia (SD) | 7,6 (16,2) | 607 | 7,9 (16,1) | 595 | MD = -0,30 (-2,13; 1,53) |
| BCVA wynosząca co najmniej 20/40 po 52 tyg. | VIEW 1 (Heier 2012) | n (%) | 114 (37,9) | 301 | 105 (34,5) | 304 | OR = 1,16 (0,83; 1,61) |
| | VIEW 2 (Heier 2012) | n (%) | 84 (27,5) | 306 | 104 (35,7) | 291 | OR = 0,68 (0,48; 0,96) RD = -0,08 (-0,16; -0,01) NNT = 12 (6; 100) |
| | Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012) | n (%) | 198 (32,6) | 607 | 209 (35,1) | 595 | OR = 0,89 (0,53; 1,49) |
| Wzrost liczby liter uzyskanych na tablicy | VIEW 1 (Heier 2012) | n (%) | 92 (30,6) | 301 | 94 (30,9) | 304 | OR = 0,98 (0,70; 1,39) ¹¹ |
| | VIEW 2 (Heier 2012) | n (%) | 96 (31,4) | 306 | 99 (34,0) | 291 | OR = 0,89 (0,63; 1,25) ¹² |

⁶ redukcja liczby uzyskanych liter na tablicy ETDRS o mniej niż 15.

⁷ różnica pomiędzy grupami obliczona metodą najmniejszych kwadratów wyniosła: -0,60 (95,1% CI: -2,61; 1,42)

⁸ różnica pomiędzy grupami obliczona metodą najmniejszych kwadratów wyniosła: -1,95 (95% CI: -4,07; 0,17)

⁹ różnica pomiędzy grupami obliczona metodą najmniejszych kwadratów wyniosła: 0,26 (95,1% CI: -1,97; 2,49).

¹⁰ różnica pomiędzy grupami obliczona metodą najmniejszych kwadratów wyniosła: -0,90 (95% CI: -3,06; 1,26).

¹¹ różnica pomiędzy grupami analizowana jako zmienna ciągła (średnia różnica w odsetku chorych, u których nastąpiła poprawa wyniku o co najmniej 15 liter) obliczona metodą najmniejszych kwadratów wyniosła: -0,36 (95,1% CI: -7,74; 7,03)

¹² różnica pomiędzy grupami analizowana jako zmienna ciągła (średnia różnica w odsetku chorych, u których nastąpiła poprawa wyniku o co najmniej 15 liter) obliczona metodą najmniejszych kwadratów wyniosła: -2,65 (95% CI: -10,18; 4,88)

| | | | | | | | |
|--|---|--------------|----------------|-------------------|----------------|-------------------|---|
| ETDRS o co najmniej 15 po 52 tyg. | Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012) | n (%) | 188 (31,0) | 607 | 193 (32,4) | 595 | OR = 0,93 (0,73; 1,19) |
| Wzrost liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS o co najmniej 15, po 96 tyg. | VIEW 1 i VIEW 2 (EMA 2012) | n (%) | 203 (33,4) | 607 | 188 (31,6) | 595 | OR = 1,09 (0,85; 1,38) ¹³ |
| Wzrost liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS o co najmniej 30, po 52 tyg. | VIEW 1 (Heier 2012) | n (%) | 21 (7,0) | 301 | 17 (5,6) | 304 | OR = 1,27 (0,65; 2,45) |
| | VIEW 2 (Heier 2012) | n (%) | 15 (4,9) | 306 | 16 (5,5) | 291 | OR = 0,89 (0,43; 1,83) |
| | Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012) | n (%) | 36 (5,9) | 607 | 33 (5,5) | 595 | OR = 1,08 (0,66; 1,75) |
| Brak zmiany lub wzrost liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS po 52 tyg. | VIEW 1 (Heier 2012) | n (%) | 240 (79,7) | 301 | 240 (78,9) | 304 | OR = 1,05 (0,71; 1,56) |
| | VIEW 2 (Heier 2012) | n (%) | 250 (81,7) | 306 | 230 (79,0) | 291 | OR = 1,18 (0,79; 1,77) |
| | Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012) | n (%) | 490 (80,7) | 607 | 470 (78,7) | 595 | OR = 1,11 (0,84; 1,48) |
| Redukcja liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS o co najmniej 30, po 52 tyg. | VIEW 1 (Heier 2012) | n (%) | 9 (3,0) | 301 | 9 (3,0) | 304 | OR = 1,01 (0,40; 2,58) |
| | VIEW 2 (Heier 2012) | n (%) | 5 (1,6) | 306 | 2 (0,7) | 291 | OR = 2,40 (0,46; 12,47) |
| | Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012) | n (%) | 14 (2,3) | 607 | 11 (1,8) | 595 | OR = 1,27 (0,57; 2,83) |
| Zmiana CNV [mm ²] | VIEW 1 (Heier 2012) | średnia (SD) | -3,4 (6,0) | 301 | -4,2 (5,6) | 304 | MD = 0,80 (-0,13; 1,73) ¹⁴ |
| | VIEW 2 (Heier 2012) | średnia (SD) | -5,2 (5,9) | 306 | -4,2 (5,9) | 291 | MD = -1,00 (-1,95; -0,05)¹⁵ |
| | Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012) | średnia (SD) | n/d | 607 | n/d | 595 | MD = -0,08 (-0,74; 0,58) |
| Zmiana CRT [µm] po 52 tyg. | VIEW 1 (Heier 2012) | średnia (SD) | -128,5 (108,5) | 301 | -116,8 (109,0) | 304 | MD = -11,70 (-29,03; 5,63) |
| | VIEW 2 (Heier 2012) | średnia (SD) | -149,2 (119,7) | 306 | -138,5 (122,2) | 291 | MD = -10,70 (-30,12; 8,72) |
| | Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012) | średnia (SD) | n/d | 607 | n/d | 559 | MD = -11,26 (-24,19; 1,67) |
| Zmiana CRT [µm] po 96 tyg. | VIEW 1 (Heier 2012) | średnia (SD) | -121 (116) | 301 | -114 (110) | 304 | MD = -7,00 (-25,02; 11,02) |
| | VIEW 2 (Heier 2012) | średnia (SD) | -145 (118) | 306 | -121 (130) | 291 | MD = -24,00 (-43,95; -4,05) |
| | Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012) | średnia (SD) | n/d | 607 | n/d | 559 | MD = -14,64 (-28,01; -1,27) |
| Odsetek chorych z suchą siatkówką po 52 tyg. | VIEW 1 (Heier 2012) | n (%) | 168 (63,4) | 265 | 171 (63,6) | 269 | OR = 0,99 (0,70; 1,41) |
| | VIEW 2 (Heier 2012) | n (%) | 197 (71,9) | 274 | 162 (60,4) | 268 | OR = 1,67 (1,17; 2,40) RD = 0,11 (0,04; 0,19) NNT = 10 (6; 25) |
| | Metaanaliza: VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012) | n (%) | 365 (67,7) | 539 | 333 (62,0) | 537 | OR = 1,29 (0,77; 2,15) |
| Odsetek chorych z suchą siatkówką po 96 tyg. | VIEW 1 i VIEW 2 (EMA 2012) | n (%) | 267 (49,5) | 539 ₁₆ | 242 (45,1) | 537 ₁₆ | OR = 1,20 (0,94; 1,52) |

[Źródło: AK wnioskodawcy]

¹³ różnica pomiędzy grupami wyrażona jako zmienna ciągła (średnia różnica w odsetku chorych, u których nastąpiła poprawa wyniku o co najmniej 15 liter) wynosiła: 1,8 (95% CI: -3,5; 7,1)

¹⁴ różnica pomiędzy grupami obliczona metodą najmniejszych kwadratów wyniosła: 0,86 (95,1% CI: 0,15; 1,58)

¹⁵ różnica pomiędzy grupami obliczona metodą najmniejszych kwadratów wyniosła: -0,73 (95% CI: -1,53; 0,07)

¹⁶ nie można jednoznacznie ustalić wielkości populacji dlatego przyjęto N raportowane w publikacji Heier 2012

Jako pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach VIEW 1 i VIEW 2 oceniano **zachowanie ostrości wzroku** zdefiniowane jako redukcja liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS o mniej niż 15. Wyniki dla tego punktu końcowego przedstawiono osobno dla populacji ITT oraz PP. W obu badaniach we wszystkich grupach, w których stosowano aflibercept potwierdzono, że lek ten jest nie mniej skuteczny (*non-inferior*) niż stosowanie ranibizumabu, a oszacowania przedziałów ufności i uzyskanych parametrów wskazują na większą korzyść ze stosowania afliberceptu¹⁷. Wyniki te jednak nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. Dla okresu obserwacji wynoszącego 52 tygodnie iloraz szans wyniósł w populacji ITT – 1,12 (95% CI: 0,68; 1,85), a w populacji PP – 1,20 (95% CI: 0,70; 2,08), co oznacza, że szansa zachowania ostrości wzroku (redukcji liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS o mniej niż 15) w grupie AFL jest (odpowiednio) 1,12 razy (dla populacji ITT) oraz 1,20 razy (dla populacji PP) wyższa niż w grupie RAN. Jednak różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. Po 96 tygodniach wartość ilorazu szans w populacji ITT była bardzo zbliżona i podobnie jak dla krótszego okresu obserwacji nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami. Należy odnotować, że po 96 tygodniach odsetek chorych, u których zachowano ostrość wzroku w obu grupach był nieznacznie niższy niż po 52 tygodniach jednak utrzymał się na poziomie powyżej 90% chorych.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą stosującą aflibercept, a grupą w której podawano ranibizumab w przypadku:

- **zmiany jakości życia** ocenianej za pomocą kwestionariusza NEI VFQ-25 (MD=-0,57, 95% CI: -2,22; 1,07) w czasie 52 tygodni;
- **zmiany BCVA** (najlepszej skorygowanej ostrości wzroku) ocenianej za pomocą liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS w czasie 52 tygodni wyniosła MD = -0,36 (95% CI: -2,00; 1,28), a w czasie 96 tygodni wyniosła MD = -0,30 (-2,13; 1,53);
- **zmiany BCVA wynoszącej co najmniej 20/40** zarówno po 52 tygodniach jak i po 96 tygodniach – iloraz szans dla metaanalizy wyników obu badań wyniósł 0,89 (95% CI: 0,53; 1,49), co wskazuje, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie AFL jest o 11% niższa niż w grupie RAN (po 52 tygodniach);
- **częstość występowania poprawy wyniku w zakresie liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS o co najmniej 15**, którą odnotowano u 31% chorych leczonych afliberceptem oraz 32,4% chorych leczonych ranibizumabem w czasie 52 tygodni, obliczony iloraz szans (OR=0,93, 95% CI: 0,73; 1,19) nie wykazał jednak znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami. Także różnica pomiędzy grupami po 96 tygodniach (OR=1,09; 95% CI: 0,80; 1,38) nie była istotna statystycznie, choć nastąpiła nieznaczna przewaga wyników afliberceptu względem ranibizumabu (poprawę wyniku o co najmniej 15 liter odnotowano u 33,4% chorych leczonych AFL oraz 31,6% chorych leczonych RAN);
- **poprawy wyniku o co najmniej 30 liter uzyskanych na tablicy ETDRS** kumulacja wyników badań VIEW 1 i VIEW 2 nie wykazała znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami dla okresu obserwacji wynoszącego 52 tygodnie [OR = 1,11 (95% CI: 0,84; 1,48)], także metaanaliza wyników obydwu badań nie wykazała znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami dla redukcji liczby liter;
- **zmiany obszaru neowaskularyzacji (CNV)** po 52 tygodniach – metaanaliza wyników obu badań nie wykazała znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami (MD=-0,08, 95% CI: -0,74; 0,58)¹⁸. W raporcie EMA 2012 wskazano ponadto, iż redukcja obszaru neowaskularyzacji odnotowana po pierwszym roku obserwacji utrzymywała się we wszystkich grupach w czasie drugiego roku, jednak nie odnotowano dodatkowej poprawy;
- **zmiany grubości siatkówki centralnej (CRT)** analizowano jako zmianę uśrednionych wyników uzyskanych po 52 tygodniach i nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą stosującą

¹⁷ Zgodnie z założeniami protokołu, w sytuacji gdy dla wszystkich grup, w których stosowano AFL zostanie wykazana równowaga względem RAN dla pierwszorzędowego punktu końcowego, dla drugorzędowych punktów końcowych zostanie zastosowane podejście *superiority*, powyższe wyniki wskazują na spełnienie tego warunku.

¹⁸ Wynik metaanalizy był jednak wysoce heterogeniczny ($I^2=86\%$) czego przyczyną najprawdopodobniej jest jedynie średnia homogeniczność badań w zakresie wyjściowej wielkości obszaru neowaskularyzacji. [Źródło: AK wnioskodawcy]

aflibercept, a grupą przyjmującą ranibizumab – różnica średnich wyniosła -11,26 (95% CI: -24,19; 1,67);

- **odsetka chorych z suchą siatkówką** (definiowana jako brak obecności obrzęku wewnątrzsiatkówkowego oraz płynu podsiatkówkowego w badaniu OCT) gdzie metaanaliza¹⁹ wyników badań VIEW 1 i VIEW 2 nie wykazała istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami dla okresu obserwacji wynoszącego 52 tygodnie – iloraz szans wyniósł 1,29 (95% CI: 0,77; 2,15), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie AFL jest 1,29 razy wyższa niż w grupie RAN oraz wskazuje na brak znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami. W badaniu VIEW 1 nie wykazano różnic pomiędzy grupami, natomiast w badaniu VIEW 2 wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść afliberceptu. Dla okresu obserwacji wynoszącego 96 tygodni zintegrowane dane z badań VIEW 1 i VIEW 2 wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami (OR=1,20; 95% CI: 0,94; 1,52).

Natomiast w przypadku **zmiany grubości siatkówki centralnej (CRT)** po 96 tygodniach wskazano na **istotną statystycznie różnicę** na korzyść afliberceptu (MD= -14,64, 95% CI: -28,01; -1,27) w porównaniu z ranibizumabem.

Tabela 16. ██████████ w 52. tygodniu (pierwotna analiza) i w 96. tygodniu; połączone dane z badań VIEW1 i VIEW2.

| Kryterium skuteczności | AFL _{ChPL} (n = 607) | | RAN (n = 595) | |
|---|----------------------------------|-------------|------------------|-------------|
| | 52 tydzień | 96 tydzień* | 52 tydzień | 96 tydzień* |
| ██████████ | ████ | ████ | ████ | ████ |
| ████████████████████ | | ████ | | ████ |
| Odsetek pacjentów z zachowaną ostrością wzroku (utrata < 15 liter BCVA) | 95,33% | 92,42% | 94,42% | 91,60% |

* - Począwszy od tygodnia 52 wszystkie grupy były leczone według zmodyfikowanego paradygmatu leczenia kwartalnego, według którego pacjenci mogli otrzymywać dawkę raz na 4 tygodnie, ale nie rzadziej niż raz na 12 tygodni, zgodnie z wcześniej określonymi kryteriami ponownego leczenia.

[Źródło: ChPL Eylea, Schmidt-Erfurth 2014]

Badania kliniczne w toku:

Poza opublikowanymi wynikami zakończonych już badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej afliberceptu, odnaleziono również aktualnie trwające próby kliniczne.

Tabela 17. Badania kliniczne (RCT, III-IV fazy) w toku dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania afliberceptu w leczeniu wAMD.

| Numer identyfikacyjny | Tytuł | Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja |
|--|--|--|
| NCT00964795 Kontynuacja VIEW 1 Badanie III fazy | Extension Study of the Use of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Trap-Eye in Neovascular Age-Related Macular Degeneration (AMD) | Zakończone: Sierpień 2013 Badanie zakończone, nie opublikowano wyników |
| NCT02130024 Badanie IV fazy | A Comparison of Ranibizumab and Aflibercept for the Development of Geographic Atrophy in (Wet) AMD Patients (RIVAL) | Planowane zakończenie: Grudzień 2017 Badanie w toku, nie rozpoczęto rekrutacji pacjentów. |

¹⁹ Metaanaliza wyników została wykonana metodą efektów losowych ze względu na heterogeniczność wyników (I²=76%) oraz brak możliwości jednoznacznego ustalenia przyczyny ich heterogeniczności. [Źródło: AK wnioskodawcy]

| Numer identyfikacyjny | Tytuł | Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja |
|--|--|--|
| NCT01958918 Badanie IV fazy | Efficacy of Ranibizumab Prn Treatment Compared to Aflibercept Bimonthly Intravitreal Injections on Retinal Thickness Stability in Patients With Wet AMD (SALT) | Planowane zakończenie: Październik 2015 Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów. |
| NCT01482910 Badanie III fazy | VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Chinese Subjects With Wet AMD (Age-Related Macular Degeneration) | Planowane zakończenie: Marzec 2014 Badanie w toku, nie rekrutuje już pacjentów. |
| NCT01988662 Badanie IV fazy | UNcovering the Difference Between Ranibizumab and Aflibercept, Focusing on Systemic Anti-VEGF Effects in Patients With neovascuLar AMD (UNRAVEL) | Planowane zakończenie: Kwiecień 2015 Badanie w toku, nie rozpoczęto rekrutacji pacjentów. |
| NCT02120950 Badanie IIIb / IV fazy | Aflibercept in Polypoidal Choroidal Vasculopathy (PLANET) | Planowane zakończenie: Kwiecień 2016 Badanie w toku, nie rozpoczęto rekrutacji pacjentów. |

[Źródło: opracowanie własne AOTM. Data ostatniego wyszukiwania: 14.05.2014]

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Informacje z ChPL produktu leczniczego Eylea

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Eylea:

- u dzieci i młodzieży - stosowanie produktu Eylea u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniach wysiękowa postać AMD;
- przy podawaniu jednocześnie do obu oczu;
- u kobiet w okresie ciąży - badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na zarodek i płód;
- w okresie karmienia piersią - nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią.

Aflibercept może upośledzać płodność zarówno u mężczyzn jak i u kobiet (co wykazują wyniki badań na zwierzętach z wysoką ekspozycją ogólnoustrojową) - takich efektów nie oczekuje się po podaniu śródgałkowym, ze względu na bardzo niską ekspozycję ogólnoustrojową.

Ciężkie działania niepożądane związane z zabiegiem wstrzyknięcia produktu Eylea do ciała szklanego wystąpiły w mniej niż 1 na 1 000 wstrzyknięć i obejmowały zapalenie wnętrza gałki ocznej, zaćmę urazową i przemijające zwiększenie ciśnienia śródgałkowego.

Do najczęstszych działań niepożądanych (u co najmniej 5% pacjentów leczonych produktem Eylea) należały: krwotok spojówkowy (26,7%), ból oka (10,3%), odłączenie ciała szklanego (8,4%), zaćma (7,9%), męty w ciele szklanym (7,6%) i zwiększenie ciśnienia śródgałkowego (7,2%).

Tabela 18. Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych podczas leczenia afliberceptem

| Zaburzenia układu immunologicznego | Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100) | Nadwrażliwość (w tym reakcje alergiczne) |
|------------------------------------|-------------------------------------|---|
| Zaburzenia oka | Bardzo często (≥1/10) | Krwotok spojówkowy, ból oka |
| | Często (≥1/100 do <1/10) | Przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki*, odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki*, zwyrodnienie siatkówki, krwotok do ciała szklanego, zaćma, zaćma jądrowa, zaćma podtorebkowa, nadżerka rogówki, otarcie rogówki, wzrost ciśnienia śródgałkowego, niewyraźne widzenie, męty w ciele szklanym, obrzęk rogówki, odłączenie ciała szklanego, ból w miejscu wstrzyknięcia, uczucie obecności ciała obcego w oku, zwiększone łzawienie, obrzęk powieki, krwawienie w miejscu wstrzyknięcia, przekrwienie spojówek, przekrwienie gałki ocznej |

| | | |
|--|--|--|
| | Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) | Zapalenie wnętrza gałki ocznej, odwarstwienie siatkówki, przedarcie siatkówki, zapalenie tęczówki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, zaćma korowa, zmętnienia soczewki, podrażnienie w miejscu iniekcji, ubytek nabłonka rogówki, nieprzyjemne uczucie w oku, podrażnienie powieki, rozbłyski w komorze przedniej |
| | Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) | Zapalenie ciała szklistego, zapalenie błony naczyniowej oka, ropostek |

* - Schorzenia, o których wiadomo, że są związane z wysiękową postacią AMD. Obserwowane jedynie w badaniach dotyczących wysiękowej postaci AMD.

[Źródło: ChPL Eylea]

W badaniach III fazy w wysiękowej postaci AMD zaobserwowano zwiększenie częstości występowania krwotoku spojówkowego u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe. Zwiększona częstość występowania u pacjentów leczonych produktem Lucentis (ranibizumabem) i Eylea (afliberceptem) była porównywalna.

Tętniczne powikłania zakrzepowo-zatorowe (ATEs, ang. *arterial thromboembolic events*) są działaniami niepożądanymi potencjalnie związanymi z ogólnoustrojową inhibicją VEGF. Po doszklistkowym zastosowaniu inhibitorów VEGF istnieje potencjalne ryzyko tętnicznych powikłań zakrzepowo-zatorowych. Według kryteriów *Antiplatelet Trialists' Collaboration* (APTC), ATEs obejmują zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub zgon z przyczyn naczyniowych (w tym zgony o nieznanym przyczynie). Częstość ich występowania w badaniach dotyczących wysiękowej postaci AMD (VIEW 1 i VIEW 2) w trakcie 96-tygodni trwania poszczególnych badań wynosiła 3,3% (60 z 1 824) w połączonej grupie pacjentów leczonych produktem Eylea w porównaniu z 3,2% (19 z 595) u pacjentów leczonych ranibizumabem.

[Źródło: ChPL Eylea]

Wyniki z analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej przez wnioskodawcę

Zarówno w badaniu VIEW 1 jak również VIEW 2 chorych randomizowano do 4 grup jednak jedynie wyniki dla 2 grup [AFL_{ChPL} i RAN] były uwzględniane w analizie wnioskodawcy. Istniała grupa zdarzeń niepożądanych (AEs, *Adverse Events*) raportowanych jedynie w grupach nieuwzględnionych w analizie. W związku z powyższym w analizie wnioskodawcy zdecydowano, iż w postaci tabelarycznej uwzględniane będą tylko te zdarzenia, które wystąpiły w co najmniej 1 grupie (uwzględnionej w analizie) w jednym z badań.

Zdarzenia niepożądane zostały w badaniach podzielone na kategorie zgodne z klasyfikacją MedDRA wersja 13.0.

Dla dychotomicznych punktów końcowych obliczano parametr OR, a gdy był on istotny statystycznie również parametr bezwzględny RD oraz NNT lub NNH. Każdy z parametrów przedstawiano z 95% przedziałem ufności.

W przypadku negatywnych punktów końcowych jakimi są zdarzenia niepożądane (np. częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem wg klasyfikacji APTC) wartość parametru OR wynosząca powyżej 1 i przedział ufności nie zawierający 1 wskazuje na przewagę grupy kontrolnej, natomiast w sytuacji, gdy przedział ufności zawiera wartość 1 różnica pomiędzy grupami nie jest istotna statystycznie.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach VIEW 1 oraz VIEW 2 włączonych do analizy bezpieczeństwa stosowania afliberceptu względem ranibizumabu oceniono według zaleceń GRADE. Wagę wszystkich punktów końcowych oceniono natomiast jako krytyczną, ponieważ są one istotne klinicznie i mają kluczowe znaczenie dla wnioskowania o bezpieczeństwie ocenianej interwencji. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 19. Podsumowanie bezpieczeństwa dla porównania afliberceptu względem ranibizumabu – badania VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012, EMA 2012), Metaanaliza VIEW 1 i VIEW 2 (Heier 2012)

| | Punkt końcowy | OR / RD / MD (95% CI) | Jakość wyników w skali GRADE |
|---|--|--|---------------------------------|
| Zgony | Zgony w czasie 96 tyg. | OR=1,18 (0,59; 2,36) ²⁰ | Średnia |
| Działanie niepożądane związane z leczeniem | Co najmniej 1 działanie niepożądane związane z leczeniem w czasie 96 tyg. | OR=1,03 (0,70; 1,54) | Średnia |
| | Maksymalne nasilenie działania niepożądanego: łagodne w czasie 96 tyg. | OR=0,94 (0,57; 1,55) | Średnia |
| | Maksymalne nasilenie działania niepożądanego: umiarkowane w czasie 96 tyg. | OR=0,92 (0,46; 1,83) | Średnia |
| | Maksymalne nasilenie działania niepożądanego: ciężkie w czasie 96 tyg. | OR=3,44 (0,71; 16,64) | Średnia |
| | Co najmniej 1 ciężkie działanie niepożądane (SAEs) związane z leczeniem w czasie 96 tyg. | OR=2,29 (0,59; 8,90) | Średnia |
| Działania niepożądane związane z iniekcją leku | Działania niepożądane związane z iniekcją leku [liczba zdarzeń/1000 iniekcji] w czasie 52 tyg. | AFL=0,2 natomiast RAN=1,1. Nie podano informacji odnośnie istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami. | Średnia |
| | Co najmniej 1 działanie niepożądane związane z iniekcją leku w czasie 96 tyg. | OR=0,89 (0,71; 1,12) | Średnia |
| | Co najmniej 1 ciężkie działanie niepożądane związane z iniekcją leku w czasie 96 tyg. | OR=0,24 (0,07; 0,86) NNT=50 (34; 334) | Średnia |
| Zdarzenia niepożądane (ogółem) | Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane w czasie 96 tyg. | OR=1,54 (0,85; 2,78) | Średnia |
| | Maksymalne nasilenie zdarzenia niepożądanego: łagodne w czasie 96 tyg. | OR=1,06 (0,82; 1,37) | Średnia |
| | Maksymalne nasilenie zdarzenia niepożądanego: umiarkowane w czasie 96 tyg. | OR=1,04 (0,83; 1,30) | Średnia |
| | Maksymalne nasilenie zdarzenia niepożądanego: ciężkie w czasie 96 tyg. | OR=0,97 (0,74; 1,28) | Średnia |
| | Co najmniej 1 ciężkie zdarzenie niepożądane w czasie 96 tyg. | OR=1,02 (0,80; 1,31) | Średnia |
| Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji APTC | Zdarzenia niepożądane ogółem wg klasyfikacji APTC w czasie 52 tyg. | OR=1,37 (0,60; 3,11) | Wysoka |
| | Zgon z przyczyn naczyniowych (wg klasyfikacji APTC) w czasie 52 tyg. | OR=2,47 (0,48; 12,74) | Wysoka |
| | Zawał mięśnia sercowego nie zakończony zgonem (wg klasyfikacji APTC) w czasie 52 tyg. | OR=0,87 (0,09; 7,96) | Średnia |
| | Udar nie zakończony zgonem (wg klasyfikacji APTC) w czasie 52 tyg. | OR=1,35 (0,27; 6,87); Peto OR=1,43 (0,25; 8,30) | Wysoka |

²⁰ Dane w tekście dokumentu nie EMA 2012 są zgodne z tymi przedstawionymi w tabeli w publikacji - w tekście dokumentu wskazano, że odnotowano 20 zgonów w grupie AFL oraz 16 w grupie RAN, nie zmienia to jednak wnioskowania o (braku) istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami (OR=1,23, 95% CI: 0,63; 2,39).

| | | | |
|---|---|---|------------------|
| Nadciśnienie tętnicze | Nadciśnienie tętnicze w czasie 52 tyg. | OR=1,35 (0,27; 6,87); Peto OR=1,43 (0,25; 8,30) | Wysoka |
| Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania | Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania w czasie 96 tyg. | OR=0,95 (0,75; 1,19) | Średnia |
| | Co najmniej 1 ciężkie zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania w czasie 96 tyg. | OR=1,03 (0,66; 1,61) | Średnia |
| | Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa w czasie 52 tyg. | RD=-0,002 (-0,01; 0,003) | Wysoka |
| | Zastoinowa niewydolność serca w czasie 52 tyg. | OR=2,95 (0,47; 18,63); Peto OR=3,27 (0,56; 18,91) | Wysoka |
| | Perforacja żołądkowo-jelitowa lub przetoka w czasie 52 tyg. | RD=0,00 (-0,003; 0,01) | Wysoka |
| | Epizod krwawienia nie dotyczący oka w czasie 52 tyg. | OR=2,97 (0,47; 18,92); Peto OR=3,31 (0,57; 19,17) | Wysoka |
| Zdarzenia niepożądane dotyczące narządu wzroku | Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane dotyczące funkcjonowania wzroku w czasie 52 tyg. | OR=0,95 (0,73; 1,22) | Wysoka |
| | Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane dotyczące funkcjonowania wzroku w czasie 96 tyg. | OR = 0,85 (0,64; 1,13) | Średnia |
| | Zaburzenia w obrębie oka: Makulopatia w czasie 52 tyg. | OR=0,41 (0,18; 0,94) NNT = 25 (15; 334) | Średnia |
| | Zaburzenia w obrębie oka: Męty ciała szklistego w czasie 96 tyg. | OR=0,63 (0,41; 0,96) NNT = 34 (17; 334) | Średnia |
| | Zaburzenia w obrębie oka: Przekrwienie oka w czasie 96 tyg. | OR=0,43 (0,23; 0,81) NNT = 34 (20; 100) | Średnia |
| | Zaburzenia w obrębie oka: Obrzęk siatkówki w czasie 96 tyg. | OR=1,84 (1,09; 3,10) NNH = 33 (16; 200) | Średnia |
| | Zaburzenia w obrębie oka: dla wszystkich pozostałych punktów końcowych nie wykazano różnic pomiędzy grupami | | Srednia / Wysoka |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczące funkcjonowania narządu wzroku | Co najmniej 1 ciężkie zdarzenie niepożądane dotyczące funkcjonowania wzroku w czasie 52 tyg. | OR=0,58 (0,19; 1,80) | Średnia |
| | Zaburzenia w obrębie oka w czasie 52 tyg. | Ciężkie zdarzenie niepożądane dotyczące funkcjonowania wzroku w czasie 52 tyg. : dla żadnego z punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami | Średnia / Wysoka |
| | Infekcje i zakażenia w czasie 52 tyg. | | |
| | Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych w czasie 52 tyg. | | |
| | Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne w czasie 52 tyg. | | |
| ane niedotyczące funkcjonowania | Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane niedotyczące funkcjonowania wzroku ²¹ w czasie 52 tyg. | OR=1,08 (0,66; 1,76) | Średnia |

²¹ Zdarzenie niepożądane niedotyczące funkcjonowania wzroku czyli: infekcje i zakażenia; nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy); zaburzenia krwi i układu chłonnego; zaburzenia układu immunologicznego; zaburzenia metabolizmu i odżywiania; zaburzenia psychiczne; zaburzenia układu nerwowego; zaburzenia ucha i błędnika; zaburzenia serca; zaburzenia naczyńniowe; zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia; zaburzenia żołądkowo-jelitowe; zaburzenia skóry i tkanki podskórnej; zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej; zaburzenia nerek i dróg moczowych; zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania; zaburzenia wyników badań laboratoryjnych; urazy, zatrucia i powikłania proceduralne.

| | | | |
|---|---|--|------------------|
| | Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: ból stawów w czasie 52 tyg. | OR=0,40 (0,18; 0,93); NNT = 50 (25; 500) | Wysoka |
| | Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: dla wszystkich pozostałych punktów końcowych nie wykazano różnic pomiędzy grupami | | Średnia / Wysoka |
| | Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych w czasie 52 tyg.: Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych (ogółem) | OR=1,37 (1,02; 1,85) NNH = 20 (11; 333) | Wysoka |
| | Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych w czasie 52 tyg.: dla wszystkich pozostałych punktów końcowych nie wykazano różnic pomiędzy grupami | | Średnia / Wysoka |
| | Zdarzenie niepożądane nie dotyczące funkcjonowania wzroku w czasie 52 tyg.: dla żadnego z pozostałych punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami | | Średnia / Wysoka |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane nie dotyczące funkcjonowania narządu wzroku | Co najmniej 1 ciężkie zdarzenie niepożądane nie dotyczące funkcjonowania wzroku w czasie 52 tyg. | OR=1,09 (0,67; 1,77) | Średnia |
| | Ciężkie zdarzenie niepożądane nie dotyczące funkcjonowania wzroku ²² (w tym także procedury medyczne i chirurgiczne) w czasie 52 tyg.: dla żadnego z pozostałych punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami | | Średnia / Wysoka |
| Immuno-genność | Przeciwciała przeciwko AFL wykryto u 1% do 3% chorych, tylko w przypadku jednej próbki od jednego chorego wykazano aktywność neutralizującą; dane sugerują, że większość pozytywnych odpowiedzi jest spowodowana wcześniejszą immunogennością, która nie została wywołana przez lek. Dane z drugiego roku obserwacji wskazują, że większość chorych, u których stwierdzono występowanie przeciwciał zachowała ostrość wzroku. | | Średnia |

[Źródło: AK wnioskodawcy]

Bezpieczeństwo afliberceptu względem ranibizumabu zostało ocenione na podstawie badań: VIEW 1 oraz VIEW 2 (publikacja Heier 2012 oraz raport EMA 2012). W publikacji Heier 2012 raportowano wyniki po 52 tygodniach natomiast na podstawie danych z raportu EMA 2012 uzupełniono analizę o wyniki dla 96 tygodni.

Jakość danych z tych badań została oceniona na wysoką. Wyjątek stanowią punkty końcowe, dla których wykazano heterogeniczność oraz danych odnośnie działań i zdarzeń niepożądanych, dla których w publikacji Heier 2012 lub raporcie EMA 2012 przedstawiono łączne wyniki dla badań VIEW 1 i VIEW 2, przez co ocena homogeniczności wyników nie była możliwa. Dla tych efektów zdrowotnych jakość danych została oceniona jako średnia.

W ramach oceny bezpieczeństwa wykazano, iż profile bezpieczeństwa afliberceptu i ranibizumabu są bardzo zbliżone. Dla większości analizowanych zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Istotną statystycznie różnicę na korzyść afliberceptu wykazano dla częstości występowania: ciężkich działań niepożądanych związanych z iniekcją leku; mętów ciała szklonego, przekrwienia oka w czasie 96 tygodni oraz makulopatii i bólu stawów w czasie 52 tygodni. Przewagę ranibizumabu wykazano natomiast w odniesieniu do częstości występowania zaburzeń w wynikach badań laboratoryjnych w czasie 52 tygodni i obrzęku siatkówki w czasie 96 tygodni.

Należy również zaznaczyć, że częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była relatywnie niska.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Wyniki dodatkowej analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej przez wnioskodawcę

W AK wnioskodawcy zamieszczono jedno badanie retrospektywne, jednoramienne, spełniające kryteria włączenia do analizy, w którym analizowano bezpieczeństwo afliberceptu (Ho 2013). W badaniu tym uczestniczyli chorzy wcześniej leczeni ranibizumabem i/lub bewacyzumabem.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniu oceniono według zaleceń GRADE. Ze względu na metodykę badania (jednoramienne), jego jakość oceniono jako niską. Nie zidentyfikowano poważnych

²² Jw.

ograniczeń mogących obniżyć jakość danych. Wagę punktów końcowych oceniono natomiast jako krytyczną, ponieważ są one istotne klinicznie i mają kluczowe znaczenie dla wnioskowania o bezpieczeństwie ocenianej interwencji.

W czasie trwania badania (średni czas trwania okresu obserwacji 114 dni) u 4,2% oczu odnotowano występowanie miejscowych krwotoków podsiatkówkowych. Nie wystąpiły natomiast inne zaburzenia w obrębie oka (zapalenie wnętrza gałki ocznej, odwarstwienie siatkówki, przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki, masywny krwotok podplamkowy, zapalenie naczyń oka, utrzymujące się podwyższone ciśnienie śródgałkowe wymagające miejscowego zastosowania leków) ani zdarzenia zakrzepowo-zatorowe takie jak zawał mięśnia sercowego czy udar.

Informacje ze strony FDA

Komunikat na temat bezpieczeństwa ze strony FDA z czerwca 2013 odnoszący się do badania na królikach w okresie ciąży, które wykazało szkodliwy wpływ na zarodek i płód jest zawarty w ChPL produktu Eylea. Nie stwierdza się żadnych nowych kwestii dotyczących bezpieczeństwa ani nowych rekomendacji zastosowań ocenianych leków.

Informacje ze strony EMA i URPLWBiPB

Nie odnaleziono żadnych komunikatów w kwestii bezpieczeństwa na stronach EMA i URPLWBiPB.

Informacje z bazy *European Database Of Suspected Adverse Drug Reaction Reports*

Baza ADR Reports dostarcza danych dotyczących 960 pacjentów, u których raportowano działania niepożądane związane ze stosowaniem preparatu Eylea (do marca 2014). Do najczęściej zgłaszanych według częstości ich występowania należą: zdarzenie niepożądane dotyczące funkcjonowania wzroku, infekcje i zakażenia, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, procedury medyczne i chirurgiczne oraz zaburzenia serca.

[Źródło: <http://www.adrreports.eu/dashboards/20140402/product/EYLEA.pdf>, data dostępu: 14.05.2014 r.]

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Przedmiotem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa substancji czynnej aflibercept we wskazaniu leczenie neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD).

Na podstawie analizy wskazań rejestracyjnych, wytycznych klinicznych i refundacyjnych stwierdzono, że komparatorami dla afliberceptu w zdefiniowanej populacji docelowej (chorzy z postacią wysiękową zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem), stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną i refundowanymi ze środków publicznych w leczeniu wysiękowej postaci AMD są ranibizumab (produkt leczniczy Lucentis) oraz terapia fotodynamiczna z użyciem werteporfiny (produkt leczniczy Visudyne). Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono dwa badania (VIEW 1 i VIEW 2) dotyczące porównania afliberceptu z ranibizumabem. W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej nie odnaleziono żadnego badania porównującego produkty lecznicze Eylea i Visudyne. Z tego powodu porównanie pośrednie afliberceptu względem terapii fotodynamicznej było możliwe tylko przez wspólną referencję jaką jest ranibizumab. Wykonana szczegółowa ocena homogeniczności wykazała jednak istnienie znacznej heterogeniczności pod względem populacji badanie ANCHOR (porównującego ranibizumab oraz terapię fotodynamiczną z użyciem werteporfiny) w porównaniu z badaniami VIEW 1 i VIEW 2, dlatego też ostatecznie badanie to nie zostało włączone do analizy.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność afliberceptu względem ranibizumabu została oceniona na podstawie badań: VIEW 1 oraz VIEW 2 (publikacja Heier 2012 oraz raport EMA 2012). W publikacji Heier 2012 raportowano wyniki po 52 tygodniach natomiast na podstawie danych z raportu EMA 2012 uzupełniono analizę o wyniki dla 96 tygodni.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach VIEW 1 oraz VIEW 2 włączonych do analizy skuteczności stosowania afliberceptu (w analizie uwzględniona wyłącznie dawka zgodna z zaleconą w ChPL Eylea – 2 mg miesięcznie, lub po trzech iniekcjach raz w miesiącu – co drugi miesiąc²³) względem ranibizumabu (w dawce 0,5 mg co 4 tygodnie) oceniono według zaleceń GRADE. W metodyce badań VIEW 1 oraz VIEW 2 nie odnotowano poważnych ograniczeń. Są to badania randomizowane wysokiej jakości (5

²³ W drugim roku trwania badania zmieniono sposób dawkowania leku (chorzy nadal stosowali lek w tej samej dawce co w pierwszym roku, jednak częstość podawania leku była zależna od stanu klinicznego chorego – nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące).

na 5 pkt. w skali Jadad), w których szczegółowo opisano proces randomizacji, podwójnie zaślepienie. Utrata chorych z obydwu badań była udokumentowana oraz raportowano wszystkie założone punkty końcowe.

W przypadku pierwszorzędnego punktu końcowego (zachowana ostrość wzroku tj. redukcja liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS o mniej niż 15) analizowanego w obu badaniach nie odnotowano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami biorąc pod uwagę wyniki dla populacji ITT po 52 i 96 tygodniach jak również wyniki dla populacji PP po 52 tygodniach. Należy jednak odnotować, że choć po 96 tygodniach odsetek chorych, u których zachowano ostrość wzroku był nieznacznie niższy niż po 52, to jednak nadal utrzymywał się na poziomie powyżej 90% w obu grupach.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą AFL_{ChPL}, a grupą RAN w przypadku:

- zmiany jakości życia (ocenianej za pomocą kwestionariusza NEI VFQ-25) w czasie 52 tygodni;
- zmiany BCVA (najlepszej skorygowanej ostrości wzroku) ocenianej za pomocą liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS w czasie 52 i 96 tygodni;
- zmiany BCVA wynoszącej co najmniej 20/40 zarówno po 52 jak i po 96 tygodniach;
- częstości występowania poprawy wyniku w zakresie liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS o co najmniej 15 oraz o co najmniej 30 liter uzyskanych na tablicy ETDRS;
- zmiany obszaru neowaskularyzacji (CNV) po 52 tygodniach;
- zmiany grubości siatkówki centralnej (CRT) po 52 tygodniach;
- odsetka chorych z suchą siatkówką (tj. brak obecności obrzęku wewnątrzsiatkówkowego oraz płynu podsiatkówkowego w badaniu OCT).

Natomiast w przypadku zmiany grubości siatkówki centralnej (CRT) po 96 tygodniach metaanaliza wyników obu badań wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść afliberceptu (MD= -14,64, 95% CI: -28,01; -1,27) w porównaniu z ranibizumabem.

Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo afliberceptu względem ranibizumabu zostało ocenione na podstawie badań VIEW 1 oraz VIEW 2 (publikacja Heier 2012 oraz raport EMA 2012) w grupie 610 zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali aflibercept w dawce zgodnej z zaleconą w ChPL Eylea – 2 mg miesięcznie lub co drugi miesiąc po trzech iniekcjach raz w miesiącu oraz 595 zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali ranibizumab w dawce 0,5 mg co 4 tygodnie.

W badaniach VIEW 1 i VIEW 2 w ramach oceny bezpieczeństwa wykazano, iż profile bezpieczeństwa afliberceptu i ranibizumabu są bardzo zbliżone. Dla większości analizowanych zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Istotną statystycznie różnicę na korzyść afliberceptu wykazano dla częstości występowania: ciężkich działań niepożądanych związanych z iniekcją leku, mętów ciała szklistego, przekrwienia oka w czasie 96 tygodni oraz makulopatii i bólu stawów w czasie 52 tygodni. Przewagę ranibizumabu wykazano natomiast w odniesieniu do częstości występowania zaburzeń w wynikach badań laboratoryjnych w czasie 52 tygodni i obrzęku siatkówki w czasie 96 tygodni.

Podsumowując, zarówno wyniki analizy skuteczności klinicznej jak i profilu bezpieczeństwa pokazują, że lek Eylea jest nie mniej skuteczny (*non-inferior*) niż Lucentis w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. Schemat leczenia z zastosowaniem afliberceptu we wnioskowanym wskazaniu nie jest jeszcze powszechnie stosowany zarówno w europejskiej jak i amerykańskiej praktyce klinicznej, jednak od 2012 roku (w którym to roku został zarejestrowany produkt Eylea) wszedł na listę leków rekomendowanych w terapii wAMD agencji HTA oraz towarzystw naukowych takich jak: HAS, RCO, NICE, PBAC oraz SMC.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Tabela 20. Opublikowane analizy ekonomiczne

| Badanie | Kraj | Porównania | Metodyka | Wyniki/Wnioski |
|--------------|-------------------------------------|-----------------------------|--|--|
| 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. | 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 |
| 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. |). |
| IQWiG 2013 | Niemcy | Aflibercept vs. ranibizumab | przedstawiono koszt fiołki afliberceptu i ranibizumabu z uwzględnieniem rabatów oraz średnie roczne całkowite koszty terapii. Założenia przyjęte przez autorów przedstawiono jedynie częściowo. | |

Należy zwrócić uwagę, że w większości odnalezionych publikacji koszt terapii afliberceptem będzie niższy niż koszt terapii ranibizumabem,

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

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

Technika analityczna

Technika minimalizacji kosztów (CMA).

Interwencja

Produkt leczniczy Eylea (aflibercept).

Komparator

Produkt leczniczy Lucentis (ranibizumab).

Pominięto porównanie z terapią fotodynamiczną z użyciem werteporfiny z powodu braku odnalezionych doniesień naukowych porównujących obie technologie medyczne. Nie odnaleziono również badań pozwalających porównać w sposób pośredni ww. terapii. Dodatkowym argumentem świadczącym o słuszności takiego postępowania jest marginalny (i ciągle malejący – 5,5% w 2011 roku, 2,31% w 2012 roku - <http://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/>) udział terapii fotodynamicznej w ilości zabiegów stosowanych u chorych z rozpatrywanej populacji.

Komentarz analityka AOTM:

Zgodnie z opinią ekspertów (m. in. Prof. dr hab. Wandy Romaniuk – Konsultanta Krajowego w dziedzinie okulistyki) należy zaznaczyć, że w rozpatrywanym wskazaniu, w ramach JGP B02 stosowane jest również, poza ranibizumabem, inne przeciwciało monoklonalne anty-VEGF – produkt leczniczy Avastin (bewacyzumab). Bewacyzumab nie jest zarejestrowany do stosowania we wnioskowanym wskazaniu. Tym niemniej jednak, co podyktowane jest praktyką kliniczną w Polsce, należałoby uwzględnić również porównanie z bewacyzumabem.

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ). Przyjęto założenie, że perspektywa NFZ będzie tożsama z perspektywą poszerzoną (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

Dożywotni horyzont czasowy.

Dyskontowanie

Wartości stóp dyskontowych przyjęto na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Koszty

Komentarz analityka AOTM:

Zgodnie z Zarządzeniem Nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r. (aktualnego na dzień przekazywania AWA) wartość punktowa dla JGP B02 wynosi 50 punktów (wartość uległa zmniejszeniu o 7 pkt, czyli o 364 PLN). Zmiana ta skutkować będzie obniżeniem kosztów leczenia ranibizumabem do poziomu 2 600 PLN za jeden zabieg.

Należy mieć na uwadze, że płatnik publiczny pokrywa koszt ryczału, bez względu na ilość wykorzystanej przez świadczeniodawcę substancji czynnej. Produkt leczniczy Lucentis (ranibizumab) dostępny jest w postaci roztworu do wstrzykiwania, 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 miałyby niebagatelny wpływ na koszty dla świadczeniodawcy (koszty te drastycznie by wzrosły, w porównaniu do sytuacji, w której jedno opakowanie leku wykorzystywane jest do wykonania kilku zabiegów). Należy przypuszczać, że w rzeczywistości klinicznej jedno opakowanie leku Lucentis wykorzystywane jest do wykonania kilku zabiegów.

Autorzy AE wnioskodawcy przyjęli założenie, że finansowanie terapii afliberceptem

Koszt afliberceptu – każda fiolka ma ekstrahowalną pojemność 100 µl, która odpowiada 4 mg afliberceptu. Zgodnie z ChPL Eylea taka objętość jest wystarczająca do podania pojedynczej dawki o objętości 50 µl, zawierającej 2 mg afliberceptu.

Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie trwania terapii – uwzględniono następujące badania: badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku na tablicach Snellena lub ETDRS, OCT (optyczna koherentna tomografia), fotografia dna oka, angiografia fluoresceinowa. Szacunkowe wartości kosztów poszczególnych badań przedstawiono w poniższej tabeli (oszacowano je na podstawie Zarządzenia Nr 71/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 listopada 2012 r. – wartości aktualne na dzień przekazywania AWA).

Tabela 21. Koszty badań diagnostycznych przyjęte przez autorów AE wnioskodawcy w ramach analizy podstawowej

| Badanie | Koszt [PLN] |
|--------------------------------------|-------------|
| Wizyta u okulisty* | 0,00 |
| OCT (optyczna koherentna tomografia) | 112,45 |
| Fotografia dna oka | 30,28 |
| Angiografia fluoresceinowa | 190,30 |

* - koszt wizyty u okulisty przyjęto na poziomie 0 PLN, ze względu na fakt, że każde z pozostałych badań wiąże się z wizytą u okulisty.

Część z wymienionych badań wykonywana jest opcjonalnie.

Komentarz analityka AOTM:**Komentarz analityka AOTM:**

Należy zwrócić uwagę na fakt, że JGP B02 w momencie składania przez wnioskodawcę wniosku refundacyjnego () oferowała jedynie możliwość stosowania iniekcji doszkliskowych przeciwciała monoklonalnego anti-VEGF. **Natomiast zgodnie z załącznikiem nr 1 do zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r., które weszło w życie z dniem podpisania, istnieje możliwość stosowania obok przeciwciała monoklonalnego anti-VEGF również rekombinowanego białka fuzyjnego, jakim jest omawiany produkt leczniczy – Eylea (aflibercept).** Wynika stąd, że wnioskowany lek może być aktualnie finansowany ze środków publicznych w ramach JGP B02. W aktualnej na dzień przekazywania AWA sytuacji pojedyncze podanie afliberceptu jest tak samo kosztowne jak podanie ranibizumabu.

Opis oraz najważniejsze założenia modelu

Do oceny opłacalności rozważanego porównania wykorzystano model dostarczony przez wnioskodawcę, () Model został wykonany w programie MS Excel 2007 i został dostosowany do warunków polskiej praktyki klinicznej ()

. Wykorzystano model Markowa,

Schemat 1. Struktura modelu wykorzystanego w AE wnioskodawcy

[Redacted text]

Tabela 22. Odsetki chorych z poprawą / pogorszeniem stanu zdrowia przyjęte przez autorów AE wnioskodawcy

| | | [Redacted] | | [Redacted] | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | | | | | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | | | | | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | | | | | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Tabela 23. Liczba podań poszczególnych leków przyjęta przez autorów AE wnioskodawcy

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | | | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | | | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text]

[Redacted text]

W poniższej tabeli przedstawiono wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia wykorzystane w AE wnioskodawcy. Wartości te uzyskano w wyniku dostosowania wartości z publikacji Czoski-Murray 2009 do stanów zdrowia przewidzianych zastosowanym modelem. Nie uwzględniono natomiast spadku użyteczności związanej z występowaniem powikłań (m.in. krwotok do ciała szklistego, zapalenie wnętrza gałki ocznej, odwarstwienie siatkówki), ze względu na brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy ranibizumabem a afliberceptem (komplikacje występowały nieistotnie statystycznie częściej w grupie ranibizumabu, więc podejście takie można uznać za konserwatywne).

Tabela 24. Wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia wykorzystane przez autorów AE wnioskodawcy.

| Ostrość wzroku | Jakość życia |
|-------------------|--------------|
| 20/25 lub lepsza | 0,706 |
| <20/25 - 20/50 | 0,695 |
| <20/50 - 20/100 | 0,607 |
| <20/100 - 20/400 | 0,511 |
| Gorsza niż 20/400 | 0,314 |

Komentarz analityka AOTM:

Ze względu na charakter analizy (analiza minimalizacji kosztów – technika wybrana na podstawie braku różnic w skuteczności porównywanych technologii medycznych, wykazanych w AKL) oszacowane efekty zdrowotne nie powinny wpływać na wnioskowanie z niniejszej analizy i przedstawiono je jedynie w celach informacyjnych.

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 pierwszym wariantcie rozpatrzono stopę dyskontowania po 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych; w drugim - stopę dyskontowania po 0% dla obu wielkości; w trzecim - przyjęto stopę dyskontową 0% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów;

- wiek pacjentów - w analizie podstawowej obliczenia przeprowadzono dla chorych mających średnio 76 lat (tak jak w badaniach *VIEW 1* i *VIEW 2*). Tymczasem, jak pokazuje publikacja *Mackiewicz 2010*, w Polsce średni wiek chorego leczonego na AMD może być nieco niższy i wynosić średnio 70 lat;

- płeć leczonych chorych - w analizie podstawowej przyjęto, że kobiety stanowią 62,86% chorych, gdyż taki był udział zabiegów z grupy JGP B02 i JGP B01 wykonywanych u kobiet w 2012 roku. W wariantcie minimalnym przyjęto, że kobiety mogą stanowić 49,66%, a w wariantcie maksymalnym, że kobiety będą stanowiły 63,82% chorych – jest to odpowiednio najniższy i najwyższy odsetek kobiet jaki wystąpił w badaniach *VIEW 1* i *VIEW 2*;

- liczba iniekcji afliberceptu i ranibizumabu – patrz tabela 25;

- wartość kosztów i liczby badań w ramach diagnostyki i monitorowania – w analizie wrażliwości wykorzystano minimalne i maksymalne koszty jakie według odnalezionych źródeł mogą wiązać się z poszczególnymi badaniami;

- stan chorych rozpoczynających leczenie – w analizie podstawowej przyjęto, że 24% chorych rozpoczynających leczenie będzie miało ostrość wzroku z przedziału 20/30 - 20/50; 45% z przedziału 20/60 – 20/100; 31% z przedziału 20/200 – 20/400 (na podstawie danych jednostkowych z badań VIEW 1 i VIEW 2). Dla każdego z tych stanów sprawdzono jak wyglądałyby wyniki, gdyby 100% chorych rozpoczynało leczenie w tym stanie – wariant maksymalny (udział chorych w pozostałych stanach byłby zerowy) i jak wyglądałyby wyniki gdyby 0% chorych rozpoczynało terapię w tym stanie (a udział chorych w pozostałych stanach zwiększył się proporcjonalnie tak, aby suma udziałów wynosiła 100%);

- wartości jakości życia dla poszczególnych stanów zdrowia.

Wielokierunkowa analiza wrażliwości:



Wielokierunkowa analiza wrażliwości została wykonana metodą Monte Carlo. Wartość każdego parametru uwzględnionego w wielokierunkowej analizie wrażliwości była losowana – na podstawie informacji o wartości najbardziej prawdopodobnej danego parametru, oraz górnej i dolnej granicy zakresu jego zmienności. Wykonano tysiąc losowań zestawu wartości tych parametrów. Listę parametrów użytych w wielokierunkowej analizie wrażliwości, ich wartość w analizie podstawowej, wartości najbardziej prawdopodobne, zakresy zmienności oraz rozkłady użyte w modelowaniu uwzględnianych zmiennych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25. Parametry użyte przez autorów AE wnioskodawcy w wielokierunkowej analizie wrażliwości

Ograniczenia według wnioskodawcy

Zgodnie z AE wnioskodawcy:

„Do najistotniejszych ograniczeń niniejszej analizy należy zaliczyć fakt, że nie przedstawia ona oceny opłacalności stosowania afliberceptu w porównaniu ze wszystkimi zdefiniowanymi w *Analizie klinicznej* komparatorami. Oceny tej nie wykonano ze względu na brak dostępności badań pozwalających na wykonanie porównania w sposób pośredni lub bezpośredni afliberceptu z terapią fotodynamiczną z użyciem werteporfiny. Wagę tego ograniczenia zmniejsza fakt, że terapia fotodynamiczna ma malejący udział w polskiej praktyce klinicznej, obecnie ma wręcz marginalny udział – choć jest potencjalnym komparatorem.

Pewnym ograniczeniem jest fakt, że badania na podstawie których wnioskowano o skuteczności i bezpieczeństwie terapii miały tylko 96 tygodniowy (prawie dwuletni) horyzont czasowy. Modelowanie pozwoliło jednak na ekstrapolowanie uzyskanych wyników w horyzoncie dożywotnim. Przyjęto, że wyniki badań wskazujące na stabilizację stanu choroby po dwóch latach terapii pozwalają na ekstrapolację

wyników poza horyzont badań VIEW 1 i VIEW 2. W jednokierunkowej analizie wrażliwości analizowano wpływ jaki na wyniki miałyby skrócenie horyzontu czasowego do dwóch lat (tak jak w badaniach VIEW 1 i VIEW 2). W takim horyzoncie czasowym terapia afliberceptem jest nieco mniej opłacalna, gdyż całkowity koszt terapii ranibizumabem jest niższy niż w horyzoncie dożywotnim (nie jest uwzględniany koszt monitorowania po zakończeniu leczenia).

Kierunek analizy tj. posłużenie się techniką minimalizacji kosztów obrano w oparciu o przedstawione w *Analizie klinicznej* dowody na brak różnic w skuteczności i bezpieczeństwie porównywanych terapii.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Należy zwrócić uwagę na fakt, że JGP B02 w momencie składania przez wnioskodawcę wniosku refundacyjnego [redacted] oferowała jedynie możliwość stosowania iniekcji doszkliskowych przeciwciała monoklonalnego anti-VEGF. **Natomiast zgodnie z załącznikiem nr 1 do zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r., które weszło w życie z dniem podpisania, istnieje możliwość stosowania obok przeciwciała monoklonalnego anti-VEGF również rekombinowanego białka fuzyjnego, jakim jest omawiany produkt leczniczy – Eylea (aflibercept).** Wynika stąd, że wnioskowany lek może być aktualnie finansowany ze środków publicznych w ramach JGP B02.

Tabela 26. 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 wybrano ranibizumab. Pominęto porównanie z terapią fotodynamiczną z wykorzystaniem werteporfiny. Nie uwzględniono również możliwości stosowania produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab). |
| Czy przyjęto właściwą technikę analityczną? | TAK | |

| Parametr* | Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy) | Komentarz oceniającego |
|--|--------------------------------------|---|
| Czy określono perspektywę analizy? | TAK | Przyjęto założenie, że perspektywa poszerzona (NFZ + pacjent) jest tożsama perspektywie płatnika publicznego (NFZ). [redacted] |
| 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 | |
| Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (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 | Nie pominięto. |
| Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony? | TAK | |
| Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia? | TAK | |
| Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?* | NIE | [redacted] |

* - 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 AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTM przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Nie odnaleziono błędów w strukturze czy danych wejściowych modelu wnioskodawcy innych niż opisane w tabeli 26.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Poniższe wyniki są prawidłowe zarówno dla perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent).

Tabela 27. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych oszacowanych dla porównania afliberceptu z ranibizumabem w dożywnym horyzoncie czasowym

| Efekty zdrowotne | Aflibercept | Ranibizumab |
|--|-------------|-------------|
| Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY) | 4,140 | 4,144 |

* - na podstawie AKL należy przyjąć wyniki oszacowane dla poszczególnych technologii za tożsame (różnice nieistotne statystycznie) i nie należy brać ich pod uwagę podczas wnioskowania z niniejszej analizy. Wyniki te przedstawiono jedynie w celach poglądowych.

Tabela 28. Zestawienie kosztów oszacowanych dla porównania afliberceptu z ranibizumabem w dożywnym horyzoncie czasowym

| | Aflibercept [PLN] | Ranibizumab [PLN] |
|--|-------------------|-------------------|
| | | |

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Cena zbytu netto, przy której koszt stosowania afliberceptu nie jest wyższy od kosztu stosowania ranibizumabu to

Cena zaproponowana przez wnioskodawcę we wniosku refundacyjnym

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) mają założenia odnośnie ilości iniekcji poszczególnych technologii medycznych.

[Redacted]

[Redacted]

Dodatkowo należy zwrócić uwagę na wpływ założeń dotyczących długości horyzontu czasowego na wyniki.

[Redacted]

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

[Redacted]

Tabela 29. Zestawienie kosztów oszacowanych dla porównania afliberceptu z ranibizumabem w dożywotnim horyzoncie czasowym przy aktualnej wartości ryczałtu dla JGP B02 (50 pkt)

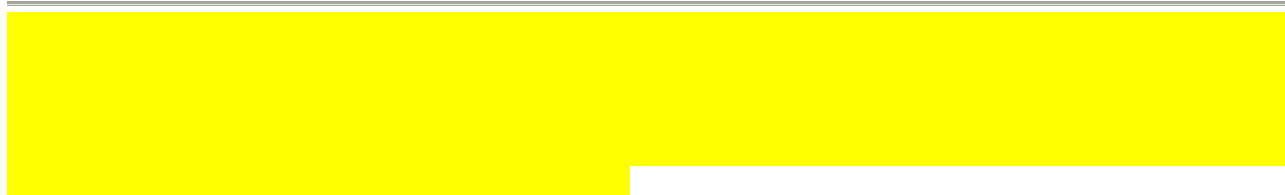
| | Aflibercept [PLN] | Ranibizumab [PLN] |
|------------|-------------------|-------------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted]

Oszacowana przez analityków AOTM cena zbytu netto, przy której koszt stosowania afliberceptu nie jest wyższy od kosztu stosowania ranibizumabu to [Redacted]

Uwaga analityka AOTM:

Zgodnie z załącznikiem nr 1 do zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r., które weszło w życie z dniem podpisania, w ramach JGP B02 istnieje możliwość stosowania obok przeciwciała monoklonalnego anti-VEGF również rekombinowanego białka fuzyjnego, jakim jest omawiany produkt leczniczy – Eylea (aflibercept). **Wynika stąd, że wnioskowany lek może być aktualnie finansowany ze środków publicznych w ramach JGP B02.** W aktualnej na dzień przekazywania AWA sytuacji koszt pojedynczego podania afliberceptu (wraz z diagnostyką, monitorowaniem oraz podaniem leku) wynosi 2 600 PLN. [Redacted]



4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Analiza została przygotowana w celu oceny opłacalności stosowania w Polsce preparatu Eylea (aflibercept) w porównaniu do stosowania preparatu Lucentis (ranibizumab) w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. Ze względu na brak różnic istotnych statystycznie w skuteczności klinicznej, wykazany w analizie klinicznej, porównywanych technologii zastosowano technikę minimalizacji kosztów. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), którą uznano za tożsamą perspektywę poszerzonej (NFZ + pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym.



W celu oszacowania kosztów związanych z poszczególnymi terapiami wykorzystano, stworzony w programie MS Excel 2007, model Markowa. Dla sprawdzenia stabilności wyników oraz zidentyfikowania założeń mających największy wpływ na wyniki analizy przeprowadzono jedno- i wielokierunkową analizę wrażliwości.

Wyniki:



Cena zbytu netto, przy której koszt stosowania afliberceptu nie jest wyższy od kosztu stosowania ranibizumabu to [redacted]. Natomiast cena zaproponowana przez wnioskodawcę we wniosku refundacyjnym [redacted].

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) mają założenia odnośnie ilości iniekcji poszczególnych technologii medycznych.



Obliczenia własne AOTM:



Oszacowana przez analityków AOTM cena zbytu netto, przy której koszt stosowania afliberceptu nie jest wyższy od kosztu stosowania ranibizumabu to [REDACTED]

Uwaga analityka AOTM:

Zgodnie z załącznikiem nr 1 do zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r., które weszło w życie z dniem podpisania, w ramach JGP B02 istnieje możliwość stosowania obok przeciwciała monoklonalnego anti-VEGF również rekombinowanego białka fuzyjnego, jakim jest omawiany produkt leczniczy – Eylea (aflibercept). **Wynika stąd, że wnioskowany lek może być aktualnie finansowany ze środków publicznych w ramach JGP B02.** W aktualnej na dzień przekazywania AWA sytuacji koszt pojedynczego podania afliberceptu (wraz z diagnostyką, monitorowaniem oraz podaniem leku) wynosi 2 600 PLN. [REDACTED]

5. Ocena analizy wpływu na budżet

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie wpływu na system opieki zdrowotnej w Polsce podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Eylea (aflibercept) [REDACTED]

Populacja

Liczba chorych leczonych na wAMD w Polsce: 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 doszklistkowych przeciwciała monoklonalnego anti-VEGF”.

Komentarz analityka AOTM:

Należy zwrócić uwagę na fakt, że JGP B02 w momencie składania przez wnioskodawcę wniosku refundacyjnego obejmowała jedynie możliwość stosowania iniekcji doszklistkowych przeciwciała monoklonalnego anti-VEGF. Natomiast zgodnie z załącznikiem nr 1 do zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r., które weszło w życie z dniem podpisania, istnieje możliwość stosowania obok przeciwciała monoklonalnego anti-VEGF również rekombinowanego białka fuzyjnego, jakim jest omawiany produkt leczniczy – Eylea (aflibercept). Wynika stąd, że wnioskowany lek może być aktualnie finansowany ze środków publicznych w ramach JGP B02.

h

/

Tabela 30. Liczba zabiegów wykonanych w ramach JGP B01 i B02

| | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 31. Liczba zabiegów prognozowanych w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza istniejącego



Tabela 32. Liczba zabiegów prognozowanych w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza nowego



| | | Opcja I* | Opcja II** | Opcja III*** |
|--|--|----------|------------|--------------|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |



Tabela 34. Liczba zabiegów afliberceptem prognozowana w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza nowego

| [Redacted] | | |
|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

Udziały w rynku



Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ). Przyjęto założenie, że perspektywa NFZ będzie tożsama z perspektywą poszerzoną (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

2-letni (od końca lipca 2014 do końca czerwca 2016 roku).

Kluczowe założenia

W analizie wpływu na budżet rozpatrywano następujące scenariusze:

- Scenariusz istniejący - obrazuje sytuację obecną, w której aflibercept i zabiegi iniekcji doszklistkowych z jego wykorzystaniem nie są refundowane. W scenariuszu tym chorzy na wysiękową postać zwyrodnienia plamki związanej z wiekiem mogą być leczeni iniekcjami doszklistkowymi wykorzystującymi ranibizumab lub terapią fotodynamiczną z użyciem werteporfiny (obie technologie finansowane ze środków publicznych w ramach jednorodnych grup pacjentów odpowiednio JGP B02 i JGP B01).

Scenariusz nowy - zabiegi iniekcji doszklistkowych afliberceptu

Koszty

Szczegóły dotyczące szacunków kategorii kosztów omówiono w rozdziale „Ocena analizy ekonomicznej”.

Komentarz analityka AOTM:

Ograniczenia według wnioskodawcy

Zgodnie z BIA wnioskodawcy:

„Dostępne są dokładne dane dotyczące liczby wykonywanych zabiegów w leczonej populacji i na jej podstawie dokonywano prognoz w scenariuszu „istniejącym” i „nowym”.

5.1. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Należy zwrócić uwagę na fakt, że JGP B02 w momencie składania przez wnioskodawcę wniosku refundacyjnego [redacted] oferowała jedynie możliwość stosowania iniekcji doszkliskowych przeciwciała monoklonalnego anti-VEGF. **Natomiast zgodnie z załącznikiem nr 1 do zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r., które weszło w życie z dniem podpisania, istnieje możliwość stosowania obok przeciwciała monoklonalnego anti-VEGF również rekombinowanego białka fuzyjnego, jakim jest omawiany produkt leczniczy – Eylea (aflibercept).** Wynika stąd, że wnioskowany lek może być aktualnie finansowany ze środków publicznych w ramach JGP B02.

Tabela 35. 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? | TAK | |
| Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku? | TAK | |

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy) | Komentarz oceniającego |
|---|--------------------------------------|---|
| 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? | NIE | |
| Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione? | TAK | |
| 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? | TAK | Dane są spójne z danymi opublikowanymi przez NFZ odnośnie statystyk JGP - http://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/ . |
| 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? | TAK | Nie pominięto. |
| Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia? | | |
| 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? | TAK | Nie stwierdzono. |

5.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.2.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

| Populacja | Roczna liczba pacjentów |
|---|-------------------------|
| Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek* | |
| Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku ** | |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana *** | |

| Populacja | Roczna liczba pacjentów |
|--|--|
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący) **** | I rok - lipiec 2014 – czerwiec 2015: 0 II rok - lipiec 2015 – czerwiec 2016: 0 |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy) **** | Opcja I I rok - lipiec 2014 – czerwiec 2015: 1 364 II rok - lipiec 2015 – czerwiec 2016: 4 095 |
| | Opcja II I rok - lipiec 2014 – czerwiec 2015: 1 162 II rok - lipiec 2015 – czerwiec 2016: 4 110 |
| | Opcja III I rok - lipiec 2014 – czerwiec 2015: 943 II rok - lipiec 2015 – czerwiec 2016: 3 684 |



Poniższe wyniki są prawidłowe zarówno dla perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent).

Tabela 37. Wydatki w scenariuszu istniejącym – wariant podstawowy oraz warianty skrajne

| | [Redacted] | [Redacted] |
|-------------------|-------------------|-------------------|
| [Redacted] | | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |



Opcja I

Tabela 38. Wydatki w scenariuszu nowym – wariant podstawowy oraz warianty skrajne, opcja I

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy oraz warianty skrajne, opcja I



Opcja II

Tabela 40. Wydatki w scenariuszu nowym – wariant podstawowy oraz warianty skrajne, opcja II

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy oraz warianty skrajne, opcja II



Opcja III

Tabela 42. Wydatki w scenariuszu nowym – wariant podstawowy oraz warianty skrajne, opcja III

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy oraz warianty skrajne, opcja III

[Redacted text block]

5.2.2. Obliczenia własne Agencji

[Redacted text block]

Opcja I

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy oraz warianty skrajne, opcja I, obliczenia własne AOTM

[Redacted text block]

Opcja II

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy oraz warianty skrajne, opcja II, obliczenia własne AOTM

[Redacted text block]

Opcja III

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy oraz warianty skrajne, opcja III, obliczenia własne AOTM

Uwaga analityka AOTM:

Zgodnie z załącznikiem nr 1 do zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r., które weszło w życie z dniem podpisania, w ramach JGP B02 istnieje możliwość stosowania obok przeciwciała monoklonalnego anti-VEGF również rekombinowanego białka fuzyjnego, jakim jest omawiany produkt leczniczy – Eylea (aflibercept). Wynika stąd, że wnioskowany lek może być aktualnie finansowany ze środków publicznych w ramach JGP B02. W aktualnej na dzień przekazywania AWA sytuacji koszt pojedynczego podania (w ramach JGP B02) afliberceptu (wraz z diagnostyką, monitorowaniem oraz podaniem leku) wynosi 2 600 PLN.

5.3. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy wpływu na budżet było określenie wpływu na system opieki zdrowotnej w Polsce podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Eylea (aflibercept)

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), która jest tożsama perspektywie poszerzonej (NFZ + pacjent), w 2-letnim horyzoncie czasowym (od końca lipca 2014 do końca czerwca 2016 roku). Rozpatrywano następujące scenariusze:

- Scenariusz istniejący - obrazuje sytuację obecną, w której aflibercept i zabiegi iniekcji doszkliskowych z jego wykorzystaniem nie są refundowane. W scenariuszu tym chorzy na wysiękową postać zwyrodnienia plamki związanej z wiekiem mogą być leczeni iniekcjami doszkliskowymi wykorzystującymi ranibizumab lub terapią fotodynamiczną z użyciem werteporfiny (obie technologie finansowane ze środków publicznych w ramach jednorodnych grup pacjentów – JGP B01 i JGP B02).

Scenariusz nowy - zabiegi iniekcji doszkliskowych afliberceptu

[Redacted text]

Analiza przeprowadzona została w 3 wariantach (prawdopodobny, minimalnym oraz maksymalnym) i dodatkowo w 3 opcjach:

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Wyniki:

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Obliczenia własne AOTM:

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Uwaga analityka AOTM:

Zgodnie z załącznikiem nr 1 do zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r., które weszło w życie z dniem podpisania, w ramach JGP B02 istnieje możliwość stosowania obok przeciwciała monoklonalnego anti-VEGF również rekombinowanego białka fuzyjnego, jakim jest omawiany produkt leczniczy – Eylea (aflibercept). **Wynika stąd, że wnioskowany lek może być aktualnie finansowany ze środków publicznych w ramach JGP B02.** W aktualnej na dzień przekazywania AWA sytuacji pojedyncze podanie afliberceptu (wraz z diagnostyką, monitorowaniem oraz podaniem leku) wynosi 2 600 PLN.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

7.

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 prawdopodobnym, oszacowano, że koszty inkrementalne związane z refundacją afliberceptu

W poszukiwaniu możliwych źródeł oszczędności dla budżetu płatnika publicznego, które pozwoliłyby na pokrycie dodatkowych kosztów związanych z objęciem refundacją produktu leczniczego Eylea w omawianym wskazaniu, autorzy AR wnioskodawcy przeanalizowali listę obecnie refundowanych produktów leczniczych celem odnalezienia leków, posiadających odpowiedniki, które nie zostały objęte refundacją. Metoda ta pozwoliła na określenie listy preparatów, które mogą zostać objęte refundacją, obniżając koszty płatnika publicznego ponoszone w odpowiednich grupach limitowych.

Poniższa tabela przedstawia rozwiązania zaproponowane przez wnioskodawcę, mające zapewnić uwolnienie środków w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów inkrementalnych oszacowanych w analizie wpływu na budżet. Autorzy AR wnioskodawcy wykonali szacunki w trzech wariantach, w niniejszej analizie weryfikacyjnej przedstawiono jedynie wyniki dla wariantu najbardziej prawdopodobnego.

Tabela 47. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

| Rozwiązanie | Wielkość uwolnionych środków w okresie [mIn PLN] |
|-------------|--|
| | |

| Rozwiązanie | Wielkość uwolnionych środków w okresie [mIn PLN] |
|-------------|--|
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |

W analizie racjonalizacyjnej wykazano, że w wyniku realizacji zaproponowanych przez autorów AR rozwiązań wystąpią oszczędności na poziomie [redacted]

Przyjmując powyższe założenia można stwierdzić, że wprowadzenie proponowanych rozwiązań w horyzoncie czasowym analizy [redacted]

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 5 dokumentów bezpośrednio odnoszących się do stosowania afliberceptu w rozpatrywanym wskazaniu, którego wnioski opisano poniżej.

Tabela 48. Rekomendacje kliniczne

| Autorzy rekomendacji | Przedmiot rekomendacji | Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku |
|------------------------------------|-----------------------------|---|
| Prescrire (Francja) 2013 | Aflibercept w leczeniu AMD | Prescrire nie zaleca stosowania afliberceptu powołując się na brak różnic w współczynniku korzyści/ryzyka w porównaniu z ranibizumabem. |
| HAS (Francja) 2013 | Aflibercept w leczeniu wAMD | HAS rekomenduje stosowanie afliberceptu w leczeniu wAMD. Jednak produkt Eylea będzie musiał być ponownie oceniony po dostarczeniu wyników badania klinicznego wymaganego przez EMA dotyczącego porównania dawkowania „stałego” (ang. <i>fixed</i>) z dawkowaniem „według potrzeby” (PRN, <i>Pro re nata</i> , ang. <i>as needed</i>). |
| RCO (Wielka Brytania) 2013 | Leczenie AMD | RCO rekomenduje stosowanie afliberceptu w leczeniu AMD na podstawie danych z badań klinicznych (CLEAR-IT, VIEW 1 i VIEW 2) |
| NICE (Wielka Brytania) 2013 | Aflibercept w leczeniu wAMD | NICE rekomenduje stosowanie afliberceptu w leczeniu AMD wyłącznie w przypadkach gdy stosowany jest zgodnie z zalecaniami dla ranibizumabu (<i>NICE technology appraisal guidance 155</i> , wydanie drugie z maja 2012). |
| DOG (Niemcy) 2012 | Leczenie wAMD | DOG rekomenduje stosowanie afliberceptu w leczeniu wAMD. Rekomendacja wydana na podstawie wyników badań klinicznych otrzymanych po 2 letniej obserwacji świadczących o efektywności leku. |

[Źródło: opracowanie własne AOTM]

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 49. Rekomendacje refundacyjne

| Autorzy rekomendacji | Przedmiot rekomendacji | Treść rekomendacji/Uzasadnienie |
|------------------------------------|--|---|
| PBAC (Australia) 2012 | Aflibercept w leczeniu wAMD | <u>Rekomendacja:</u> PBAC rekomenduje finansowanie afliberceptu w leczeniu AMD na podstawie analizy minimalizacji kosztów względem ranibizumabu. |
| HAS (Francja) 2013 | Aflibercept w leczeniu wAMD | <u>Rekomendacja:</u> HAS rekomenduje finansowanie afliberceptu w leczeniu AMD u dorosłych. |
| SMC (Szkocja) 2013 | Aflibercept w leczeniu wAMD u osób dorosłych | <u>Rekomendacja:</u> SMC rekomenduje finansowanie afliberceptu w leczeniu AMD u dorosłych. |
| NICE (Wielka Brytania) 2013 | Aflibercept w leczeniu wAMD | <u>Rekomendacja:</u> NICE rekomenduje finansowanie afliberceptu w leczeniu AMD wyłącznie w przypadku gdy producent dostarczy afliberceptu po obniżonej cenie (ustalanej w PAS). |

[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 | Francja | HAS , 2013 | + | | | |
| | Niemcy | DOG , 2012 | + | | | |
| | Wielka Brytania | RCO , 2013 | + | | | |
| | Wielka Brytania | NICE , 2013 | | + | | Pod warunkiem stosowania zgodnie z zalecaniami dla ranibizumabu (<i>NICE technology appraisal guidance 155</i> , wydanie drugie z maja 2012). |
| | Francja | Prescrire , 2013 | | | - | |
| Rekomendacje refundacyjne | Australia | PBAC , 2012 | + | | | |
| | Francja | HAS , 2012 | + | | | |
| | Szkocja | SMC , 2013 | + | | | |
| | Wielka Brytania | NICE , 2013 | | + | | Pod warunkiem dostarczenia przez producenta afliberceptu 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

w leczeniu neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3)

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[Źródło: AK wnioskodawcy]

[REDACTED]

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 52. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania afliberceptu w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego 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 |
|--|--|---|---|
| <p>prof. dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojło</p> <p>Konsultant wojewódzki ds. okulistyki - woj. dolnośląskie</p> | <p>W badaniach klinicznych III fazy (View 1 i 2) wykazano, iż aflibercept spełnia kryteria <i>non-inferiority</i> będąc równoważnym ranibizumabowi jeśli chodzi o skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo, przy mniejszej liczbie iniekcji. Brak konieczności monitorowania pacjenta co miesiąc oraz mniejsza liczba iniekcji oraz wynikająca z badań rejestracyjnych mniejsza liczba iniekcji przy podobnym efekcie klinicznym pozwoli obniżyć koszty leczenia. Rzadsze wizyty monitorujące są także zmniejszeniem obciążenia nie tylko dla placówek leczniczych, ale także pacjentów i ich rodzin. Jak wskazują dotychczasowe doświadczenie praktyków oraz dane literaturowe leczenie afliberceptem to szansa dla pacjentów tracących odpowiedź na terapie przeciwciałami monoklonalnymi.</p> | <p>Brak</p> | <p>Mniejsza liczba wstrzyknięć oraz ograniczenie częstości wizyt kontrolnych (afliberceptu w porównaniu z ranibizumabem) pozwoli zapewnić terapię skuteczną i tańszą terapię wAMD.</p> |
| <p>Prof. dr hab. Wanda Romaniuk</p> <p>Konsultant Krajowy ds. okulistyki</p> | <p>Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD) jest głównym powodem utraty widzenia u ludzi po 50 roku życia. Z wiekiem częstość zachorowań wzrasta. Średnia życia w populacji polskiej wydłuża się, więc stopień zapadalności na AMD jest coraz wyższy, a potrzeba leczenia coraz szersza. Pojawienie się leku Eylea (aflibercept, który może cechować się dłuższym czasem działania w narządzie wzroku i może pozwalać na rzadsze podawanie iniekcji doszkliskowych i zmniejszenie obciążeń comiesięcznymi wizytami kontrolnymi, a klinicznie jest równoważny lekowi Lucentis (ranibizumab) – podawanemu ok 1 raz w miesiącu – dotąd dopuszczony do podawania w Polsce, w postaci iniekcji doszkliskowych w okulistyce.</p> | <p>Brak</p> | <p>Zwiększająca się liczba ludzi starszych w populacji polskiej i coraz większy stopień zapadalności na AMD stwarza konieczność coraz szerszego stosowania terapii, niestety kosztownej.</p> <p>Lek stosowany rzadziej niż dotychczas stosowany ranibizumab może przyczynić się do zmniejszenia obciążenia systemu opieki zdrowotnej i zmniejszyć liczbę wizyt kontrolnych dla pacjentów.</p> |

²⁴ Źródło: (<http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=703>)

Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Obecnie wg danych publikowanych przez NFZ, leczonych jest ze środków publicznych nie więcej niż 10-15 % chorych z wAMD w Polsce. Nieznana jest dokładna liczba osób leczących się na własny koszt w ośrodkach prywatnych – badanie ankietowe Stowarzyszenia AMD wskazują, że może to być ok. 8-10% chorych wymagających terapii. Pomijając wysoki koszt tego przewlekłego, praktycznie do końca życia prowadzonego leczenia (średnio potrzeba ok. 7 iniekcji anti-VEGF w pierwszym roku i 4-5 w kolejnych latach), w ośrodkach prywatnych zbyt często (ponad 60-70%) stosuje się do iniekcji anti-VEGF niezarejestrowany do podawania doszkliskowego Avastin. Preparat ten jest co prawda znacznie tańszy (koszt iniekcji to 1/3-1/4 kosztów iniekcji zarejestrowanymi preparatami), ale niestety obarczony znacznie częstymi poważnymi, niepożądanymi zdarzeniami ogólnoustrojowymi (znaczny wzrost ryzyka udaru, zawału, zgonu itp.).

zbliży Polskę do poziomu leczenia wAMD w innych krajach (Niemcy – ok. 150 tys. iniekcji anti-VEGF rocznie, co zaspokaja ok.90% potrzebujących, Dania – praktycznie 100% potrzebujących otrzymuje iniekcje anti-VEGF). W Polsce należy dążyć, aby w ciągu 2-3 lat minimum 50 % chorych z wAMD otrzymało leczenie anti-VEGF ze środków publicznych.

Pacjenci z wysiękową postacią AMD to osoby w podeszłym wieku, często o niskim statusie materialnym nie mogące pozwolić sobie na prywatne leczenie.

Z mojego doświadczenia z licznych kontaktów z pacjentami wynika, że dotychczasowy sposób finansowania terapii AMD w ramach JGP nie gwarantuje pacjentom dostępu do bezpłatnego 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.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Eylea (aflibercept), 40 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiołka po 100 µl, kod EAN: 3837000137095

wpłynął do AOTM dnia 14.03.2014 r., pismem znak: MZ-PLA-460-15020-910/ISU/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosku 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 komparatory dla afliberceptu stosowanego w leczeniu neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem w analizie wnioskodawcy wskazano Lucentis (ranibizumab) oraz terapię fotodynamiczną z użyciem leku Visudyne (werteporfiny). Zarówno ranibizumab jak i werteporfina są w Polsce finansowane w obrębie Jednorodnych Grup Pacjentów (odpowiednio grupy B02 i B01) oraz są rekomendowane przez polskie i zagraniczne wytyczne w leczeniu wAMD. Jako komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy odrzucono Macugen (pegaptanib sodu) oraz Avastin (bewacyzumab) – z powodu braku finansowania ze środków publicznych w leczeniu wysiękowej postaci AMD w Polsce i w przypadku bewacyzumabu braku rejestracji w rozpatrywanym wskazaniu oraz raportowanymi działaniami niepożądanymi. Tym niemniej jednak zgodnie z opinią ekspertów (m. in. prof. dr hab. Wandy Romaniuk – Konsultanta Krajowego w dziedzinie okulistyki) należy zaznaczyć, że w rozpatrywanym wskazaniu, w ramach JGP B02 świadczeniodawcy mogą stosować bewacyzumab. Również, niektóre kliniki prywatne oferują możliwość iniekcji doszkliskowej preparatu Avastin. Dlatego pominięcie tego komparatora może stanowić pewne ograniczenie analizy.

W analizie klinicznej skuteczność i bezpieczeństwo afliberceptu względem komparatorów ograniczało się do porównania z ranibizumabem z powodu nie znalezienia badań klinicznych porównujących bezpośrednio stosowanie produktów Eylea i Visudyne oraz niemożności porównania pośredniego (przez porównanie z Lucentisem) z powodu znacznej heterogeniczności pod względem populacji w badaniach (VIEW 1 i VIEW 2 – porównujące aflibercept i ranibizumab oraz ANCHOR – porównujące ranibizumab i werteporfinę).

Skuteczność kliniczna

Skuteczność afliberceptu względem ranibizumabu została oceniona na podstawie dwóch badań randomizowanych III fazy o wysokiej jakości (5 na 5 pkt. w skali Jadad) – VIEW 1 oraz VIEW 2 (publikacja Heier 2012 oraz raport EMA 2012). W publikacji Heier 2012 raportowano wyniki po 52 tygodniach natomiast na podstawie danych z raportu EMA 2012 uzupełniono analizę o wyniki dla 96 tygodni. W obydwu badaniach porównywano skuteczność stosowania afliberceptu (w analizie uwzględniono wyłącznie dawkowanie zgodne z zalecanym w ChPL Eylea – 2 mg, jedno wstrzyknięcie na miesiąc w trzech kolejnych dawkach, a następnie jedno wstrzyknięcie co 2 miesiące) względem ranibizumabu (w dawce 0,5 mg co 4 tygodnie).

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą AFL_{ChPL}, a grupą RAN w przypadku:

- pierwszorzędnego punktu końcowego – zachowania ostrości wzroku (tj. redukcji liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS o mniej niż 15) w czasie 52 i 96 tygodni (dla populacji ITT) oraz 52 tygodni (dla populacji PP);
- zmiany jakości życia (ocenianej za pomocą kwestionariusza NEI VFQ-25) w czasie 52 tygodni;
- zmiany BCVA (najlepszej skorygowanej ostrości wzroku) ocenianej za pomocą liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS w czasie 52 i 96 tygodni;
- zmiany BCVA wynoszącej co najmniej 20/40 zarówno po 52 jak i po 96 tygodniach;
- częstości występowania poprawy wyniku w zakresie liczby liter uzyskanych na tablicy ETDRS o co najmniej 15 oraz o co najmniej 30 liter uzyskanych na tablicy ETDRS;
- zmiany obszaru neowaskularyzacji (CNV) po 52 tygodniach;
- zmiany grubości siatkówki centralnej (CRT) po 52 tygodniach;
- odsetka chorych z suchą siatkówką (tj. brak obecności obrzęku wewnątrzsiatkówkowego oraz płynu podsiatkówkowego w badaniu OCT).

Natomiast w przypadku zmiany grubości siatkówki centralnej (CRT) po 96 tygodniach metaanaliza wyników obu badań wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść afliberceptu (MD= -14,64, 95% CI: -28,01; -1,27) w porównaniu z ranibizumabem.

Bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo afliberceptu względem ranibizumabu zostało ocenione na podstawie badań VIEW 1 oraz VIEW 2 (publikacja Heier 2012 oraz raport EMA 2012) w grupie 610 zrandomizowanych chorych, którzy

otrzymali aflibercept w dawce zgodnej z zalecaną w ChPL Eylea oraz 595 zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali ranibizumab w dawce 0,5 mg co 4 tygodnie.

W badaniach VIEW 1 i VIEW 2 w ramach oceny bezpieczeństwa wykazano, iż profil bezpieczeństwa afliberceptu i ranibizumabu są bardzo zbliżone. Dla większości analizowanych zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Istotną statystycznie różnicę na korzyść afliberceptu wykazano dla częstości występowania: ciężkich działań niepożądanych związanych z iniekcją leku, mętów ciała szklistego, przekrwienia oka w okresie 96 tygodni oraz makulopatii i bólu stawów w czasie 52 tygodni. Przewagę ranibizumabu wykazano natomiast w odniesieniu do częstości występowania zaburzeń w wynikach badań laboratoryjnych w czasie 52 tygodni i obrzęku siatkówki w czasie 96 tygodni.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Cena zbytu netto, przy której koszt stosowania afliberceptu nie jest wyższy od kosztu stosowania ranibizumabu to [redacted]. Natomiast cena zaproponowana przez wnioskodawcę we wniosku refundacyjnym [redacted].

Obliczenia własne AOTM:

Oszacowana przez analityków AOTM cena zbytu netto, przy której koszt stosowania afliberceptu nie jest wyższy od kosztu stosowania ranibizumabu to [redacted].

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

Analiza przeprowadzona została w 3 wariantach (prawdopodobnym, minimalnym oraz maksymalnym) i dodatkowo w 3 opcjach:

Wyniki:

[Redacted]

[Redacted]

Obliczenia własne AOTM:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Uwaga analityka AOTM:

Zgodnie z załącznikiem nr 1 do zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r., które weszło w życie z dniem podpisania, w ramach JGP B02 istnieje możliwość stosowania obok przeciwciała monoklonalnego anti-VEGF również rekombinowanego białka fuzyjnego, jakim jest omawiany produkt leczniczy – Eylea (aflibercept). **Wynika stąd, że wnioskowany lek może być aktualnie finansowany ze środków publicznych w ramach JGP B02.** W aktualnej na dzień przekazywania AWA sytuacji koszt pojedynczego podania afliberceptu (wraz z diagnostyką, monitorowaniem oraz podaniem leku) wynosi 2 600 PLN.

[Redacted]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W toku przeprowadzonego przeglądu rekomendacji dotyczących wnioskowanej technologii odnaleziono 5 dokumentów bezpośrednio odnoszący się do stosowania afliberceptu w rozpatrywanym wskazaniu. Cztery z nich (francuski HAS, niemiecki DOG, brytyjskie RCO i NICE) rekomendują stosowanie afliberceptu w leczeniu wAMD. NICE wskazuje jako ograniczenie stosowanie afliberceptu w populacji zgodnej z

zaleceniami dla ranibizumabu, natomiast HAS przed ponowną oceną oczekuje na wyniki badania klinicznego wymaganego przez EMA dotyczącego porównania dawkowania „stałego” (ang. *fixed*) z dawkowaniem „według potrzeby” (PRN, *Pro re nata*, ang. *as needed*). Jedynie francuski Prescrire nie zaleca stosowania afliberceptu powołując się na brak różnic w współczynniku korzyści/ryzyka w porównaniu z ranibizumabem.

Odnaleziono także 4 pozytywne rekomendacje odnoszące się do finansowania ze środków publicznych substancji aflibercept w przedmiotowym wskazaniu (francuska HAS 2012, australijska PBAC 2012, szkocka SMC 2013 oraz brytyjska NICE 2013). Jedynie rekomendacja NICE zawierała ograniczenie finansowania - warunkiem było dostarczenia przez producenta afliberceptu po obniżonej cenie

Uwagi dodatkowe

Zgodnie z załącznikiem nr 1 do zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r., które weszło w życie z dniem podpisania, w ramach JGP B02 istnieje możliwość stosowania obok przeciwciała monoklonalnego anty-VEGF również rekombinowanego białka fuzyjnego, jakim jest omawiany produkt leczniczy – Eylea (aflibercept). **Wynika stąd, że wnioskowany lek może być aktualnie finansowany ze środków publicznych w ramach JGP B02.**

13. Źródła

- AAO 2013 Age-Related Macular Degeneration Summary Benchmark - 2013 <http://one.aaopt.org/summary-benchmark-detail/agerelated-macular-degeneration-summary-benchmark-> [data dostępu 05.05.2014 r.]
- ADR Reports 2014 Suspected adverse drug reaction reports for Products – EYLEA <http://www.adrreports.eu/dashboards/20140402/product/EYLEA.pdf> [data dostępu: 14.05.2014 r.]
- Curtis 2010 Curtis LH, Hammill BG, Schulman KA i in. Risks of mortality, myocardial infarction, bleeding, and stroke associated with therapies for age-related macular degeneration. *Archives of Ophthalmology* 2010;128(10):1273-1279.
- Czoski-Murray 2009 Czoski-Murray C, Carlton J, Brazier J. i in. Valuing condition-specific health states using simulation contact lenses. *Value Health* 2009 Jul-Aug;12(5):793-9.
- 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> [data dostępu: 15.05.2014 r.]
- Edbom-Kolarz 2012 Edbom-Kolarz A, Marcinkowski JT. Słabowzroczność spowodowana zwyrodnieniem plamki żółtej związanym z wiekiem (AMD) i jego praktyczne konsekwencje. *Hygeia Public Health* 2012;47(1): 37-43.
- EMA 2012 European Medicines Agency, Assessment report, Eylea, aflibercept, Procedure No.: EMEA/H/C/002392. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002392/WC500135744.pdf
- Erhorn 2012 Erhorn S. Aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. NETAG March 2012
- 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> [data dostępu 05.05.2014 r.]
- FDA 2013 Eylea (aflibercept) Injection [Safety] <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm360368.htm> [data dostępu 13.05.2014 r.]
- Frampton 2013 Frampton JE. Ranibizumab: A review of its use in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Drugs and Aging* 2013;30(5):331-358.
- Fryczkowski 2008 Fryczkowski AW. Zwyrodnienie plamki żółtej oka związane z wiekiem. *Studia Medyczne* 2008;10:11-15.
- HAS 2012 EYLEA is indicated for adults for the treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (AMD) http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1554433/fr/eylea-aflibercept-proteine-de-fusion-anti-vegf?xtmc=&xtcr=2 [data dostępu 05.05.2014 r.]
- Heier 2012 Heier JS, Brown DM, Chong V *et al.* Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2012 Dec;119(12):2537-48.
- Ho 2013 Ho VY, Yeh S, Olsen TW *et al.* Short-Term Outcomes of Aflibercept for Neovascular Age-Related Macular Degeneration in Eyes Previously Treated With Other Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitors. *Am J Ophthalmol* 2013;156:23–28.
- 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 05.05.2014 r.]
- IQWiG 2013 IQWiG, Aflibercept (Eylea) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V https://www.iqwig.de/download/A12-19_Aflibercept_Eylea_Nutzenbewertung_35a_SGBV.pdf
- Mackiewicz 2010 Mackiewicz J, Dolar-Szczasny J, Bieliński P. Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD) – epidemiologia XXI wieku. *Zdr Publ* 2012;120(4):400-403.
- 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> [data dostępu 05.05.2014 r.]
- NICE 2004 Transpupillary thermotherapy for age-related macular degeneration <http://publications.nice.org.uk/transpupillary-thermotherapy-for-age-related-macular-degeneration-ipg58> [data dostępu 05.05.2014 r.]
- NICE 2004 Radiotherapy for age-related macular degeneration <http://publications.nice.org.uk/radiotherapy-for-age-related-macular-degeneration-ipg49> [data dostępu 05.05.2014 r.]
- NICE 2008 Macular degeneration (age-related) - ranibizumab and pegaptanib (TA155) <http://www.nice.org.uk/TA155> [data dostępu 05.05.2014 r.]
- NICE 2013 Macular degeneration (wet age-related) - aflibercept (TA294) <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byID&o=14227> [data dostępu 05.05.2014 r.]
- Niżankowska Niżankowska MH. Okulistyka - podstawy kliniczne. Wyd 1. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL;

| | |
|---------------------------|---|
| 2007 | 2007: 386-393. |
| Nowak 2007 | Nowak JZ, Bienias W. Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD) etiopatogeneza i strategie terapeutyczne. <i>Postępy Hig Med. Dosw</i> 2007;61:83-94. |
| Orr 2011 | 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. |
| Pascolini 2012 | Pascolini D, Mariotti SP. Global estimates of visual impairment: 2010. <i>British Journal of Ophthalmology</i> 2012;96:614-618. |
| PBAC 2012 | Aflibercept, solution for intravitreal injection, 40 mg per mL, Eylea - March 2012 http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-03/aflibercept [data dostępu 05.05.2014 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 06.05.2014 r.] |
| RCO 2013 | Age-Related Macular Degeneration: Guidelines for Management 2013 http://www.rcophth.ac.uk/page.asp?section=451 [data dostępu 05.05.2014 r.] |
| | |
| Schmidt-Erfurth 2014 | Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, Brown DM, Chong V, Nguyen QD, Ho AC, Ogura Y, Simader C, Jaffe GJ, Slakter JS, Yancopoulos GD, Stahl N, Vitti R, Berliner AJ, Soo Y, Anderesi M, Sowade O, Zeitz O, Norenberg C, Sandbrink R, Heier JS. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. <i>Ophthalmology.</i> 2014 Jan;121(1):193-201. |
| 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 05.05.2014 r.] |
| SMC 2013 | Aflibercept 40mg/mL solution for intravitreal injection (Eylea®) http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/857_13_aflibercept_Eylea/aflibercept_Eylea [data dostępu 05.05.2014 r.] |
| Stankiewicz 2010 | Stankiewicz A, Figurska M. Współczesna terapia AMD. <i>Przewodnik Lekarza</i> 2010;2:153-158. |
| Stankiewicz 2010 b | Stankiewicz A, Figurska M. Zwyrodnienie 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 zwyrodnienia 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. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R4-2010-AMD/Stanowisko_RK_AOTM_3_2_2009_AMD.pdf [data dostępu: 28.04.2014 r.] |
| Stewart 2013 | Stewart M. W. Review of Aflibercept for the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. <i>Clinical Medicine Insights: Therapeutics.</i> 2013;5: 81-93. |
| Thomas 2013 | Thomas M, Mousa SS, Mousa SA. Comparative effectiveness of aflibercept for the treatment of patients with neovascular age-related macular degeneration. <i>Clinical Ophthalmology</i> 2013;7:495-501. |

14. Załączniki

- Zal. 1. Analiza kliniczna z częścią Analizy Problemu Decyzyjnego „Eylea® (aflibercept) w leczeniu postaci wysiękowej zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem” ;
- Zal. 2. Analiza ekonomiczna „Eylea® (aflibercept) w leczeniu postaci wysiękowej zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem” ;
- Zal. 3. Analiza racjonalizacyjna „Eylea® (aflibercept) w leczeniu postaci wysiękowej zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem” ;
- Zal. 4. Analiza wpływu na budżet „Eylea® (aflibercept) w leczeniu postaci wysiękowej zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem” ;