



## **Rekomendacja nr 132/2014**

**z dnia 26 maja 2014 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**

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

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Eylea (aflibercept), 40 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiolka po 100 µl, w ramach programu lekowego „Leczenie neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3)”

### **Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że dostępne dowody naukowe wskazują na porównywalną skuteczność doszkliskowego podawania afliberceptu (lek Eylea) i ranibizumabu (lek Lucentis) w leczeniu neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD).

Odnalezione międzynarodowe rekomendacje kliniczne i refundacyjne w znakomitej większości zalecają stosowanie i finansowanie wnioskowanej substancji czynnej w omawianym wskazaniu. Jednocześnie rekomendacje kliniczne w równorzędny sposób traktują obie terapie (ranibizumab i aflibercept). Również rekomendacja NICE z 2013 r. wskazuje ranibizumab i aflibercept jako opcje terapeutyczne, pozostawiając klinicytom wybór co do zastosowania jednej z nich.

Pomimo wskazanych w analizie ekonomicznej oszczędności związanych z podawaniem afliberceptu, wynikających w horyzoncie dożywotnym z przyjętej przez wnioskodawcę całkowitej mniejszej liczby podań leku i mniejszej liczby wizyt monitorujących niż przy zastosowaniu ranibizumabu, w opinii Prezesa Agencji powyższe nie uzasadnia zaproponowanej (bardzo wysokiej) ceny leku. Wyniki analizy wrażliwości potwierdzają bowiem znamienny wpływ parametru liczba podań na całkowity koszt terapii.

W związku z powyższym, w opinii Prezesa Agencji, warunkiem finansowania leku Eylea powinno być znaczne obniżenie kosztu substancji, co wpłynie na koszt pojedynczego zabiegu z wykorzystaniem afliberceptu. Koszt ten nie powinien być wyższy niż koszt podania



ranibizumabu. Dodatkowo, aflibercept i ranibizumab, stanowiąc opcje terapeutyczne, powinny być finansowane w ramach tej samej kategorii świadczeń gwarantowanych.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Eylea (aflibercept), 40 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiołka po 100 µl, kod EAN: 3837000137095,

### **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, w skrócie wAMD (ang. *wet AMD*) (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%. W krajach rozwiniętych, w tym w Polsce, AMD jest główną przyczyną nieodwracalnej ślepoty u osób powyżej 50. roku życia. 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 w wieku 80–89 lat.

W dotychczasowych metodach leczenia stosowano laserokoagulację zmian za pomocą lasera argonowego oraz diodowego, terapię fotodynamiczną po wstrzyknięciu dożylnym werteporfiny oraz termoterapię przezrzeniczną. Przełom w leczeniu tzw. mokrej postaci AMD nastąpił dzięki wprowadzeniu leków blokujących działanie miejscowe czynników VEGF, m.in. Macugen (pegaptanib sodu) i Lucentis (ranibizumab), podawanych w iniekcjach do ciała szklistego oka w okolicie plamki żółtej.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego-A (VEGF-A) i łożyskowy czynnik wzrostu (ang. *Placental Growth Factor*, PlGF) należą do rodziny VEGF czynników angiogennych. Mogą one działać jako silne czynniki mitogenne i chemotaktyczne oraz czynniki zwiększające przepuszczalność określonych komórek śródbłonka. VEGF działa za pośrednictwem dwóch kinaz tyrozynowych receptorów, VEGFR-1 i VEGFR-2, znajdujących się na powierzchni komórek śródbłonka. PlGF 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, PlGF może współdziałać z VEGF-A i jest również znany jako promotor infiltracji leukocytów oraz stanu zapalnego naczyń krwionośnych.



## Skuteczność kliniczna

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

Skuteczność afliberceptu (AFL) względem ranibizumabu (RAN) 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, 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  $\mu$ m, 95% CI: -28,01; -1,27) w porównaniu z ranibizumabem.

## Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił informacji odnośnie skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

## 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.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, do najczęstszych działań niepożądanych (u co najmniej 5% pacjentów leczonych produktem Eylea) należały: krwotok spojówkowy (26,7%), ból oka (10,3%), odłączenie ciała szklistego (8,4%), zaćma (7,9%), męty w ciele szklistym (7,6%) i zwiększenie ciśnienia śródgałkowego (7,2%).

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej było określenie opłacalności stosowania w Polsce preparatu Eylea (aflibercept) w porównaniu do stosowania preparatu Lucentis (ranibizumab) w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. W ramach analizy porównywano interwencję wnioskowaną: lek Eylea z komparatorem, który stanowił lek Lucentis (ranibizumab). Analiza została przeprowadzona w dożywotnym horyzoncie czasowym, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ). Przyjęto założenie, że perspektywa NFZ będzie tożsama z perspektywą poszerzoną (NFZ + pacjent). W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych. W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

Zastosowaną techniką analityczną była analiza minimalizacji kosztów (CMA).

Jednocześnie, należy zaznaczyć, że wnioskodawca w analizie podstawowej przyjął różne liczby podań leku ( ). Dodatkowo przyjęto założenie, że po zakończeniu terapii ranibizumabem chorzy będą poddawani comiesięcznym badaniom monitorującym (rozliczane osobno). Natomiast w przypadku afliberceptu przyjęto, że wraz z zakończeniem terapii monitorowanie nie będzie kontynuowane.

Na podstawie przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości można stwierdzić, że największy wpływ na uzyskane wyniki (koszty) mają założenia odnośnie ilości iniekcji poszczególnych technologii medycznych.



[Redacted text block]

Przy interpretacji wyników analizy należy mieć na uwadze, że w ramach JGP B02 istnieje możliwość stosowania obok przeciwciała monoklonalnego anti-VEGF również rekombinowanego białka fuzyjnego, jakim jest omawiany produkt leczniczy – Eylea (aflibercept), przy czym ryczałt oszacowany dla tego świadczenia wynosi 2 600 PLN (wraz z diagnostyką, monitorowaniem oraz podaniem leku).

[Redacted text block]

**Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

[Redacted text block]

## Uwagi do zapisów programu lekowego



### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Celem analizy racjonalizacyjnej było wskazanie takich rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, których zastosowanie wygeneruje oszczędności publiczne w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów ponoszonych przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w związku z rozpoczęciem finansowania wnioskowanej technologii w omawianym wskazaniu.



Wprowadzenie proponowanych rozwiązań w horyzoncie czasowym analizy



### Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W toku przeprowadzonego przeglądu rekomendacji dotyczących wnioskowanej technologii odnaleziono 5 dokumentów bezpośrednio odnoszących się do stosowania afliberceptu w rozpatrywanym wskazaniu. Cztery z nich wydane przez francuskie Haute Autorité de Santé (HAS), niemieckie Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), brytyjskie Royal College of Ophthalmologists (RCO) i National Institute for Health and Clinical Excellence (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 we 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 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC 2012), szkocka Scottish Medicines Consortium



(SMC 2013) oraz brytyjska NICE 2013. Jedynie rekomendacja NICE zawierała ograniczenie finansowania - warunkiem było dostarczenia przez producenta afliberceptu po obniżonej cenie.

### Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 14.03.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-15020-910/ISU/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Eylea (aflibercept), 40 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiołka po 100 µl, kod EAN: 3837000137095, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego i uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 153/2014 z dnia 26 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Eylea (aflibercept) (kod EAN: 3837000137095) we wskazaniu: leczenie neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD)

### Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 153/2014 z dnia 26 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Eylea (aflibercept) (kod EAN: 3837000137095) we wskazaniu: leczenie neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD)
2. Raport nr AOTM- OT-4351-8/2014. Wniosek o objęcie refundacją leku Eylea (aflibercept)  
. Analiza weryfikacyjna.