



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
i ustalenie urzędowej ceny zbytu
produktu leczniczego Eylea (aflibercept)
w ramach programu lekowego: „Leczenie
cukrzycowego obrzęku plamki (DME) (ICD-10 H36.0)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4351.41.2016

Data ukończenia: 17 lutego 2017 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Bayer Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bayer Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bayer Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

2q4	afibercept w dawce 2 mg podawany co 4 tygodnie po 5 początkowych dawkach comiesięcznych
2q8	afibercept w dawce 2 mg podawany co 8 tygodni po 5 początkowych dawkach comiesięcznych
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTM(iT)	Agencja Oceny Technologii Medycznych (i Taryfikacji)
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
BCVA	najlepsza skorygowana ostrość wzroku (best corrected visual acuity)
BIA	analiza wpływu na budżet
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
ciDME	cukrzycowy obrzęk płamki z zajęciem centrum płamki (center-involved diabetic macular edema)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CME	postać torbielowata
CNV	neowaskularyzacja w obrębie naczyniówki (choroidal neovascularization)
CRT	grubość siatkówki w centralnej części (central retinal thickness)
CSME	klinicznie znamienne obrzęk płamki (clinically significant macular edema)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DBP	ciśnienie rozkurczowe (diastolic blood pressure)
DD	średnica tarczy nerwu (disc diameter)
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DM	cukrzyca (diabetes mellitus)
DME	cukrzycowy obrzęk płamki (diabetic macular edema)
DRSS	skala do oceny progresji retinopatii cukrzycowej (Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale)
DRT	postać gąbczasta rozlana
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ETDRS	badanie kliniczne dotyczące wczesnego leczenia retinopatii cukrzycowej (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)
FA	angiografia fluoresceinowa (fluorescein angiography)
FAS	opulacja obejmująca pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (full analysis set)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FK	fotokoagulacja laserowa

GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HbA1c	hemoglobina glikowana (glycated hemoglobin)
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICO	Międzynarodowa Rada Okulistyki (International Council of Ophthalmology)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
logMAR	minimalna rozdzielczość kątowna
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
ME	obrzęk plamki (macular edema)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NEI VFQ-25	Kwestionariusz składający się z 25 pytań dotyczących oceny widzenia (National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OCT	optyczna koherentna tomografia (optical coherence tomography)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PRN	podawane w razie potrzeby (pro re nata)
PRP	panfotokoagulacja (panretinal photocoagulation)
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
PTO	Polskie Towarzystwo Okulistyczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RAN	ranibizumab
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)

Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SBP	ciśnienie skurczowe (systolic blood pressure)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SRD	postać surowicza
T&E	lecz i wydłużaj odstępy między dawkami (treat and extend)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	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 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793 z późn. zm.)
VA	ostrość wzroku (visual acuity)
VEGF	śródbłonkowy czynnik wzrostu naczyń (vascular endothelial growth factor)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	18
3.5. Refundowane technologie medyczne	19
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	19
4. Ocena analizy klinicznej	21
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	21
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	21
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	22
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	30
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	33
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	33
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	33
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	38
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	41
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	41

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	43
4.3.	Komentarz Agencji	45
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	47
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	47
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	47
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	48
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	55
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	55
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	57
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	57
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	58
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	59
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	60
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	62
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	62
5.4.	Komentarz Agencji	62
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	64
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	64
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	64
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	66
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	72
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	73
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	74
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	75
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	76
6.4.	Komentarz Agencji	76
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	78
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	81
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	82
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	84
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	85
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	85
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	85
12.	Kluczowe informacje i wnioski	87
13.	Źródła.....	91
14.	Załączniki.....	95

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 15.12.2016
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.1508.2016.2.KB

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy: Eylea (afibercept), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml, 1 fiolka, kod EAN: 3837000137095
 - Wnioskowane wskazanie: w ramach programu lekowego: „Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME) (ICD-10 H36.0)”
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji): lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności: bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Niemcy

Wnioskodawca

Bayer Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 158
02-326 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 15.12.2016 r., znak PLR.4600.1508.2016.2.KB (data wpływu do AOTMiT 16.12.2016 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Eylea (afibercept), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml, 1 fiołka, kod EAN: 3837000137095 w ramach programu lekowego „Leczenie cukrzycowego obrzęku płamki (DME) (ICD-10 H36.0)”, we wskazaniu zgodnym z jego zapisami.

Weryfikacja dostarczonych przez wnioskodawcę dokumentów zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych wykazała, że zachodzi znaczna niezgodność definicji populacji docelowej określonej zapisami proponowanego programu lekowego z tą określoną w analizach HTA, w związku z czym uznano, że analizy nie spełniały zapisów w/w Rozporządzenia w zakresie całości §4, §5, §6 oraz §7. O tych i innych zastrzeżeniach wnioskodawca, do wiadomości Ministra Zdrowia, został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 17.01.2017 r., znak OT.4351.41.2016.AZa_AgB_KLa.4. Dnia 01.02.2017 r. pismem, znak BHP/MA/AOTMiT-3/2013, otrzymano uzupełnienia względem wymagań minimalnych.

2.2. Kompletność dokumentacji

Ostatecznie, zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza Kliniczna. Afibercept (Eylea) w leczeniu cukrzycowego obrzęku płamki. [REDACTED] HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa, Kraków – styczeń 2017.
- Analiza ekonomiczna. Afibercept (Eylea) w leczeniu cukrzycowego obrzęku płamki. [REDACTED] HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa, Kraków – styczeń 2017.
- Analiza wpływu na budżet. Afibercept (Eylea) w leczeniu cukrzycowego obrzęku płamki. [REDACTED] HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa, Kraków – styczeń 2017.
- Analiza racjonalizacyjna. Afibercept (Eylea) w leczeniu cukrzycowego obrzęku płamki. [REDACTED] HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa, Kraków – styczeń 2017.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Eylea:
 - Afibercept (Eylea) w leczeniu cukrzycowego obrzęku płamki. Odpowiedź na pismo OT.4351.41.2016.Aza_AgB_KLa.4. HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa, Kraków – styczeń 2017.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Eylea, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml, 1 fiolka, kod EAN: 3837000137095
Kod ATC	S01LA05 – leki oftalmologiczne / środki antyneowaskularyzacyjne
Substancja czynna	Aflibercept
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego „Leczenie cukrzycowego obrzęku płamki (DME) (ICD-10 H36.0)”
Dawkowanie	Wg ChPL Eylea, w leczeniu cukrzycowego obrzęku płamki zalecana dawka wynosi 2 mg afliberceptu, co odpowiada 50 mikrolitrom roztworu. Leczenie produktem Eylea rozpoczyna się od jednego wstrzyknięcia na miesiąc w pięciu kolejnych dawkach, a następnie podaje się jedno wstrzyknięcie co dwa miesiące. Nie ma wymogu monitorowania pomiędzy wstrzyknięciami. Po pierwszych 12 miesiącach leczenia, w oparciu o obserwację parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych, odstęp pomiędzy dawkami można wydłużyć, na przykład stosując schemat dawkowania „treat-and-extend”, w którym odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami stopniowo zwiększa się na tyle aby podtrzymać odpowiedź w zakresie parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych, brak jest jednak wystarczających danych do określenia długości tych odstępów . W przypadku pogorszenia się parametrów wzrokowych i/lub anatomicznych należy odpowiednio skrócić odstęp między kolejnymi dawkami. Dlatego harmonogram monitorowania powinien być określony przez lekarza prowadzącego i może być częstszy niż harmonogram wstrzyknięć. Jeśli z oceny parametrów wzrokowych i anatomicznych wynika, że pacjent nie odnosi korzyści z kontynuowania leczenia, produkt Eylea należy odstawić.
Droga podania	Wstrzyknięcie dooszklistkowe
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Aflibercept jest rekombinowanym białkiem fuzyjnym składającym się z fragmentów domen zewnątrzkomórkowych ludzkich receptorów VEGF 1 i 2, połączonych z fragmentem Fc ludzkiej IgG1, produkowanym w komórkach jajka chomka chińską technologią rekombinacji DNA. Aflibercept działa jako rozpuszczalny receptor przynętowy, który wiąże czynnik wzrostu śródbłonnka naczyniowego typu A (VEGF-A) i łożyskowy czynnik wzrostu (PIGF) z większym powinowactwem niż ich naturalne receptory i w ten sposób może zahamować ich aktywację, co z kolei może hamować m.in. patologiczny wzrost naczyń, ich wzmożoną przepuszczalność oraz stan zapalny. ¹

Oprócz wnioskowanego produktu leczniczego dopuszczone do obrotu jest również inne jego opakowanie w tej samej, co powyżej, mocy – w ampułkostrzykawkę. [ChPL Eylea, Raport EMA, WZP EMA]

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Eylea, EC Eylea]

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data pierwszego wydania pozwolenia: 26.11.2012, we wskazaniu dotyczącym wnioskowanego: 08.08.2014, urząd wydający pozwolenie: Komisja Europejska
Zarejestrowane wskazania do stosowania	U dorosłych w celu leczenia zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem płamki żółtej (DME).

¹ VEGF-A i PIGF należą do rodziny VEGF czynników angiogennych. Mogą one działać jako silne czynniki mitogenne i chemotaktyczne oraz czynniki zwiększające przepuszczalność naczyń określonych komórek śródbłonnka. VEGF działa za pośrednictwem dwóch kinaz tyrozynowych receptorów, VEGFR-1 i VEGFR-2, znajdujących się na powierzchni komórek śródbłonnka. PIGF wiąże się tyko z VEGFR-1, który jest także obecny na powierzchni leukocytów. Nadmierna aktywacja tych receptorów przez VEGF-A może powodować patologiczne nowotworzenie naczyń i nadmierną ich przepuszczalność. W tych procesach, PIGF może współdziałać z VEGF-A i jest również znany jako promotor infiltracji leukocytów oraz stanu zapalnego naczyń krwionośnych.

Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	W ramach warunków dopuszczenia do obrotu podmiot odpowiedzialny został zobowiązany do przeprowadzenia badania klinicznego u pacjentów z cukrzycowym obrzękiem plamki żółtej po pierwszym roku leczenia początkowego Eylea. Jego głównym celem ma być porównanie efektywności standardowego schematu podawania co 8 tygodni z alternatywnymi schematami , tj. przy wydłużonych odstępach pomiędzy dawkami w zależności od parametrów anatomicznych i wzrokowych. Termin złożenia wersji ostatecznej raportu z badania wyznaczono na listopad 2019 r.
Symbol czarnego trójkąta	TAK. Lek znajduje się pod dodatkowym nadzorem organu rejestrującego – opatrzony jest symbolem czarnego trójkąta .

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Eylea nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu.

Lek Eylea był natomiast oceniany we wskazaniu: leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (ang. Age-related Macular Degeneration, AMD) w 2014 r. (AWA: AOTM- OT-4351-8/2014). Otrzymał wtedy rekomendację pozytywną (Rekomendacja nr 132/2014 z dnia 26 maja 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych). Od maja 2015 r., (Eylea) afibercept finansowany jest ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3)”.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana CZN	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program Lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	w ramach aktualnie istniejącej grupy limitowej – 1133.0 Afibercept
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Tytuł Programu Lekowego	Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME) (ICD-10 H36.0)
Kryteria kwalifikacji	<ol style="list-style-type: none"> obecność rozlanego, klinicznie znamienego obrzęku plamki (DME) z zajęciem dołka w przebiegu cukrzycy (DRT – postać gąbczasta (rozlaną), CME – postać torbielowata lub SRD – postać surowicza); wiek powyżej 18. roku życia; najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) w leczonym oku 0,3-0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS); zgoda pacjenta na wykonanie iniekcji dooszklistkowych; stężenie HbA1c ≤ 8%; brak dominującej błony przedsiatkówkowej; brak aktywnych włókniasto-naczyniowych trakcji, których obkurczenie się mogłoby wpłynąć na odwarstwienie siatkówki lub miało rokowniczo niekorzystny wpływ na leczenie w programie; brak odwarstwienia siatkówki w przebiegu retinopatii cukrzycowej; brak krwotoku do ciała szklistego wymagającego leczenia operacyjnego; brak neowaskularyzacji tęczówki; brak jaskry neowaskularnej; uregulowane ciśnienie wewnętrzne; brak zaćmy mającej wpływ na monitorowanie skuteczności leczenia w programie; brak istotnych i trwałych zaburzeń siatkówki w plamce nierokujących poprawy po leczeniu anty-VEGF: <ol style="list-style-type: none"> rozległy zanik fotoreceptorów (w OCT zanik warstw zewnętrznych siatkówki), DRIL w obszarze poddołkowym,

	<p>c. makulopatia niedokrwienna. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>
Określenie czasu leczenia w programie	<p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o przerwaniu leczenia w programie lub o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami opisanymi w ust. 1.3 i 1.4. Nie później niż 2 miesiące po ostatnim podaniu leku z serii 5 podawanych co miesiąc nasycających zastrzyków odbywa się ocena skuteczności odpowiedzi na terapię przez lekarza prowadzącego, potwierdzona w rejestrze SMPT kwalifikacją do dalszego leczenia lub przerwaniem terapii.</p> <p>Kryteria oceny odpowiedzi na terapię obejmują:</p> <ol style="list-style-type: none"> poprawę najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) o co najmniej 1 linię na tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS), zmniejszenie grubości siatkówki w dołku o $\geq 10\%$ w stosunku do wartości z badania kwalifikacyjnego (OCT). <p>Odpowiedź na terapię musi utrzymywać się przez co najmniej 2 miesiące od zaprzestania podawania serii nasycającej leku.</p> <p>Po 11 zastrzykach Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Cukrzycowego Obrzęku Plamki oceni (z uwzględnieniem kryteriów oceny odpowiedzi na terapię) zasadność dalszego prowadzenia pacjenta w programie lekowym.</p>
Kryteria przerwania terapii	<ol style="list-style-type: none"> czynne zakażenie oka lub jego okolic; zapalenie wnętrza gałki ocznej; okres ciąży lub karmienia piersią; przedarciowe odwarstwienie siatkówki; wystąpienie ogólnoustrojowej choroby uniemożliwiającej leczenie; stężenie HbA1c $>8\%$; wystąpienie w trakcie leczenia wskazań do postępowania operacyjnego (witrektomii, jaskry lub operacji zaćmy): <ol style="list-style-type: none"> dominująca błona przedsiatkówkowa, obecność aktywnych włókno-naczyniowych traktacji, których obkurczenie się mogłoby wpłynąć na wystąpienie odwarstwienia siatkówki, odwarstwienie siatkówki w przebiegu retinopatii cukrzycowej, krwotok do ciała szklistego wymagający operacji, neowaskularyzacja tęczówki, jaskra neowaskularna, zaćma mająca wpływ na monitorowanie skuteczności leczenia w programie. <p>W przypadku ustąpienia zmian opisanych w pkt 1-7 lekarz prowadzący może (nie później niż 6 miesięcy od przerwania wcześniejszego leczenia) włączyć pacjenta z powrotem do programu (po ponownym spełnieniu kryteriów kwalifikacji do programu).</p> <p>Pacjent, który nie został ponownie zakwalifikowany do programu w ciągu 6 miesięcy od przerwania wcześniejszego leczenia, zostaje wyłączony z programu.</p>
Kryteria wyłączenia z programu	<ol style="list-style-type: none"> nadwrażliwość na aflibercept lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; brak współpracy pacjenta z lekarzem prowadzącym (niezgłaszanie się z powodów nieuzasadnionych na określone przez program minimum 2 kolejne punkty kontrolne); wystąpienie działań niepożądanych związanych z lekiem uniemożliwiających jego dalsze stosowanie; progresja choroby definiowana jako: <ol style="list-style-type: none"> pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) do poziomu $<0,3$ określonego według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) utrzymujące się dłużej niż 2 miesiące, <p>lub</p> <ol style="list-style-type: none"> pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) o 2 lub więcej linii na tablicach Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) utrzymujące się dłużej niż 2 miesiące w porównaniu z ostrością wzroku w najlepszej korekcji (BCVA) uzyskaną w momencie kwalifikacji do programu; <p>lub</p> <ol style="list-style-type: none"> rozległy zanik fotoreceptorów (w OCT zanik warstw zewnętrznych siatkówki), <p>lub</p> <ol style="list-style-type: none"> rozwój w przebiegu leczenia DRIL w obszarze poddołkowym, <p>lub</p> <ol style="list-style-type: none"> wystąpienie makulopatii niedokrwiennej.
Dawkowanie afliberceptu	<ol style="list-style-type: none"> zalecana dawka afliberceptu wynosi 2 mg, co odpowiada 50 mikrolitrom roztworu (0,05 ml) na jedno wstrzyknięcie doszkliskowe; leczenie afliberceptem rozpoczyna się od jednego wstrzyknięcia na miesiąc (tj. w odstępach co najmniej 28 dni, ale nie później niż 7 dni po upływie tego terminu) przez pięć kolejnych miesięcy, a następnie lek podaje się w postaci jednego wstrzyknięcia co 2 miesiące (56 dni, ale nie później niż 7 dni po upływie tego terminu); po pierwszych 12 miesiącach leczenia afliberceptem odstęp pomiędzy dawkami można wydłużyć na tyle, aby podtrzymać odpowiedź w zakresie parametrów anatomicznych i funkcjonalnych aktywności choroby; w przypadku pogorszenia się tych parametrów należy skrócić okres między kolejnymi dawkami leku; dawkowanie afliberceptu w przypadku ponownego (w ciągu 6 miesięcy od przerwania wcześniejszego leczenia) włączenia pacjenta do programu ustala lekarz prowadzący. <p>Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży, zarówno podczas leczenia, jak i w ciągu 3 miesięcy od zakończenia leczenia afliberceptem.</p>
Badania przy kwalifikacji	<ol style="list-style-type: none"> badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku na tablicach Snellena lub ETDRS; OCT (optyczna koherentna tomografia); fotografia dna oka; angiografia fluoresceinowa lub angio-OCT (w przypadkach trudnych z diagnostycznego punktu widzenia - angiografia indocyjaninowa) - w przypadku uczulenia na barwnik stosowany w angiografii lub w razie wystąpienia innych jednoznacznych przeciwwskazań do wykonania tego badania można od niego odstąpić.

	5. Fakt odstąpienia od badania wraz z uzasadnieniem należy opisać w dokumentacji medycznej pacjenta i w rejestrze SMPT do wglądu Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Cukrzycowego Obrzęku Plamki. konsultacja diabetologiczna lub lekarza chorób wewnętrznych z wynikiem badania HbA1c i oceną wyrównania ciśnienia tętniczego, funkcji nerek oraz obecności innych powikłań cukrzycy.
Monitorowanie leczenia	1. badania przeprowadzane przed każdym podaniem afliberceptu (w dniu podania leku lub w terminie do 7 dni przed jego podaniem) zgodnie z harmonogramem dawkowania; po pierwszych 12 miesiącach leczenia harmonogram monitorowania powinien być określony przez lekarza prowadzącego: <ol style="list-style-type: none"> badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku na tablicach Snellena lub ETDRS, OCT (optyczna koherentna tomografia), opcjonalnie - fotografia dna oka, opcjonalnie dla wykazania zmian zaistniałych w przebiegu leczenia - angiografia fluoresceinowa lub angi-OCT (w przypadkach trudnych z diagnostycznego punktu widzenia - angiografia indocyjaninowa). 2. konsultacja diabetologiczna lub lekarza chorób wewnętrznych co 6 miesięcy od momentu kwalifikacji do programu.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Eylea (afibercept) we wskazaniu węższym niż zarejestrowane.

Uwagi analityków Agencji do proponowanego programu lekowego przedstawiono w rozdziale 8.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją, tj. kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej, poziom odpłatności, są zgodne z zapisami ustawy o refundacji. Zaproponowany przez wnioskodawcę RSS [redacted] jest możliwy do wprowadzenia w warunkach polskich.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Konwencjonalnie, obrzęk plamki (ang. Macular Edema, ME) definiowany jest jako obecność płynu lub wysięków twardych na obszarze 1 DD (ang. Disc Diameter – średnica tarczy nerwu II: 1500 µm) od centrum dołeczka plamki siatkówki oka.

Do rozwoju **cukrzycowego obrzęku plamki** (ang. Diabetic Macular Edema, DME) może dojść w każdej postaci retinopatii cukrzycowej – choroby naczyń i tkanki siatkówki, w której dochodzi do przewlekłych zaburzeń krążenia i niedokrwienia tych struktur na tle cukrzycy. **Prowadzić może do pogorszenia widzenia, a w krańcowych przypadkach – jego całkowitej utraty.** DME jest często bilateralny i dlatego **może w istotnym stopniu wpłynąć na jakość życia**, szczególnie w odniesieniu do aktywnych pacjentów. [IOZ 2016, Niżankowska 2007, Raport EMA]

W celu m.in. charakterystyki stopnia zaawansowania zmian została wprowadzona definicja klinicznie znamiennego obrzęku plamki (ang. Clinically Significant Macular Edema, CSME), w którym zawiera się populacja docelowa niniejszej AWA – pacjenci z klinicznie znaminnym cukrzycowym obrzękiem plamki z zajęciem dołka:

- obrzęk siatkówki w obszarze do 500 µm od centrum dołeczka lub
- wysięki twarde zlokalizowane w odległości mniejszej niż 500 µm od dołeczka z towarzyszącym zgrubieniem przyległej siatkówki, które może być poza granicą 500 µm, lub
- obrzęk siatkówki zajmujący obszar przynajmniej 1 DD, jeśli któraś jego część leży w odległości mniejszej niż 1 DD od centrum dołeczka. [PTO_DME_2014]

Cukrzycowy obrzęk plamki z zajęciem dołka jest najcięższą postacią DME. [ICO 2017]

Zaobserwowano m.in., że w wyniku przedłużającego się niedotlenienia siatkówki dochodzi do wytwarzania przez nią różnych cytokin prozapalnych, w tym VEGF, które promują neowaskularyzację i wyciek z naczyń. Uważa się, że przyczynia się to do utraty widzenia w przebiegu DME. W konsekwencji, antagonizowanie patologicznego wzrostu naczyń siatkówki i zwiększonej ich przepuszczalności, którego mediatorem jest VEGF, może pomóc w stabilizacji widzenia lub jego poprawie. [Niżankowska 2007, Raport EMA]

Klasyfikacja

Obrzęk plamki klasyfikować można jako:

- ogniskowy, spowodowany ogniskowymi nieprawidłowościami naczyniowymi, zwłaszcza mikrowłóśniakami, bardzo często otoczonymi ogniskami wysięków twardych, wyznaczających jakby granice obrzęku.

- rozlany, spowodowany przez uogólniony przeciek z poszerzonych kapilar (z mikrołośniaków i małych tętniczek) w biegunie tylnym, ma z reguły cechy symetryczności bez obecności wysięków.
- cystoidalny (torbielowaty), często związany z rozlanym obrzękiem, gdzie akumulacja płynu następuje głównie w warstwie spłotowatej zewnętrznej siatkówki, a obrzęk przyjmuje kształt płatków kwiatu.
- mieszany – łączący w sobie elementy obrzęku miejscowego i rozlanego.

W zależności od etiologii, obrzęk plamki może również zostać określony jako niedokrwienny (spowodowany okluzją naczyń okołodołkowych), wysiękowy, mieszany albo wywołany przez trakcję szkliskowo-siatkówkową [PTO_DME_2014].

Epidemiologia

DME, a w konsekwencji CSME, może rozwinąć się w każdej postaci retinopatii cukrzycowej. Częstość występowania DME zależy od stopnia zaawansowania retinopatii, czasu trwania oraz typu cukrzycy. Szacuje się, że po 25 latach występowania cukrzycy typu 1 cukrzycowy obrzęk plamki rozwija się u ok. 29% chorych, a w cukrzycy typu 2 po 30 latach choroby rozwija się u ok. 28% pacjentów leczonych insuliną i u 14% leczonych doustnymi lekami hipoglikemizującymi. U chorych na cukrzycę podwyższony poziom glukozy we krwi uszkadza drobne naczynia krwionośne siatkówki, przez co pozbawia ją niezbędnych składników odżywczych oraz tlenu. Niedotleniona tkanka wydziela m.in. duże ilości białka VEGF. Wysokie stężenie tego czynnika we wnętrzu gałki ocznej dodatkowo zwiększa przepuszczalność ściany kapilar, a także pobudza powstawanie nowych, nieprawidłowych naczyń. Na skutek tych zmian płyn i inne składniki krwi przenikają przez uszkodzone naczynia. Proces ten indukują rozwój obrzęku (pogrubienie plamki). Pojawiają się wówczas drobne krwotoki oraz skupiska lipidów (tzw. wysięki twarde). Stan ten określa się jako obrzęk plamki. [IOZ 2016]

Dokładne szacowania wielkości populacji docelowej znajdują się w rozdziale 6 niniejszej AWA.

Rozpoznanie

Badanie przedmiotowe w diagnostyce i monitorowaniu DME powinno obejmować:

- ocenę ostrości wzroku,
- ocenę odcinka przedniego w lampie szczelinowej,
- pomiar ciśnienia śródgałkowego,
- gonioskopię (badanie kąta przesączania),
- badanie dna oka po rozszerzeniu źrenic,
- angiografię fluoresceinową (ang. Fluorescein Angiography, FA),
- optyczną koherentną tomografię (ang. Optical Coherence Tomography, OCT) [PTO_DME_2014].

Ocena ostrości wzroku, czyli zdolności widzenia dwóch punktów jako odrębne, jest bardzo istotna w analizie zaawansowania choroby i efektów jej leczenia. Badanie ostrości wzroku może być przeprowadzone z korekcją okularową lub bez niej – w tym pierwszym przypadku jest określana jako najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. Best Corrected Visual Acuity, BCVA) [Niżankowska 2007]. W praktyce pomiar ostrości wzroku odbywa się z wykorzystaniem specjalnych tablic, na których litery różnej wielkości ułożone są w rzędach – zmniejszając się od największych liter na górze tablicy do najmniejszych na dole. Istnieje wiele tablic wykorzystywanych do badania ostrości wzroku, najpowszechniejsze są tzw. tablice Snellena i tablice ETDRS [Gregori 2010].

Ostrość wzroku badana za pomocą tablicy Snellena wyrażana jest jako ułamek, którego licznik oznacza odległość badanego od tablicy, z kolei mianownik – rozmiar najmniejszej litery, jaka może zostać prawidłowo przeczytana [Niżankowska 2007, Gregori 2010, Kaiser 2009]. Podczas badania z wykorzystaniem tablicy Snellena, prawidłowa ostrość wzroku opisywana jest, w zależności od odległości tablicy, jako np. 5/5 (lub 20/20 w krajach anglosaskich) albo w postaci ułamka dziesiętnego (1,0) [Niżankowska 2007]. W przypadku pomiaru ostrości wzroku z wykorzystaniem tablic ETDRS badanie przeprowadza się z odległości 4 m. Wynik może zostać również podany jako liczba prawidłowo odczytanych liter [Kaiser 2009]. Uzyskane wyniki określające ostrość wzroku mogą się różnić w zależności od sposobu przeprowadzenia pomiaru i sposobu ich prezentacji.

Tabela poniżej przedstawia ekwiwalenty wyników badania ostrości wzroku przeprowadzanego z wykorzystaniem różnych narzędzi – ułamków Snellena, logMAR (minimalnej rozdzielczości kątowej) oraz ETDRS Letter Scores. **Kolorem niebieskim oznaczono populację badaną, a kolorem zielonym populację wnioskowaną zgodnie z projektem programu lekowego.**

Tabela 5. Ekwiwalenty wyników badania ostrości wzroku przeprowadzanego z wykorzystaniem różnych narzędzi [Gregori 2010]

	Ułamek Snellena	Ułamek dziesiętny	logMAR (minimalna rozdzielczość kątowa) = $-1 \times \log(\text{ułamek Snellena})$	ETDRS Letter Scores = $85 + 50 \times \log(\text{ułamek Snellena})$
	20/10	2,00	-0.30	100
	20/15	1,33	-0.12	91

Prawidłowa ostrość wzroku	20/16	1,25	-0.10	90
	20/20	1,00	0.00	85
	20/25	0,80	0.10	80
Łagodne zaburzenie ostrości wzroku	20/32	0,63	0.20	75
	20/40	0,50	0.30	70
	20/50	0,40	0.40	65
	20/60	0,33	0.48	61
Umiarkowane zaburzenie ostrości wzroku	20/70	0,29	0.54	58
	20/80	0,25	0.60	55
	20/100	0,20	0.70	50
	20/125	0,16	0.80	45
	20/160	0,13	0.90	40
Ciężkie zaburzenie ostrości wzroku	20/200	0,10	1,00	35
	20/250	0,08	1,10	30
	20/320	0,06	1,20	25
	20/400	0,05	1,30	20
Bardzo ciężkie zaburzenie ostrości wzroku	20/500	0,04	1,40	15
	20/640	0,03	1,51	10
	20/800	0,02	1,60	5
Prawie ślepotą	20/2000	0,01	2,00	2

Należy również przeprowadzić badanie podmiotowe, podczas którego określone zostaną: typ cukrzycy, czas trwania cukrzycy, kontrola glikemii (HbA1c), ciśnienia tętniczego i poziomu lipidów, wywiad ogólny (choroby układu sercowo-naczyniowego, choroby nerek, neuropatie, stopa cukrzycowa, niedokrwistość, ciąża) oraz stosowane leki [PTO_DME_2014].

Naturalny przebieg choroby, objawy

Cukrzycowy obrzęk plamki (DME) oznacza obecność płynu lub wysięków twardych na obszarze średnicy tarczy nerwu wzrokowego od centrum plamki żółtej. Natomiast klinicznie znamienne obrzęk plamki (CSME) uściśla stopień zaawansowania zmian.

Pierwszymi objawami cukrzycowego obrzęku plamki jest pogorszenie ostrości wzroku, falowanie, łamanie się linii prostych (jak w przypadku AMD) oraz widzenie plamy przed okiem, która pozostaje nieruchoma podczas poruszania okiem. Typowymi objawami DME są: trudności w czytaniu aż do utraty zdolności czytania oraz zamazane, poszarpane pole widzenia. Dodatkowo DME może powodować: zniekształcenie obrazu, męty, zmienioną wrażliwość na kontrast, światłowstręt, zaburzenia widzenia barwnego i mroczki. [IOZ 2016]

Leczenie i jego cele

Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Okulistycznego z 2014 roku, obecne metody leczenia obejmują m.in. iniekcje preparatów anti-VEGF. Szczegóły na ten temat przedstawiono w rozdziale 3.4.1. niniejszej AWA.

Ogólnie, celem leczenia rozpatrywanego schorzenia jest poprawa lub przynajmniej stabilizacja widzenia [PTO_DME_2014].

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Zarówno w polskiej, jak i międzynarodowej klasyfikacji ICD-10 brak jest rozpoznania specyficznego dla obrzęku plamki, w tym cukrzycowego obrzęku plamki. W ramach kodu wskazanego w tytule wnioskowanego programu lekowego – H36.0 – obie w/w klasyfikacje podają rozpoznanie ogólne: retinopatia cukrzycowa, do której mogą być kwalifikowani pacjenci z populacji docelowej [ICD-10 WHO, ICD-10 Pol]. Pacjenci ci mogą jednak być przypisani również do kodu H35.8: Inne określone zaburzenia siatkówki, na co wskazuje analiza weryfikacyjna OT.4351.23.2016. Jeszcze inny możliwy kod to H35.0: Retinopatia nieproliferacyjna i zmiany naczyniowe siatkówki.

Tabela 6. Klasyfikacja cukrzycowego zapalenia plamki (DME) do kodu ICD-10

Źródło:	ICD-10
Projekt programu lekowego: „Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME) (ICD-10 H36.0)”	H36.0
Projekt programu lekowego: „Leczenie zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) (ICD-10 H35.8)” (AWA: OT.4351.23.2016)	H35.8

Źródło:	ICD-10
Opinia eksperta: Płk. prof. dr hab. n. med. Marek Rękas – Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki	H36.0
Opinia eksperta: [REDACTED]	H35.0

Dane NFZ

Tabela 7. Dane NFZ – kody wg ICD-10: H35.8 oraz H36.0 [pismo NFZ: DGL.036.10.2017 z dnia 10.02.2017 r.]

	2015			2016*		
	H35.0	H35.8	H36.0	H35.0	H35.8	H36.0
Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których postawiono rozpoznanie wg ICD-10 (główne lub współistniejące)	66 054	47 055	54 405	57 071	49 854	46 933
afibercept [5.08.09.0000095]	Liczba pacjentów	3	7	2	23	13
	Krotność rozliczonych produktów	4	16	4	60	56
	Wartość rozliczonych leków	2 300	9 199,98	2 300	34 270	156 397,20
ranibizumab [5.08.09.0000096]	Liczba pacjentów	-	-	-	13	1
	Krotność rozliczonych produktów	-	-	-	7	1,5
	Wartość rozliczonych leków	-	-	-	15 437	3 202,13

* dane za rok 2016 obejmują miesiące styczeń - październik

Biorąc pod uwagę, iż pozostałe wskazania rejestracyjne leku Eylea kwalifikują się do innych kodów ICD-10 (neowaskularyzacja podsiatkówkowa [CNV] wtórna do krótkowzroczności – **H31.8**; obrzęk płamki wtórny do niedrożności naczyń żylnych siatkówki [RVO] – **H34.8**; neowaskularna (wysiękowa) postać zwyrodnienia płamki związanego z wiekiem [AMD] – **H35.3**) zawarte w tabeli powyżej dane mogą sugerować, że wnioskowane wskazanie rejestracyjne leku Eylea (DME) jest najczęściej rozliczane w ramach kodu ICD-10: H35.8. Nie jest to jednak jednoznaczne, w związku z czym, na podstawie danych NFZ **nie da się ocenić liczby osób z populacji docelowej** (spełniającej kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego) lub nawet szerszej (pacjenci z DME ogólnie).

Opinie ekspertów

Tabela 8. Liczebność populacji według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Płk. prof. dr hab. n. med. Marek Rękas – Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki	[REDACTED]
liczba osób w ciągu roku w Polsce ze wskazaniem określonym zapisami załączonego programu lekowego (chorobowość roczna)	„10 - 12 tys pacjentów” Źródło: oszacowanie własne eksperta	„~ 30 tys pacjentów” Źródło: International Diabetes Federation
liczba nowych przypadków w ciągu roku w Polsce ze wskazaniem określonym zapisami załączonego programu lekowego (zapadalność roczna)	„297 pacjentów / rok” Uwaga: „wydaje się jednak, że liczba pacjentów chorych na DM może być niedoszacowana – w niektórych źródłach jest ich około 3,5 mln. W przypadku przyjęcia założenia, że około 40% jest niezdiagnozowana zachorowalność roczna wzrośnie nawet o 40%.” Zachorowalność roczna: „2,5% x 2,5 mln DM = 62,5 tys.” Liczba nowych przypadków DME: „2,5% x 62,5 tys = 1,6 tys.” Liczba nowych przypadków CSME: „39% x 1,6 tys = 624” Liczba nowych przypadków ciDME: „63% x 624 = 424” Liczba nowych przypadków BCVA 0,3-0,8: „70% x 424 = 297”	„~5 tys pacjentów” Źródło: Koalicji na Rzecz Walki z Cukrzycą http://koalicja-cukrzyca.pl/

Ekspert	Pik. prof. dr hab. n. med. Marek Rękas – Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki	[Redacted]
przybliżona liczba lub odsetek osób ze wskazaniem określonym zapisami załączonego programu lekowego, u których technologia wskazana na początku formularza byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„12 - 15 tys pacjentów” Uwagi: „W pierwszym roku włączenie 12 tys pacjentów (opcja dynamiczna). Sterowanie na poziomie finansowana i można to rozłożyć w czasie.” „90% pacjentów będzie w programie 5 lat – leczenie przewlekłe.” „10% będzie z programu wyłączanych rocznie i tyle samo włączanych.”	„~10 tys pacjentów”

DM – cukrzyca (Diabetes mellitus), **DME** – cukrzycowy obrzęk plamki, **CSME** – klinicznie znamieny obrzęk plamki, **ciDME** – cukrzycowy obrzęk plamki z zajęciem centrum plamki

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia najnowszych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia populacji docelowej:

- Polskie Towarzystwo Okulistyczne (<http://pto.com.pl>),
- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (<https://cukrzyca.info.pl>),
- International Council of Ophthalmology (<http://www.icoph.org>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 25.01.2017 r. Znaleziono 3 wytyczne: Polskiego Towarzystwa Okulistycznego (PTO) z 2014 r., Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) z 2016 r. oraz International Council of Ophthalmology (ICO) z 2017 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej. W pierwszej kolejności poszukiwano informacji o leczeniu wprost populacji docelowej, a jeśli takie dane nie były dostępne – opisywano sposoby leczenia populacji szerszej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTO 2014 (Polska)	<p>Rekomendacje odnoszą się m.in. do leczenia klinicznie znamienego cukrzycowego obrzęku plamki z zajęciem dołka</p> <p>W przypadku pacjentów z rozpoznaniem j/w zaleca się iniekcje doszkliskowe preparatów anti-VEGF: ranibizumabu lub bewacyzumabu, lub laseroterapię.</p> <p>Stosowanie iniekcji doszkliskowych preparatami anti-VEGF zaczyna się od podań nasycających (3-4 podania w odstępach miesięcznych), a następnie ocenia się efekty leczenia. W ocenie tej bierze się pod uwagę następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dyskwalifikujące do leczenia: <ul style="list-style-type: none"> - stan morfologiczny plamki nie rokuje poprawy funkcjonalnej, np.: przy rozległym zaniku fotoreceptorów (w OCT zanik warstw zewnętrznych siatkówki), w makulopatii niedokrwiennej lub - najlepsza skorygowana ostrość wzroku < 0,05, jeżeli stan siatkówki nie rokuje poprawy widzenia po leczeniu lub poprawy spontanicznej, • sukcesu leczenia: <ul style="list-style-type: none"> - ostrość wzroku 1.0 lub lepsza lub - nie stwierdza się obrzęku w obrębie dołka w SD-OCT lub AF • skuteczności leczenia: <ul style="list-style-type: none"> - dalsza poprawa widzenia o co najmniej 1 linijkę w ciągu ostatnich 3 miesięcy lub - udokumentowane w SD-OCT zmniejszenie obrzęku siatkówki centralnej o co najmniej 10% w ciągu ostatnich 3 miesięcy <p>W przypadkach spełnienia kryteriów dyskwalifikujących z leczenia, pacjenta należy od niego odstawić, kryteriów sukcesu – przerwać terapię, a następnie przeprowadzać comiesięczne kontrole, a kryteriów skuteczności leczenia – stwierdza się poprawę i kieruje pacjenta do dalszych comiesięcznych iniekcji, czyli kontynuacji leczenia. Niespełnieniu kryteriów poprawy skutkuje koniecznością rozważenia zastosowania innych preparatów, zmiany sposobu podania leków lub przerwania terapii.</p> <p>Kontynuacja leczenia zalecana jest także po przerwie w terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • trwającej od 2 do 23 miesięcy: jeżeli między 2 a 24 miesiącem wystąpi progresja obrzęku siatkówki centralnej, należy podać kolejne 2 zastrzyki. Jeśli nadal występuje obrzęk w dołku, należy podać 1 zastrzyk. Następnie

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>należy przeprowadzać comiesięczne kontrole decydując o zastrzyku doszkliskowym w zależności od stanu siatkówki.</p> <ul style="list-style-type: none"> po przerwie w terapii trwającej ponad 24 miesiące: należy podać iniekcje tak jak w początkowym leczeniu nasycającym. <p>Wytyczne wskazują, że często monoterapia jest niewystarczająca, prawdopodobnie ze względu na złożony patomechanizm choroby.</p>
PTD 2016 (Polska)	<p>Rekomendacje odnoszą się m.in. do leczenia cukrzycowego obrzęku płamki z zajęciem dołka</p> <p>W przypadku pacjentów z rozpoznaniem j/w zaleca się iniekcje doszkliskowe preparatów anti-VEGF: afliberceptu, ran bizumabu i bewacyzumabu, które mogą być uzupełnione zabiegiem laserowym. Iniekcje są wskazane jako leczenie I rzutu w każdej postaci cukrzycowego obrzęku płamki z zajęciem dołka.</p>
ICO 2017 (świat)	<p>Rekomendacje odnoszą się m.in. do leczenia cukrzycowego obrzęku płamki z zajęciem jej centrum</p> <ul style="list-style-type: none"> DME z zajęciem centrum i dobra ostrość widzenia (lepsza niż 6/9 lub 20/30): istnieją 3 opcje terapeutyczne oceniane w trwających badaniach klinicznych: <ul style="list-style-type: none"> ostrożna obserwacja z leczeniem anti-VEGF tylko w przypadku pogorszeń DME, leczenie anti-VEGF, laseroterapia z anti-VEGF, jeśli konieczne. DME z zajęciem centrum i powiązaną utratą widzenia (6/9 lub 20/30 i gorzej): zaleca się doszkliskowe iniekcje anti-VEGF, tj. ranibizumab 0,3 lub 0,5 mg, bewacyzumab 1,25 mg lub aflibercept 2 mg. Pacjenci powinni być monitorowani comiesięcznie za pomocą OCT w celu rozważenia potrzeby dalszego leczenia. Zazwyczaj liczba podań wynosi 8-10 w pierwszym, 2 do 3 w drugim, 1 do 2 w trzecim, 0 do 1 w czwartym i piątym roku. W przypadku oczu z przetrwałym obrzękiem pomimo leczenia anti-VEGF należy rozważyć laseroterapię, po 24 tygodniu. Rozważony może być wówczas także triamcynolon.

PTO – Polskie Towarzystwo Okulistyczne, PTD – Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, ICO – International Council of Ophthalmology

Podsumowując, wyszukane wytyczne w rozważanej populacji zalecają preparaty anti-VEGF podawane doszkliskowo: ranibizumab, bewacyzumab lub aflibercept (wytyczne PTO 2014 nie wymieniają afliberceptu, jakkolwiek zostały opracowane w roku, w którym lek ten został dopuszczony do obrotu we wskazaniu dotyczącym DME). Jako ewentualną alternatywę lub uzupełnienie leczenia lekami anti-VEGF podaje się laseroterapię.


Wnioskodawca wyszukał także kilka innych, zagranicznych wytycznych, które w zasadzie są spójne i zbieżne z tymi przedstawionymi powyżej (patrz rozdział 3.1.2. AKL Wnioskodawcy).

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymało 2 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Płk. prof. dr hab. n. med. Marek Rękas – Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki																																		
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	<p>„Proporcje stosowania odpowiedniej metody są trudne do oszacowania i wynają z faktu czy dana procedura jest finansowana przez NFZ, czy też nie. Ocenia się, że 50% pacjentów z cukrzycą jest leczonych. W przypadku retinopatii cukrzycowej leczenie można podjąć w ramach JGP Z48 w AOS przy pomocy fotokoagulacji laserowej jak również w ramach grupy B84 iniekcje doszkliskowe, w ramach hospitalizacji JGP B16, B16G, B17, B17G – leczenie operacyjne. Wycena grupy B84 umożliwia w praktyce stosowanie leków „off-label” (Avastin, Tracinolon). Nieusystematyzowane postępowanie u pacjentów z cukrzycą generuje na końcu duży odsetek kosztochłonnych operacji. Doświadczenia innych krajów pokazują, że uregulowanie postępowania terapeutycznego u chorych z DME powodowało obniżenie liczby wykonywanych operacji o 70%.”</p> <table border="1" data-bbox="359 1758 893 2024"> <thead> <tr> <th colspan="3">Odsetek pacjentów stosujących</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Laseroterapia siatkówki</td> <td>60%</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Leki anti-VEGF podawane doszkliskowo</td> <td>50%</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Leczenie skojarzone (pkt 1,2,4,5)</td> <td>40%</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Leczenie operacyjne witrektomia</td> <td>20%</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>Steroidy podawane doszkliskowo</td> <td>1%</td> </tr> </tbody> </table>	Odsetek pacjentów stosujących			1	Laseroterapia siatkówki	60%	2	Leki anti-VEGF podawane doszkliskowo	50%	3	Leczenie skojarzone (pkt 1,2,4,5)	40%	4	Leczenie operacyjne witrektomia	20%	5	Steroidy podawane doszkliskowo	1%	<div style="background-color: red; width: 100px; height: 40px; margin-bottom: 10px;"></div> <table border="1" data-bbox="1133 1608 1433 1865"> <thead> <tr> <th colspan="3">Odsetek pacjentów stosujących</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Fotokoagulacja</td> <td>70%</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Laser mikropulsowy</td> <td>10%</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Leki anti-VEGF</td> <td>10%</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Obserwacja</td> <td>10%</td> </tr> </tbody> </table>	Odsetek pacjentów stosujących			1	Fotokoagulacja	70%	2	Laser mikropulsowy	10%	3	Leki anti-VEGF	10%	4	Obserwacja	10%
		Odsetek pacjentów stosujących																																	
1	Laseroterapia siatkówki	60%																																	
2	Leki anti-VEGF podawane doszkliskowo	50%																																	
3	Leczenie skojarzone (pkt 1,2,4,5)	40%																																	
4	Leczenie operacyjne witrektomia	20%																																	
5	Steroidy podawane doszkliskowo	1%																																	
Odsetek pacjentów stosujących																																			
1	Fotokoagulacja	70%																																	
2	Laser mikropulsowy	10%																																	
3	Leki anti-VEGF	10%																																	
4	Obserwacja	10%																																	

Ekspert	Plk. prof. dr hab. n. med. Marek Rękas – Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki																	
Technologie medyczne które zostaną zastąpione przez wnioskowaną technologię	„Wnioskowana technologia jest obecnie standardem leczenia DME. Leczenie to jest zgodne z praktyką medyczną i wytycznymi towarzystw naukowych. Proponowana metoda leczenia DME za pomocą iniekcji doszkliskowych afliberceptu nie zastąpi zupełnie żadnej technologii medycznej obecnie stosowanej, ponieważ najskuteczniejsze postępowanie jest wynikiem skojarzenia metod w leczeniu DME. Należy jednak podkreślić, że wprowadzenie programu ograniczy w znacznym stopniu stosowanie laseroterapii siatkówki oraz liczbę wykonywanych witrektomii z powodu powikłań cukrzycy oraz zmniejszy odsetek pacjentów nieleczonych z powodu DME.”		„Fotokoagulacja laserowa”															
Wszystkie stosowane we wskazaniu określonym zapisami wnioskowanego PL technologie uszeregowane od najtańszej do najdroższej	<table border="1"> <tr> <td>1</td> <td>Laseroterapia siatkówki</td> <td>JGP Z48</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Leki anty-VEGF</td> <td>JGP B84</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Steroidy podawane doszkliskowo</td> <td>JGP B84</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Hospitalizacja zachowawcza</td> <td>JGP B98</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>Leczenie operacyjne witrektomia</td> <td>JGP B16, B17, B16G, B17G</td> </tr> </table>	1	Laseroterapia siatkówki	JGP Z48	2	Leki anty-VEGF	JGP B84	3	Steroidy podawane doszkliskowo	JGP B84	4	Hospitalizacja zachowawcza	JGP B98	5	Leczenie operacyjne witrektomia	JGP B16, B17, B16G, B17G		„Najtańsza: Obserwacja” „Najdroższa: Leki anty-VEGF”
1	Laseroterapia siatkówki	JGP Z48																
2	Leki anty-VEGF	JGP B84																
3	Steroidy podawane doszkliskowo	JGP B84																
4	Hospitalizacja zachowawcza	JGP B98																
5	Leczenie operacyjne witrektomia	JGP B16, B17, B16G, B17G																
Technologia najskuteczniejsza stosowaną w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	„Obecne metody leczenia DME obejmują iniekcje preparatów anty-VEGF (aflibercept, ranibizumab, bewacyzumab), laseroterapię (ogniskową i typu grid), kortykoterapię miejscową (deksametazon, fluocynolon, triamcynolon) i witrektomię tylną. Często monoterapia jest niewystarczająca ze względu na złożony patomechanizm choroby i wówczas stosowane jest leczenie skojarzone. Obecnie inhibitory VEGF podawane w postaci iniekcji do gałki stały się lekami pierwszego rzutu w DME, stopniowo wypierając laseroterapię płamki. Redukcja obrzęku w przypadku laseroterapii jest mniejsza niż w przypadku inhibitorów VEGF. Leczenie jest zatem mniej skuteczne niż terapia anty-VEGF i związane z możliwymi powikłaniami. Z tych względów jest obecnie metodą uzupełniającą. W przypadku nieskuteczności takiego postępowania w drugim etapie ze względu na profil bezpieczeństwa włączane są leki steroidowe. W przypadku powikłań bądź w zaawansowanych przypadkach retinopatii proliferacyjnej stosuje się leczenie chirurgiczne – witrektomię tylną.”		„Leki anty-VEGF (Badania: RESOLVE, RESTORE, VIVID, VISTA)”															

PL – program lekowy

3.5. Refundowane technologie medyczne

Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2016 poz. 68), aktualne na czas złożenia przez wnioskodawcę wniosku refundacyjnego, nie wskazuje, aby w jego ramach finansowana była jakakolwiek technologia w leczeniu populacji docelowej. Aflibercept i ranibizumab refundowane były w ramach programu lekowego dedykowanego leczeniu neowaskularnej (wsiękowej) postaci zwyrodnienia płamki związanego z wiekiem (AMD). [OMZ 29.06.2016]

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2016 poz. 133), aktualnym na czas opracowywania niniejszej AWA, sytuacja ta nie uległa zmianie. [OMZ 28.12.2016]

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Komparatory uwzględnione w analizie wnioskodawcy		
Fotokoagulacja laserowa	<ul style="list-style-type: none"> • jedyna finansowana ze środków publicznych opcja w docelowej populacji • zalecana przez wytyczne u części pacjentów 	Wybór zasadny, ze względu na fakt refundacji w Polsce.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Ranibizumab (0,5 PRN)	<ul style="list-style-type: none"> • zalecany przez wytyczne • terapia o udowodnionej skuteczności • komparator dodatkowy (niefinansowany) 	<p>Wybór zasadny.</p> <p>Ranibizumab (produkt leczniczy Lucentis) jest rekomendowany w wytycznych międzynarodowych oraz może być finansowany w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP). Został też wskazany jako alternatywa przez ekspertów klinicznych.</p>
Komparatory odrzucone w analizie wnioskodawcy		
Bewacizumab	<ul style="list-style-type: none"> • brak rejestracji w DME • niefinansowany • stanowisko URPL: nie zaleca stosowania produktu poza wskazaniem rejestracyjnym 	<p>Decyzja niezasadna.</p> <p>Pominięcie bewacizumabu (produkt leczniczy Avastin) zostało uznane przez analityków Agencji za niezasadne.</p> <p>Podawanie bewacizumabu stanowi praktykę kliniczną w Polsce i jego nieuwzględnienie stanowi poważne ograniczenie. Fakt stosowania leku poza wskazaniami rejestracyjnymi nie uzasadnia wykluczenia go z grona komparatorów. To inhibitory VEGF (aflibercept, ranibizumab, bewacizumab) w wytycznych praktyki klinicznej są zalecane do stosowania w przypadku chorych z DME obejmującym centrum plamki i zaburzeniami widzenia. Fotokoagulacja laserowa może być rozważana w przypadku DME obejmującego centrum plamki, ale raczej w sytuacjach gdy leki anty-VEGF są niedostępne lub występują przeciwwskazania do ich podania. Zgodnie z opinią otrzymaną od Pk. prof. dr hab. n. med. Marka Rękas, Konsultanta Krajowego w dziedzinie okulistyki: „Trzecim inhibitorem stosowanym w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki jest bewacizumab, który nie posiada rejestracji do terapii doszkliskowej w tym wskazaniu i jest podawany off-label.” „Wycena grupy (JGP) B84 umożliwia w praktyce stosowania leków „off-label” (Avastin, Tracinelon).” Zasadność stosowania bewacizumabu w DME Konsultant Krajowy potwierdził w swoim stanowisku z dnia 1 lutego 2017 r. („Stanowisko Konsultanta Krajowego ds. okulistyki w sprawie zastosowania iniekcji doszkliskowych preparatu bevacizumab (Avastin, Roche) w leczeniu schorzeń siatkówki”).</p> <p>Wnioskodawca natomiast odmówił uwzględnienia bewacizumabu jako komparatora, mimo wezwania do stosownych uzupełnień, argumentując, że preparaty z grupy anty-VEGF nie stanowią rutynowej praktyki w Polsce. Jak podkreśla, mogą być one stosowane w ramach JGP, ale ze względu na taki sposób rozliczania nie sposób ustalić liczby i rodzaju wybieranych preparatów. Wnioskodawca twierdzi, że ze względów bezpieczeństwa spośród preparatów anty-VEGF wybierane powinny być raczej zarejestrowane w DME aflibercept i ranibizumab, a nie bewacizumab, który musiałby być stosowany off-label, ale koszty zestawianych opcji i opinie ekspertów sugerują co innego. Co więcej, zgodnie z opracowaniem AOTM-OT-434-14/2014 Avastin (bewacizumab) we wskazaniu: leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD), nie stwierdzono znaczących różnic w bezpieczeństwie bewacizumabu i innych preparatów anty-VEGF w przypadku AMD (w niektórych badaniach stwierdzano różnice na niekorzyść bewacizumabu w częstości zaburzeń żołądkowo-jelitowych i incydentów zakrzepowych, ale nie w przypadku innych zdarzeń niepożądanych; możliwe są też infekcje ze względu na niedostawienie leku do podawania doszkliskowego, co wiąże się z techniką przygotowywania, a nie rodzajem użytego preparatu). Do bezpieczeństwa stosowania bewacizumabu w okulistyce odnosi się również Konsultant Krajowy w swoim w/w stanowisku, uznając jego stosowanie w okulistyce za zasadne i zgodne z najnowszymi standardami wiedzy medycznej.</p> <p>Na konieczność uwzględnienia bewacizumabu jako komparatora zwracały uwagę także inne agencje HTA oceniające zasadność finansowania afliberceptu w DME (np. australijski PBAC).</p>
Steroidy doszkliskowe	<ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z pseudofakią lub po niepowodzeniu anty-VEGF i lasera (FK) • niefinansowane 	<p>Wybór zasadny.</p> <p>Brak uwag.</p>
Witrektomia	<ul style="list-style-type: none"> • tylko u pacjentów z VMT, ERM, lub w przypadku niepowodzenia innych terapii 	<p>Wybór zasadny.</p> <p>Brak uwag.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku Eylea (afibercept, AFL) w leczeniu rozlanego, klinicznie znamiennej cukrzycowego obrzęku plamki z zajęciem dołka (DRT – postać gąbczasta rozlana, CME – postać torbielowata lub SRD – postać surowicza) z zaburzeniami widzenia (ostrość wzroku w najlepszej korekcji [BCVA] w leczonym oku 0,3–0,8 określona według tablicy Snellena [lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS]), u dorosłych pacjentów z HbA1c ≤ 8%.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z rozlanym, klinicznie znamiennej cukrzycowym obrzękiem plamki z zajęciem dołka (DRT, CME lub SRD), z BCVA w leczonym oku 0,3–0,8 określoną według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS), z HbA1c ≤ 8%. Dodatkowo pacjenci powinni spełniać pozostałe kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego. W przypadku braku badań RCT odpowiadających ściśle populacji docelowej do analizy klinicznej włączano prace, w których populacja docelowa była szersza.	–	Włączone przez wnioskodawcę do analizy podstawowe badania mają w kryteriach kwalifikacji: BCVA 73-24 litery (20/40-20/320 na tablicach Snellena) [w przeliczeniu na odsetek dziesiąty: 0,06-0,5]. W związku z tym populacja wnioskowana nie pokrywa się z populacją badań włączonych do analizy.
Interwencja	Aflibercept w dawce 2 mg, podawany we wstrzyknięciu doszkliskowym raz na miesiąc przez pięć kolejnych miesięcy, a następnie jedno wstrzyknięcie co 2 miesiące (schemat 2q8), z możliwością wydłużenia odstępów między dawkami po 12 miesiącach.	<ul style="list-style-type: none"> • badania porównujące różne dawki lub schematy tego samego leku (np. PRN vs T&E), • przeprowadzone w schemacie: terapia anti-VEGF + FK przeprowadzana na początku badania vs terapia anti-VEGF + FK odroczone (<i>prompt laser vs deferred laser</i>). 	Bez uwag.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • Fotokoagulacja laserowa (FK), • Ran bizumab w dawce 0,5 mg podawany wg schematu PRN 		Niezasadne jest pominięcie bewacyzumabu jako komparatora.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana BCVA, • odsetek oczu uzyskujących poprawę widzenia o ≥10 liter, • odsetek oczu uzyskujących poprawę widzenia o ≥15 liter, • odsetek oczu z pogorszeniem widzenia o ≥10 liter, • odsetek oczu z pogorszeniem widzenia o ≥15 liter, • grubość siatkówki (CRT), • poprawa w skali DRSS, <ul style="list-style-type: none"> • zmiana jakości życia, • utrata z badania (ogółem, z powodu działań niepożądanych) • bezpieczeństwo (AE ogółem, AE oczne, SAE ogółem, SAE oczne, zgon, zdarzenia zakrzepowozatorowe). 	–	Bez uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem. Poszukiwano badań bezpośrednio porównujących aflibercept z komparatorami, a także badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego.	–	Włączano badania pierwotne tylko z najwyższego poziomu wiarygodności.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim, • badania opublikowane w formie pełnych tekstów, • wiarygodne raporty z badań oraz abstrakty i doniesienia konferencyjne będące uzupełnieniem badań opublikowanych w formie pełnych tekstów, • badania, w których wyniki raportowano po co najmniej 12 mies. 	<ul style="list-style-type: none"> • opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów lub doniesień konferencyjnych. 	Bez uwag.

T&E – lecz i wydłużaj odstępy między dawkami, PRN – podawane w razie potrzeby

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA) dokonano przeszukania w:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- Biomed Central (przez Pubmed),
- The Cochrane Library:
 - CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews;
- Center for Reviews and Dissemination,
- Rejestry badań klinicznych,
- Strony internetowe towarzystw naukowych:
 - *American Academy of Ophthalmology*,
 - *American Ophthalmological Society*,
 - *International Council of Ophthalmology*,
 - *The Association for Research in Vision and Ophthalmology*,
 - *American Diabetes Association*,
 - *Royal College of Ophthalmologists*,
 - *European Society of Ophthalmology*,
 - Polskie Towarzystwo Okulistyczne,
- Strony internetowe producentów,
- Strony internetowe wybranych agencji rządowych (EMA, FDA, MHRA, URPL).

Ostatniego przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 10 maja 2016 r. Aktualizacyjne przeszukanie przeprowadzono 8 lipca 2016 r.

Analiza przeprowadzonych strategii wyszukiwania wskazuje, że użyto prawidłowych słów kluczowych i operatorów Boole'a.

Na wszystkich etapach selekcja w analizie wnioskodawcy dokonywana była dwuetapowo, niezależnie przez dwóch analityków. Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z analityków. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II) ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualizujące w oparciu o strategię wnioskodawcy. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano publikacje dotyczące włączonych przez wnioskodawcę badań - Sivaprasad 2016, Wykoff 2016, Ziemssen 2016. Publikacje zostały wykorzystane do weryfikacji założeń wnioskodawcy lub uzupełnienia wyników z dłuższego okresu obserwacji.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 4 pierwotne badania z randomizacją, w tym 2 badania bezpośrednio porównujące aflibercept z fotokoagulacją laserową (**VISTA** i **VIVID**) oraz 2 badania bezpośrednio porównujące ranibizumab z fotokoagulacją laserową (**REVEAL** i **RESTORE** wykorzystane do porównania pośredniego). Ponadto, odnaleziono 1 badanie bezpośrednio porównujące aflibercept z ranibizumabem i bewacyzumabem (**Protocol T**). Jednak ze względu na fakt, iż dawka ranibizumabu zastosowana w badaniu była niższa od tej w ChPL, badanie to uwzględniono tylko w poszerzonej analizie bezpieczeństwa.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>VISTA [NCT01363440]</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Regeneron Pharmaceuticals</p>	<p>Wieloośrodkowe (54 ośrodki w USA), podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne III fazy prowadzone w układzie grup równoległych</p> <p>Czas obserwacji (tygodnie): 148 tygodni</p> <p>Typ analizy: Skuteczność: mITT – wszyscy poddani leczeniu, dla których dostępny był przynajmniej 1 wynik post-baseline (FAS, full-analysis set); PPS (per protocol set) – wszyscy z FAS bez poważnego naruszenia protokołu do 52 tyg.</p> <p>Bezpieczeństwo: mITT – wszyscy którzy otrzymali lek (safety analysis set).</p> <p>Ocena w skali Jadad: 5/5 pkt.</p> <p>Hipoteza: superiority</p> <p>Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania (w 100 tyg. terapii): Utrata ogółem: AFL 2q4 – 19,9% (n=31); AFL 2q8 – 17,5% (n=27); FK – 14,7% (n=23)</p> <p>Utrata wg przyczyn:</p> <ul style="list-style-type: none"> • działania niepożądane: AFL 2q4 = 2,6% (n=4); AFL 2q8 = 2,6% (n=4); FK = 3,2% (n=5); • zgon: AFL 2q4 = 4,5% (n=7); AFL 2q8 = 3,2% (n=5); FK = 1,9% (n=3); • wycofanie z badania: AFL 2q4 = 7% (n=11); AFL 2q8 = 7,1% (n=11); FK = 5,8% (n=9); • utrata z follow-up: AFL 2q4 = 2,5% (n=4); AFL 2q8 = 3,2% (n=5); FK = 1,3% (n=2); • inne: AFL 2q4 = 3,2% (n=5); AFL 2q8 = 1,3% (n=2); FK = 2,6% (n=4). 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli pacjenci (≥ 18 lat) z cukrzycą typu 1 lub 2; • cukrzycowy obrzęk plamki wtórny do cukrzycy, obejmujący centrum plamki (zdefiniowane jako pogrubienie siatkówki obejmującej centralny obszar o średnicy 1 mm w badaniu OCT); • pogorszenie ostrości wzroku z powodu DME; • BCVA: 73-24 litery (20/40-20/320 na tablicach Snellena) <p>Kryteria wykluczenia (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> • fotokoagulacja laserowa (PRP lub plamki) w badanym roku w ciągu 90 dni od 1. dnia badania; • wewnątrzgłokowe lub okołoooczne podanie kortykosteroidów w badanym oku w ciągu 120 dni od 1. dnia badania; • stosowanie leków antyangiogennych (pegaptanib sodu, bewacyzumab, ranibizumab itp.); • aktywna PDR w badanym oku; • posiadanie tylko jednego funkcjonalnego oka, nawet jeśli spełnia ono pozostałe kryteria kwalifikacji do badania; • niekontrolowana cukrzyca (w opinii badacza). <p>Liczebność populacji: N=466 AFL 2q4, n=156 AFL 2q8, n=154 FK, n=156</p> <p>Schemat badania:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aflibercept 2 mg co 4 tygodnie (2q4); 2. Aflibercept 2 mg co 4 tyg. przez 5 kolejnych wizyt, a potem 2 mg co 8 tygodni (2q8); 3. Fotokoagulacja laserowa (FK). <p>Do badania kwalifikowano tylko 1 oko pacjenta.</p>	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • średnia zmiana BCVA (liczba liter na tablicy ETDRS) w 52 tygodniu. <p>Pozostałe (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa BCVA o ≥ 10 liter w 52 tyg.; • odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa BCVA o ≥ 15 liter w 52 tyg.; • odsetek pacjentów, u których wystąpiła ≥ 2 stopniowa poprawa w skali DRSS; • zmiana grubości siatkówki w polu centralnym OCT; • zmiana jakości życia wg kwestionariusza NEI VFQ-25 (czynności związane z widzeniem do bliży i do dali)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>VIVID [NCT01331681]</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bayer</p>	<p>Wieloośrodkowe (73 ośrodki w Europie, Japonii i Australii, w tym 4 w Polsce), podwójnie zaślepione, randomizowane badanie kliniczne III fazy prowadzone w układzie grup równoległych</p> <p>Czas obserwacji (tygodnie): 148 tygodni</p> <p>Typ analizy: Skuteczność: mITT – wszyscy poddani leczeniu, dla których dostępny był przynajmniej 1 wynik post-baseline (FAS full-analysis set); PPS (per protocol set) – wszyscy z FAS bez poważnego naruszenia protokołu do 52 tyg.</p> <p>Bezpieczeństwo: mITT – wszyscy którzy otrzymali lek (safety analysis set).</p> <p>Ocena w skali Jadad: 5/5 pkt.</p> <p>Hipoteza: superiority</p> <p>Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania (w 100 tyg. terapii): Utrata ogółem: AFL 2q4 – 25,7% (n=35); AFL 2q8 – 25,2% (n=34); FK – 25,9% (n=35)</p> <p>Utrata wg przyczyn:</p> <ul style="list-style-type: none"> działania niepożądane: AFL 2q4 = 7,6% (n=10); AFL 2q8 = 9,6% (n=13); FK = 7,4% (n=10); zgon: AFL 2q4 = 4,4% (n=6); AFL 2q8 = 4,4% (n=6); FK = 1,5% (n=2); brak skuteczności: AFL 2q4=0 AFL 2q8=0,74% (n=1); FK=0 wycofanie z badania: AFL 2q4 = 0; AFL 2q8 = 5,9% (n=8); FK = 11,1% (n=15); naruszenie protokołu: AFL 2q4=0,73% (n=1); AFL 2q8=0,74% (n=1); FK=0 utrata z follow-up: AFL 2q4 = 1,5% (n=2); AFL 2q8 = 3,0% (n=4); FK = 0,7% (n=1); decyzja badacza: AFL 2q4=1,5% (n=2); AFL 2q8=0; FK=3,0% (n=4); procedura badania: AFL 2q4=0,73% (n=1); AFL 2q8=0; FK=0; decyzja sponsora: AFL 2q4=0,73% (n=1); AFL 2q8=0,74% (n=1); FK=0; zmiana terapii: FK=0,7% (n=1); AFL=0 nie otrzymali leczenia: AFL=0; FK = 1,5% (n=2). 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> dorośli pacjenci (≥ 18 lat) z cukrzycą typu 1 lub 2; cukrzycowy obrzęk plamki wtórny do cukrzycy, obejmujący centrum plamki (zdefiniowane jako pogrubienie siatkówki obejmującej centralny obszar o średnicy 1 mm w badaniu OCT); wymagana grubość siatkówki (CRT) ≥300 µm; pogorszenie ostrości wzroku z powodu DME; BCVA: 73-24 litery (20/40-20/320 na tablicach Snellena) <p>Kryteria wykluczenia (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> fotokoagulacja laserowa (PRP lub plamki) w badanym roku w ciągu 90 dni od 1. dnia; >2 wcześniejsze terapie laserowe badanego oka; wewnątrzgałkowe lub okołoooczne podanie kortykosteroidów w badanym oku w ciągu 120 dni od 1. dnia; wcześniejsze stosowanie leków antyangiogennych (pegaptanib sodu, bewacyzumab, ranibizumab itp.) w ciągu 90 dni od dnia 1.; aktywna PDR w badanym oku; posiadanie tylko jednego funkcjonalnego oka, nawet jeśli spełnia ono pozostałe kryteria kwalifikacji do badania; niekontrolowana cukrzyca definiowana jako HbA1c > 12%. <p>Liczebność populacji: N=406 (404 poddano leczeniu) AFL 2q4, n=136 AFL 2q8, n=135 FK, n=135 (133 poddano leczeniu)</p> <p>Schemat badania:</p> <ol style="list-style-type: none"> Aflibercept 2 mg co 4 tyg. (2q4); Aflibercept 2 mg co 4 tyg. przez 5 kolejnych wizyt, a potem 2 mg co 8 tygodni (2q8); Fotokoagulacja laserowa (FK). <p>Do badania kwalif kowano tylko 1 oko pacjenta.</p>	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> średnia zmiana BCVA (liczba liter na tablicy ETDRS) w 52 tygodniu. <p>Pozostałe (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa BCVA o ≥ 10 liter w stosunku do baseline w 52 tyg.; odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa BCVA o ≥ 15 liter w stosunku do baseline w 52 tyg.; odsetek pacjentów, u których wystąpiła ≥ 2 stopniowa poprawa w skali DRSS; zmiana grubości siatkówki w polu centralnym OCT w stosunku do baseline; zmiana jakości życia wg kwestionariusza NEI VFQ-25 (czynności związane z widzeniem do bliży i do dali).

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>REVEAL [NCT00989989]</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis</p>	<p>Wieloośrodkowe (52 ośrodki na terytorium Azji), podwójnie zaślepione, randomizowane badanie kliniczne III fazy prowadzone w układzie grup równoległych</p> <p>Czas obserwacji (miesiące): 12 miesięcy</p> <p>Typ analizy: Skuteczność: mITT – wszyscy poddani ≥ 1 terapii (pozorowaną iniekcję i/lub pozorowaną laseroterapię), dla których dostępny był przynajmniej 1 wynik post-baseline BCVA (FAS full-analysis set); Bezpieczeństwo: mITT – wszyscy którzy otrzymali ≥ 1 terapię w badaniu, dla których dostępna była ≥ 1 ocena bezpieczeństwa post-baseline (safety analysis set).</p> <p>Ocena w skali Jadad: 5/5 pkt.</p> <p>Hipoteza: superiority</p> <p>Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania: Utrata ogółem: RAN = 7,5% (n=10); RAN + FK = 13,6% (n=18); FK = 17% (n=23). Utrata wg przyczyn:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Działania niepożądane: RAN=3% (n=4); RAN+ FK =6,8% (n=9); FK=6,1% (n=8); • Niezadowolający efekt: RAN + FK= 0,8% (n=1); FK=5,3% (n=7); • Zgon: RAN=0,8% (n=1); • Wycofanie z badania: RAN=3% (n=4); RAN + FK=15% (n=2); FK=3,8% (n=5); • Naruszenie protokołu: RAN + FK=3% (n=4); FK=1,5% (n=2); • Utrata z follow-up: RAN=0,8% (n=1); RAN+ FK= 0,8% (n=1); FK= 0,8% (n=1); • Przyczyny administracyjne: RAN +FK=0,8% (n=1). 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci (> 18 lat) z cukrzycą typu 1 lub 2 (wg wytycznych ADA lub WHO); • Poziom HbA1c $\leq 10\%$; • Zaburzenie widzenia spowodowane ogniskowym lub rozlanym DME w co najmniej jednym oku; • BCVA: 78-39 liter w oparciu o tablice ETDRS mierzące ostrość wzroku z odległości 4 m (około 20/32-20/160 na tablicach Snellena); • Pogorszenie zdolności widzenia spowodowane DME, a nie z innej przyczyny, w opinii badacza; • Stosowanie ustalonych leków na cukrzycę w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją i pozostanie na nich podczas badania. <p>Kryteria wykluczenia (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Choroba współistniejąca w badanym oku, która w ocenie badacza mogłaby zagrażać poprawie ostrości widzenia po stosowaniu badanej terapii; • Aktywne zapalenie wewnątrzgałkowe w jednym z oczu; • Jakakolwiek czynna infekcja w jednym z oczu; • Zapalenie błony naczyniowej oka w jednym z oczu w wywiadzie; • Niekontrolowana jaska w jednym z oczu; • PRP w ciągu 6 miesięcy lub fotokoagulacja ogniskowa lub typu grid w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania; • Udar w wywiadzie; • Niewydolność nerek wymagająca dializ lub przeszczepu lub stęż. kreatyniny > 2,0 mg/dl; • Ciśnienie krwi SBP > 160 mm Hg lub DBP > 100 mm Hg; <p>Liczebność populacji: N= 396 (n=390 w FAS, n=393 w SAF) RAN n=133 RAN + FK n= 132 (n=129 w FAS, n= 132 w SAF) FK n=131 (n=128 w FAS i SAF)</p> <p>Schemat badania:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ranibizumab (RAN) 0,5 mg na miesiąc w co najmniej 3 kolejnych comiesięcznych badaniach; 2. Ranibizumab (RAN) 0,5 mg + pozorowana laseroterapia 3. Aktywna laseroterapia+ pozorowana iniekcja RAN <p>Do badania kwalif kowano tylko 1 oko pacjenta.</p>	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • średnia zmiana BCVA od 1 miesiąca do 12.; <p>Pozostałe (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> • średnia zmiana grubości siatkówki w polu centralnym po 12 mies.; • odsetek pacjentów ze zmianami anatomicznymi w wewnątrzsiatkówkowych torbielach (obecność/brak cyst) po 12 mies.; • odsetek pacjentów ze zmianami anatomicznymi w płynie podsiatkówkowym (obecność/brak płynu) po 12 mies.; • odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa BCVA o ≥ 10 liter po 12 mies.; • odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa BCVA o ≥ 15 liter po 12 mies. • odsetek pacjentów, u których nastąpiło pogorszenia o ≥ 10, ≥ 15 liter po 12 mies.; • jakość życia wg pacjenta EuroQol Quality of Life Questionnaire (EQ-5D).

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>RESTORE [NCT00687804]</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis</p>	<p>Wieloośrodkowe (73 ośrodki na terytorium 10 krajów europejskich, Turcji, Kanady i Australii), podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne III fazy prowadzone w układzie grup równoległych</p> <p>Czas obserwacji (miesiące): 12 miesięcy</p> <p>Typ analizy: Skuteczność: mITT – wszyscy poddani ≥ 1 terapii (pozorowaną iniekcją i/lub pozorowaną laseroterapię), dla których dostępny był przynajmniej 1 wynik post-baseline BCVA (FAS, full-analysis set); Bezpieczeństwo: mITT – wszyscy którzy otrzymali ≥ 1 terapię w badaniu, dla których dostępna była ≥ 1 ocena bezpieczeństwa post-baseline (safety analysis set).</p> <p>Ocena w skali Jadad: 5/5 pkt.</p> <p>Hipoteza: superiority</p> <p>Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania: Utrata ogółem: RAN=12,1% (n=14), RAN+ FK= 12,7% (n=15), FK=11,7% (n=13). Utrata wg przyczyn:</p> <ul style="list-style-type: none"> Działania niepożądane: RAN= 4,3% (n=5), RAN+ FK= 2,5% (n=3), FK=2,7% (n=3); Nieprawidłowe wyn ki laboratoryjne: RAN= 0,9% (n=1), RAN+ FK=0, FK=0; Brak skuteczności: RAN=0,9% (n=1), RAN + FK= 0,8% (n=1), FK= 0,9% (n=1); Zgon: RAN= 1,7% (n=2), RAN+ FK= 1,7% (n=2), FK=1,8% (n=2); Wycofanie z badania: RAN=3,4% (n=4), RAN+ FK= 5,9% (n=7), FK= 6,3% (n=7); Naruszenie protokołu: RAN= 0,9% (n=1), RAN+ FK= 0,8% (n=1), FK=0. 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci (>18 lat) z cukrzycą typu 1 lub 2; Poziom HbA1c ≤ 10%; Zaburzenie widzenia spowodowane ogniskowym lub rozlanym DME w co najmniej jednym oku; BCVA: 78-39 liter w oparciu o tablice ETDRS mierzące ostrość wzroku z odległości 4 m (około 20/32-20/160 na tablicach Snellena); Pogorszenie zdolności widzenia spowodowane DME, a nie z innej przyczyny, w opinii badacza; Stosowanie ustalonych leków na cukrzycę w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją i pozostanie na nich podczas badania. <p>Kryteria wykluczenia (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> Choroba współistniejąca w badanym oku, która w ocenie badacza mogłaby zagrażać poprawie ostrości widzenia po stosowaniu badanej terapii; Aktywne zapalenie wewnątrzgałkowe w jednym z oczu; Jakakolwiek czynna infekcja w jednym z oczu; Zapalenie błony naczyniowej oka w jednym z oczu w wywiadzie; Niekontrolowana jaska w jednym z oczu; PRP w ciągu 6 miesięcy lub fotokoagulacja ogniskowa lub typu grid w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania; Udar w wywiadzie; Niewydolność nerek wymagająca dializ lub przeszczepu lub stęż. kreatyniny > 2,0 mg/dl; Ciśnienie krwi SBP > 160 mm Hg lub DBP > 100 mm Hg; <p>Liczebność populacji: N=345 RAN: N=116 RAN+ FK: N=118 FK: N=111</p> <p>Schemat badania:</p> <ol style="list-style-type: none"> Ranibizumab (RAN) 0,5 mg na miesiąc w co najmniej 3 kolejnych comiesięcznych badaniach; Ranibizumab (RAN) 0,5 mg + pozorowana laseroterapia Aktywna laseroterapia+ pozorowana iniekcja RAN <p>Do badania kwalif kowano tylko 1 oko pacjenta.</p>	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> średnia zmiana BCVA od 1 miesiąca do 12.; <p>Pozostałe (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> średnia zmiana grubości siatkówki w polu centralnym po 12 mies.; odsetek pacjentów ze zmianami anatomicznymi w wewnątrzsiatkówkowych torbielach (obecność/brak cyst) po 12 mies.; odsetek pacjentów ze zmianami anatomicznymi w płynie podsiatkówkowym (obecność/brak płynu) po 12 mies.; odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa BCVA o ≥ 10 liter po 12 mies.; odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa BCVA o ≥ 15 liter po 12 mies. odsetek pacjentów, u których nastąpiło pogorszenia o ≥ 10, ≥ 15 liter po 12 mies.; zmiana jakości życia wg kwestionariusza NEI VFQ-25 (czynności związane z widzeniem do bliży i do dali)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>PROTOCOL T [NCT01627249]</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Jaeb Center for Health Research/Diabetic Retinopathy Clinical Research Network</p>	<p>Wieloośrodkowe (89 ośrodków na terytorium USA), pojedynczo zaślepione, randomizowane badanie kliniczne III fazy prowadzone w układzie grup równoległych.</p> <p>Czas obserwacji: 2 lata</p> <p>Typ analizy: ITT – wszystkie zrandomizowane oczy</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3/5 pkt.</p> <p>Hipoteza: brak danych</p> <p>Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania: Utrata ogółem: Po 1 roku: AFL = 7% (n=16), BEW=6% (n=12), RAN=6% (n=12); Po 2 latach: AFL=10% (n=23), BEW=15% (n=33), RAN=12% (n=26).</p> <p>Utrata wg przyczyn:</p> <p>Po 1 roku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Śmierć: AFL=2% (n=4), BEW=2% (n=5), RAN=1% (n=3); • Wycofanie z badania: AFL=5% (n=11), BEW=3% (n=7), RAN=4% (n=9); • Opuszczenie wizyty: AFL=<1% (n=1), BEW=0, RAN=0. <p>Po 2 latach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Śmierć: AFL=2% (n=4), BEW=6% (n=12), RAN=4% (n=8); • Wycofanie z badania: AFL=8% (n=19), BEW=10% (n=21), RAN=8% (n=18). 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli pacjenci (> 18 lat) z cukrzycą typu 1 lub 2; • BCVA: 78-24 litery (20/32-20/320 na tablicach Snellena); • Pogrubienie siatkówki obejmujące centralny obszar plamki spowodowane DME (stwierdzone w badaniu klinicznym i OCT); • Średnia CRT badana za pomocą OCT – Stratus Zeiss \geq 250 μm; lub wynik zależny od płci: \geq 305 dla mężczyzn, \geq 290 dla kobiet; • Przejrzystość mediów, poszerzenie źrenicy, współpraca pozwalająca na wykonanie fotografii dna oka. <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obrzęk plamki nie spowodowany DME; • Stan oczu, który w opinii badacza wyklucza możliwość poprawy; • Zmiany oczne inne niż w cukrzycy, które mogą wpływać na obrzęk plamki lub ostrość widzenia w czasie badania; • Znaczna zaćma, która prawdopodobnie zmniejsza ostrość widzenia o co najmniej 3 linie; • W wywiadzie stosowanie terapii anti-VEGF w leczeniu DME w ciągu ostatnich 12 mies. lub innych terapii DME podczas ostatnich 4 mies.; • Poważna choroba nerek w wywiadzie (przewlekła niewydolność wymagająca dializ lub przeszczepu); • Ciśnieni krwi > 180/110 mmHg; • Zawał serca, udar i inne poważne zdarzenia sercowe w ciągu ostatnich 4 mies. <p>Liczebność populacji: N=660 AFL: n= 224 BEW: n= 218 RAN: n= 218</p> <p>Schemat badania:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Afibercept 2 mg co 4 tyg. (AFL) 2. Ranibizumab 0,3 mg co 4 tyg. (RAN) 3. Bewacyzumab 1,25 mg co 4 tyg. (BEW) <p>Do badania kwalifikowano tylko 1 oko pacjenta.</p>	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana ostrości widzenia po 1 roku; • zmiana ostrości widzenia po 1 roku: <69 liter wg testu E-ETDRS; • zmiana ostrości widzenia po 1 roku: 78-69 liter wg testu E-ETDRS; <p>Pozostałe (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek oczu, w których nastąpiła poprawa o \geq10, \geq 15 liter; • odsetek oczu, w których wystąpiło pogorszenie o \geq10, \geq 15 liter; • zmiana CRT w badaniu OCT; • liczba iniekcji; • bezpieczeństwo.

AFL – afibercept; **BCVA** – najlepsza skorygowana ostrość wzroku; **BEW** – bewacyzumab; **CTR** – grubość siatkówki w centralnej części; **DME** – cukrzycowy obrzęk plamki; **FK** – fotokoagulacja laserowa; **Hb1Ac** – hemoglobina glikowana; **ITT** – analiza zgodna z intencją leczenia; **OCT** – optyczna koherentna tomografia; **RAN** – ranibizumab; **PDR** – proliferacyjna retinopatia cukrzycowa; **PRP** – panfotokoagulacja (fotokoagulacja całego obszaru siatkówki, z wyjątkiem rejonu centralnego, położonego pomiędzy skroniowymi łukami naczyńiowymi)

DEFINICJE GŁÓWNYCH PUNKTÓW KOŃCOWYCH ANALIZOWANYCH W BADANIACH

W badaniach VISTA i VIVID [Krobelnik 2014] za pomocą skali ETDRS-DRSS oceniano jeden z punktów końcowych, mianowicie stopień nasilenia retinopatii cukrzycowej. Natomiast jakość życia, zarówno w badaniach VISTA, VIVID jak i RESTORE [Mitchell 2013] szacowana była na podstawie kwestionariusza NEI VFQ-25. Jedynie w badaniu REVEAL [Ishibashi 2015] zmianę jakości życia oceniano za pomocą kwestionariusza EQ-5D. Warto nadmienić, iż kwestionariusz NEI VFQ-25 odnosi się do jakości życia pod względem funkcjonowania wzrokowego (kwestionariusz specyficzny). Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Definicje punktów końcowych podlegających ocenie w badaniach

Nazwa skali / kwestionariusza (skrót używane w badaniu)	Opis skali/kwestionariusza																					
Skala ETDRS-DRSS (ang. Diabetic Retinopathy Severity Scale)	W badaniu ETDRS opracowano skalę mającą ocenić stopień nasilenia DR. Skala została podzielona m.in. na ogólne poziomy zaawansowania choroby od 10 do 90 (10 – brak cech retinopatii, 90 – brak możliwości oceny ze względu na bardzo duże zaawansowanie). [Gangaputra 2013]																					
	Uproszczona wersja skali ETDRS-DRSS zawiera 5 poziomów:																					
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Poziom</th> <th>Nasilenie DR</th> <th>Obraz choroby</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10, 14, 15</td> <td>Brak cech</td> <td>Brak m krotętniaków i innych cech DR</td> </tr> <tr> <td>20</td> <td>Minimalne nasilenie</td> <td>Obecne m krotętniaki</td> </tr> <tr> <td>35, 43, 47</td> <td>Łagodna do umiarkowanej</td> <td> Poza m krotętniakami stwierdza się obecność: <ul style="list-style-type: none"> ▪ krwawień wewnątrzsiatkówkowych (wysięki twarde i miękkie), ▪ paciorkowatość naczyń żylnych. </td> </tr> <tr> <td>53</td> <td>Ciężka NPDR</td> <td> Występuje jedno z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> ▪ >20 krwawień we wszystkich 4 kwadrantach fotografii dna oka, ▪ Wyraźna paciorkowatość naczyń żylnych w ≥2 kwadrantach, ▪ Paciorkowatość naczyń żylnych w ≥1 kwadrancie, brak cech PDR </td> </tr> <tr> <td>61, 65, 71, 75, 81, 85</td> <td>PDR</td> <td> Nagłe pogorszenia ostrości wzroku lub jedno z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Neowaskularyzacja, ▪ Krwotoki przedsiatkówkowe lub do ciała szklonego </td> </tr> <tr> <td>90</td> <td>Brak możliwości oceny</td> <td>Stan tak zaawansowany, że nie można ocenić czy doszło do odklejenia siatkówki w centralnej części plamki.</td> </tr> </tbody> </table>	Poziom	Nasilenie DR	Obraz choroby	10, 14, 15	Brak cech	Brak m krotętniaków i innych cech DR	20	Minimalne nasilenie	Obecne m krotętniaki	35, 43, 47	Łagodna do umiarkowanej	Poza m krotętniakami stwierdza się obecność: <ul style="list-style-type: none"> ▪ krwawień wewnątrzsiatkówkowych (wysięki twarde i miękkie), ▪ paciorkowatość naczyń żylnych. 	53	Ciężka NPDR	Występuje jedno z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> ▪ >20 krwawień we wszystkich 4 kwadrantach fotografii dna oka, ▪ Wyraźna paciorkowatość naczyń żylnych w ≥2 kwadrantach, ▪ Paciorkowatość naczyń żylnych w ≥1 kwadrancie, brak cech PDR 	61, 65, 71, 75, 81, 85	PDR	Nagłe pogorszenia ostrości wzroku lub jedno z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Neowaskularyzacja, ▪ Krwotoki przedsiatkówkowe lub do ciała szklonego 	90	Brak możliwości oceny	Stan tak zaawansowany, że nie można ocenić czy doszło do odklejenia siatkówki w centralnej części plamki.
	Poziom	Nasilenie DR	Obraz choroby																			
	10, 14, 15	Brak cech	Brak m krotętniaków i innych cech DR																			
	20	Minimalne nasilenie	Obecne m krotętniaki																			
	35, 43, 47	Łagodna do umiarkowanej	Poza m krotętniakami stwierdza się obecność: <ul style="list-style-type: none"> ▪ krwawień wewnątrzsiatkówkowych (wysięki twarde i miękkie), ▪ paciorkowatość naczyń żylnych. 																			
53	Ciężka NPDR	Występuje jedno z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> ▪ >20 krwawień we wszystkich 4 kwadrantach fotografii dna oka, ▪ Wyraźna paciorkowatość naczyń żylnych w ≥2 kwadrantach, ▪ Paciorkowatość naczyń żylnych w ≥1 kwadrancie, brak cech PDR 																				
61, 65, 71, 75, 81, 85	PDR	Nagłe pogorszenia ostrości wzroku lub jedno z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Neowaskularyzacja, ▪ Krwotoki przedsiatkówkowe lub do ciała szklonego 																				
90	Brak możliwości oceny	Stan tak zaawansowany, że nie można ocenić czy doszło do odklejenia siatkówki w centralnej części plamki.																				
DR – retinopatia cukrzycowa; NPDR – nieproliferacyjna retinopatia cukrzycowa; PDR – proliferacyjna retinopatia cukrzycowa																						
Kwestionariusz został opracowany przez wielośrodkowy i wielodyscyplinarny zespół ekspertów europejskich EuroQol Group w 1987 r. Jest to szeroko stosowane ogólne, standaryzowane narzędzie do pomiaru zależnej od zdrowia jakości życia i opisu stanu zdrowia, na które składa się ocena w zakresie 5 obszarów (zdolność poruszania się, samoopieka, czynności codzienne, ból/dyskomfort oraz niepokój/depresja) oraz drugiego komponentu – wizualnej skali analogowej (VAS, ang. Visual Analogue Scale) (ocena stanu zdrowia). Jakość życia wg kwestionariusza EQ-5D ocenia się w zakresie od -0,6 do 1, gdzie wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia. [Petryszyn 2015]																						
Kwestionariusz NEI VFQ-25	Składa się z 25 pytań, które pozwalają ocenić różne aspekty funkcjonowania wzrokowego. Cały kwestionariusz podzielony został na 12 podskal, które dotyczą m.in. trudności w prowadzeniu pojazdów, niezależności podczas codziennych aktywności, funkcjonowania społecznego. Każda z podskal oceniana jest od 0 do 100 pkt., gdzie 0 to najgorsze a 100 najlepsze funkcjonowanie. [Suner 2009]																					

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Analizę kliniczną oparto w pierwszej kolejności o dwa badania porównujące bezpośrednio aflibercept i fotokoagulację (VISTA i VIVID). Badania te posłużyły też do porównania pośredniego afliberceptu z ranibizumabem (komparatorem referencyjnym była fotokoagulacja – badania RAN vs FK: REVEAL i RESTORE). Wszystkie badania zaprojektowano jako randomizowane (typ IIA wg AOTMiT), podwójnie zaślepione, wielośrodkowe próby kliniczne w układzie grup równoległych.

VISTA i VIVID – ALF vs FK

Populację badań stanowili dorośli pacjenci, z cukrzycą typu 1 lub 2, z DME wtórnym do cukrzycy, obejmującym centrum plamki (zdefiniowane jako pogrubienie siatkówki obejmującej centralny obszar o średnicy 1 mm w badaniu OCT) bez względu na typ DME, u których stwierdzono zaburzenia widzenia wynikające z DME (BCVA na poziomie 73–24 liter wg ETDRS). Do badań kwalifikowano wyłącznie jedno oko u danego pacjenta. Protokoły badań VISTA i VIVID były niemal identyczne, z wyjątkiem drobnych różnic w kryteriach włączenia/wykluczenia

[np. wymóg grubość siatkówki (CRT) ≥ 300 μm w badaniu VIVID i brak takiego wymogu w badaniu VISTA], uwzględnionych czynnikach stratyfikujących oraz lokalizacji badania.

Badanie VISTA prowadzone było w USA, natomiast badanie VIVID w Europie, Japonii i Australii. W obu badaniach randomizację przeprowadzono komputerowo za pomocą interaktywnego systemu głosowego lub internetowego (IVRS lub IWRS), ze stratyfikacją ze względu na zawał mięśnia sercowego lub udar w wywiadzie w badaniu VISTA oraz region geograficzny (Europa / Australia vs Japonia) w badaniu VIVID.

Obydwa badania zostały ocenione na 5 punktów w skali Jadad (na 5 możliwych).

Łącznie w obu badaniach udział wzięło 872 pacjentów, z czego 286 przydzielono losowo do grupy przyjmującej aflibercept w schemacie 2q8, 290 do grupy przyjmującej aflibercept w schemacie 2q4 oraz 286 do grupy, w której zastosowano fotokoagulację laserową. Ze względu na fakt, iż jedynie schemat 2q8 uzyskał rejestrację w leczeniu DME, grupę stosującą aflibercept w schemacie 2q4 pominięto w analizie klinicznej.

W obu badaniach w analizie głównej przedstawiono wyniki z zastosowaniem metody imputacji brakujących danych polegającej na podaniu chronologicznie ostatniej z udokumentowanych wartości (metoda LOCF, ang. *last observation carried forward*), bez uwzględnienia wyników uzyskanych po zastosowaniu terapii ratunkowej. Dodatkowo dla pierwszorzędnego punktu końcowego przeprowadzono analizę wrażliwości (aLOCF), w której uwzględniono wyniki uzyskane przez pacjentów po zastosowaniu terapii ratunkowej.

REVEAL i RESTORE – RAN vs FK

Populację badań stanowili dorośli pacjenci, z cukrzycą typu 1 lub 2, z DME o typie ogniskowym lub rozlanym, z $\text{HbA1c} \leq 10\%$, u których stwierdzono zaburzenia widzenia wynikające z DME (BCVA na poziomie 78–39 liter wg ETDRS). Do badań kwalifikowano wyłącznie jedno oko u danego pacjenta.

Badanie REVEAL przeprowadzono wyłącznie w populacji azjatyckiej, podczas gdy badanie RESTORE prowadzone było w Europie, Turcji, Kanadzie i Australii. W obu badaniach randomizację przeprowadzono centralnie, przy użyciu systemu komputerowego, przy czym nie podano informacji pozwalających na określenie, czy ukrycie kodu alokacji było prawidłowe.

Jakość metodologiczną badań oceniono na 5 pkt w skali Jadad.

Łącznie w obu badaniach udział wzięło 741 pacjentów, z czego 249 przydzielono losowo do grupy przyjmującej ranibizumab w schemacie PRN, 250 do grupy przyjmującej ranibizumab w skojarzeniu z FK oraz 242 do grupy, w której zastosowano wyłącznie fotokoagulację laserową. Grupę, w której u wszystkich pacjentów stosowano iniekcje ranibizumabu w skojarzeniu z FK pominięto w niniejszej analizie.

W obu badaniach zastosowano metodę imputacji brakujących danych, polegającą na podaniu chronologicznie ostatniej z udokumentowanych wartości (metoda LOCF, ang. *last observation carried forward*).

Ograniczenia według wnioskodawcy:

„Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej. Niemniej wyniki te stanowią najlepsze dostępne dane o efektywności klinicznej ocenianej interwencji.

1. Kluczowe badania dla AFL przeprowadzono w populacji szerszej niż populacja docelowa niniejszej analizy. Tym niemniej analiza warstwowa wykazała, że efekty terapeutyczne AFL dotyczyły wszystkich pacjentów niezależnie od poziomu HbA1c czy wyjściowego BCVA, zatem z dużym prawdopodobieństwem można wnioskować, że wskaźniki skuteczności uzyskane na populacji ogólnej dotyczą również subpopulacji zdefiniowanej w oparciu o kryteria zaproponowane w projekcie programu lekowego.
2. Ocena homogeniczności wykazała, że włączone do analizy klinicznej badania oceniające aflibercept i ranibizumab różnią się pomiędzy sobą w pewnym stopniu, głównie w obszarach związanych z charakterystyką populacji docelowej, jednakże zaobserwowane różnice wydają się mieć niewielki wpływ na uzyskane wyniki.
3. Brak badań bezpośrednio porównujących aflibercept względem ranibizumab w dawce 0,5 mg i wynikająca stąd konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego.
4. Wobec braku lepszych dowodów na względną efektywność afliberceptu i ranibizumabu konieczne było wnioskowanie pośrednie w oparciu o najlepsze dostępne dane.
5. W trakcie ekstrakcji danych z badań zidentyfikowano rozbieżności w zakresie raportowanych danych dla poszczególnych punktów końcowych w zależności od publikacji źródłowej. Każdorazowo w takiej sytuacji jako nadrzędne traktowano dane z publikacji głównej.
6. W przypadku niektórych punktów końcowych dane odczytywano z wykresów, co może wiązać się z niepewnością odczytu oraz zmniejszeniem precyzji wyniku.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. Głównym ograniczeniem jest fakt, iż populacja wnioskowana nie pokrywa się z populacją włączoną do badań uwzględnionych w analizie wnioskodawcy przede wszystkim w zakresie BCVA. Dla części w ogóle brak danych klinicznych. Wnioskodawca podjął próbę wykonania analizy podgrup, ale również podgrupy nie są ściśle zbieżne z populacją wnioskowaną. Podczas gdy można się zgodzić z twierdzeniem, że efekt jest podobny w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wyjściowy poziom HbA1c, trudno już uznać, że jest tak w przypadku podgrup wydzielonych ze względu na ostrość widzenia. Wydaje się, że w populacji lepiej widzącej możliwy do uzyskania efekt zdrowotny jest mniejszy;
2. Różnice w charakterystyce wejściowej pacjentów włączonych do badań poddają pod wątpliwość wyniki porównania pośredniego między AFL i RAN oraz mogą powodować spadek wiarygodności samego porównania bezpośredniego ALF vs FK;
3. Wnioskodawca odrzucił bewacyzumab jako potencjalny komparator co zostało uznane za niewłaściwe (patrz *Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę*);
4. Nie jest możliwe określenie wpływu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem anty-VEGF na poprawę w zakresie BCVA pomiędzy 4 badaniami (VISTA, VIVID vs RESTORE i REVEAL) ponieważ nie było raportowane w sposób spójny i ciągły pomiędzy badaniami;
5. Stopień utraty pacjentów między badaniami jest różny: AFL vs FK – 6,5% vs 7,1% (VISTA), 11% vs 15% (VIVID) oraz RAN vs FK – 12% vs 12% (RESTORE), 7,5% vs 17% (REVEAL).
6. Analizy wykonywano w populacji mITT a nie ITT .

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiono w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (number needed to treat) lub NNH (number needed to harm) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie. W analizie korzystano z najlepszych dostępnych danych, uwzględniających populację FAS (full analysis set), a w sytuacji ich braku korzystano z innych dostępnych wyników. W przypadku zmiennych ciągłych wyniki porównania przedstawiono w postaci średniej różnicy (MD), a pochodzące z metaanaliz w postaci średniej ważonej różnicy (WMD). We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ($p \leq 0,05$). Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p.

W pierwszej kolejności brano pod uwagę dane z publikacji głównej, a w przypadku ich braku korzystano z publikacji dodatkowych oraz raportów ze stron producentów i raportów agencji rządowych (EMA, FDA).

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007/2010,
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0),
- xyExtract w wersji 4.1 (2008).

Porównanie pośrednie przeprowadzono w odniesieniu do punktów końcowych o takiej samej definicji, które były raportowane w badaniach dla AFL i RAN, tj. dla: zmiany BCVA, odsetka oczu uzyskujących poprawę BCVA o ≥ 10 i ≥ 15 liter, odsetka oczu z pogorszeniem BCVA o ≥ 15 liter, jakości życia oraz zmiany CRT. Ponadto w zakresie profilu bezpieczeństwa porównanie pośrednie przeprowadzono dla: utraty z badania (ogółem i z powodu AE), zgonów, nieoczonych zdarzeń niepożądanych ogółem, ocznych ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, nieocznych ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, jak również najczęstszych szczegółowych ocznych zdarzeń niepożądanych tj. występujących u co najmniej 5% pacjentów w co najmniej jednym z ramion. Z uwagi na dostępność danych dla RAN analiza porównawcza została ograniczona do danych raportowanych w 52-godniowym horyzoncie czasowym.

Przeprowadzono porównanie pośrednie z dostosowaniem wg Büchera, w ramach którego każdy lek porównano najpierw ze wspólną grupą referencyjną (FK) na podstawie wyznaczonego parametru RR lub MD wraz z przedziałem ufności. Następnie obliczono wartość parametru dla porównania między AFL / RAN a komparatorami.

Ze względu na niewielką liczbę badań oraz ich domniemaną zbliżoną metodykę kumulację ilościową przeprowadzono metodą *fixed effect model* (model efektów stałych).

OCENA HETEROGENICZNOŚCI DANYCH**VISTA vs VIVID**

Charakterystyka wyjściowa pacjentów w obu badaniach była w wielu punktach zbliżona, z wyjątkiem znacznych różnic w zakresie: odsetka pacjentów pochodzenia azjatyckiego (2% w VISTA vs 20% w VIVID), **odsetka pacjentów leczonych wcześniej lekami anty-VEGF (43% w VISTA vs 9% w VIVID)** oraz CRT (483 μ m w VISTA vs 520 μ m w VIVID).

Średni wiek wynosił 63,6 roku w ramieniu AFL i 62,8 roku w grupie FK, a wartość BCVA wynosiła 59,1 i 60,2 odpowiednio w grupie AFL i FK. Średni czas trwania cukrzycy wynosił 15,8 roku zarówno w grupie AFL jak i FK, a średnie stężenie HbA1c wynosiło 7,8% i 7,6% odpowiednio w grupie AFL i FK. Odsetek pacjentów z HbA1c > 8% wynosił 33–38% w ramieniu AFL i 29–32% w grupie kontrolnej (łącznie 65%). Z kolei odsetek pacjentów z wyjściowym BCVA \geq 60 liter wynosił ok. 70%.

REVEAL i RESTORE – RAN vs FK

Charakterystyka wyjściowa pacjentów w grupie RAN i FK w obu badaniach była zbliżona, z wyjątkiem: odsetka pacjentów z diagnozą cukrzycy typu I (ok 1% - REVEAL vs 11,5% - RESTORE), średniego czasu trwania cukrzycy (15 lat w grupie RAN badania RESTORE vs 11 lat w badaniu REVEAL), odsetka pacjentów pochodzenia azjatyckiego (100% w REVEAL vs ok 1% w RESTORE).

W badaniu RESTORE odsetek pacjentów z rozlanym DME w grupie RAN wynosił 38,8% (przewaga pacjentów z postacią ogniskową), a z kolei w badaniu REVEAL rozlane DME odnotowano u 67,7% (przewaga pacjentów z postacią rozlaną).

Skumulowane dane z obu prac wskazują, że średni wiek w obu badaniach wynosił 61,8 roku w ramieniu RAN i 62,5 roku w grupie FK, a wartość BCVA wynosiła 61,8 i 60,4 odpowiednio w grupie RAN i FK. Średni czas trwania cukrzycy wynosił 13,2 roku w ramieniu RAN i 12,1 roku w grupie FK, a średnie stężenie HbA1c wynosiło 7,4% w obu grupach.

ANALIZA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO

W związku z brakiem badań oceniających bezpośrednio aflibercept względem ranibizumabu konieczne było przeprowadzenie wnioskowania pośredniego.

Odnalezione badania są zgodne pod względem zastosowanej metodyki. Wszystkie zaprojektowano jako wielośrodkowe, randomizowane próby kliniczne w układzie grup równoległych. We wszystkich pracach zastosowano podwójne zaślepienie. Pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniach VISTA, VIVID była średnia zmiana wyniku BCVA po 52 tyg., podczas gdy w badaniach dla ranibizumabu oceniano średnią zmianę BCVA w okresie 1–12 mies., aczkolwiek dostępne były również wyniki dla zmiany BCVA po 12 mies. Wszystkie badania zaprojektowano w celu wykazania przewagi badanej interwencji nad FK. Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali leczenie oraz zostali poddani co najmniej jednemu pomiarowi *post-baseline* (populacja FAS, co odpowiada analizie mITT).

Ze względu na brak wyników w podgrupach dla AFL, które by ściśle odpowiadały populacji docelowej, porównanie pośrednie przeprowadzono w populacji ogólnej badań.

We wszystkich badaniach uczestniczyli pacjenci z DME oraz cukrzycą typu 1 lub 2 (choć jedynie w badaniach porównujących RAN z FK [REVEAL i RESTORE] dostępne są dane dotyczące typu cukrzycy [przewaga chorych z cukrzycą typu 2]), przy czym w badaniach dla afliberceptu kwalifikowano pacjentów z DME z zajęciem centrum plamki, podczas gdy w pracach oceniających ranibizumab włączano pacjentów z ogniskowym lub rozlanym typem DME, bez jednoznacznego odniesienia do zajęcia centrum plamki. Istnieje także rozbieżność w aspekcie postaci DME u pacjentów w badaniu REVEAL i RESTORE: w pierwszym z nich dominowali pacjenci z postacią rozlaną, w drugim natomiast z postacią ogniskową, bez odniesienia się do zajęcia centrum plamki, co może mieć wpływ na interpretację wyników.

Średnia wieku pacjentów wynosiła około 62-63 lat a czas od zdiagnozowania cukrzycy wynosił od 11 lat w badaniu REVEAL do 17 lat w badaniu VISTA.

Heterogeniczność między badaniami obserwowano również w zakresie **nasilenia zaburzeń widzenia**. Do badań VIVID i VISTA kwalifikowano pacjentów z BCVA na poziomie 73–24 liter, podczas gdy w badaniach RESTORE i REVEAL dopuszczano pacjentów z BCVA na poziomie 78–39 liter, przy czym średni wyjściowy poziom BCVA w poszczególnych badaniach wynosił od 58,4 do 64,8. Jest to populacja szersza od tej, którą zakłada wnioskodawca w proponowanym programie.

Różnice między badaniami zaobserwowano również w odniesieniu do stężenia HbA1c. Do badań oceniających aflibercept kwalifikowano pacjentów z kontrolowaną cukrzycą w opinii badacza (VISTA) lub z HbA1c \leq 12%, podczas gdy do badań RESTORE i REVEAL kwalifikowano chorych z HbA1c \leq 10%. Średnie stężenie HbA1c wynosiło od 7,6% do 7,9% w badaniach dla afliberceptu i od 7,2% do 7,5% w badaniach oceniających ranibizumab. W związku tym średnie stężenie HbA1c było mniejsze niż 8% (7,6-7,9), co pokrywa się z kryteriami włączenia do programu zaproponowanego przez wnioskodawcę. Tymczasem, jak zauważa NICE, stężenie wśród

pacjentów w rzeczywistej praktyce klinicznej (w Anglii) jest zwykle wyższe (8%-9%). [NICE 2015] Wnioskowany program lekowy zakłada włączanie pacjentów z HbA1c \leq 8%.

Zwracają także uwagę rozbieżności pod względem początkowej średniej wartości CRT oraz danych na temat wcześniejszego leczenia anty-VEGF. W badaniu VIVID średnie CRT była znacznie wyższe niż w VISTA (wynosiło odpowiednio 518-540 μ m i około 480 μ m). Istnieją dowody co do zależności między wejściową wartością CRT a skutecznością leków anty-VEGF. Ponadto w badaniu VISTA większy odsetek oczu był wcześniej poddany leczeniu anty-VEGF niż w badaniu VIVID, tj. odpowiednio około 40% i 10%. [NICE 2015]

Tabela 15. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Cecha	VISTA		VIVID		REVEAL		RESTORE	
	AFL 2q8	FK	AFL 2q8	FK	RAN 0,5 mg	FK	RAN 0,5 mg	FK
Liczba pacjentów, N	151	154	135	132	133	131	116	111
Wiek, lata								
Średnia (SD)	63,1 (\pm 9,4)	61,7 (\pm 8,7)	64,2 (\pm 7,8)	63,9 (\pm 8,6)	60,7 (\pm 9,37)	61,5 (\pm 9,68)	62,9 (\pm 9,29)	63,5 (\pm 8,81)
Płeć, n (%)								
Mężczyźni	78 (51,7%)	85 (55,2%)	88 (65,2%)	78 (59,1%)	81 (60,9%)	75 (57,3%)	73 (62,9%)	58 (52,3%)
Kobiety	73 (48,3%)	69 (44,8%)	47 (34,8%)	54 (40,9%)	52 (39,1%)	56 (42,7%)	43 (37,1%)	53 (47,7%)
Czas trwania cukrzycy, lata								
Średnia (SD)	17,6 (\pm 11,5)	17,2 (\pm 9,5)	14,1 (\pm 8,9)	14,5 (\pm 9,8)	11,21 (\pm 8,2)	11,34 (\pm 8,85)	15,23 (\pm 9,91)	12,93 (\pm 9,02)
Typ cukrzycy, n (%)								
1	-	-	-	-	1 (0,8%)	2 (1,5%)	13 (11,2%)	13 (11,7%)
2	-	-	-	-	132 (99,2%)	129 (98,5%)	103 (88,8)	97 (87,4%)
Nie podano	-	-	-	-	0	0	0	1 (0,9%)
Czas od diagnozy DME, lata								
Średnia (SD)	bd	bd	bd	bd	1,24 (\pm 1,52)	1,51 (\pm 1,96)	1,8 (\pm 1,98)	1,58 (\pm 1,96)
Postać DME, n (%)								
Ogniskowa	bd	bd	bd	bd	30 (22,6%)	48 (36,6%)	64 (55,2%)	53 (47,7%)
Rozlana	bd	bd	bd	bd	90 (67,7%)	76 (58,0%)	45 (38,8%)	52 (46,8%)
Nie podano	bd	bd	bd	bd	13 (9,8%)	7 (5,3%)	7 (6,0%)	6 (5,4%)
Poziom HbA1c, %								
Średnia (SD)	7,9 (\pm 1,6)	7,6 (\pm 1,7)	7,7 (\pm 1,4)	7,7 (\pm 1,3)	7,5 (1,02%)	7,5 (1,1%)	-	-
Pacjenci z HbA1c >8%, n (%)	57 (37,7%)	45 (29,2%)	44 (32,6%)	42 (31,8%)	-	-	-	-
BCVA, liczba liter								
Średnia (SD)	59,4 (\pm 10,9)	59,7 (\pm 10,9)	58,8 (\pm 11,2)	60,8 (\pm 10,6)	58,8 (\pm 10,93)	58,4 (\pm 10,56)	64,8 (\pm 10,11)	62,4 (\pm 11,11)
CRT, μ m								
Średnia (SD)	479 (\pm 154)	483 (\pm 153)	518 (\pm 147)	540 (\pm 152)	419,2 (\pm 152,34)	394,7 (\pm 122,31)	426,6 (\pm 118,01)	412,4 (\pm 123,95)
Wcześniejsze stosowanie anty-VEGF, n (%)	68 (45%)	63 (40,9%)	15 (11,1%)	13 (9,8%)	bd	bd	bd	bd
Wcześniejszy zabieg FK, n (%)	78% wszystkich pacjentów (N = 466)		71% wszystkich pacjentów (N = 406)		bd	bd	60 (52,2%)	47 (42,7%)

AFL – aflibercept; **RAN** – ran bizumab; **SD** – odchylenie standardowe; **DME** – cukrzycowy obrzęk plamki; **HbA1c** – hemoglobina glikowana; **BCVA** – najlepsza skorygowana ostrość wzroku; **CRT** – grubość siatkówki w centralnej części; **VEGF** – czynnik wzrostu śródbłonki naczyńowego

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawiono wyniki badań porównujących bezpośrednio ALF z FK w populacji pacjentów z DME (badania VISTA i VIVID) oraz wyniki porównania pośredniego ALF z RAN (przez wspólny komparator – FK). Przedstawione wyniki są oparte o wyliczenia własne analityków AOTMiT, które w większości, ale nie wszystkich przypadkach były zgodne z wynikami obliczeń wnioskodawcy.

Zaobserwowano dość istotne różnice w parametrach populacyjnych pomiędzy badaniami wykorzystanymi w porównaniu pośrednim, szczególnie w zakresie: średniej liczby liter BCVA na początku badania, średniego czasu trwania cukrzycy, wcześniejszego stosowania anty-VEGF (znaczną różnicą pomiędzy badaniem VISTA i VIVID), wcześniejszego zabiegu fotokoagulacji (dokładne dane – patrz rozdział 4.1.3.2. oraz 4.1.4.), dlatego wyniki porównania pośredniego powinny być interpretowane ze szczególną ostrożnością.

PRZEŻYCIE CAŁKOWITE

W badaniach porównujących skuteczność afliberceptu (AFL) i fotokoagulacji laserowej (FK) w populacji DME nie analizowano przeżycia chorych. Pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniach była średnia zmiana BCVA względem wartości wyjściowych.

W badaniach VISTA i VIVID odnotowano więcej zgonów w grupie AFL niż w grupie FK zarówno w 52, 100 jak i 148 tygodniu trwania danego badania (szczegółowe informacje – patrz rozdział 4.2.1.2.).

JAKOŚĆ ŻYCIA wg kwestionariusza NEI VFQ-25

Na podstawie publikacji Submacular Surgery Trials Research Group z 2007 r. [SSTRG 2007] za minimalną istotną klinicznie poprawę jakości życia związaną z widzeniem wg kwestionariusza NEI VFQ-25 uznano zmianę o 5 punktów. Precyzyjnie, zgodnie z publikacją zmiana o 4 punkty w ogólnym wyniku NEI-VFQ-25 jest już istotna klinicznie, a 5-punktowa różnica jest wymagana w poszczególnych podskalach.

Metaanaliza wyników badań VISTA i VIVID w 52 tyg. **nie wykazała** ani istotnej statystycznie ani klinicznie różnicy między badanymi interwencjami (AFL vs FK).

Zmiana jakości życia w odniesieniu do widzenia do blizy oraz do dali wg kwestionariusza NEI VFQ-25 była numerycznie wyższa zarówno w przypadku AFL, jak i RAN w porównaniu z FK. Natomiast jedynie w przypadku RAN wykazano istotną statystycznie przewagę względem FK. W porównaniu pośrednim z dostosowaniem nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy AFL i RAN.

Opis kwestionariusza NEI VFQ-25 jest zawarty w rozdziale 4.1.3.1. niniejszej AWA.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności - zmiana jakości życia wg kwestionariusza NEI VFQ-25 [Raport EMA 2014 tabela 10, Korobelnik 2014 suppl]

Badanie	OB [tyg.]	AFL			FK			MD/WMD [95% CI]	p
		Średnia	SD	N	Średnia	SD	N		
Widzenie do blizy									
VISTA	52	9,4	18,5	146	5,4	20,4	151	4,00 [-0,43; 8,43]	p=0,077 NS
VIVID	52	5,3	19,06	134	3,5	16,77	120	1,80 [-2,61; 6,21]	p=0,427 NS
Metaanaliza (Fixed effect)	52	-	-	280	-	-	271	2,90 [-0,23; 6,02]	p=0,07 NS I ² = 0% p [^] = 0,4900
PORÓWNANIE POŚREDNIE: AFL vs RAN								-5,00 [-11,47; 1,47]	NS
VISTA	100	12,8	21,4	151	8,1	22,1	154	4,70 [-0,18; 9,58]	p=0,059 NS
VIVID	100	7,0	bd	135	4,8	bd	136	2,2 [bd]	NS*
Widzenie do dali									
VISTA	52	7,3	19,3	147	6,7	19,8	151	0,60 [-3,84; 5,04]	p=0,791 NS
VIVID	52	5,3	18,47	134	2,3	15,92	120	3,00 [-1,26; 7,26]	p=0,168 NS
Metaanaliza	52	-	-	280	-	-	271	1,85 [-1,23; 4,92]	p=0,239 NS I ² = 0%

Badanie	OB [tyg.]	AFL			FK			MD/WMD [95% CI]	p
		Średnia	SD	N	Średnia	SD	N		
PORÓWNANIE POŚREDNIE: AFL vs RAN								-3,04 [-8,81; 2,73]	NS
VISTA	100	8,5	bd	151	6,1	bd	154	2,4 [bd]	NS*
VIVID	100	4,9	bd	135	2,2	bd	136	2,7 [bd]	NS*

p[^] - p dla testu heterogeniczności

* dane z raportu EMA z 2014 r. [„Results for the quality of life endpoints based on NEI VFQ-25 scores were neither statistically compelling (except for the near activities score in the 2Q4 group in the VISTA study) nor consistent across the two studies.”]

Komentarz analityka AOTMiT:

W analizie wnioskodawcy uwzględniono wartości p z raportu EMA 2014 dla wszystkich wartości odnoszących się do zmiany jakości życia wg kwestionariusza NEI VFQ-25 (np. dla MD= 4,00 [-0,43; 8,43] podano wartość p=0,0323). Wartości te są niezgodne z wynikami uzyskanymi na podstawie obliczeń własnych AOTMiT. W tabeli powyżej podano wartości uzyskane na podstawie obliczeń własnych.

ZMIANA BCVA

Zmiana BCVA względem wartości wyjściowych była pierwszorzędnym punktem końcowym ocenianym w badaniach VISTA i VIVID (AFL vs FK) oraz RESTORE i REVEAL.

Istotna klinicznie zmiana BCVA

W analizie wnioskodawcy, powołując się na publikację Jousen 2007 (dotyczącą korzyści odnoszonych przez pacjentów z AMD uczestniczących w randomizowanych badaniach klinicznych), zawarto informację, iż „zmiana BCVA o ≥ 3 linie (15 liter ETDRS) uznawana jest za istotną klinicznie i jest powszechnie wykorzystywana w badaniach klinicznych.”²

Metaanaliza wyników z badań VISTA i VIVID wykazała, że średnia zmiana BCVA po 52 tyg. była istotnie statystycznie większa w grupie AFL w porównaniu z FK (MD = 10,01 [8,32; 11,69]), a zaobserwowana różnica oznacza poprawę widzenia o 10 liter, czyli o 2 linie. Uzyskane rezultaty utrzymywały się w dłuższym okresie obserwacji (tabela poniżej).

W badaniach z porównaniem bezpośrednim wykazano, że po 52 tygodniach w grupie AFL średnia poprawa BCVA w porównaniu z FK wynosiła 10 liter ETDRS (co odpowiada poprawie widzenia o 2 linie), natomiast w przypadku RAN średnia poprawa względem grupy kontrolnej wynosiła 5,19 liter ETDRS (co odpowiada poprawę widzenia o 1 linię). W porównaniu pośrednim z dostosowaniem wykazano istotną statystycznie przewagę AFL nad RAN w odniesieniu do zmiany BCVA.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności – średnia zmiana BCVA [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS] [Do 2016a]

Badanie	OB [tyg.]	AFL			FK			MD [95% CI]	p
		Średnia	SD	N	Średnia	SD	N		
VISTA	52	10,7	8,2	151	0,2	12,5	154	10,50 [8,13; 12,87]	p<0,001 IS
VIVID	52	10,7	9,3	135	1,2	10,6	132	9,50 [7,11; 11,89]	p<0,001 IS
Metaanaliza	52	-	-	286	-	-	286	10,01 [8,32; 11,69]	p<0,001 IS I ² = 0% p [^] = 0,5605
PORÓWNANIE POŚREDNIE: AFL vs RAN								4,82 [2,52; 7,12]	p<0,001 IS
VISTA	100	11,1	10,7	151	0,9	13,9	154	10,20 [7,42; 12,98]	p<0,001 IS
VIVID	100	9,4	10,5	135	0,7	11,8	132	8,70 [6,02; 11,38]	p<0,001 IS
Metaanaliza	100	-	-	286	-	-	286	9,42 [7,49; 11,35]	p<0,001 IS I ² = 0% p [^] = 0,4466
VISTA	148	10,5	bd	bd	1,4	bd	bd	9,1 [bd]	p<0,001 IS
VIVID	148	11,7	bd	bd	1,6	bd	bd	10,1 [bd]	p<0,001 IS

p[^] - p dla testu heterogeniczności

² Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Okulistycznego (z 2014 r.) oraz publikacją Granström 2016 poprawa BCVA o 5 liter ETDRS (co odpowiada poprawie widzenia o 1 linię) została uznana za istotną klinicznie poprawę widzenia. Przyjmowane są więc zróżnicowane porównania w tym zakresie.

Tabela 18. Średnia zmiana BCVA [liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS] – analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wyjściową wartość HbA1c, CRT i BCVA oraz wcześniejszą terapię dla porównania AFL vs FK [Evans 2015, Korobelnik 2014 suppl]

Podgrupa	OB [tyg.]	AFL			FK			MD [95% CI]	p*	
		Średnia	SD	N	Średnia	SD	N			
VISTA** i VIVID	HbA1c 4,5% do <6,7%	52	11,7	-	-	4,1	-	-	-	bd
	HbA1c 6,7% do <7,4%	52	11,9	-	-	1,9	-	-	-	bd
	HbA1c 7,4% do <8,6%	52	11,7	-	-	0,8	-	-	-	bd
	HbA1c 8,6%–14,7%	52	11,1	-	-	-0,3	-	-	-	bd
	CRT <400 µm	52	10,0	-	-	2,9	-	-	-	p<0,0001
	CRT <400 µm i BCVA ≥65 liter	52	7,6	-	-	2,3	-	-	-	bd
	CRT ≥400 µm	52	11,0	-	-	-0,1	-	-	-	p<0,0001
CRT ≥400 µm i BCVA <40 liter	52	18,3	-	-	-0,6	-	-	-	bd	
VISTA	BCVA <40 liter	52	14,5	-	-	-4,7	-	-	-	bd
	BCVA 40 do <55 liter	52	9,4	-	-	5,2	-	-	-	bd
	BCVA 55 do >65 liter	52	11,7	-	-	1,6	-	-	-	bd
	BCVA ≥65 liter	52	9,4	-	-	-1,8	-	-	-	bd
	BCVA 39–60 liter	52	11,4	-	-	2,6	-	-	-	bd
	BCVA 61–73	52	9,9	-	-	-0,4	-	-	-	bd
VIVID	BCVA <40 liter	52	20,6	-	-	2,8	-	-	-	bd
	BCVA 40 do <55 liter	52	10,2	-	-	-0,1	-	-	-	bd
	BCVA 55 do >65 liter	52	11,5	-	-	2,4	-	-	-	bd
	BCVA ≥65 liter	52	8,1	-	-	0,5	-	-	-	bd
	BCVA 39–60 liter	52	11,3	-	-	2,5	-	-	-	bd
	BCVA 61–73	52	8,6	-	-	0,7	-	-	-	bd
VISTA	Wcześniejsze stosowanie anty-VEGF	52	10,5	7,1	68	-0,7	12,2	63	11,2 [7,81; 14,59]	p<0,001 IS
	Brak wcześniejszego stosowania anty-VEGF	52	11,0	9,1	83	0,9	12,7	91	10,1 [6,79; 13,41]	p<0,001 IS
VIVID	Wcześniejsze stosowanie anty-VEGF	52	15,3	11,3	15	0,5	11,0	13	14,8 [6,51; 23,09]	p<0,001 IS
	Brak wcześniejszego stosowania anty-VEGF	52	10,1	8,9	120	1,3	10,6	119	8,8 [6,32; 11,28]	p<0,001 IS

* wartość p podana przez autorów publikacji

** AFL 2q4 i 2q8

POPRAWA BCVA o ≥10 oraz ≥15 liter na tablicy ETDRS

Metaanaliza wyników wykazała, że AFL w porównaniu z FK istotnie statystycznie zwiększał odsetek oczu uzyskujących poprawę o ≥10 oraz ≥15 liter na tablicy ETDRS po 52 tyg. (tabela poniżej). Odsetek oczu uzyskujących poprawę BCVA o ≥10 liter wynosił 56% w grupie AFL i był 2,5-krotnie wyższy niż w ramieniu FK, w którym wynosił 22%. Z kolei odsetek oczu uzyskujących poprawę BCVA o ≥15 liter wynosił 32% w ramieniu AFL i był 4-krotnie wyższy niż w ramieniu FK, w którym wynosił 8%. Podobne rezultaty uzyskano w dłuższym okresie obserwacji (tabela poniżej).

Zarówno AFL jak i RAN istotnie statystycznie zwiększały odsetek oczu uzyskujących poprawę BCVA o ≥10 i ≥15 liter w porównaniu z FK. W porównaniu pośrednim z dostosowaniem nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy AFL i RAN.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności - poprawa BCVA [Raport EMA 2014 tabela 10]

Badanie	OB [tyg.]	AFL			FK			RR [95% CI]	p	NNT [95% CI]
		n	N	%	n	N	%			
Poprawa BCVA o ≥10 liter										
VISTA	52	88	151	58%	30	154	19%	2,99 [2,11; 4,24]	p<0,0001 IS	3 [3; 4]
VIVID	52	72	135	53%	34	132	26%	2,07 [1,49; 2,88]	p<0,0001 IS	4 [3; 7]
Metaanaliza	52	160	286	56%	64	286	22%	2,50 [1,97; 3,17]	p<0,0001 IS I ² = 56%	3 [3; 4]
PORÓWNANIE POŚREDNIE: AFL vs RAN								1,01 [0,66; 1,55]	NS	
VISTA	100	90	151	60%	43	154	28%	2,13 [1,60; 2,84]	p<0,0001 IS	4 [3; 5]
VIVID	100	67	135	50%	33	132	25%	1,99 [1,41; 2,79]	p<0,0001 IS	5 [3; 8]

Badanie	OB [tyg.]	AFL			FK			RR [95% CI]	p	NNT [95% CI]
		n	N	%	n	N	%			
Metaanaliza	100	157	286	55%	76	286	26%	2,07 [1,66; 2,58]	p<0,0001 IS I ² = 0%	4 [3; 5]
Poprawa BCVA o ≥15 liter										
VISTA	52	47	151	31%	12	154	8%	3,99 [2,21; 7,23]	p<0,0001 IS	5 [4; 7]
VIVID	52	45	135	33%	12	132	9%	3,67 [2,03; 6,61]	p<0,0001 IS	5 [3; 7]
Metaanaliza	52	92	286	32%	24	286	8%	3,83 [2,52; 5,82]	p<0,0001 IS I ² = 0%	5 [4; 6]
PORÓWNANIE POŚREDNIE: AFL vs RAN								1,48 [0,78; 2,84]	NS	
VISTA	100	50	151	33%	20	154	13%	2,55 [1,60; 4,07]	p<0,0001 IS	5 [4; 10]
VIVID	100	42	135	31%	16	132	12%	2,57 [1,52; 4,33]	p<0,0001 IS	6 [4; 11]
Metaanaliza	100	92	286	32%	36	286	12%	2,56 [1,80; 3,62]	p<0,0001 IS I ² = 0%	6 [4; 8]

Tabela 20. Poprawa BCVA o ≥15 liter – analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wcześniejsze stosowanie anty-VEGF dla porównania AFL vs FK

Badanie	Podgrupa	OB [tyg.]	AFL			FK			RR [95% CI]*	p*	NNT [95% CI]*
			n	N	%	n	N	%			
VISTA	Wcześniejsze stosowanie anty-VEGF	52	22	68	32,4%	2	63	3,2%	10,19 [2,5; 41,59]	p=0,001 IS	4 [3; 6]
		100	20	68	29,4%	5	63	7,9%	3,71 [1,48; 9,28]	p=0,005 IS	5 [3; 12]
	Brak wcześniejszego stosowania anty-VEGF	52	25	83	30,1%	10	91	11,0%	2,74 [1,4; 5,36]	p=0,003 IS	6 [4; 14]
		100	30	83	36,1%	15	91	16,5%	2,19 [1,27; 3,78]	p=0,005 IS	6 [4; 15]

* obliczenia własne AOTMiT

POGORSZENIE BCVA o ≥10 oraz ≥15 liter na tablicy ETDRS

Metaanaliza wyników wykazała, że AFL w porównaniu z FK istotnie statystycznie zmniejszał odsetek oczu z pogorszeniem BCVA o ≥15 liter na tablicy ETDRS po 52 tyg. (tabela poniżej). Odsetek oczu z pogorszeniem BCVA o ≥15 liter był mniejszy niż 1% w grupie AFL, podczas gdy w ramieniu FK wynosił 10%. Podobne rezultaty uzyskano w dłuższym okresie obserwacji (tabela poniżej).

Zarówno AFL jak i RAN istotnie statystycznie zmniejszały ryzyko pogorszenia BCVA o ≥15 liter w porównaniu z FK. W porównaniu pośrednim z dostosowaniem nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy AFL i RAN.

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności - pogorszenie BCVA

Badanie	OB [tyg.]	AFL			FK			RR [95% CI]	p	NNT [95% CI]
		n	N	%	n	N	%			
Pogorszenie BCVA o ≥10 liter										
VISTA	100	2	151	1%	30	154	19%	0,07 [0,02; 0,28]	p<0,0001 IS	6 [5; 9]
VIVID	100	5	135	4%	25	132	19%	0,20 [0,08; 0,50]	p<0,0001 IS	7 [5; 13]
Metaanaliza	100	7	286	2%	55	286	19%	0,13 [0,06; 0,27]	p<0,0001 IS I ² = 37%	6 [5; 9]
Pogorszenie BCVA o ≥15 liter										
VISTA	52	1	151	1%	14	154	9%	0,07 [0,01; 0,55]	p=0,011 IS	12 [8; 27]
VIVID	52	0	135	0%	14	132	11%	0,03 [0,002; 0,56]	p=0,018 IS	10 [7; 20]
Metaanaliza	52	1	286	<1%	28	286	10%	0,05 [0,01; 0,27]	p=0,001 IS I ² = 0%	11 [8; 18]
PORÓWNANIE POŚREDNIE: AFL vs RAN								0,24 [0,03; 1,87]	NS	-
VISTA	100	1	151	1%	15	154	10%	0,07 [0,01; 0,51]	p=0,009 IS	12 [8; 24]
VIVID	100	2	135	1%	17	132	13%	0,12 [0,03; 0,49]	p=0,003 IS	9 [6; 19]
Metaanaliza	100	3	286	1%	32	286	11%	0,09 [0,03; 0,30]	p<0,001 IS I ² = 0%	10 [8; 16]

ZMIANA CRT

Metaanaliza wyników wykazała, że średnie zmniejszenie grubości siatkówki w części centralnej (CRT) po 52 tyg. było istotnie statystycznie większe w grupie AFL w porównaniu z FK (MD = -118,56 [-143,90; -93,22]). Przewagę AFL nad FK potwierdzono również w dłuższym okresie obserwacji.

Zmiana CRT względem wartości wyjściowych była istotnie statystycznie większa zarówno w przypadku AFL, jak i RAN w porównaniu z FK. W porównaniu pośrednim z dostosowaniem wykazano istotną statystycznie przewagę AFL nad RAN w odniesieniu do zmiany CRT.

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności – średnia zmiana CRT [μm] [Raport EMA 2014 tabela 10]

Badanie	OB [tyg.]	AFL			FK			MD [95% CI]	p
		Średnia	SD	N	Średnia	SD	N		
VISTA	52	-183,1	153,5	151	-73,3	176,7	154	-109,80 [-146,93; -72,67]	p<0,001 IS
VIVID	52	-192,4	149,9	135	-66,2	139,0	132	-126,20 [-160,87; -91,53]	p<0,001 IS
Metaanaliza	52	-	-	286	-	-	286	-118,56 [-143,90; -93,22]	p<0,001 IS I ² = 0%
PORÓWNANIE POŚREDNIE: AFL vs RAN								-52,43 [-86,17; -18,69]	IS
VISTA	100	-191,1	160,7	151	-83,9	179,3	154	-107,20 [-145,40; -69,00]	p<0,001 IS
VIVID	100	-195,8	141,7	135	-85,7	145,8	132	-110,10 [-144,60; -75,60]	p<0,001 IS
Metaanaliza	100	-	-	286	-	-	286	-108,80 [-134,40; -83,20]	p<0,001 IS I ² = 0%

Tabela 23. Średnia zmiana CRT [μm] – analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wyjściową wartość HbA1c, CRT i BCVA dla porównania AFL vs FK [Evans 2015]

Podgrupa	OB [tyg.]	Średnia zmiana CRT [μm]				p [*]
		AFL** (VISTA, VIVID)		FK (VISTA, VIVID)		
HbA1c 4,5% do <6,7%	52	-200,9		-101,9		bd
HbA1c 6,7% do <7,4%	52	-196,5		-83,1		bd
HbA1c 7,4% do <8,6%	52	-195,5		-68,9		bd
HbA1c 8,6%–14,7%	52	-187,7		-43,3		bd
CRT <400 μm	52	-77,9		0,8		p<0,0001 IS
CRT \geq 400 μm	52	-228,6		96,5		p<0,0001 IS
Podgrupa	OB [tyg.]	AFL (VISTA)	FK (VISTA)	AFL (VIVID)	AFL (VIVID)	p [*]
BCVA <40 liter	52	-401,9	-124,9	-355,3	-29,8	bd
BCVA 40 do <55 liter	52	-209,4	-145,9	-204,9	-80,2	bd
BCVA 55 do >65 liter	52	-179,5	-72,6	-215,1	-111,2	bd
BCVA \geq 65 liter	52	-128,4	-33,7	-132,6	-34,7	bd

* wartość p podana przez autorów publikacji

** AFL 2q4 i 2q8

POPRAWA W SKALI DRSS

W badaniach VISTA i VIVID oceniano stopień nasilenia retinopatii cukrzycowej (skala DRSS). Metaanaliza wyników wykazała, że AFL w porównaniu z FK istotnie statystycznie zwiększał odsetek pacjentów, u których wystąpiła \geq 2-stopniowa poprawa w skali DRSS w 52 tyg. Odsetek oczu, w których wystąpiła \geq 2-stopniowa poprawa w skali DRSS wynosił 29% w grupie AFL i 12% w ramieniu FK. Istotną statystycznie przewagę AFL nad FK obserwowano również w dłuższym okresie obserwacji.

Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności - odsetek pacjentów, u których wystąpiła \geq 2-stopniowa poprawa w skali DRSS dla porównania AFL vs FK [Raport EMA 2014 tabela 10, Brown 2015]

Badanie	OB [tyg.]	AFL			FK			RR [95% CI]	p	NNT [95% CI]
		n	N	%	n	N	%			
VISTA	52	44	151	29%	22	154	14%	2,04 [1,29; 3,23]	p=0,002 IS	7 [5; 18]
VIVID	52	23	83	28%	6	80	8%	3,69 [1,59; 8,60]	p=0,002 IS	5 [4; 12]
Metaanaliza	52	67	286	29%	28	286	12%	2,40 [1,61; 3,59]	p<0,001 IS I ² = 33%	6 [5; 11]
VISTA	100	56	151	37%	24	154	16%	2,38 [1,56; 3,63]	p<0,001 IS	5 [4; 9]

Badanie	OB [tyg.]	AFL			FK			RR [95% CI]	p	NNT [95% CI]
		n	N	%	n	N	%			
VIVID	100	28	86	33%	7	85	8%	3,95 [1,83; 8,56]	p<0,001 IS	5 [3; 8]
Metaanaliza	100	84	286	35%	31	239	13%	2,74 [1,89; 3,97]	p<0,001 IS I ² = 23%	5 [4; 7]

Tabela 25. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła ≥ 2 -stopniowa poprawa w skali DRSS – analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wyjściową wartość HbA1c i CRT dla porównania AFL vs FK [Brown 2014, Ogura 2015]

Podgrupa	OB [tyg.]	Odsetek pacjentów z ≥ 2 -stopniową poprawą w skali DRSS [%] w badaniach VISTA i VIVID		p*
		AFL (2q8) [%]	FK [%]	
HbA1c $\leq 8\%$	52	29,8%	12,3%	p \leq 0.0001
HbA1c $> 8\%$	52	26,5%	11,4%	p \leq 0.0225
CRT $< 400 \mu\text{m}$	52	29,5%	15,0%	p \leq 0,05
CRT $\geq 400 \mu\text{m}$	52	30,2%	11,9%	p $<$ 0,01

* wartość p podana przez autorów publikacji

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki podstawowej analizy bezpieczeństwa przygotowanej w oparciu o badania VISTA i VIVID.

ZGONY

W badaniach VISTA i VIVID po 52 tygodniu odnotowano 4 zgony w grupie AFL oraz 2 w grupie FK (oba stanowiły 1%). Ponadto, po 100 tygodniu w ramieniu AFL odnotowano 10 zgonów (3%) a w ramieniu FK 4 zgony (1%). **W grupie AFL jeden zgon, spowodowany chorobą nadciśnieniową, oceniono jako związany z zastosowanym lekiem.** Co więcej, w badaniu VIVID raportowano zgony w 148 tygodniu. Odnotowano wówczas 7 zgonów w grupie AFL i 3 w grupie FK, które stanowiły odpowiednio 5% i 2%. Dla żadnej z zaprezentowanych różnic nie wykazano istotności statystycznej.

W porównaniu pośrednim z dostosowaniem nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy AFL i RAN.

Tabela 26. Zgony

Badanie	OB [tyg.]	AFL			FK			RR/RD [95% CI]	p
		n	N	%	n	N	%		
Populacja mITT									
VISTA, VIVID	52	4	287	1	2	287	1	RR= 2,00 [0,37; 10,83] RD = 0,01 [-0,01; 0,02]	p=0,421 NS p=0,411 NS
PORÓWNANIE POŚREDNIE: AFL vs RAN								RR= 1,49 [0,15; 15,36]	NS
VISTA, VIVID	100	10	287	3	4	287	1	RR= 2,50 [0,79; 7,88] RD= 0,02 [-0,004; 0,05]	p=0,118 NS p=0,104 NS
VIVID*	148	7	135	5	3	133	2	RR= 2,30 [0,61; 8,70] RD= 0,03 [-0,02; 0,07]	p=0,22 NS p=0,203 NS
Populacja ITT [Korobelnik 2014 suppl, Brown 2015 suppl]									
VISTA, VIVID	52	5	289	1,7%	1	291	0,3%	RR= 5,03 [0,59; 42,83] RD= 0,01 [0; 0,03]	p=0,139 NS p=0,099 NS
VISTA, VIVID	100	11	289	3,8%	4	291	1,4%	RR= 2,77 [0,89; 8,6] RD= 0,02 [0; 0,05]	p=0,078 NS p=0,065 NS

* zgony związane z zdarzeniami niepożądanymi („any death due to AE”) [Raport Bayer 2016]

UTRATA Z BADANIA

W badaniach VISTA i VIVID utrata pacjentów z badania odnotowywana była jako liczba ogółem a także z powodu zdarzeń niepożądanych. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic niezależnie od okresu obserwacji.

W porównaniu pośrednim z dostosowaniem nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy AFL i RAN.

Tabela 27. Utrata pacjentów w badaniach

Badanie	OB [tyg.]	AFL			FK			RR/RD [95% CI]	p
		n	N	%	n	N	%		
ogółem									

VISTA	52	10	154	6	11	156	7	RR= 0,92 [0,40; 2,11] RD= -0,01 [-0,06; 0,05]	p=0,845 NS p=0,845 NS
VIVID	52	15	135	11	20	135	15	RR= 0,75 [0,40; 1,40] RD= -0,04 [-0,12; 0,04]	p=0,367 NS p=0,364 NS
Meta-analiza	52	25	289	9	31	291	11	RR= 0,81 [0,49; 1,33] RD= -0,02 [-0,07; 0,03]	p=0,408 NS I ² = 0% p=0,407 I ² = 0%
PORÓWNANIE POŚREDNIE: AFL vs RAN								RR= 1,25 [0,62; 2,50]	NS
VISTA	100	27	154	18	23	156	15	RR= 1,19 [0,71; 1,98] RD= 0,03 [-0,05; 0,11]	p=0,505 NS p=0,504 NS
VIVID	10	25	135	19	30	135	22	RR= 0,83 [0,52; 1,34] RD= -0,04 [-0,13; 0,06]	p=0,451 NS p=0,449 NS
Meta-analiza	100	52	289	18	53	291	18	RR= 0,99 [0,70; 1,40] RD= -0,002 [-0,06; 0,06]	p=0,942 NS I ² = 0% p=0,942 NS I ² = 3%
VIVID	148	34	135	25	35	135	26	RR= 0,97 [0,65; 1,46] RD= -0,01 [-0,11; 0,10]	p=0,889 NS p=0,889 NS
z powodu AE									
VISTA	52	2	154	1	3	156	2	RR= 0,68 [0,11; 3,99] RD= -0,01 [-0,03; 0,02]	p=0,665 NS p=0,662 NS
VIVID	52	3	135	2	8	135	6	RR= 0,38 [0,10; 1,38] RD= -0,04 [-0,08; 0,01]	p=0,141 NS p=0,122 NS
Meta-analiza	52	5	289	2	11	291	4	RR= 0,46 [0,16; 1,29] RD= -0,02 [-0,05; 0,01]	p=0,14 NS I ² = 0% p=0,128 I ² = 32%
PORÓWNANIE POŚREDNIE: AFL vs RAN								RR= 0,58 [0,15; 2,24]	NS
VISTA	100	4	154	3	5	156	3	RR= 0,81 [0,22; 2,96] RD= -0,01 [-0,04; 0,03]	p=0,75 NS p=0,75 NS
VIVID	100	8	135	6	10	135	7	RR= 0,80 [0,33; 1,96] RD= -0,01 [-0,07; 0,04]	p=0,626 NS p=0,625 NS
Meta-analiza	100	12	289	4	15	291	5	RR= 0,80 [0,38; 1,68] RD= -0,01 [-0,04; 0,02]	p=0,561 NS I ² = 0% p=0,56 ns I ² = 0%
VIVID	148	13	135	10	10	135	7	RR= 1,30 [0,59; 2,86] RD= 0,02 [-0,04; 0,09]	p=0,515 NS p=0,513 NS

NS – wynik nieistotny statystycznie

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Raportowane zdarzenia niepożądane (AE) podzielono na: zdarzenie niepożądane ogółem, w oku i nie w oku oraz na ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE): ogółem, w oku i poza nim. Na podstawie danych z analizowanych badań nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w każdym z okresów obserwacji. Szczegóły w tabeli poniżej.

Tabela 28. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych [Korobelnik 2014, Brown 2015]

Badanie	OB [tyg.]	AFL			FK			RR/RD [95% CI]	p
		n	N	%	n	N	%		
AE ogółem									
VISTA, VIVID*	52	258	287	90	258	287	90	RR= 1,00 [0,95; 1,06] RD= 0,00 [-0,05; 0,05]	p=1 NS p=1 NS
AE ogółem (bez SAE)									
VISTA	100	76	152	50	91	154	59	RR= 0,85 [0,69; 1,04] RD= -0,09 [-0,20; 0,02]	p=0,112 NS p=0,109 NS
VIVID	148	122	135	90	113	133	85	RR= 1,06 [0,97; 1,16] RD= 0,05 [-0,02; 0,13]	p=0,18 NS p=0,177 NS
AE w oku (ogółem)									
	52	167	287	58	185	287	64	RR= 0,90 [0,79; 1,03]	p=0,124 NS

VISTA, VIVID*								RD= -0,06 [-0,14; 0,02]	p=0,122 NS
VISTA, VIVID	100	206	287	72	215	287	75	RR= 0,96 [0,87; 1,06]	p=0,396 NS
								RD= -0,03 [-0,10; 0,04]	p=0,395 NS
AE nie w oku (ogółem)									
VISTA, VIVID	52	217	287	76	213	287	74	RR= 1,02 [0,93; 1,12]	p=0,7 NS
								RD= 0,01 [-0,06; 0,08]	p=0,7 NS
PORÓWNANIE POŚREDNIE: AFL vs RAN								RR= 1,07 [0,89; 1,29]	NS
VISTA, VIVID	100	254	287	89	245	287	85	RR= 1,04 [0,97; 1,10]	p=0,266 ns
								RD= 0,03 [-0,02; 0,09]	p=0,265 ns
SAE (ogółem)									
VISTA, VIVID**	52	72	287	25	78	287	27	RR= 0,92 [0,70; 1,22]	p=0,569 NS
								RD= -0,02 [-0,09; 0,05]	p=0,569 NS
VISTA	100	56	152	37	67	154	44	RR= 0,85 [0,64; 1,12]	p=0,236 NS
								RD= -0,07 [-0,18; 0,04]	p=0,233 NS
VIVID	148	60	135	44	51	133	38	RR= 1,16 [0,87; 1,54]	p=0,312 NS
								RD= 0,06 [-0,06; 0,18]	p=0,31 NS
SAE w oku (ogółem)									
VISTA, VIVID	52	5	287	2	12	287	4	RR= 0,42 [0,15; 1,17]	p=0,096 NS
								RD= -0,02 [-0,05; 0,003]	p=0,084 NS
PORÓWNANIE POŚREDNIE: AFL vs RAN								RR= 1,02 [0,12; 8,99]	NS
VISTA, VIVID	100	11	287	4	17	287	6	RR= 0,65 [0,31; 1,36]	p=0,249 NS
								RD= -0,02 [-0,06; 0,01]	p=0,244 NS
SAE nie w oku (ogółem)									
VISTA, VIVID	52	64	287	22	65	287	23	RR= 0,98 [0,73; 1,33]	p=0,92 NS
								RD= -0,003 [-0,07; 0,06]	p=0,92 NS
PORÓWNANIE POŚREDNIE: AFL vs RAN								RR= 0,91 [0,54; 1,54]	NS
VISTA, VIVID	100	94	287	33	97	287	34	RR= 0,97 [0,77; 1,22]	p=0,79 NS
								RD= -0,01 [-0,09; 0,07]	p=0,79 NS

NS – wynik nieistotny statystycznie

* Raportowano wyłącznie jako TEAE.

** Raportowano wyłącznie jako TEAE SAE.

Na podstawie wyników z badań VISTA i VIVID wykazano, że stosowanie AFL w porównaniu do FK wiązało się:

- z istotnie statystycznie **niższym ryzykiem** wystąpienia: krwotoku w obrębie siatkówki, neowaskularyzacji siatkówki, krwotoku do ciała szklстого, retinopatii cukrzycowej, nieprawidłowego wyniku testu ostrości widzenia
- z istotnie statystycznie **wyższym ryzykiem** wystąpienia: krwotoku spojówkowego i punktowego zapalenia rogówki.

W odniesieniu do pozostałych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic. W porównaniu pośrednim z dostosowaniem nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy AFL i RAN.

W tabeli poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane, dla których odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupami, natomiast szczegółowe zestawienie pozostałych zdarzeń niepożądanych przedstawiono w Aneksie w AKL wnioskodawcy. W porównaniu pośrednim z dostosowaniem nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy AFL i RAN.

Tabela 29. Ryzyko wystąpienia ocznych zdarzeń niepożądanych u \geq 3% pacjentów

Badanie	OB [tyg.]	AFL			FK			RR [95% CI]	p	NNH/NNT [95% CI]
		n	N	%	n	N	%			
krwotok spojówkowy										
VISTA, VIVID	52	73	287	25	50	287	17	RR= 1,46 [1,06; 2,01]	p=0,021 IS	NNH = 13 [7; 76]
PORÓWNANIE POŚREDNIE: AFL vs RAN								RR= 0,43 [0,19; 1,01]	NS	-
VISTA, VIVID	100	81	287	28	60	287	21	RR= 1,35 [1,01; 1,81]	p=0,043 IS	NNH = 14 [7; 334]
punktowe zapalenie rogówki										
VISTA, VIVID	100	14	287	5	5	287	2	RR= 2,80 [1,02; 7,67]	p=0,045 IS	NNH = 32 [17; 455]

krwotok w obrębie siatkówki										
VISTA, VIVID	100	16	287	6	32	287	11	RR= 0,50 [0,28; 0,89]	p=0,019 IS	NNT = 18 [10; 94]
neowaskularyzacja siatkówki										
VISTA, VIVID	52	2	287	1	13	287	5	RR=0,15 [0,04; 0,68]	p=0,013 IS	NNT = 27 [16; 81]
VISTA, VIVID	100	3	287	1	18	287	6	RR=0,17 [0,05; 0,56]	p=0,004 IS	NNT = 20 [13; 46]
nieprawidłowy wynik testu ostrości widzenia										
VISTA, VIVID	52	9	287	3	23	287	8	RR= 0,39 [0,18; 0,83]	p=0,015 IS	NNT = 21 [12; 88]
VISTA, VIVID	100	16	287	6	30	287	10	RR= 0,53 [0,30; 0,96]	p=0,035 IS	NNT = 21 [11; 221]
krwotok do ciała szklanego										
VISTA, VIVID	100	7	287	2	20	287	7	RR= 0,35 [0,15; 0,81]	p=0,015 IS	NNT = 23 [13; 93]
retinopatia cukrzycowa										
VISTA, VIVID	100	3	287	1	13	287	5	RR= 0,23 [0,07; 0,80]	p=0,021 IS	NNT = 29 [17; 125]

IS – różnica istotna statystycznie, NS – brak istotności statystycznej

Zapalenie wewnątrzgałkowe

W Charakterystyce Produktu Leczniczego Eylea w „Specjalnych ostrzeżeniach i środkach ostrożności dotyczących stosowania” wymieniono zapalenie wnętrza gałki ocznej jako mające związek ze sposobem podania leków (wstrzyknięcia do ciała szklanego). Jest to też jedno z kryteriów przerwania leczenia we wnioskowanym programie lekowym.

Ryzyko wystąpienia zapalenia wewnątrzgałkowego (intraocular inflammation) w odniesieniu do całkowitej liczby iniekcji doszkliskowych w czasie 52 tyg. i 100 tyg. było niewielkie (<1%) i porównywalne w obu grupach (szczegóły w tabeli poniżej).

Tabela 30. Zapalenie wewnątrzgałkowe a liczba iniekcji doszkliskowych

Badanie	OB [tyg.]	AFL [n]			FK [n]			p
		zdarzeń	iniekcji	%	zdarzeń	iniekcji	%	
VISTA	52	1	1284	0,1	1*	212	0,5	bd
	100	3	2053	0,2	2**	559	0,4	bd
VIVID	52	5	1168	0,4	1*	135	0,7	bd
	100	5	1838	0,3	1**	403	0,3	bd

* zapalenie wewnątrzgałkowe odnotowano przed iniekcją u N = 2 pacjentów z grupy FK (badanie VISTA i VIVID) w 52. tyg.

** zapalenie wewnątrzgałkowe odnotowano przed iniekcją u N = 3 pacjentów z grupy FK (badanie VISTA i VIVID) w 100. tyg.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Protocol T

W trakcie wyszukiwania odnaleziono w AKL wnioskodawcy jedno randomizowane, wielośrodkowe badanie (Protocol T) porównujące bezpośrednio aflibercept z ranibizumabem w dawce 0,3 mg i bewacyzumabem w dawce 1,25 mg. Ze względu na fakt, iż dawka ranibizumabu, jaką zastosowano w tym badaniu, jest niższa niż wskazana w ChPL praca nie została włączona do oceny skuteczności, natomiast uwzględniono ją w poszerzonej analizie bezpieczeństwa w tabeli poniżej.

Tabela 31. Wyniki porównania AFL vs RAN, badanie Protocol T [DRCRN 2015 suppl, Wells 2016 suppl]

Punkt końcowy	OB. [tyg.]	AFL			RAN*			RR [95% CI]	p NNT/NNH [95% CI]
		n	N	%	n	N	%		
Ogólny profil bezpieczeństwa									
Zgon z dowolnej przyczyny	52	3	224	1%	4	218	2%	0,73 [0,17; 3,22]	p=0,678 NS
	104	5	224	2%	11	218	5%	0,44 [0,16; 1,25]	p=0,124 NS
SAE (ogółem)	52	59	224	26%	55	218	25%	1,04 [0,76; 1,43]	p=0,79 NS
	104	88	224	39%	82	218	38%	1,04 [0,82; 1,32]	p=0,718 NS
Utraty z badania ogółem	52	16	224	8%	12	218	6%	1,30 [0,63; 2,68]	p=0,481 NS

	104	23	224	10%	26	218	12%	0,86 [0,51; 1,46]	p=0,579 NS
Oczne AE występujące co najmniej raz									
podwyższenie ciśnienia wewnątrzgałkowego**	52	32	224	14%	23	218	11%	1,35 [0,82; 2,24]	p=0,237 NS
	104	39	224	17%	35	218	16%	1,08 [0,72; 1,64]	p=0,703 NS
zaćma związana z iniekcją	52	2	224	1%	0	218	0%	4,87 [0,23; 100,79]	p=0,306 NS
	104	3	224	1%	0	218	0%	6,81 [0,35; 131,13]	p=0,203 NS
krwotok do ciała szklistego	52	4	224	2%	7	218	3%	0,56 [0,17; 1,87]	p=0,344 NS
	104	15	224	7%	10	218	5%	1,46 [0,67; 3,18]	p=0,341 NS
odwarstwienie lub przedarcie siatkówki	52	0	224	0%	1	218	<1%	0,32 [0,01; 7,92]	p=0,49 NS
	104	3	224	1%	2	218	1%	1,46 [0,25; 8,65]	p=0,677 NS
zapalenie	52	2	224	1%	2	218	1%	0,97 [0,14; 6,85]	p=0,978 NS
	104	6	224	3%	4	218	2%	1,46 [0,42; 5,10]	p=0,553 NS
zapalenie wnętrza gałki ocznej (endophthalmitis)	52	0	224	0%	0	218	0%	NE	NE
	104	0	224	0%	0	218	0%	NE	NE
Zdarzenia sercowo-naczyniowe występujące co najmniej raz (dane z analizy post hoc)									
zdarzenia zakrzepowo-zatorowe ogółem***	52	42	224	19%	56	218	26%	0,73 [0,51; 1,04]	p=0,081 NS
	104	69	224	31%	82	218	38%	0,82 [0,63; 1,06]	p=0,133 NS
zdarzenia zakrzepowo-zatorowe ogółem, z wyłączeniem nadciśnienia***	52	20	224	9%	37	218	17%	0,53 [0,32; 0,88]	p=0,014 IS NNT = 13 [8; 56]
	104	44	224	20%	59	218	27%	0,73 [0,52; 1,02]	p=0,067 NS

NE – not estimable, NS – brak istotności statystycznej, IS – wynik istotny statystycznie

* Zanim FDA zatwierdziło RAN w dawce 0,3 mg w leczeniu DME, do N = 7 i N =2 oczu, podano odpowiednio jedną oraz dwie iniekcje RAN w dawce 0,5 mg.

** Definiowane jako wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego o ≥ 10 mmHg od wartości początkowej na każdej wizycie, ciśnienie wewnątrzgałkowe ≥ 30 mmHg na każdej wizycie lub rozpoczęcie terapii mającej na celu obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, której nie stosowano w baseline. Nie przeprowadzono operacji jaskry.

*** Obejmuje zaburzenia krążenia lub zaburzenia naczyniowe zakodowane wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz dodatkowe zdarzenia nie zakodowane wg tej klasyfikacji, ale związane ze zdarzeniami sercowymi lub naczyniowymi lub interwencjami: szmery sercowe, włożenie / wymiana rozrusznika serca, wszczepianie stentu w tętnicy wieńcowej, nieregularne tętno i implantacja stentu.

Analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, iż w grupie AFL istotnie statystycznie niższe niż w ramieniu RAN (w dawce 0,3 mg) było ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych ogółem z wyłączeniem nadciśnienia.

VIVID EAST

W toku prac nad niniejszą analizą kliniczną zidentyfikowano badanie dla AFL (VIVID EAST), przeprowadzone głównie w populacji azjatyckiej (92%). Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Wyniki porównania AFL vs FK, badanie VIVID EAST, OB = 52 tyg. [<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01783886>]

Punkt końcowy	AFL			FK			RR [95% CI]	p
	n	N	%	n	N	%		
Ogólny profil bezpieczeństwa								
AE ogółem (bez SAE)	83	127	65	89	124*	72	0,91 [0,77; 1,0 8]	p=0,274 NS
SAE (ogółem)	22	127	17	24	124*	19	0,90 [0,53; 1,51]	p=0,678 NS
Utraty z badania ogółem	11	127	9	10	127**	8	1,10 [0,48; 2,50]	p=0,82 NS
Utrata z badania z powody AE	5	127	4	4	127**	3	1,25 [0,34; 4,55]	p=0,735 NS
Szczegółowe oczne AE (bez SAE)								
krwotok spojówkowy	13	127	10	6	124*	5	2,12 [0,83; 5,39]	p=0,116 NS
cukrzycowy obrzęk siatkówki	13	127	10	15	124*	12	0,85 [0,42; 1,70]	p=0,64 NS
retinopatia cukrzycowa	7	127	6	7	124*	6	0,98 [0,35; 2,70]	p=0,963 NS
zwłóknienie płamki	7	127	6	4	124*	3	1,71 [0,51; 5,69]	p=0,383 NS
obrzęk płamki	10	127	8	9	124*	7	1,08 [0,46; 2,58]	p=0,854 NS
tętniak siatkówki	13	127	10	10	124*	8	1,27 [0,58; 2,79]	p=0,552 NS
wysięki w siatkówce	13	127	10	5	124*	4	2,54 [0,93; 6,91]	p=0,068 NS
krwotok w obrębie siatkówki	17	127	14	12	124*	10	1,38 [0,69; 2,78]	p=0,361 NS
zamazane widzenie	7	127	6	3	124*	2	2,28 [0,60; 8,61]	p=0,225 NS
spadek ostrości wzroku	14	127	11	24	124*	19	0,57 [0,31; 1,05]	p=0,071 NS
krwotok do ciała szklistego	3	127	2	7	124*	6	0,42 [0,11; 1,58]	p=0,199 NS

* populacja mITT

** populacja ITT

NS – wynik nieistotny statystycznie

W większości punktów końcowych wyniki badania VIVID EAST są spójne z wynikami analizy głównej (badania VIVID i VISTA). Jedynie w przypadku utraty pacjentów z badania (zarówno ogółem jak i z powodu AE) w badaniu VIVID EAST zaobserwowano nieistotną statystycznie przewagę na korzyść FK, gdzie w przypadku badań VIVID i VISTA nieistotna statystycznie przewaga była na korzyść AFL.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Produkt Eylea opatrzony jest symbolem **czarnego trójkąta**, co oznacza, że znajduje się pod dodatkowym nadzorem organu rejestrującego ze względu na niedostępność pełnej informacji dotyczącej bezpieczeństwa leku w momencie jego rejestracji.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Eylea

W ośmiu badaniach III fazy populację objętą oceną bezpieczeństwa stanowiło łącznie 3102 pacjentów. Wśród nich, 2501 było leczonych dawką zalecaną wynoszącą 2 mg. Ciężkie oczne działania niepożądane w badanym oku, związane z procedurą wstrzyknięcia, występowały z częstością mniejszą niż 1 na 1900 wstrzyknięć doszkliskowych produktu Eylea i obejmowały one: ślepotę, zapalenie wnętrza gałki ocznej, odwarstwienie siatkówki, zaćmę urazową, zaćmę, krwotok do ciała szklistego, odłączenie ciała szklistego oraz wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Najczęstsze działania niepożądane (występujące u co najmniej 5% pacjentów leczonych produktem Eylea) obejmowały: krwotok spojówkowy (25%), zmniejszoną ostrość widzenia (11%), ból oka (10%), zaćmę (8%), wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego (8%), odłączenie ciała szklistego (7%) i męty w ciele szklistym (7%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawione poniżej obejmują wszystkie działania niepożądane z ośmiu badań III fazy dotyczących wAMD, CRVO, BRVO, DME i CNV wtórnej do krótkowzroczności z potencjalną możliwością związku przyczynowego z zabiegiem wstrzyknięcia leku lub produktem leczniczym.

Tabela 33. Wszystkie pojawiające się w trakcie leczenia działania niepożądane zgłaszane u pacjentów w badaniach III fazy (połączone w jedną pulę dane z poszczególnych badań III fazy dla następujących wskazań: wAMD, CRVO, BRVO, DME i CNV wtórnej do krótkowzroczności) lub po wprowadzeniu produktu do obrotu – według częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$) oraz często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono w kolejności od najpoważniejszych

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często
Zaburzenia oka	zmniejszona ostrość widzenia, krwotok spojówkowy, ból oka	przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki*, odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki, zwyrodnienie siatkówki, krwotok do ciała szklistego, zaćma, zaćma korowa, zaćma jądrowa, zaćma podtorebkowa, nadżerka rogówki, otarcie rogówki, wzrost ciśnienia śródgałkowego, niewyraźne widzenie, męty w ciele szklistym, odłączenie ciała szklistego, ból w miejscu wstrzyknięcia, uczucie obecności ciała obcego w oku, zwiększone łzawienie, obrzęk powieki, krwawienie w miejscu wstrzyknięcia, punktowate zapalenie rogówki, przekrwienie spojówek, przekrwienie gałki ocznej

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

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje związane z procedurą wstrzyknięcia do ciała szklistego

Wstrzyknięcia do ciała szklistego, w tym wstrzyknięcia produktu Eylea, miały związek z występowaniem zapalenia wnętrza gałki ocznej, stanu zapalnego wewnątrz oka, przedarciowego odwarstwienia siatkówki, przedarcia siatkówki oraz jatrogennej zaćmy urazowej. Podczas podawania produktu Eylea należy zawsze stosować odpowiednie aseptyczne techniki wstrzykiwań. Ponadto, należy monitorować pacjentów przez tydzień po wstrzyknięciu, co pozwoli na wczesne rozpoczęcie leczenia ewentualnego zakażenia. Pacjenta należy poinstruować o konieczności niezwłocznego zgłaszania jakichkolwiek objawów, które mogłyby sugerować zapalenie wnętrza gałki ocznej lub którekolwiek z innych zdarzeń wymienionych powyżej.

Obserwowano wzrost ciśnienia śródgałkowego w ciągu 60 minut od wstrzyknięcia do ciała szklistego, w tym także produktu Eylea. Należy zastosować specjalne środki ostrożności u pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną jaskrą (nie należy wstrzykiwać produktu Eylea, gdy ciśnienie śródgałkowe wynosi ≥ 30 mmHg). We wszystkich przypadkach należy w odpowiedni sposób monitorować zarówno ciśnienie śródgałkowe jak i ukrwienie tarczy nerwu wzrokowego i w razie potrzeby zastosować odpowiednie postępowanie.

Immunogenność

Ponieważ Eylea jest produktem białkowym, może wywoływać odczyny immunologiczne. Należy poinstruować pacjentów, aby zgłaszali wszelkie objawy podmiotowe i przedmiotowe zapalenia śródgałkowego, tzn. ból, światłowstręt lub zaczerwienienie, gdyż mogą to być objawy świadczące o nadwrażliwości.

Działania ogólnoustrojowe

Po wstrzyknięciu doszklistkowym inhibitorów VEGF zgłaszano ogólnoustrojowe działania niepożądane m.in. krwotoki i zdarzenia zakrzepowo–zatorowe; istnieje teoretyczne ryzyko, że może mieć to związek z hamowaniem VEGF. Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu Eylea w leczeniu pacjentów z CRVO, BRVO, DME lub CNV wtórną do krótkowzroczności, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpił udar mózgu, przemijający napad niedokrwienia mózgu lub zawał mięśnia sercowego. U tych pacjentów należy zachować ostrożność w okresie stosowania tego produktu leczniczego.

Inne

w przypadku stosowania produktu Eylea znajdują zastosowanie następujące informacje:

- Nie badano systematycznie bezpieczeństwa i skuteczności leczenia produktem Eylea podawanym jednocześnie do obu oczu. Jeśli jednocześnie wykonywane jest leczenie obu oczu, może to spowodować zwiększone narażenie ogólnoustrojowe, co może zwiększyć ryzyko wystąpienia układowych działań niepożądanych.
- Brak danych na temat jednoczesnego stosowania produktu Eylea z innymi produktami leczniczymi anty-VEGF (systemowego lub miejscowego – do oka).
- Należy odstąpić od leczenia pacjentów z przedarciowym odwarstwieniem siatkówki lub otworami płamki w stadium 3 lub 4.
- W razie pęknięcia siatkówki należy wstrzymać się z podaniem dawki i nie wznowiać leczenia do całkowitego wygojenia się pęknięcia.
- Podawanie leku należy wstrzymać i nie wznowiać leczenia przed kolejną wyznaczoną wizytą, jeśli wystąpi:
 - pogorszenie ostrości wzroku w najlepszej korekcji (BCVA) o ≥ 30 liter w porównaniu z ostatnią oceną ostrości wzroku;
 - wylew podsiatkówkowy obejmujący centrum dołka siatkówki lub jeśli wielkość wylewu obejmuje $\geq 50\%$ całkowitej powierzchni zmiany;
- Podawanie leku należy wstrzymać na 28 dni przed lub po wykonanych lub planowanych operacjach wewnątrzgałkowych.
- Produktu Eylea nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Populacje pacjentów, u których uzyskano ograniczone dane

Istnieje jedynie ograniczone doświadczenie w leczeniu pacjentów z DME w przebiegu cukrzycy typu I oraz u chorych na cukrzycę z odsetkiem HbA1 przekraczającym 12% bądź z proliferacyjną retinopatią cukrzycową. Produktu leczniczego Eylea nie badano u pacjentów z aktywnymi zakażeniami ogólnoustrojowymi ani u pacjentów ze współistniejącymi chorobami oczu, takimi jak odwarstwienie siatkówki czy obecność otworu płamki. Nie ma także doświadczenia ze stosowaniem produktu Eylea w leczeniu chorych na cukrzycę z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym. Opisane powyżej braki informacji powinny być brane pod uwagę przez lekarza podczas stosowania produktu Eylea u tych pacjentów.

Komunikaty FDA, URPL

W celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Eylea (substancja czynna aflibercept) dokonano w dniu 07.02.2017 r. przeszukania stron internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA).

Na stronie internetowej FDA odnaleziono ostrzeżenie³ w związku ze stosowaniem preparatu Eylea (aflibercept), dotyczące potencjalnego ryzyka wystąpienia tętniczych zdarzeń tromboembolitycznych (ATE, arterial thromboembolic events) po iniekcji doszklistkowej inhibitorów VEGF, w tym preparatu afliberceptu. ATE definiowane są jako udary i zawały serca niezakończone zgonem lub zgon z powodu zaburzeń naczyniowych (w tym zgon bez jasnej przyczyny).

³ <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm360368.htm> (dostęp: 07.02.2017 r.)

Na stronie URPL odnaleziono informację (z 29.02.2016 r.⁴) na temat ryzyka martwicy kości szczęki u pacjentów onkologicznych leczonych produktem Zaltrap (lek zawierający substancję czynną aflibercept). Komunikat dotyczący martwicy kości szczęki przy stosowaniu produktu Zaltrap został także zamieszczony na stronie MHRA⁵ (18.04.2016 r.). Pod komunikatem na stronie MHRA jest informacja o tym, iż pomimo tego, że produkt leczniczy Eylea także zawiera substancję czynną aflibercept to w przypadku stosowania leku Eylea nie odnotowano ryzyka wystąpienia martwicy kości szczęki.

4.3. Komentarz Agencji

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 4 pierwotne badania z randomizacją, w tym 2 badania bezpośrednio porównujące aflibercept z fotokoagulacją laserową (**VISTA** i **VIVID**) oraz 2 badania bezpośrednio porównujące ranibizumab z fotokoagulacją laserową (**REVEAL** i **RESTORE** wykorzystane do porównania pośredniego poprzez wspólny komparator - fotokoagulację). Ponadto, odnaleziono 1 badanie bezpośrednio porównujące aflibercept z ranibizumabem i bewacyzumabem (**Protocol T**). Jednak ze względu na fakt, iż dawka ranibizumabu zastosowana w badaniu była niższa od tej w ChPL, badanie to uwzględniono tylko w poszerzonej analizie bezpieczeństwa.

Badana populacja nie pokrywała się z populacją wnioskowaną do objęcia refundacją (przede wszystkim) w zakresie BCVA (także w zakresie średniego czasu trwania cukrzycy, wcześniejszego stosowanie anty-VEGF), co rzutuje na wiarygodność zewnętrzną, tj. możliwość uogólnienia wyników do rzeczywistej populacji, w której lek będzie stosowany. Włączone do analizy klinicznej badania obejmują populację z BCVA: 73-24 litery (VIVID/VISTA) oraz BCVA: 78-39 litery (RESTORE/REVEAL), a do programu kwalifikują się pacjenci widzący 58-80 liter (czyli lepiej widzący).

Poniżej przedstawiono wyniki badań porównujących bezpośrednio ALF z FK w populacji pacjentów z DME (badania VISTA i VIVID) oraz wyniki porównania pośredniego ALF z RAN (przez wspólny komparator – FK).

Wyniki analizy skuteczności

W badaniach włączonych do analizy klinicznej nie analizowano **przeżycia chorych** (pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniach była średnia zmiana BCVA względem wartości wyjściowych). W badaniach VISTA i VIVID odnotowano więcej zgonów w grupie AFL niż w grupie FK zarówno w 52, 100 jak i 148 tygodniu trwania danego badania.

Metaanaliza wyników badań VISTA i VIVID w zakresie **zmiany jakości życia wg kwestionariusza NEI VFQ-25** w 52 tyg. nie wykazała ani istotnej statystycznie ani klinicznie (różnica o 5 punktów) różnicy między interwencjami (AFL vs FK). Zmiana jakości życia w odniesieniu do widzenia do bliży oraz do dali była numerycznie wyższa zarówno w przypadku AFL, jak i RAN w porównaniu z FK. Natomiast jedynie w przypadku RAN wykazano istotną statystycznie przewagę względem FK. W porównaniu pośrednim z dostosowaniem nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy AFL i RAN.

Zmiana BCVA względem wartości wyjściowych była pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniach VISTA i VIVID (AFL vs FK) oraz RESTORE i REVEAL. Zmianę BCVA o ≥ 3 linie (15 liter ETDRS) przyjęto jako zmianę istotną klinicznie.

Metaanaliza wyników z badań VISTA i VIVID wykazała, że **średnia zmiana BCVA** po 52 tyg. była istotnie statystycznie większa w grupie AFL w porównaniu z FK, a zaobserwowana różnica oznacza poprawę widzenia o 10 liter, czyli o 2 linie. Uzyskane rezultaty utrzymywały się w dłuższym okresie obserwacji. W badaniach z porównaniem bezpośrednim wykazano, że po 52 tygodniach w grupie AFL średnia istotna statystycznie poprawa BCVA w porównaniu z FK wynosiła 10 liter ETDRS (co odpowiada poprawie widzenia o 2 linie), natomiast w przypadku RAN średnia poprawa względem grupy kontrolnej (FK) wynosiła 5,19 liter ETDRS (co odpowiada poprawę widzenia o 1 linie). W porównaniu pośrednim wykazano istotną statystycznie przewagę AFL nad RAN w odniesieniu do zmiany BCVA (poprawa o 4,82 liter ETDRS).

Metaanaliza wyników badań VISTA i VIVID wykazała, że AFL w porównaniu z FK istotnie statystycznie **zwiększał odsetek oczu uzyskujących poprawę o ≥ 10 oraz ≥ 15 liter na tablicy ETDRS** po 52 tyg. Odsetek oczu uzyskujących poprawę BCVA o ≥ 10 liter wynosił 56% w grupie AFL i był 2,5-krotnie wyższy niż w ramieniu FK, w którym wynosił 22%. Z kolei odsetek oczu uzyskujących poprawę BCVA o ≥ 15 liter wynosił 32% w ramieniu AFL i był 4-krotnie wyższy niż w ramieniu FK, w którym wynosił 8%. Podobne rezultaty uzyskano w dłuższym okresie

⁴ Zaltrap (aflibercept): informacja na temat ryzyka martwicy kości szczęki. (29.02.2016 r.) <http://www.urpl.gov.pl/pl/zaltrap-aflibercept-informacja-na-temat-ryzyka-martwicy-ko%C5%9Bci-szcz%C4%99ki> (dostęp: 07.02.2017 r.)

⁵ <https://www.gov.uk/drug-safety-update/aflibercept-zaltrap-minimising-the-risk-of-osteonecrosis-of-the-jaw> (18.04.2016 r.) (dostęp: 07.02.2017 r.)

obserwacji. Zarówno AFL jak i RAN istotnie statystycznie zwiększały odsetek oczu uzyskujących poprawę BCVA o ≥ 10 i ≥ 15 liter w porównaniu z FK. W porównaniu pośrednim z dostosowaniem nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy AFL i RAN.

Metaanaliza wyników badań VISTA i VIVID wykazała, że AFL w porównaniu z FK istotnie statystycznie **zmniejszył odsetek oczu z pogorszeniem BCVA o ≥ 10 oraz ≥ 15 liter na tablicy ETDRS** po 52 tyg. Odsetek oczu z pogorszeniem BCVA o ≥ 10 liter po 52 tyg. wyniósł 2% w grupie AFL oraz 19% w ramieniu FK. Natomiast w przypadku pogorszenia BCVA o ≥ 15 liter był mniejszy niż 1% w grupie AFL, podczas gdy w ramieniu FK wynosił 10%. Podobne rezultaty uzyskano w dłuższym okresie obserwacji. Zarówno AFL jak i RAN istotnie statystycznie zmniejszały ryzyko pogorszenia BCVA o ≥ 15 liter w porównaniu z FK. W porównaniu pośrednim z dostosowaniem nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy AFL i RAN.

Metaanaliza wyników wykazała, że średnie **zmniejszenie grubości siatkówki w części centralnej (CRT)** po 52 tyg. było istotnie statystycznie większe w grupie AFL w porównaniu z FK (**MD = -118,56 [-143,90; -93,22]**). Przewagę AFL nad FK potwierdzono również w dłuższym okresie obserwacji. Zmiana CRT względem wartości wyjściowych była istotnie statystycznie większa zarówno w przypadku AFL, jak i RAN w porównaniu z FK. W porównaniu pośrednim z dostosowaniem wykazano istotną statystycznie przewagę AFL nad RAN w odniesieniu do zmiany CRT (**MD = -52,43 [-86,17; -18,69]**).

W badaniach VISTA i VIVID oceniano stopień nasilenia retinopatii cukrzycowej (**skala DRSS**). Metaanaliza wyników wykazała, że AFL w porównaniu z FK istotnie statystycznie zwiększał odsetek pacjentów, u których wystąpiła ≥ 2 -stopniowa poprawa w skali DRSS w 52 tyg. Odsetek oczu, w których wystąpiła ≥ 2 -stopniowa poprawa w skali DRSS wynosił 29% w grupie AFL i 12% w ramieniu FK. Istotną statystycznie przewagę AFL nad FK obserwowano również w dłuższym okresie obserwacji.

Wyniki analizy bezpieczeństwa

W badaniach VISTA i VIVID odnotowano więcej zgonów w grupie AFL niż w grupie FK zarówno w 52, 100 jak i 148 tygodniu trwania danego badania. W grupie AFL jeden zgon, spowodowany chorobą nadciśnieniową, oceniono jako związany z zastosowanym lekiem. Dla żadnej z zaprezentowanych różnic nie wykazano istotności statystycznej. W porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy AFL i RAN.

Istotnie statystycznie różnic nie odnotowano także pomiędzy zarówno AFL i FK (porównanie bezpośrednie) jak i AFL i RAN (porównanie pośrednie) w zakresie: utraty pacjentów z badania (zarówno ogółem a także z powodu zdarzeń niepożądanych), występowania zdarzeń niepożądanych (AE) ogółem, w oku i nie w oku oraz występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE): ogółem, w oku i poza nim.

W przypadku ryzyka wystąpienia ocznych zdarzeń niepożądanych występujących u $\geq 3\%$ pacjentów wykazano, na podstawie wyników z badań VISTA i VIVID, że stosowanie AFL w porównaniu do FK wiązało się:

- z istotnie statystycznie **niższym ryzykiem** wystąpienia: krwotoku w obrębie siatkówki, neowaskularyzacji siatkówki, krwotoku do ciała szklanego, retinopatii cukrzycowej, nieprawidłowego wyniku testu ostrości widzenia;
- z istotnie statystycznie **wyższym ryzykiem** wystąpienia: krwotoku spojówkowego i punktowego zapalenia rogówki.

W odniesieniu do pozostałych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic. W porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy AFL i RAN.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania afliberceptu (AFL) w ramach programu lekowego „**Leczenie cukrzycowego obrzęku płamki (DME) (ICD-10 H36.0)**” w porównaniu z fotokoagulacją laserową (FK) oraz ranibizumabem (RAN).

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności (ze względu na przywołane w analizie klinicznej różnice w efektywności porównywanych substancji czynnych).

Porównywane interwencje

AFL w dawce 2 mg, podawany we wstrzyknięciu doszklistkowym raz na miesiąc przez 5 kolejnych miesięcy, a następnie raz na 2 miesiące, z możliwością wydłużenia odstępów między dawkami po 12 miesiącach

vs **FK** (liczbę zabiegów laserowych przyjęto na podstawie danych z badań VIVID/VISTA)

oraz

vs **RAN** w dawce 0,5 mg, podawany we wstrzyknięciu doszklistkowym 3 lub więcej razy w odstępach comiesięcznych, a następnie raz na 2 miesiące.

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ) (ze względu na brak współpłacenia ze strony pacjentów perspektywa wspólna NFZ i pacjenta jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego).

Horyzont czasowy

Dożywotni (a w praktyce 37-letni).

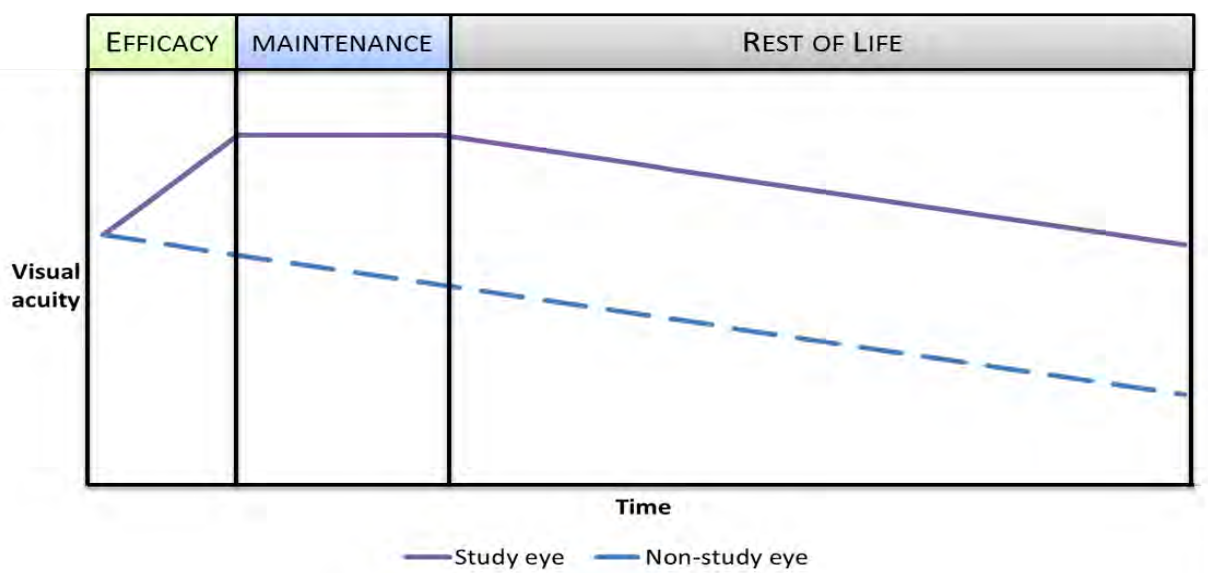
Dyskontowanie

Roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Model

W celu porównania opłacalności AFL w zestawieniu z FK oraz w zestawieniu z RAN wykonano model Markowa w programie MS Excel 2007. Model został wykonany na potrzeby rynku zagranicznego przez firmę IMS. Na potrzeby postępowania refundacyjnego dopasowano go do warunków polskich.

Model podzielono na 3 odrębne fazy, które mają odzwierciedlać typowe zmiany ostrości widzenia u chorych z DME. Model rozpoczyna się od fazy efektywności, która może trwać do 2 lat. Tylko w tym czasie możliwa jest poprawa ostrości widzenia w związku ze stosowanym leczeniem. Po fazie efektywności zakłada się, że pacjent przechodzi do fazy podtrzymującej trwającej do roku 5, podczas której osiągnięte efekty zdrowotne stabilnie się utrzymują. Pozostały czas w modelu pacjenci spędzają w fazie obejmującej resztę życia, w której naliczany jest naturalny spadek ostrości widzenia. Założenia modelu odnośnie przebiegu choroby obrazuje poniższy schemat.



Schemat 1. Schemat modelu

W modelu zarówno oko leczone, jak i nieleczone, może znajdować się w jednym z ośmiu stanów ostrości wzroku, zdefiniowanych przez liczbę przeczytanych liter w skali ETDRS. Przejście między stanami następuje przy zmianie ostrości wzroku o co najmniej 10 liter (2 linie widzenia w skali Snellena). Stan VA1 reprezentuje najlepszy możliwy stan zdrowia, utożsamiany z normalnym widzeniem – dla tego stanu liczba przeczytanych liter wynosi 86-100. Stany VA7 i VA8 odpowiadają najgorszej możliwej ostrości widzenia (odpowiednio 26-35 liter oraz 0-25 liter), co oznacza ślepotę.

Liczbę przeczytanych liter odpowiadających przyjętym w modelu stanom zdrowia zestawia tabela poniżej.

Tabela 34. Stany zdrowia odpowiadające ostrości widzenia oka na podstawie skali ETDRS

Stan	Liczba przeczytanych liter
VA1	86–100
VA2	76-85
VA3	66-75
VA4	56-65
VA5	46-55
VA6	36-45
VA7	26-35 (ślepotą)
VA8	0-25 (ślepotą)

Model uwzględnia 65 stanów zdrowia – 64 stany związane z ostrością wzroku dla każdej kombinacji leczonego oka z nieleczonym (8x8); uwzględniono też jeden absorbujący stan, oznaczający zgon. Długość cyklu w modelu wynosi miesiąc. Nie uwzględniono korekty połowy cyklu.

Do każdego stanu w modelu przypisano użyteczność stanu zdrowia oraz koszty. Jakość życia zdefiniowano jako funkcję obu oczu – założono przy tym, że użyteczność stanu zdrowia pacjenta ze znacznym pogorszeniem ostrości wzroku w jednym oku z zachowaniem ostrości wzroku w drugim oku jest wyższa, niż użyteczność stanu zdrowia pacjenta z umiarkowanym pogorszeniem ostrości wzroku w obu oczach. W analizie podstawowej uwzględniono model dwuoczny (co oznacza możliwość wystąpienia DME również w drugim oku pacjenta), a w analizie wrażliwości testowano model jednooczny (uwzględnienie występowania DME tylko w jednym oku pacjenta).

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka pacjentów/Inne założenia

Zgodnie z programem lekowym, populację docelową analizy stanowią chorzy dorośli z obecnością rozlanego, klinicznie znamiennego obrzęku plamki (DME) z zajęciem dołka w przebiegu cukrzycy (DRT – postać gąbczasta (rozłana), CME – postać torbielowata lub SRD – postać surowicza) z najlepszą skorygowaną ostrością wzroku (BCVA) w leczonym oku 0,3-0,8 określoną według tablicy Snellena lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS (w

przeliczeniu na litery EDTRS ostrość wzroku 0,3-0,8 w skali Snellena wynosi **58-80 liter**), z poziomem HbA1c \leq 8%.

Charakterystyki początkowe populacji w zakresie średniego wieku (63 lata) i odsetka kobiet (42,1%) zaczerpnięto z badań VIVID/VISTA, uwzględniając dane dla całej populacji, niezależnie od stosowanej interwencji.

Rozkład początkowy ostrości widzenia oka leczonego pomiędzy zdefiniowane w modelu stany ostrości wzroku oszacowano najpierw na podstawie danych z badań VIVID/VISTA. Przedstawia go tabela poniżej.

Tabela 35. Rozkład początkowy ostrości widzenia w zależności od oka wśród pacjentów w badaniach klinicznych VIVID/VISTA

Oko	VA1	VA2	VA3	VA4	VA5	VA6	VA7	VA8	Łącznie
Leczone									
Nieleczone									

Jak widać, w badaniu uczestniczyli pacjenci kwalifikujący się w różnych odsetkach do stanów zdrowia **VA2-VA8**, obejmujących chorych widzących od 0 do 85 liter (patrz tabela 31 powyżej).⁶ Najwięcej było chorych przypadających do stanów VA3 i VA4, odpowiadających liczbie przeczytanych liter odpowiednio 66-75 i 56-65. Zgodnie natomiast z kryteriami włączenia do programu lekowego mogą w nim uczestniczyć tylko chorzy z początkową ostrością wzroku 0,3-0,8 określoną według tablicy Snellena, co odpowiada liczbie przeczytanych liter od **58 do 80 (wg wnioskodawcy 60 do 82)** (chorzy z **łagodnym** zaburzeniem ostrości wzroku). Wymagana przez program liczba przeczytanych liter odpowiada więc stanom zdrowia (i to nie w pełni) **VA2-VA4**. W tej sytuacji wnioskodawca przeskalował bazowy rozkład ostrości wzroku z badań VIVID/VISTA do stanów zdrowia VA2-VA4, przy uwzględnieniu, że tylko część pacjentów ze stanów VA2 i VA4 kwalifikuje się do programu.

Komentarz analityka AOTMiT:

Wystąpiła drobna różnica w obliczeniach pomiędzy wnioskodawcą a analitykami AOTMiT odnośnie liczby przeczytanych liter odpowiadającej początkowej wartości ostrości wzroku wskazanej w programie lekowym, czyli 0,3-08 według tablicy Snellena. Według wnioskodawcy po przeliczeniu na skalę ETDRS kryterium kwalifikacji programu lekowego oznacza liczbę przeczytanych liter pomiędzy 60 a 82. Według analityków AOTMiT i na podstawie publikacji Gregori 2010 powinno to zaś być 58 do 80 liter (patrz tabela 5). Wartość wyliczona przez analityków AOTMiT została potwierdzona jako właściwa przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie okulistyki Płk. prof. dr hab. n. med. Marka Rękasa.

Dokładna liczba przeczytanych liter ma znaczenie przy uwzględnianiu faktu, że nie wszyscy pacjenci ze stanu VA2 (obejmującego ostrość wzroku wyrażoną w liczbie przeczytanych liter z przedziału 76-85) oraz ze stanu VA4 (obejmującego ostrość wzroku wyrażoną w liczbie przeczytanych liter z przedziału 56-65) będą mogli otrzymać leczenie afliberceptem zgodnie z programem. Wnioskodawca przeprowadził tu obliczenia w ten sposób, że tylko 7/10 pacjentów ze stanu VA2 (7/10 liter z przedziału) oraz 6/10 pacjentów ze stanu VA4 (6/10 liter z przedziału) będzie mogło otrzymać leczenie. Przy przyjęciu zaś, że do programu kwalifikują się pacjenci przy liczbie przeczytanych liter 58-80, leczenie będzie mogło otrzymać 5/10 pacjentów ze stanu VA2 oraz 8/10 pacjentów ze stanu VA4.

Rozkład przyjęty w modelu wnioskodawcy przedstawia tabela poniżej.

Tabela 36. Rozkład początkowy ostrości widzenia kohorty wejściowej uwzględniony w analizie wnioskodawcy

Oko	VA1	VA2	VA3	VA4	VA5	VA6	VA7	VA8	Łącznie
Leczone									
Nieleczone									

Przy przyjęciu wyliczeń analityków AOTMiT rozkład ten zaś przedstawia się następująco.

Tabela 37. Rozkład początkowy ostrości widzenia kohorty wejściowej według wyliczeń analityków AOTMiT

Oko	VA1	VA2	VA3	VA4	VA5	VA6	VA7	VA8	Łącznie
Leczone									
Nieleczone									

Wpływ opisywanej różnicy na wyniki przedstawiony zostanie w rozdziale poświęconym obliczeniom własnym AOTMiT.

Opisany rozkład dotyczy modelu dwu- jak i jednoocznego. W modelu dwuocznym, na podstawie opinii ekspertów klinicznych konsultowanych przez wnioskodawcę () oraz ()

⁶ Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do badań VIVID i VISTA mogli w nich uczestniczyć chorzy z BCVA 73-24 litery.

) przyjęto, że cukrzycowy obrzęk płamki występuje jednocześnie w jednym, jak i drugim oku u ok. [] pacjentów w momencie kwalifikacji do leczenia. Założenie testowano w analizie wrażliwości zgodnie z danymi z badań VIVID i VISTA.

Dodatkowo, za autorami modelu oryginalnego, przyjęto, że co roku DME rozwija się u [] niedotkniętych chorobą oczu analizowanej kohorty. Tego niepewnego założenia nie testowano w analizie wrażliwości. W modelu jednoocznym analizowany odsetek wynosi oczywiście 0%.

Efektywność interwencji

W celu oceny efektywności AFL, FK oraz RAN wyestymowano macierze przejścia między stanami uwzględnionymi w modelu. Prawdopodobieństwa przejścia oszacowano przy użyciu pakietu MSM, dostępnego w środowisku R. Prawdopodobieństwo pozostania w danym stanie zdrowia wyznaczono jako różnicę pomiędzy prawdopodobieństwem całkowitym a prawdopodobieństwem przejścia do pozostałych stanów zdrowia, prawdopodobieństwem zgonu oraz przerwania terapii.

Macierze przejścia dla terapii AFL i FK zostały wyznaczone przy uwzględnieniu danych **surowych** z badań VIVID/VISTA. Dane te nie zostały udostępnione analitykom AOTMiT i nie było możliwości ich weryfikacji.

Tabela 38. Macierz przejścia FK (2 lata) – faza efektywności

		Do							
		VA1	VA2	VA3	VA4	VA5	VA6	VA7	VA8
Z	VA1	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
	VA2	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
	VA3	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
	VA4	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
	VA5	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
	VA6	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
	VA7	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
	VA8	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]

Tabela 39. Macierz przejścia AFL w porównaniu z FK (2 lata) – faza efektywności

		Do							
		VA1	VA2	VA3	VA4	VA5	VA6	VA7	VA8
Z	VA1	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
	VA2	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
	VA3	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
	VA4	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
	VA5	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
	VA6	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
	VA7	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
	VA8	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]

W przypadku porównania AFL z RAN macierz przejścia dla RAN powstała na podstawie przekształcenia macierzy przejścia o odpowiednie wartości ilorazów szans. Wartości OR przyjęto na podstawie danych z analizy klinicznej, w której dla ranibizumabu uwzględniono wyniki badań RESTORE/REVEAL. Nie są to jednak dane, które w analizie klinicznej zostały wprost zaprezentowane (nie przedstawiano tam wartości OR). Macierz przejść pomiędzy stanami wyznaczono na podstawie **logarytmów** OR poprawy/pogorszenia wzroku. Zgodnie z definicją stanów i przejść pomiędzy stanami w oryginalnym modelu DME, do szacowania przejścia z danego stanu ostrości wzroku do stanu sąsiadującego wykorzystany powinien być współczynnik OR dotyczący poprawy/pogorszenia ostrości wzroku o 10-14 liter. W przypadku uwzględnienia danych dla takiego OR zdaniem wnioskodawcy dochodziło jednak do zawyżenia wyników ranibizumabu względem afliberceptu w średniej zmianie BCVA po 52 tyg. terapii. Z tego względu zdecydowano o zastosowaniu w obliczeniach wartości OR dla poprawy/pogorszenia ostrości wzroku o co najmniej 10 liter, w którym to przypadku dane uzyskiwane w modelu lepiej odpowiadały danym z badań klinicznych.

W związku z dostępnością danych, w przypadku porównania AFL z FK przyjęto, że długość fazy efektywności wynosi 2 lata. W przypadku RAN możliwe było przeprowadzenie porównania z AFL po 52 tyg. terapii, dlatego czas trwania fazy efektywności dla tego porównania przyjęto na poziomie 1 roku. W konsekwencji macierz przejścia dla AFL w przypadku porównania z RAN różni się od macierzy przejścia dla AFL uwzględnionej dla porównania z FK.

Tabela 40. Macierz przejścia AFL w porównaniu z RAN (1 rok) – faza efektywności

		Do							
		VA1	VA2	VA3	VA4	VA5	VA6	VA7	VA8
Z	VA1								
	VA2								
	VA3								
	VA4								
	VA5								
	VA6								
	VA7								
	VA8								

Do macierzy przejścia dla afiberceptu zastosowano średni logarytm ilorazu szans poprawy/pogorszenia ostrości widzenia dla RAN względem AFL.

Tabela 41. Macierz przejścia RAN (1 rok) – faza efektywności

		Do							
		VA1	VA2	VA3	VA4	VA5	VA6	VA7	VA8
Z	VA1								
	VA2								
	VA3								
	VA4								
	VA5								
	VA6								
	VA7								
	VA8								

Czas leczenia w programie

Program lekowy określa czas i sposób weryfikacji skuteczności leczenia, kryteria przerwania terapii oraz możliwości ponownego włączenia pacjenta, u którego doszło do zawieszenia leczenia. Kryteria prowadzenia terapii określone w programie lekowym odbiegają znacznie od kryteriów dyskontynuacji terapii w badaniach VIVID/VISTA. Jak podkreśla wnioskodawca, struktura oryginalnego modelu DME i brak odpowiednich danych uniemożliwiły uwzględnienie kryteriów przerwania terapii zgodnych z projektem programu lekowego.

W modelu wartości prawdopodobieństwa dyskontynuacji leczenia wyznaczono przyjmując założenie, że liczba pacjentów, u których wystąpi przerwanie terapii, będzie równa liczbie osób utraconych z badania (VIVID/VISTA dla AFL i FK oraz RESTORE/REVEAL dla RAN) pomniejszonej o liczbę zgonów zareportowaną w trakcie obserwacji (zgon znajdował się w kryteriach utraty z badania, ale w analizie naliczany jest niezależnie od dyskontynuacji leczenia).

W analizie nie różnicowano prawdopodobieństwa przerwania terapii zgodnie z czasem obserwacji w badaniach (analogicznie, jak w przypadku szacowania efektywności interwencji, to jest uwzględniając 100 tygodni obserwacji dla porównania AFL z FK oraz 52 tygodni dla porównania AFL z RAN), ze względu na fakt, że miesięczne prawdopodobieństwo przerwania terapii AFL oszacowane na podstawie danych dotyczących 100 tygodni obserwacji nie odbiega od miesięcznego prawdopodobieństwa uzyskanego na podstawie danych z 52 tygodni obserwacji.

W przypadku AFL do powodów dyskontynuacji leczenia włączono także przerwanie leczenia spowodowane progresją choroby. W analizie przyjęto, że odsetek osób stosujących AFL, u których wystąpiła progresja choroby powodująca przerwanie leczenia będzie taki sam, jak odsetek pacjentów przyjmujących leczenie ratunkowe wśród pacjentów stosujących AFL w schemacie 2q8 na podstawie badań VIVID/VISTA. Analogiczne założenia dotyczące przerwania terapii przyjęto dla ranibizumabu.

W przypadku AFL liczbę osób, u których zastosowano leczenie ratunkowe po 100 tyg., dodano dodatkowo do liczby osób utraconych z badania i oszacowano miesięczne prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia. Z powodu braku analogicznych danych na temat odsetka oczu otrzymujących leczenie ratunkowe wśród pacjentów stosujących ranibizumab założono, że jest on równy odsetkowi przyjętemu dla AFL. Na podstawie danych na temat terapii ratunkowej w pierwszych 100 tyg. stosowania AFL oszacowano liczbę przerywających terapię RAN z powodu progresji choroby w ciągu pierwszych 52 tyg., którą dodano do liczby osób utraconych z badań

RESTORE/REVEAL. Na podstawie tak oszacowanej liczby osób, u której nastąpiło przerwanie leczenia w ciągu 52 tyg., wyznaczono miesięczne prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia.

Przyjęte w analizie podstawowej miesięczne prawdopodobieństwa przerwania leczenia dla poszczególnych interwencji zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 42. Miesięczne prawdopodobieństwa dyskontynuacji leczenia w zależności od interwencji

Interwencja	Wartość
Aflibercept	1,11%
Fotokoagulacja laserowa	1,12%
Ranibizumab	0,73%

Działania niepożądane

Działania niepożądane uwzględniano tylko przy porównaniu AFL z FK, ponieważ w przypadku porównania pośredniego z RAN nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównywanych interwencji w bezpieczeństwie.

Konserwatywnie uwzględniano jedynie działania niepożądane istotnie częściej występujące w ramieniu AFL. W związku z tym w modelu uwzględniono występowanie krwotoku spojówkowego i punktowego zapalenia rogówki. Przyjęto, że działania niepożądane mogą wystąpić tylko podczas trwania fazy efektywności oraz fazy podtrzymującej, czyli do 5. roku analizy. Częstotliwość występowania działań niepożądanych oparto na danych z badań VIVID i VISTA dla 100 tyg. okresu obserwacji. Miesięczne prawdopodobieństwa wystąpienia działań niepożądanych zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 43. Miesięczne prawdopodobieństwa występowania działań niepożądanych – analiza podstawowa

Działanie niepożądane	Aflibercept	Fotokoagulacja laserowa
Krwotok spojówkowy	1,32%	0,93%
Punktowe zapalenie rogówki	0,20%	0,07%

Naturalne pogorszenie ostrości wzroku

W analizie uwzględniono naturalne pogorszenie ostrości wzroku (miesięczne prawdopodobieństwo naturalnego spadku ostrości widzenia odpowiadające pogorszeniu zdrowia o 1 stan przyjęto na poziomie %) za autorami oryginalnego modelu, do nieleczonego oka z DME i do oka bez DME.

Śmiertelność

Do szacowania śmiertelności wykorzystano dane GUS z 2014 r., uwzględniając rozkład płci w populacji docelowej.

Uwzględniono też zwiększenie śmiertelności związane ze ślepotą (stany VA7-VA8). Hazard względny dla śmiertelności w przypadku wystąpienia ślepoty oszacowano na 1,07 na podstawie publikacji Christ 2008.

Użyteczności

Wartości użyteczności stanów zdrowia zależne od ostrości wzroku oszacowano w oparciu o rezultaty opublikowane w artykule Czoski-Murray 2009. Publikacja dotyczy oceny jakości życia związanej ze zwyrodnieniem plamki żółtej (AMD). Badanie przeprowadzono w grupie 104 osób z populacji ogólnej Wielkiej Brytanii, stosując soczewki symulujące efekt osłabienia ostrości wzroku związany ze zwyrodnieniem plamki żółtej i prosząc o wykonywanie czynności życia codziennego. Użyteczność symulowanego stanu widzenia oceniono przy pomocy metody handlowania czasem. W oparciu o wyniki autorzy dokonali estymacji parametrów regresji liniowej opisującej zależność wartości użyteczności od ostrości wzroku w lepiej widzącym oku (wyrażonej w skali logMAR). Korzystając z regresji wyznaczono wartości użyteczności dla poziomów ostrości widzenia uwzględnionych w analizie (tabela poniżej).

Tabela 44. Wartości użyteczności dla poziomów ostrości widzenia uwzględnionych w analizie

Stan	Liczba przeczytanych liter na tablicy ETDRS	LogMAR	Wartość użyteczności μ (stan zdrowia)
VA1	86–100	-0,16	0,885
VA2	76-85	0,09	0,796
VA3	66-75	0,29	0,724
VA4	56-65	0,49	0,652
VA5	46-55	0,69	0,580
VA6	36-45	0,89	0,508

VA7	26-35 (ślepotą)	1,09	0,437
VA8	0-25 (ślepotą)	1,45	0,307

Wartości użyteczności uzależniono od ostrości widzenia zarówno w lepszym (BSE), jak i w gorszym oku. W tym celu przyjęto proporcjonalną zależność między użytecznościami BSE oraz WSE. Za autorami oryginalnego modelu założono, że zmianę użyteczności wynikającą ze zmiany ostrości wzroku w WSE wyznacza 30% zmiany użyteczności wynikającej z analogicznej zmiany ostrości widzenia w BSE. Element ten uwzględniono w finalnej funkcji użyteczności zależnej od ostrości widzenia w BSE i WSE. Ostateczne wartości użyteczności zależnej od BSE oraz WSE wykorzystane w analizie zestawia tabela poniżej.

Tabela 45. Użyteczności stanu zdrowia jako funkcja ostrości widzenia w BSE i WSE – wartości wykorzystane w analizie

Wartość użyteczności ū(BSE, WSE)		BSE							
		VA1	VA2	VA3	VA4	VA5	VA6	VA7	VA8
WSE	VA1	0,885							
	VA2	0,865	0,796						
	VA3	0,848	0,779	0,724					
	VA4	0,832	0,763	0,707	0,652				
	VA5	0,815	0,746	0,691	0,636	0,580			
	VA6	0,798	0,729	0,674	0,619	0,564	0,508		
	VA7	0,782	0,713	0,658	0,602	0,547	0,492	0,437	
	VA8	0,752	0,683	0,628	0,573	0,517	0,462	0,407	0,307

Odnośnie działań niepożądanych, nie odnaleziono publikacji umożliwiających ocenę spadku użyteczności związanego z występowaniem działań niepożądanych uwzględnionych w modelu. Ostatecznie, uwzględniono więc spadek użyteczności związany z występowaniem działań niepożądanych na podstawie oryginalnego modelu DME, w którym uwzględniane były inne działania. W analizie użyto najwyższą spośród zastosowanych w oryginalnym modelu wartość spadku użyteczności związaną z występowaniem ocznych działań niepożądanych ().

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono koszty interwencji, podania leków, kwalifikacji do programu lekowego, monitorowania leczenia w programie lekowym, kwalifikacji do zabiegu fotokoagulacji oraz badań kontrolnych, leczenia działań niepożądanych.

Koszt afliberceptu wg podmiotu odpowiedzialnego to () netto () brutto) za opakowanie zawierające jedną fiolkę 4 mg/0,1 ml. W ramach instrumentu podziału ryzyka wnioskodawca proponuje (). W analizie kontrowersyjnie przyjęto, że fiolka zawiera 2 dawki i może być wykorzystana na dwa podania (wtedy koszt dawki wynosi () bez RSS oraz () zł z RSS), mimo, że ChPL przewiduje, że każdą fiolkę należy stosować do leczenia tylko jednego oka.

Koszt ranibizumabu wyznaczono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych z dnia 29 czerwca 2016 r. (cena aktualnie nie uległa zmianie). Cena brutto opakowania leku Lucentis to 3 740,95 zł. Jedna fiolka preparatu zawiera 2,3 mg, natomiast podczas pojedynczej iniekcji podawane jest 0,5 mg leku (czyli fiolka zawiera 4 dawki + niewielki zapas). Wnioskodawca założył jednak, że analogicznie do afliberceptu pojedyncza fiolka używana jest na dwa podania. Uzasadnieniem takiego postępowania ma być przedłożone przez wnioskodawcę pismo MZ nr PLA.4804.360.2015.4.ISU z dnia 5 sierpnia 2015 r. w sprawie sposobu rozliczania leków w programie lekowym „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3)”. Wydaje się jednak, że fragment, w którym MZ – w powołaniu na dotychczasową praktykę okulistów – wskazuje, że możliwy jest podział jednej fiołki leku na dwóch pacjentów, jednak nigdy nie więcej ze względu na ryzyko podania pacjentowi mniejszej niż wymagana ilość leku, dotyczy preparatu Eylea, a niekoniecznie leku Lucentis. Wnioskodawca powołuje się też na słownik rozliczania NFZ, w którym zmieniona została liczba jednostek rozliczeniowych preparatu Lucentis z 2,3 jednostek na 1 jednostkę (1 mg) z taryfą bazową 3 740,95 zł. Aktualnie świadczeniodawcy mogą więc rozliczyć 2 x 0,5 jednostki rozliczeniowej za kwotę 3 740,95 zł odpowiadającą cenie jednej fiołki. W analizie przyjęto więc, że cena dawki to 1 870,48 zł. Zgodnie z komunikatami DGL (za październik 2015-marzec 2016) cena rzeczywista dawki to z kolei 1 481,24 zł.

Koszt fotokoagulacji laserowej wyznaczono na podstawie Zarządzeń Prezesa NFZ w odniesieniu do świadczeń:

- o kodach 5.31.00.0000048 (jedno oko) oraz 5.31.00.0000080 (dwoje oczu), procedura: **Fotokoagulacja (laser) zmiany naczyniówki/siatkówki (opieka ambulatoryjna)**;

- o kodzie 5.51.01.0002084, JGP B84 „Małe zabiegi witreoretinalne” (**hospitalizacja**).

Ze statystyk JGP wynika, że w 2015 r. w ramach JGP B84 wykonano 1288 świadczeń 14.24 **Fotokoagulacja (laser) zmiany naczyńówki/ siatkówki**. Brak jest danych na temat liczby zabiegów FK wykonanych w ambulatorium. Z tego względu przyjęto arbitralnie, że 50% zabiegów wykonywanych jest w ambulatorium, a pozostałe w hospitalizacji. Koszt w ramach hospitalizacji obliczono jako średnią z trzech typów hospitalizacji (hospitalizacja, hospitalizacja planowana, „leczenie jednego dnia”). Przy uwzględnieniu powyższych założeń, średni koszt fotokoagulacji laserowej uwzględniony w analizie to 538,08 zł.

Liczbę iniekcji AFL (8,6) oraz liczbę zabiegów FK (2,4) w pierwszym roku analizy określono na podstawie danych z badań VIVID/VISTA. Liczbę iniekcji RAN (7,4) w pierwszym roku terapii przyjęto na podstawie danych z badań RESTORE/REVEAL. Dla kolejnych lat terapii w przypadku FK i RAN liczbę iniekcji/zabiegów określono w oparciu o wyniki badania ankietowego przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii, które wnioskodawca udostępnił autorom raportu. Ze względu na brak danych dla AFL przyjęto taką samą liczbę iniekcji jak dla RAN. Założenia odnośnie liczby iniekcji są bardzo niepewne, a mają znaczny potencjalny wpływ na wyniki analizy.

Koszt podania AFL i RAN przyjęto na poziomie kosztu hospitalizacji związanej z wykonaniem programu – 468,00 zł (9 pkt. x 52 PLN).

Koszt kwalifikacji do programu to 325,00 zł (analogicznie jak w programie leczenia AMD, w którym przy kwalifikacji wykonywane są takie same badania: badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku na tablicach Snellena lub ETDRS, OCT (optyczna koherentna tomografia), fotografia dna oka, angiografia fluoresceinowa). W programie leczenia DME dodatek stanowi konsultacja diabetologiczna, której koszt oszacowano na 30,48 zł (5.30.00.0000001 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu) i zliczono z kosztem kwalifikacji.

Koszt monitorowania leczenia w programie lekowym oszacowano również w wysokości odpowiadającej kosztowi monitorowania pacjentów z AMD, ale uwzględniono większą średnią liczbę podań leku w roku w przypadku DME (przeszacowuje to koszt monitorowania terapii w kolejnych latach, gdy liczba podań jest mniejsza, ale odpowiada zasadzie naliczania kosztu monitorowania jako rocznego ryczału). Dodatkowo uwzględniono koszt dwóch konsultacji diabetologicznych. Roczny ryczał za monitorowanie pacjenta w programie wynosi 2 407,86 zł.

W przypadku fotokoagulacji przy kwalifikacji i w ramach badań kontrolnych po zabiegu założono, że wykonuje się: badanie ostrości wzroku, ocenę odcinka przedniego w lampie szczelinowej, pomiar ciśnienia śródgałkowego, gonioskopię, badanie dna oka po rozszerzeniu źrenic, OCT i angiografię fluoresceinową, zalecane przez Polskie Towarzystwo Okulistyczne. Oszacowano koszt poszczególnych badań i dodano dodatkowo koszt konsultacji diabetologicznej. Koszt ogólny okazał się wyższy (448,47 zł) niż koszt kwalifikacji do programu lekowego, dlatego w analizie podstawowej konserwatywnie przyjęto, że będzie on równy kosztowi kwalifikacji do programu, a w analizie wrażliwości przyjęto wyliczoną wartość wyższą. Pacjenci z DME poddani laseroterapii są kontrolowani co 3 miesiące, dlatego roczny koszt monitorowania przyjęto w wysokości 4-krotności kosztu kwalifikacji do programu (w analizie wrażliwości 4-krotności kwoty 448,47 zł, ponieważ założono, że w ramach kontroli wykonywane są te same badania co przed zabiegiem).

W analizie uwzględniono też koszty krwotoku spojówkowego oraz punktowego zapalenia rogówki jako działań niepożądanych. Uznano, że działania takie są rozliczane w ramach grupy JGP B98 „Leczenie zachowawcze okulistyczne”, a koszt jednorazowy wynosi 2 184,00 zł.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela poniżej przedstawia wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) dla porównania AFL z FK, a następnie RAN. Wyniki dla kosztów rozbito na SE – oko badane (study eye), FE – fellow eye (oko towarzyszące). W przypadku ranibizumabu, wariant bez RSS uwzględnia cenę leku wg obwieszczenia MZ, a wariant z RSS koszt leku wg danych DGL.

AFL vs FK

Tabela 46. Zestawienie kosztów i efektów zdrowotnych dla scenariusza podstawowego bez RSS

Parametr	Oko	Aflibercept	Fotokoagulacja laserowa	Różnica
QALY	-	9,71	9,42	0,29
Koszty leków	SE			
	FE			
Koszty podania leków	SE			
	FE			
Koszty leczenia działań niepożądanych	SE			
	FE			
Koszty kwalifikacji do PL	SE			
	FE			
Koszty monitorowania	SE			
	FE			
Koszty całkowite		60 957	15 634	45 323

Tabela 47. Zestawienie kosztów i efektów zdrowotnych dla scenariusza podstawowego z RSS

Parametr	Oko	Aflibercept	Fotokoagulacja laserowa	Różnica
QALY	-	9,71	9,42	0,29
Koszty leków	SE			
	FE			
Koszty podania leków	SE			
	FE			
Koszty leczenia działań niepożądanych	SE			
	FE			
Koszty kwalifikacji do PL	SE			
	FE			
Koszty monitorowania	SE			
	FE			
Koszty całkowite				

Tabela 48. Wyniki analizy podstawowej, wariant bez RSS/z RSS

Parametr	Porównanie AFL vs FK	
	Wariant bez RSS	Wariant z RSS
Efekt inkrementalny [QALY]	0,29	0,29
Koszt inkrementalny [PLN]	45 323	
Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ICUR	154 499	

Wnioskodawca oszacował, że aflibercept w porównaniu z fotokoagulacją laserową przynosi dodatkowy efekt zdrowotny w wysokości 0,29 QALY. Inkrementalne koszty całkowite wyniosły 45,3 tys. zł w wariacie bez RSS oraz [REDACTED] w wariacie z RSS.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej aflibercept **nie jest technologią kosztowo-użyteczną** w porównaniu z fotokoagulacją laserową w wariacie bez RSS, a wartość współczynnika ICUR przekracza próg opłacalności (130 002 zł) i wynosi 154 499 zł/QALYG. W wariacie z RSS ma miejsce zmiana wnioskowania – aflibercept jest interwencją kosztowo-użyteczną, a wartość współczynnika ICUR wynosi [REDACTED] zł/QALYG.

AFL vs RAN

Tabela 49. Zestawienie kosztów i efektów zdrowotnych dla scenariusza podstawowego bez RSS

Parametr	Oko	Aflibercept	Ranibizumab	Różnica
QALY	-	9,88	9,68	0,20
Koszty leków	SE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	FE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania leków	SE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	FE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia działań niepożądanych	SE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	FE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty kwalifikacji do PL	SE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	FE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania	SE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	FE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty całkowite		59 053	55 976	3 077

Tabela 50. Zestawienie kosztów i efektów zdrowotnych dla scenariusza podstawowego z RSS

Parametr	Oko	Aflibercept	Ranibizumab	Różnica
QALY	-	9,88	9,68	0,20
Koszty leków	SE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	FE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania leków	SE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	FE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia działań niepożądanych	SE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	FE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty kwalifikacji do PL	SE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	FE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania	SE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	FE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty całkowite		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 51. Wyniki analizy podstawowej, wariant bez RSS/z RSS

Parametr	Porównanie AFL vs RAN	
	Wariant bez RSS	Wariant z RSS
Efekt inkrementalny [QALY]	0,20	0,20
Koszt inkrementalny [PLN]	3 077	[REDACTED]
Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ICUR	15 467	[REDACTED]

Wnioskodawca oszacował, że aflibercept w porównaniu z ranibizumabem przynosi dodatkowy efekt zdrowotny w wysokości 0,20 QALY. Inkrementalne koszty całkowite wyniosły 3,1 tys. zł w wariacie bez RSS oraz [REDACTED] w wariacie z RSS.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej aflibercept **jest technologią kosztowo-użyteczną** w porównaniu z ranibizumabem w wariacie bez RSS, a wartość współczynnika ICUR wynosi 15 467 zł/QALYG. W wariacie z RSS [REDACTED]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto jednego opakowania leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- **2 584,95 zł** dla porównania z fotokoagulacją laserową;
- **4 523,36 zł** dla porównania z ranibizumabem.

Proponowana cena zbytu netto opakowania afiberceptu to [REDACTED] zł, a zatem cena proponowana jest wyższa od progowej w porównaniu z fotokoagulacją laserową, a niższa w przypadku porównania z ranibizumabem.

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ w analizie klinicznej przedstawiono randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

AFL vs FK

Wariant bez RSS

Zgodnie z analizą podstawową AFL nie jest terapią kosztowo-użyteczną względem FK, a wartość współczynnika ICUR wynosi 154 499 zł/QALYG. Wartość ta rośnie, w tym znacznie w większości scenariuszy analizy wrażliwości. Zdecydowanie największy wzrost wiąże się ze skróceniem horyzontu czasowego do 2 lat (czyli do czasu obserwacji badań klinicznych), gdy wartość współczynnika ICUR rośnie aż do **25 077 093 zł/QALYG**. W przypadku 5-letniego horyzontu czasowego ICUR wynosi **948 450 zł/QALYG**. ICUR wynosi ponad 200 tys. zł również w przypadku przyjęcia dawkowania wyłącznie na podstawie badań klinicznych (**225 556 zł/QALYG**) oraz w przypadku uwzględnienia modelu jednoocznego (**224 807 zł/QALYG**). Niebagatelny wpływ ma również częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badań VIVID/VISTA 52 tyg. (**191 556 zł/QALYG**), dawkowanie za autorami oryginalnego modelu (**186 777 zł/QALYG**) oraz zmiana stóp dyskontowych na 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych (**182 067 zł/QALYG**).

Zmiana wnioskowania ma miejsce w przypadku przyjęcia stóp dyskontowych na poziomie 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych (**106 978 zł/QALYG**) oraz 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych (**100 064 zł/QALYG**).

Wariant z RSS

W analizie podstawowej, w wariantcie z RSS, AFL jest terapią kosztowo-użyteczną względem FK, ale **zmiana wnioskowania** występuje: w przypadku skrócenia horyzontu czasowego do 2 i 5 lat (ICUR wynosi odpowiednio [REDACTED] zł/QALYG oraz [REDACTED] zł/QALYG), w przypadku przyjęcia modelu jednoocznego ([REDACTED] zł/QALYG), przy przyjęciu działań niepożądanych wg danych z badań VIVID/VISTA 52 tyg. ([REDACTED] zł/QALYG) i przy przyjęciu dawkowania wyłącznie na podstawie badań klinicznych i za autorami oryginalnego modelu (odpowiednio [REDACTED] zł/QALYG oraz [REDACTED] zł/QALYG).

AFL vs RAN

Wariant bez RSS

W analizie podstawowej AFL jest terapią kosztowo-użyteczną względem RAN, ale zmiana wnioskowania występuje w przypadku skrócenia horyzontu czasowego do czasu obserwacji w badaniach klinicznych (1 rok). Wówczas wartość współczynnika ICUR wynosi **365 937 zł/QALYG**, więc AFL nie jest terapią kosztowo-użyteczną względem RAN.

Wariant z RSS

W analizie podstawowej [REDACTED] ale [REDACTED] gdy przyjmuje się dawkowanie na podstawie danych wyłącznie z badań klinicznych. ICUR wynosi wtedy [REDACTED] zł/QALYG, więc [REDACTED]. W pozostałych scenariuszach analizy wrażliwości wnioskowanie nie ulega zmianie.

Analiza probabilistyczna

Analiza probabilistyczna wykazała, że w wariancie bez RSS prawdopodobieństwo kosztowej-użyteczności AFL względem FK wynosi 28,9% a względem RAN 89,0%.

W wariancie z RSS, prawdopodobieństwo kosztowej-użyteczności AFL względem FK wynosi ██████% a względem RAN ██████%.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 52. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Dane dotyczące efektywności porównywanych interwencji zaczerpnięto z badań klinicznych o kryteriach kwalifikacji tylko częściowo zachodzących na kryteria kwalifikacji do programu lekowego (np. badania obejmują populację z BCVA: 73-24 litery (VIVID/VISTA) oraz BCVA: 78-39 litery (RESTORE/REVEAL), a do programu kwalifikują się pacjenci widzący 58-80 liter, czyli lepiej widzący). Wnioskodawca podjął próbę wykonania analizy podgrup, ale również podgrupy nie są ściśle zbieżne z populacją wnioskowaną. Właściwie analiza ekonomiczna nie opiera się o dane prezentowane w analizie klinicznej, tylko o dane surowe z badań. Uniemożliwia to szczegółową weryfikację.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?/NIE	Wnioskodawca pominął istotny komparator jakim jest bewacyzumab, wskazywany przez ekspertów jako stanowiący praktykę kliniczną w Polsce. Fotokoagulacja laserowa jest refundowana w ocenianym wskazaniu, ale jest interwencją innego typu, zalecaną warunkowo przez rekomendacje. Fakt braku rejestracji nie dyskwalifikuje interwencji jako potencjalnego komparatora. Eksperti wskazują, że to tańszy bewacyzumab a nie ranibizumab jest stosowany w praktyce, biorąc pod uwagę wycenę JGP B84.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Analiza ekonomiczna opiera się częściowo o niepublikowane dane surowe z badań, a nie o dane opublikowane i zaprezentowane w analizie klinicznej. Ograniczyło to możliwość weryfikacji.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Wyniki dotyczące skuteczności ekstrapolowano bardzo znacznie poza horyzont czasowy badania. Przyjęto niepoparte dowodami założenie o utrzymywaniu się efektu leczenia w fazie podtrzymującej, kiedy pacjent nie otrzymuje już leczenia. Jest to niewłaściwe założenie analizy (patrz analiza wrażliwości). Okres leczenia został ograniczony do maksymalnie 2 lat (trwa 2 lata dla porównania z FK, rok dla porównania z RAN, co odpowiada w przybliżeniu horyzontowi obserwacji badań klinicznych). Potem model zakłada utrzymywanie się efektu, bez naliczania kosztów leczenia.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Znane z literatury są twierdzenia, że EQ-5D nie jest czułą skalą oceny jakości życia w przypadku problemów ocznych, posługiwanie się jednak kwestionariuszami specyficznymi rzutuje negatywnie na porównywalność uzyskiwanych wyników różnych analiz ekonomicznych. EQ-5D jest zalecanym instrumentem pomiaru jakości życia zgodnie z Wytocznymi AOTMiT 2016.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Główne zastrzeżenia do modelu wnioskodawcy są następujące:

- struktura modelu budzi poważne wątpliwości ponieważ z góry przyjęto, że po fazie leczenia następuje faza podtrzymująca (trwająca 3 lata), w której efekt leczenia utrzymuje się mimo nieponoszenia kosztów leczenia w związku z zaprzestaniem podawania leku. Brak jest dowodów na utrzymywanie się efektu po zaprzestaniu terapii przez taki czas. Skrócenie horyzontu czasowego ma zaś krytyczny wpływ na wyniki analizy i zmienia je całkowicie.

Dla porównania z fotokoagulacją laserową przy skróceniu horyzontu czasowego z dożywotniego na 2-letni, czyli zgodny z czasem obserwacji w badaniach klinicznych, wartość współczynnika ICUR rośnie:

- w wariancie bez RSS z 154 499 zł/QALYG do **25 077 093** zł/QALYG;
- w wariancie z RSS z [] zł/QALYG do [] zł/QALYG.

W przypadku 5-letniego horyzontu czasowego ICUR w wariancie bez RSS wynosi **948 450** zł/QALYG, a w wariancie z RSS [] zł/QALYG. Nawet przy obniżeniu ceny leku do zera, AFL nie jest terapią kosztowo-użyteczną względem FK w takim przypadku.

W przypadku porównania z ranibizumabem, jeżeli czas obserwacji zostanie skrócony do zgodnego z czasem obserwacji klinicznej (rok), wartość współczynnika ICUR rośnie:

- w wariancie bez RSS z 15 467 zł/QALYG do **365 937** zł/QALYG;
- w wariancie z RSS [] przy cenie progowej [] zł.

2. W modelu pominięto bardzo istotny komparator jakim jest bewacyzumab – lek wymieniany przez rekomendacje i stosowany w polskiej praktyce klinicznej, którego koszt stosowania jest znacznie niższy niż pozostałych preparatów anty-VEGF.⁷ Zasadność stosowania bewacyzumabu w DME potwierdził w swoim stanowisku z dnia 1 lutego 2017 r. Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki Płk. prof. dr hab. n. med. Marek Rękas („Stanowisko Konsultanta Krajowego ds. okulistyki w sprawie zastosowania iniekcji doszkliskowych preparatu bevacizumab (Avastin, Roche) w leczeniu schorzeń siatkówki”). Wnioskodawca odmówił uwzględnienia bewacyzumabu jako

⁷ Aktualnie produkt leczniczy Avastin (bewacyzumab) jest refundowany w innych wskazaniach. Zgodnie z aktualnym wykazem leków refundowanych (<http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2016/12/zalacznik-do-obwieszczenia-1.pdf>) – finansowane są dwie postaci bewacyzumabu:

- Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4 ml (kod EAN: 5909990010486);
- Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg/16 ml (kod EAN: 5909990010493).

W poniższej tabeli przedstawiono ceny powyższych produktów leczniczych.

Lek	EAN	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]
Avastin, 100 mg	5909990010486	1 180,00	1 274,40	1 338,12
Avastin, 400 mg	5909990010493	4 720,00	5 097,60	5 352,48

Dawkowanie bewacyzumabu w DME zgodnie z danymi literaturowymi wynosi 1,25 mg na jedno podanie. Wynika z tego, że mniejsze opakowanie zawiera 80 dawek leku, natomiast większe 320 dawek. Koszt pojedynczej dawki, w oparciu o cenę hurtową wynosi wówczas 16,73 PLN (bez względu na opakowanie). Natomiast przyjmując założenie, że na jedno podanie leku zużywana jest 1 fio ka leku można przyjąć, że koszt dawki to 1 338,12 zł (koszt mniejszego opakowania). Jeżeli fio ka została by zużyta na dwie dawki jest to 669,06 zł. Koszt dawki afliberceptu to [] zł bez RSS i [] zł z RSS (jeżeli fio ka zużywana jest na dwa podania).

komparatora, mimo wezwania do stosownych uzupełnień, argumentując, że preparaty z grupy anti-VEGF nie stanowią rutynowej praktyki w Polsce. Mogą być one stosowane w ramach JGP, ale ze względu na taki sposób rozliczania nie sposób ustalić liczby i rodzaju wybieranych preparatów. Wnioskodawca twierdzi, że ze względów bezpieczeństwa spośród preparatów anti-VEGF wybierane powinny być raczej zarejestrowane w DME aflibercept i ranibizumab, a nie bewacyzumab, który musiałby być stosowany off-label, ale koszty zestawianych opcji i opinie ekspertów sugerują co innego. Co więcej, zgodnie z opracowaniem AOTM-OT-434-14/2014 Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu: leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD), nie stwierdzono znaczących różnic w bezpieczeństwie bewacyzumabu i innych preparatów anti-VEGF w przypadku AMD (w niektórych badaniach stwierdzano różnice na niekorzyść bewacyzumabu w częstości zaburzeń żołądkowo-jelitowych i incydentów zakrzepowych, ale nie w przypadku innych zdarzeń niepożądanych; możliwe są też infekcje ze względu na niedostawienie leku do podawania doszklistkowego, co wiąże się z techniką przygotowywania, a nie rodzajem użytego preparatu). Do bezpieczeństwa stosowania bewacyzumabu w okulistyce odnosi się również Konsultant Krajowy w swoim w/w stanowisku.

4. Analiza wrażliwości wykazała, że niektóre parametry modelu mają bardzo znaczący wpływ na wyniki i drastycznie zmieniają wnioskowanie z modelu. Jest tak zwłaszcza w przypadku modyfikacji przyjętego horyzontu czasowego (patrz wyżej). Duży wpływ na wnioskowanie ma także wybór modelu dwuocznego bądź jednoocznego czy przyjęte dawkowanie, a dla tych kluczowych założeń brak dobrej jakości danych (patrz również rozdział „Ocena danych wejściowych do modelu”).

3. Analiza ekonomiczna została oparta na danych surowych z badań lub na danych przekształconych (logarytmy OR), a nie na danych prezentowanych w analizie klinicznej. Znacznie utrudniło to możliwość weryfikacji.

Model skonstruowano z myślą o populacji szerszej niż wnioskowana, a zgodnie z proponowanym programem lekowym mają się do niego kwalifikować tylko chorzy widzący 58-80 liter. Ponieważ w badaniach włączonych do analizy klinicznej uczestniczyła szersza populacja, na potrzeby modelu konieczne było przeskalowanie początkowego rozkładu ostrości wzroku. Część populacji wnioskowanej w ogóle nie pokrywa się z badaną.

Dodatkowo, model skonstruowano przy założeniu, że do szacowania przejścia z danego stanu ostrości wzroku do stanu sąsiadującego wykorzystywany będzie współczynnik OR dotyczący poprawy/pogorszenia ostrości wzroku o 10-14 liter, a ostatecznie przy porównaniu z ranibizumabem posłużono się OR dla poprawy pogorszenia ostrości wzroku o co najmniej 10 liter, ponieważ wyniki dotyczące wcześniej wskazanego parametru „wskazywały na przewagę ranibizumabu (...), co jest sprzeczne z wnioskami płynącymi z przeprowadzonej analizy klinicznej”.

Struktura modelu nie umożliwia ponadto uwzględnienia kryteriów przerwania terapii zgodnych z proponowanymi we wnioskowanym programie lekowym. Ogólnie, model tylko częściowo uwzględnia populację wnioskowaną i nie odzwierciedla w pełni przebiegu leczenia, który odpowiadałby programowi lekowemu.

Wątpliwości wokół przyjętych parametrów modelu omówiono w rozdziale „Ocena danych wejściowych do modelu”.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Wiele istotnych parametrów modelu obciążonych jest znaczną niepewnością. Poniżej opisano główne ograniczenia dostępnych danych:

- odnośnie efektywności interwencji: oparto się częściowo na danych surowych z badań VIVID i VISTA bez ich zaprezentowania, a nawet szczegółowego wyjaśnienia w jaki sposób zostały użyte. Odnośnie efektywności interwencji analiza ekonomiczna nie bazuje na danych prezentowanych wprost w analizie klinicznej;
- populacja wnioskowana tylko częściowo pokrywa się z badaną, a dla części w ogóle brak danych klinicznych (badania obejmują populację z BCVA: 73-24 litery (VIVID/VISTA) oraz BCVA: 78-39 litery (RESTORE/REVEAL), a do programu kwalifikują się pacjenci widzący 58-80 liter, czyli lepiej widzący). Wnioskodawca podjął próbę wykonania analizy podgrup, ale również podgrupy nie są ściśle zbieżne z populacją wnioskowaną. Wnioskodawca argumentuje, że efekt terapeutyczny jest względnie stały, niezależnie od wyodrębnionej podgrupy, dlatego można uznać, że korzyści kliniczne ze stosowania AFL osiągnane w szerszej populacji są reprezentatywne dla wnioskowanej. Podczas gdy można się zgodzić z twierdzeniem, że efekt jest podobny w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wyjściowy poziom HbA1c, trudno już uznać, że jest tak w przypadku podgrup wydzielonych ze względu na ostrość widzenia (patrz analiza kliniczna). Wydaje się, że w populacji lepiej widzącej możliwy do uzyskania efekt zdrowotny

jest mniejszy. Dodatkowo, analiza podgrup sugeruje, że przy określaniu populacji, która może najwięcej skorzystać ze stosowania AFL należałoby wziąć pod uwagę także wyjściową grubość siatkówki;

- dane porównawcze AFL vs RAN opierają się na porównaniu pośrednim;
- kryteria prowadzenia terapii określone w programie lekowym odbiegają znacznie od kryteriów dyskontynuacji terapii w badaniach klinicznych. W modelu przyjęto wiele upraszczających założeń, np. uznano, że odsetek osób stosujących AFL, u których wystąpiła progresja choroby powodująca przerwanie leczenia będzie taki sam, jak odsetek pacjentów przyjmujących leczenie ratunkowe wśród pacjentów stosujących AFL w schemacie 2q8 na podstawie badań VIVID/VISTA. Z braku innych danych tą samą wartość przyjęto dla RAN. Zgodnie z badaniami VIVID/VISTA leczenie ratunkowe można było otrzymywać od tygodnia 24 w przypadku pogorszenia widzenia o 10 liter stwierdzonego na 2 następujących po sobie wizytach albo w przypadku pogorszenia widzenia o 15 liter na 1 wizycie w porównaniu z najlepszym pomiarem, oraz w przypadku pogorszenia BCVA względem wartości początkowej. W programie progresja choroby definiowana jest jako m. in. pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) do poziomu $<0,3$ określonego według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) utrzymujące się dłużej niż 2 miesiące lub pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) o 2 lub więcej linii na tablicach Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS) utrzymujące się dłużej niż 2 miesiące w porównaniu z ostrością wzroku w najlepszej korekcji (BCVA) uzyskaną w momencie kwalifikacji do programu;
- w modelu kontrowersyjnie założono, że fiołka afliberceptu zawiera 2 dawki leku i może być wykorzystana na 2 podania, mimo, że ChPL przewiduje, że każdą fiołkę należy stosować do leczenia tylko jednego oka. Takie samo założenie uwzględniono dla ranibizumabu, mimo, że jedna fiołka preparatu Lucentis zawiera 2,3 mg leku, a dawka ranibizumabu wynosi 0,5 mg, czyli w rzeczywistości fiołka zawiera 4 dawki + niewielki zapas. Jak wynika z informacji uzyskanej od Konsultanta Krajowego w dziedzinie okulistyki Płk. prof. dr hab. n. med. Marka Rękasza do niedawna fiołka ranibizumabu była w praktyce zużywana na 3 podania, jednak z czasem wykształciła się praktyka wykorzystywania fiołki na 2 podania, aby nie ryzykować podania zbyt małej ilości leku. To stanowisko potwierdza więc założenie wnioskodawcy, należy jednak mieć na uwadze że przyjęte założenie ma znaczny wpływ na koszty terapii, a jest niepewne;
- niepewny jest również parametr modelu dotyczący rocznej liczby iniekcji porównywanych leków – założenia oparto o badania VIVID/VISTA oraz RESTORE/REVEAL, których charakterystyka populacji jest nie do końca zbieżna; populacja badana odbiega też od wnioskowanej. Dla kolejnych lat terapii liczbę iniekcji/zabiegów określono w oparciu o wyniki badania ankietowego przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii;
- odsetek pacjentów, u których cukrzycowy obrzęk płamki występuje jednocześnie w jednym, jak i drugim oku oparto o opinie ekspertów, a za autorami oryginalnego modelu, przyjęto odsetek niedotkniętych chorobą oczu, u których corocznie rozwija się DME. Są to źródła niepewne;
- arbitralnie przyjęto założenie o odsetku fotokoagulacji laserowych wykonywanych w ambulatorium vs w warunkach hospitalizacji;
- spadek ostrości widzenia związany z naturalnym przebiegiem choroby przyjęto na takim samym poziomie, jak spadek ostrości widzenia w oku niedotkniętym DME, zgodnie z założeniami oryginalnego modelu DME;
- dla oceny jakości życia nie posłużono się kwestionariuszem EQ-5D. Znane z literatury są stwierdzenia, że EQ-5D nie jest czułą skalą oceny jakości życia w przypadku problemów ocznych, posługiwanie się jednak kwestionariuszami specyficznymi rzutuje negatywnie na porównywalność uzyskiwanych wyników różnych analiz ekonomicznych. EQ-5D jest zalecanym instrumentem pomiaru jakości życia zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016;
- przyjęte użyteczności stanów zdrowia oszacowano w oparciu o rezultaty opublikowane w artykule Czoski-Murray 2009, dotyczącym brytyjskiej populacji z AMD. Wadą tego źródła jest fakt, że ustalone wartości dotyczą BCVA dla obu oczu, przez co wnioskodawca musiał wykonać korektę dla gorzej widzącego oka. Przyjęta wartość (za autorami oryginalnego modelu założono, że zmianę użyteczności wynikającą ze zmiany ostrości wzroku w WSE wyznacza 30% zmiany użyteczności wynikającej z analogicznej zmiany ostrości widzenia w BSE) jest niepewna;
- w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono publikacji umożliwiających ocenę spadku użyteczności związanego z wystąpieniem działań niepożądanych uwzględnionych w modelu w populacji pacjentów z DME. W analizie wartości spadków użyteczności związanych z występowaniem działań niepożądanych określono na podstawie wartości uwzględnionych w oryginalnym modelu DME;

- przy estymowaniu śmiertelności nie uwzględniono potencjalnego wzrostu śmiertelności związanego z cukrzycą.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

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

W strukturze modelu nie odnaleziono poważniejszych błędów. Wątpliwe założenia modelu wnioskodawcy opisano w rozdziałach „Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy” oraz „Ocena danych wejściowych do modelu”.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przyjęcie początkowego rozkładu ostrości widzenia zgodnie z wyliczeniami analityków AOTMiT ma bardzo niewielki wpływ na wyniki. Przedstawiają się one następująco:

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej aflibercept **nie jest technologią kosztowo-użyteczną** w porównaniu z fotokoagulacją laserową w wariantcie bez RSS, a wartość współczynnika ICUR przekracza próg opłacalności (130 002 zł) i wynosi 154 292 zł/QALYG. W wariantcie z RSS aflibercept jest interwencją kosztowo-użyteczną, a wartość współczynnika ICUR wynosi [redacted] zł/QALYG.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej aflibercept **jest technologią kosztowo-użyteczną** w porównaniu z ranibizumabem w wariantcie bez RSS, a wartość współczynnika ICUR wynosi 15 298 zł/QALYG. W wariantcie z RSS [redacted].

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania afliberceptu (AFL) w ramach programu lekowego „**Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME) (ICD-10 H36.0)**” w porównaniu z fotokoagulacją laserową (FK) oraz ranibizumabem (RAN). Pominięto porównanie z bewacyzumabem.

Wykonano analizę kosztów użyteczności z perspektywy płatnika publicznego (która jest zbieżna z perspektywą wspólną) w dożywotnym horyzoncie czasowym.

Przyjęty model Markowa dzieli się na 3 fazy, które mają odzwierciedlać typowe zmiany ostrości widzenia u chorych z DME:

- fazę efektywności, która może trwać do 2 lat, i podczas której stosowane leczenie wpływa na uzyskiwane efekty zdrowotne;
- 3-letnią fazę podtrzymującą, podczas której uzyskane efekty zdrowotne stabilnie się utrzymują bez leczenia;
- fazę obejmującą resztę życia, w której naliczany jest naturalny spadek ostrości widzenia

Wyniki

Wnioskodawca oszacował, że aflibercept w porównaniu z fotokoagulacją laserową przynosi dodatkowy efekt zdrowotny w wysokości 0,29 QALY. Inkrementalne koszty całkowite wyniosły 45,3 tys. zł w wariantcie bez RSS oraz [redacted] w wariantcie z RSS.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej aflibercept **nie jest technologią kosztowo-użyteczną** w porównaniu z fotokoagulacją laserową w wariantcie bez RSS, a wartość współczynnika ICUR przekracza próg opłacalności (130 002 zł) i wynosi 154 499 zł/QALYG. W wariantcie z RSS ma miejsce zmiana wnioskowania – aflibercept jest interwencją kosztowo-użyteczną, a wartość współczynnika ICUR wynosi [redacted] zł/QALYG.

Wnioskodawca oszacował, że aflibercept w porównaniu z ranibizumabem przynosi dodatkowy efekt zdrowotny w wysokości 0,20 QALY. Inkrementalne koszty całkowite wyniosły 3,1 tys. zł w wariantcie bez RSS oraz [REDACTED] w wariantcie z RSS.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej aflibercept **jest technologią kosztowo-użyteczną** w porównaniu z ranibizumabem w wariantcie bez RSS, a wartość współczynnika ICUR wynosi 15 467 zł/QALYG. W wariantcie z RSS [REDACTED]

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto jednego opakowania leku wynosi:

- **2 584,95 zł** dla porównania z fotokoagulacją laserową;
- **4 523,36 zł** dla porównania z ranibizumabem.

Proponowana cena zbytu netto opakowania afliberceptu to [REDACTED] zł, a zatem cena proponowana jest wyższa od progowej w porównaniu z fotokoagulacją laserową, a niższa w przypadku porównania z ranibizumabem.

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ w analizie klinicznej przedstawiono randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem.

Wyniki ulegają znacznej zmianie w przypadku niektórych scenariuszy analizy wrażliwości. Skrócenie horyzontu czasowego do okresu zgodnego z realnym czasem obserwacji w badaniach klinicznych powoduje:

- dla porównania z fotokoagulacją laserową, wzrost współczynnika ICUR w wariantcie bez RSS z 154 499 zł/QALYG do **25 077 093 zł/QALYG** a w wariantcie z RSS z [REDACTED] zł/QALYG do [REDACTED] zł/QALYG;
- dla porównania z ranibizumabem, wzrost współczynnika ICUR w wariantcie bez RSS z 15 467 zł/QALYG do **365 937 zł/QALYG**, a w wariantcie z RSS [REDACTED] przy cenie progowej [REDACTED] zł.

Duże znaczenie ma również np. przyjęcie dawkowania wyłącznie na podstawie badań klinicznych, uwzględnienie modelu jednoocznego czy częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badań VIVID/VISTA 52 tyg.

Analiza probabilistyczna wykazała, że w wariantcie bez RSS prawdopodobieństwo kosztowej-użyteczności AFL względem FK wynosi 28,9% a względem RAN 89,0%.

W wariantcie z RSS, prawdopodobieństwo kosztowej-użyteczności AFL względem FK wynosi [REDACTED] % a względem RAN [REDACTED] %.

Główne zastrzeżenia do modelu wnioskodawcy są następujące:

- kontrowersyjne jest przyjęcie, że po fazie leczenia następuje faza podtrzymująca (trwająca 3 lata), w której efekt leczenia utrzymuje się mimo nieponoszenia kosztów leczenia w związku z zaprzestaniem podawania leku. Brak jest dowodów na utrzymywanie się efektu po zaprzestaniu terapii przez taki czas. Skrócenie horyzontu czasowego ma krytyczny wpływ na wyniki analizy;
- niezasadne jest pominięcie tańszego bewacyzumabu jako komparatora;
- analiza ekonomiczna nie opiera się na danych prezentowanych w analizie klinicznej;
- model skonstruowano z myślą o populacji szerszej niż wnioskowana,
- struktura modelu nie umożliwia uwzględnienia kryteriów przerwania terapii zgodnych z proponowanymi we wnioskowanym programie lekowym;
- w modelu kontrowersyjnie założono, że fiołka afliberceptu jak i ranibizumabu zawiera 2 dawki leku, w związku z czym do wyznaczenia kosztu pojedynczej iniekcji przyjęto połowę ceny hurtowej brutto.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych afliberceptu (Eylea) w leczeniu rozlanego, klinicznie znamiennej cukrzycowego obrzęku płamki z zajęciem dołka z zaburzeniami widzenia (ostrość wzorku w najlepszej korekcji (BCVA) w leczonym oku 0,3–0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS)), u dorosłych pacjentów z HbA1c \leq 8%. Definicja populacji docelowej została przyjęta zgodnie z projektem proponowanego programu lekowego „Leczenie cukrzycowego obrzęku płamki (DME) (ICD-10 H36.0)”.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów. Ze względu na brak współpłacenia za leki obie perspektywy są tożsame.

Horyzont czasowy

2-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2017 r. W analizie założono, że aflibercept będzie finansowany w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie cukrzycowego obrzęku płamki (DME) (ICD-10 H36.0)”.

Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków: **afliberceptu, zabiegu fotokoagulacji laserowej (FK)** oraz [w ramach analizy wrażliwości] **ranibizumabu** (stosowanego obok afliberceptu w leczeniu pacjentów z populacji docelowej – podobnie jak ma to miejsce aktualnie we wskazaniu AMD),
- koszty podania leków,
- koszty kwalifikacji i monitorowania w programie lekowym,
- koszty kwalifikacji do zabiegu FK oraz koszty monitorowania po zabiegu,
- koszty leczenia działań niepożądanych.

Dawkowanie

Dawkowanie afliberceptu oraz ranibizumabu przyjęto zgodnie z analizą ekonomiczną. Na podstawie zapisów w ChPL dla afliberceptu każdą fiolkę należy stosować do leczenia tylko jednego oka. Niemniej jednak, wnioskodawca powołując się na praktykę kliniczną przyjął, że jedna fiołka jest dzielona na dwa podania. Dzielenie fiołki na dwa podania jest praktykowane aktualnie w ramach programu lekowego dla pacjentów z AMD (zarówno w przypadku Eylea jak i Lucentis). Wskazuje na to dawkowanie określone w programie (w przypadku afliberceptu 2 mg na podanie), oraz słownik handlowy NFZ i pismo MZ w sprawie sposobu rozliczania leków w programie lekowym "Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia płamki związanego z wiekiem (AMD)".

W związku z powyższym w analizie założono, że jedno opakowanie zawiera dwie dawki leku.

Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- W scenariuszu istniejącym założono utrzymanie obecnego statusu refundacyjnego, to znaczy brak finansowania leków anty-VEGF w leczeniu DME. W konsekwencji jedyną opcją terapeutyczną dla pacjentów z populacji docelowej jest zabieg fotokoagulacji laserowej, który wyłącznie zatrzymuje proces chorobowy i nie prowadzi do poprawy stanu zdrowia pacjenta. Na podstawie oszacowań dotyczących liczby

przeprowadzanych zabiegów FK w 2016 r. założono, że większość pacjentów z populacji docelowej w obliczu braku możliwości skutecznej terapii nie podejmuje żadnego leczenia (lub jest zmuszona do korzystania z prywatnej opieki lekarskiej).

Komentarz analityka AOTMiT:

Należy zwrócić uwagę, że w obecnej chwili jest możliwe finansowanie zarówno (wnioskowanego) afliberceptu jak i ranibizumabu czy bewacyzumabu w DME. Jest to możliwe w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów w grupie B84.

- W scenariuszu nowym założono, że aflibercept będzie finansowany w leczeniu DME. W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy ranibizumab nie został uwzględniony.

Szczegóły związane z szacowaniem wielkości populacji docelowej oraz uwzględnionymi kosztami opisano w rozdziale 6.1.2. *Dane wejściowe do modelu* niniejszej AWA.

W analizie uwzględniono proponowany instrument podziału ryzyka, [REDACTED].

Warianty

W analizie wnioskodawcy przedstawiono analizę podstawową oraz przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością.

Kategoria odpłatności i kwalifikacja do grupy limitowej

Wnioskowany lek ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta. Wnioskowany produkt ma być zakwalifikowany do istniejącej grupy limitowej (*1133.0 Aflibercept*), w której sam wyznacza podstawę limitu finansowania.

W grupie *1133.0 Aflibercept* refundowane jest to samo opakowanie afliberceptu, którego dotyczy niniejsza analiza. Jako że nazwa grupy limitowej, do której należy aflibercept, nie określa szczegółowego wskazania, wprowadzenie refundacji tego leku w analizowanym wskazaniu nie niesie za sobą konieczności zmian w obrębie obecnie istniejących grup limitowych. W szczególności w ramach grupy *1133.0 Aflibercept* refundowane będzie nadal tylko jedno opakowanie, zatem ono będzie wyznaczało podstawę limitu w tej grupie.

Ograniczenia według wnioskodawcy:

- „Wyznaczona liczebność populacji docelowej ma charakter przybliżony i może różnić się od rzeczywistej liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia preparatem Eylea. Głównym źródłem niepewności oszacowań jest odsetek pacjentów z DME wśród pacjentów z cukrzycą, który różni się znacznie w zależności od źródła danych. Także opinie ekspertów nie są w tym zakresie jednoznaczne.”
- „Liczbę pacjentów, którzy będą stosować preparat Eylea wyznaczono w oparciu o opinię ekspertów dotyczącą rozpowszechnienia ocenianego leku w populacji docelowej. Alternatywne oszacowania oparte na doświadczeniach w leczeniu pacjentów z AMD z wykorzystaniem anty-VEGF potwierdzają oszacowania ekspertów.”
- „Dane o przebiegu leczenia pacjentów zaczerpnięto z analizy ekonomicznej, w związku z tym ograniczenia analizy ekonomicznej w sposób bezpośredni przekładają się na ograniczenia niniejszej analizy.”
- „Ze względu na brak dostępnych danych w analizie nie uwzględniono kosztów ślepoty związanych z DME. Nieuwzględnienie kosztów ślepoty jest podejściem konserwatywnym.”
- „W analizie założono, że w scenariuszu istniejącym u części pacjentów wykonany zostanie zabieg fotokoagulacji laserowej. Zabieg taki wykonywany jest aktualnie w ramach hospitalizacji bądź ambulatoryjnie. Dostępne są wyłącznie dane dotyczące liczby wykonanych zabiegów w ramach hospitalizacji, nie wiadomo ile pacjentów leczy się ambulatoryjnie. Stąd oszacowana liczba pacjentów stosująca FK może różnić się od rzeczywistej liczby pacjentów stosujących tę metodę leczenia.”
- „Zabieg fotokoagulacji laserowej aktualnie wykonywany jest w ramach hospitalizacji bądź ambulatoryjnie. Koszt w zależności od sposobu realizacji jest różny. Ze względu na brak danych umożliwiających określenie, jaki odsetek zabiegów FK wykonywanych jest w szpitalu a jaki w ambulatorium w analizie przyjęto średni koszt przy założeniu, że połowa zabiegów odbywa się w szpitalu i połowa w ambulatorium. Należy zaznaczyć, że powyższe założenie i ostateczna wycena zabiegu FK nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy.”

- „Koszty podania, diagnostyki i monitorowania naliczane są w analizie niezależnie na każde chore oko pacjenta, co stanowi podejście konserwatywne. W praktyce prawdopodobnie w przypadku pacjenta, u którego prowadzone jest leczenie na obu oczach, nie wszystkie świadczenia naliczane są podwójnie.”

Ograniczenia według analityków AOTMiT:

- **Pominięcie bewacyzumabu jako komparatora.** Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie okulistyki Avastin (bewacyzumab) jest obecnie stosowany u pacjentów z DME oraz możliwe jest jego finansowanie przez NFZ w ramach JGP.
- Z powodu braku w polskiej klasyfikacji kodu ICD-10 dedykowanego dla DME, niemożliwe jest zweryfikowanie z danymi NFZ.

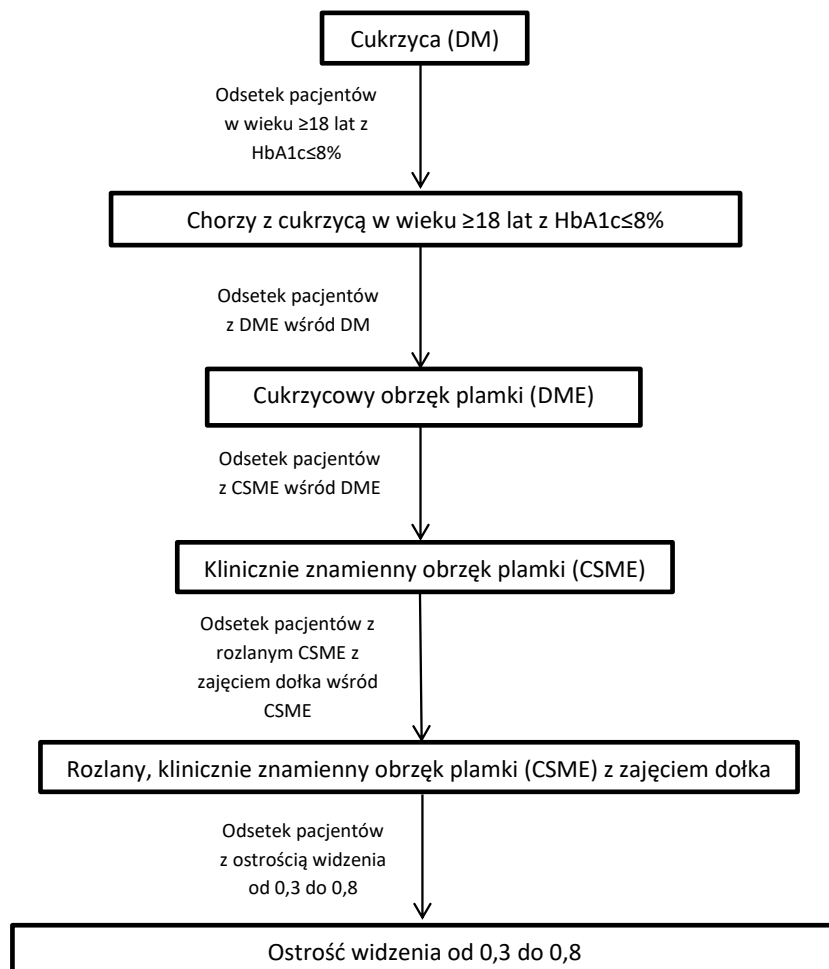
6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

W analizie przyjęto, że populację docelową stanowią dorośli pacjenci z rozlanym, klinicznie znamionym cukrzycowym obrzękiem plamki z zajęciem dołka (DRT – postać gąbczasta rozlana, CME – postać torbielowata lub SRD – postać surowicza) z zaburzeniami widzenia (ostrość wzorku w najlepszej korekcji (BCVA) w leczonym oku 0,3–0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS)) z HbA1c ≤ 8%. Definicja populacji docelowej została przyjęta zgodnie z projektem proponowanego programu lekowego „Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME) (ICD-10 H36.0)”.

Liczebność populacji docelowej wyznaczono w analizie wnioskodawcy na podstawie odnalezionych danych epidemiologicznych oraz opinii ekspertów w dziedzinie okulistyki. Prognozowaną liczbę pacjentów leczonych preparatem Eylea wyznaczono przy uwzględnieniu określonej wcześniej liczebności populacji docelowej oraz opinii ekspertów na temat przypuszczalnego rozpowszechnienia leku Eylea w populacji docelowej. W celu potwierdzenia wiarygodności uzyskanych w ten sposób wyników w zakresie prognozowanej liczby leczonych pacjentów w analizie wnioskodawcy przeprowadzono alternatywne obliczenia uwzględniające doświadczenia stosowania leku Eylea we wskazaniu zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD).

Biorąc pod uwagę powyższą definicję, liczebność populacji docelowej wyznaczono w kilku krokach uwzględniając kolejne kryteria, jakie pacjenci muszą spełnić, aby otrzymać iniekcję doszklistkową z zastosowaniem ocenianej interwencji. Na poniższym rysunku przedstawiono ścieżkę, według której oszacowano liczebność docelowej populacji.



Rysunek 1. Metoda oszacowania liczebności populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych i opinii ekspertów

W projekcie programu lekowego wymieniono dodatkowe kryteria kwalifikacji do leczenia afliberceptem, które nie zostały uwzględnione w przeprowadzonym oszacowaniu liczebności populacji docelowej analizy wnioskodawcy (m.in. brak dominującej błony przedsiatkówkowej, brak odwarstwienia siatkówki w przebiegu retinopatii, brak neowaskularyzacji siatkówki). **Nieuwzględnienie tych kryteriów w obliczeniach wynika z braku danych pozwalających na wiarygodne oszacowanie odsetka pacjentów spełniających je.** W związku z tym założono, że wszyscy pacjenci spełniający kryteria uwzględnione w przeprowadzonych kalkulacjach, spełniają także pozostałe kryteria wymienione w projekcie programu lekowego. Takie podejście prowadzi do zawyżenia liczebności populacji docelowej wyznaczonej w niniejszej analizie, a zatem jest zgodne z podejściem konserwatywnym.

Ze względu na postać procentową uwzględnionych w obliczeniach parametrów i brak rozróżnienia na lata (przyjęto stałą liczbę pacjentów z cukrzycą) – w analizie wnioskodawcy założono, że **liczebność populacji docelowej w roku 2017 i 2018 jest taka sama.**

Zgodnie z powyższymi oszacowaniami (dokładne dane przedstawione w tabeli poniżej), do programu lekowego kwalifikować będzie się ok. [redacted] pacjentów. Należy jednak podkreślić, że przeprowadzone oszacowania są niepewne. Głównym ograniczeniem powyższych obliczeń jest brak wiarygodnych danych o odsetku pacjentów z DME wśród pacjentów z cukrzycą. Nie istnieje żaden polski rejestr pacjentów na podstawie którego można by wyznaczyć taki odsetek; badania zagraniczne są bardzo niespójne, a opinie ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę ([redacted] oraz [redacted]) znacznie różnią się w tym zakresie (**dwukrotna** różnica). Finalnie w szacowaniu liczebności populacji docelowej odsetek pacjentów z DME wśród pacjentów z cukrzycą wyznaczono, jako wartość średnią uzyskaną z opinii dwóch ekspertów. Wnioskodawca uznał tą wartość za wiarygodną, powołując się na podobne wartości w zagranicznych badaniach epidemiologicznych (Yau 2012 – 7,48%, Delcourt 2009 – 4,8%). Wnioskodawca przytacza także polskie badanie epidemiologiczne Bandurska-Stankiewicz 2014, w którym odnotowano, że w województwie

warminsko-mazurskim obrzęk płamki występuje u około 4,4% pacjentów z cukrzycą typu 1 i u około 9,52% pacjentów z cukrzycą typu 2.

Komentarz analityka AOTMiT:

W ChPL Eylea zawarto informację, iż „istnieje jedynie ograniczone doświadczenie w leczeniu pacjentów z DME w przebiegu cukrzycy typu I”, w związku z czym wydaje się bardziej zasadne przyjęcie wyższego odsetka (związanego z cukrzycą typu 2) z wyżej podanych. Należy jednak zwrócić uwagę, że wnioskowany program lekowy nie wyklucza podawania produktu leczniczego Eylea pacjentom z cukrzycą typu I.

W praktyce liczba pacjentów spełniająca kryteria kwalifikacji do programu lekowego różni się znacznie od populacji rzeczywiście leczonej. Wnioskodawca oparł się na opiniach ekspertów przy szacowaniu rozpowszechnienia preparatu Eylea w leczeniu pacjentów z DME. Na podstawie opinii dwóch ekspertów przyjęto, że odsetek pacjentów przyjmujących lek Eylea w pierwszym roku analizy będzie wynosił [redacted], a w roku drugim [redacted], co prowadzi do spadku liczebności populacji z [redacted] do odpowiednio [redacted] oraz [redacted]. Są to założenia wysoce niepewne.

W celu weryfikacji powyższych oszacowań liczebności populacji leczonej poszukiwano alternatywnych źródeł danych do wykorzystania w analizie wrażliwości. W tym celu dokonano próby przeniesienia doświadczeń z leczenia pacjentów z wysiękową postacią AMD (wAMD) na DME. Wprawdzie wAMD i DME to dwie różne choroby, ale cel terapeutyczny jest taki sam – uniknięcie ślepoty. Stosowane są w tym celu te same leki: anty-VEGF. Przedstawione oszacowania prowadzą nie do liczby pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego (populacja docelowa), lecz do liczebności pacjentów rzeczywiście leczonych ocenianą interwencją. Do wyliczenia wariantu **minimalnego** wykorzystano oszacowania uzyskane na podstawie doświadczeń leczenia pacjentów z wAMD za pomocą iniekcji doszklistkowych. W wariantcie **maksymalnym** rozważono liczebność populacji docelowej, przy założeniu takiej samej różnicy procentowej między scenariuszem podstawowym i maksymalnym jak między minimalnym i podstawowym. Dokładne wartości wzięte do analizy wrażliwości przedstawiono w tabeli 59 w *Rozdziale 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości (warianty A1 i A2)* niniejszej AWA.

W celu wyznaczenia prognozowanej liczby pacjentów leczonych lekiem Eylea po rozpoczęciu refundacji we wskazaniu DME odniesiono się do sytuacji z początku finansowania leków anty-VEGF w wAMD. Dane ze statystyk JGP dotyczące grupy „B02 – Leczenie wysiękowej postaci AMD z zastosowaniem iniekcji doszklistkowych przeciwciała monoklonalnego anty-VEGF/ rekombinowanego białka fuzyjnego” dostarczają informacji od roku 2010. Należy jednak zauważyć, że liczba pacjentów leczonych w pierwszym roku (2010) znacząco odbiega od liczby pacjentów w kolejnych latach (po drugim roku odnotowuje się w miarę stabilny wzrost liczby pacjentów z wAMD leczonych anty-VEGF). W związku z tym w szacowaniu liczby pacjentów z DME w roku 2016 r., którzy będą leczeni lekiem Eylea wykorzystano dane o liczbie pacjentów z wAMD leczonych anty-VEGF w latach 2011-2015 (pominięto rok 2010). W obliczeniach wykorzystano metodę regresji liniowej. Wynik przedstawiono w tabeli poniżej.

Program lekowy „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia płamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3)” obowiązuje wprawdzie od maja 2015 r. (zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 25 kwietnia 2016 r. [Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 48]), jednak zgodnie z danymi DGL rzeczywista sprzedaż preparatów anty-VEGF w ramach programu rozpoczęła się dopiero w listopadzie 2016 r. (przypuszczalnie do tego czasu pacjenci nadal leczeni byli w ramach lecznictwa szpitalnego). Na podstawie danych NFZ dotyczących wartości zakontraktowanych świadczeń dla substancji w ww. programie lekowym oszacowano liczbę pacjentów z wAMD, którzy w 2016 byli leczeni w ramach programu lekowego.

W wyniku powyższych oszacowań otrzymano, że prognozowana na podstawie danych z lecznictwa szpitalnego liczba pacjentów z wAMD leczonych w 2016 r. z zastosowaniem leków anty-VEGF, wyniesie [redacted]. Dane NFZ dotyczące zakontraktowanych świadczeń wskazują na wyższą liczbę pacjentów – [redacted], co sugeruje, że **zmiana formy finansowania ma wpływ na wzrost liczby pacjentów rzeczywiście leczonych** (czego należałoby się spodziewać). W związku z tym, wnioskodawca w szacowaniach powiększył historyczną liczbę pacjentów z wAMD leczonych anty-VEGF w 2011 r. przy zastosowaniu odpowiedniego współczynnika (szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej).

Tabela 53. Szacowana liczba pacjentów z wAMD leczona preparatami anty-VEGF

Parametr	Wartość
Prognozowana liczba pacjentów leczona w ramach lecznictwa szpitalnego w 2016 r.	[redacted]
Prognozowana liczba pacjentów leczona w ramach programu lekowego w 2016 r.	[redacted]
Współczynnik wzrostu związany ze zmianą finansowania anty-VEGF (z JGP na PL)	[redacted]
Historyczna liczba pacjentów z wAMD leczona anty-VEGF w 2011 r. [statystyki JGP]	[redacted]

Parametr	Wartość
Prognozowana liczba pacjentów z wAMD leczona anty-VEGF w 2011 r. przy uwzględnieniu wzrostu wynajętego z formy finansowania	

Na podstawie oszacowanej powyżej liczby osób leczonych w ramach grupy JGP B02 w 2011 r. i liczby pacjentów z wAMD określono odsetek pacjentów rzeczywiście leczonych spośród wszystkich chorych. Przy założeniu, że w przypadku DME taki sam odsetek pacjentów spośród osób chorych rzeczywiście otrzyma lek oszacowano liczbę pacjentów z DME leczonych preparatem Eylea. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 54. Liczba pacjentów leczona preparatem Eylea w pierwszym roku po rozpoczęciu refundacji (oszacowania na podstawie doświadczeń wAMD)

Parametr	Wartość	
Populacja wAMD		
Liczba osób z AMD w Polsce		
Odsetek pacjentów z wysiękową postacią AMD		
Liczba pacjentów z wAMD		
Realna liczba pacjentów stosujących anty-VEGF w roku 2011 (PL wAMD)		
Odsetek pacjentów stosujących leki anty-VEGF (odsetek pacjentów z populacji docelowej, którzy otrzymują leczenie)		
Populacja DME		
Liczba osób z DME w Polsce*		
Pacjenci z DME leczeni w PL (odsetek pacjentów z populacji docelowej, którzy otrzymują leczenie)	2017	2018
		**

* na podstawie opinii ekspertów [redacted] pacjentów z cukrzycą w Polsce ma DME

** liczbę leczonych w drugim roku analizy oszacowano przy wykorzystaniu wzrostu liczby pacjentów leczonych w wAMD w kolejnych latach na podstawie danych ze statystyk JGP dotyczących grupy B02

Komentarz analityka AOTMiT:

Jak podkreślił Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki, Płk. prof. dr. hab. n. med. Marek Rękas, istnieją duże problemy organizacyjne przy realizacji programu lekowego leczenia AMD ze względu na brak specjalistów i sal umożliwiających doszklitkowe podawanie preparatów anty-VEGF. Należy spodziewać się, że **problemy organizacyjne** z realizacją świadczeń pogłębią się w przypadku objęcia refundacją preparatów anty-VEGF w dodatkowym wskazaniu, tj. DME.

Koszty

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów z populacji docelowej związane są jedynie z przeprowadzaniem fotokoagulacji laserowej. Zabieg fotokoagulacji laserowej może być przeprowadzony ambulatoryjnie lub w ramach hospitalizacji. Liczba zabiegów wykonanych w ramach hospitalizacji raportowana jest w statystykach jednorodnych grup pacjentów (kod ICD 9: 14.24 *Fotokoagulacja (laser) zmiany naczyńówki/siatkówki*).

W poniższej tabeli znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

Tabela 55. Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w analizie

Parametr	Wartość	Źródło, ewentualne komentarze
Liczebność populacji docelowej		
Liczba pacjentów z cukrzycą w Polsce	2 730 000	Zespół ds. epidemiologii i kosztów cukrzycy Komitetu Zdrowia Publicznego Polskiej Akademii Nauk
Liczba pacjentów z cukrzycą w Polsce świadomych swojej choroby	2 170 000	
Liczba dorosłych pacjentów z cukrzycą w Polsce świadomych swojej choroby	2 148 620	wojewódzkie raporty o stanie zdrowia ludności (dane z 13 województw)
Odsetek pacjentów z kontrolowaną glukozą (HbA1c ≤ 8%)	65,9%	średnia ważona z dwóch badań Sieradzki 2008 i Kudaj-Kurowska 2014
Odsetek pacjentów z DME wśród pacjentów z DM		średnia wartość na podstawie opinii ekspertów ([redacted]): [redacted]; [redacted]: [redacted]. Wartość ta jest zgodna wartościami raportowanymi w wielu badaniach oraz danymi epidemiologicznymi (zakres: 0,18–15,73%)

Parametr	Wartość		Źródło, ewentualne komentarze	
Odsetek pacjentów z CSME wśród pacjentów z DME	[redacted]		średnia wartość na podstawie opinii ekspertów ([redacted]; [redacted]). Wartość zgodna z danymi epidemiologicznymi (zakres: 25,74–75%)	
Odsetek pacjentów z rozlanym, klinicznie znamionym obrzękiem płamki z zajęciem dołka wśród pacjentów z CSME	[redacted]		średniowa wartość wskazana przez eksperta ([redacted]; [redacted])	
Ostrość widzenia od 0,3 do 0,8 w DME	[redacted]		średniowa wartość wskazana przez eksperta ([redacted]; [redacted])	
Rozpowszechnienie leku Eylea w populacji docelowej				
Rok 1 refundacji	[redacted]		średnia wartość na podstawie opinii ekspertów ([redacted]; [redacted]; [redacted]; [redacted])	
Rok 2 refundacji	[redacted]		średnia wartość na podstawie opinii ekspertów ([redacted]; [redacted]; [redacted]; [redacted])	
Zabieg fotokoagulacji laserowej / Liczba pacjentów leczonych FK obecnie				
Szacowana liczba zabiegów FK	2017	2018	prognozowana łączna liczba zabiegów FK na podstawie statystyk JGP (liczba hospitalizacji, kod ICD 9: 14.24) przeprowadzonych w latach 2010-2015. Dane wskazują na rok-roczny spadek wykonywanych FK. Przyjęto, że roczny spadek wynosi 33% (spadek jak w roku 2014–2015). [statystyki JGP] W związku z brakiem danych umożliwiających określenie liczby FK wykonanych w ambulatorium założono, że taka sama liczba FK przeprowadzana jest ambulatoryjnie jak w ramach (wyżej wyliczonej) hospitalizacji.	
	1164	783		
Średnia liczba zabiegów na pacjenta / na rok	1,9		średnich liczb zabiegów w pierwszych dwóch latach rozważanych w analizie ekonomicznej (1,9 zabieg / pacjenta / rok)	
Liczba pacjentów, u których stosowany będzie zabieg FK	Analiza:	2017	2018	Uwaga: wyznaczona liczba pacjentów może być zawyżona ze względu na fakt, iż dostępne dane NFZ nie pozwalają na stwierdzenie, jaki odsetek zabiegów FK wykonuje się u pacjentów z DME i w analizie przyjęto, że całość dotyczy pacjentów z tej populacji. nie wiadomo czy przyjęcie założenia o tym, że tyle samo zabiegów jest wykonywanych ambulatoryjnie zaważy czy zaniża liczbę pacjentów, u których przeprowadza się FK – w związku z czym w analizie wrażliwości przyjęto, że wszyscy pacjenci będą leczeni w ramach hospitalizacji, nie będzie zabiegów przeprowadzonych ambulatoryjnie.
	Podstawowa	613	412	
	Wrażliwości	306	206	
Rozkład pacjentów między interwencjami				
Przebieg leczenia pacjentów	Wartości przedstawiono w rozdziale 2.12 BIA wnioskodawcy		określony na podstawie analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Rozkład kohorty pacjentów dla poszczególnych interwencji w kolejnych miesiącach zestawiony został w tabelach 49 i 50 analizy wpływu na budżet wnioskodawcy. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono alternatywne odsetki pacjentów w różnych stanach zgodnie z wariantem minimalnym i maksymalnym z analizy ekonomicznej, rozumianymi jako warianty AE mające wpływ na przebieg leczenia pacjentów, przy których uzyskano minimalną (wariant F1) i maksymalną (wariant F2) różnicę w kosztach między afl berceptem i fotokoagulacją laserową.	
Zużycie zasobów				
Średnia liczba dawek / zabiegów na pacjenta / na rok	Rok 1	Rok 2	Analiza	Źródło: analiza ekonomiczna wnioskodawcy
AFL	8,6	[redacted]	podstawowa	AE AW wariant podstawowy
	8,6	[redacted]	wrażliwości (wariant D1)	AE AW scenariusz I – 1b
FK	2,4	[redacted]	podstawowa	AE AW wariant podstawowy
RAN	7,4	[redacted]	wrażliwości (wariant E1)	AE AW wariant podstawowy
Koszty				
Koszty afliberceptu	[redacted]	cena za opakowanie / CZN (bez RSS)		Dane otrzymane od Zamawiającego
	[redacted]	cena za dawkę* / CZN (bez RSS)		
	[redacted]	cena za opakowanie / CHB (bez RSS)		
	[redacted]	cena za dawkę* / CHB (z RSS)		
	[redacted]	cena za opakowanie / CHB (z RSS)		

Parametr		Wartość	Źródło, ewentualne komentarze	
			cena za opakowanie / CHB	Obwieszczenie MZ [OMZ 29.06.2016]
			cena za opakowanie (DGL / z RSS)	Komunikaty DGL (październik 2015-marzec 2016)
Koszt ranibizumabu	uwzględniony w ramach analizy wrażliwości (wariant E1)	3 740,95 zł	cena za opakowanie / CHB	Obwieszczenie MZ [OMZ 29.06.2016]
		1 870,48 zł	cena za dawkę* / CHB	
		2 962,48 zł	cena za opakowanie (DGL – „z RSS”)	Komunikaty DGL (październik 2015-marzec 2016)
		1 481,24 zł	cena za dawkę* (DGL – „z RSS”)	
Koszt zabiegu fotokoagulacji laserowej	Analiza:		ze względu na brak danych założono, że 50% zabiegów FK przeprowadzanych jest w trybie ambulatoryjnym, zaś pozostałe zabiegi przeprowadzane są w ramach hospitalizacji. Średnia wartość kosztu świadczenia zabiegu FK z danych publ kowanych w ramach statystyk JGP (w trybie ambulatoryjnym: 313,49 zł (jedno oko), w ramach hospitalizacji: 762,67 zł).	
	podstawowa	538,08 zł		
	wrażliwości (wariant B1)	762,67 zł		
Koszty kwalifikacji do zabiegu FK / Roczny koszt monitorowania pacjentów po FK	Analiza:		Na podstawie wytycznych PTO 2014 pacjenci z DME poddani FK są kontrolowani co 3 miesiące. W związku z tym założono wykonywanie 4 wizyt monitorujących w roku (przyjęto że koszt będzie taki sam jak koszt kwalifikacji do zabiegu [w czasie kwalifikacji i wizyt kontrolnych przeprowadzone są takie same badania]). Zatem roczny koszt monitorowania będzie czterokrotnością kosztu kwalifikacji do zabiegu. W analizie podstawowej przyjęto, że koszt kwalifikacji do FK będzie taki sam jak koszt kwalifikacji do programu lekowego, natomiast w analizie wrażliwości będzie wynosił 448,47 zł (oszacowanie na podstawie listy wykonywanych badań).	
	podstawowa	355,48 zł / 1 421,91 zł		
	wrażliwości (wariant C1)	448,47 zł / 1 793,89 zł		
Koszty podania leków		468,00 zł	świadczenie: hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu zgodnie z Zarządzeniem Nr 42/2016/DGL ⁸	
Koszty kwalifikacji do programu lekowego DME		355,48 zł	oszacowano na podstawie wyceny związanej z programem leczenia AMD (w związku z analogicznymi wymaganymi badaniami, nie licząc konsultacji diabetologicznej), zgodnie z Zarządzeniem Nr 42/2016/DGL (325,00 zł). uwzględniono koszt konsultacji diabetologicznej rozliczanej w ramach świadczenia specjalistycznego 1-go typu zgodnie z Zarządzeniem Nr 79/2014/DSOZ (koszt dla NFZ: 30,48 zł).	
Koszty monitorowania programu lekowego DME (roczny)		2 407,86 zł	monitorowanie w PL dla DME jest analogiczne, jak w AMD (jedyna różnica to konsultacja diabetologiczna w przypadku leczenia DME) – koszt oszacowano na podstawie wyceny związanej z leczeniem w programie dla AMD zgodnie z Zarządzeniem Nr 42/2016/DGL (2 346,91 zł) + koszt 2 konsultacji diabetologicznych (60,96 zł)	
Koszt działań niepożądanych (koszt jednorazowy)		2 184 zł	Krwotok spojówkowy	Na podstawie Zarządzenia Nr 110/2015/BP
		2 184 zł	Punktowe zapalenie rogówki	
Koszty braku leczenia		0 zł	Założenie własne wnioskodawcy: „(...) zdecydowana większość pacjentów z populacji docelowej w obliczu braku możliwości skutecznej terapii nie podejmuje żadnego leczenia lub jest zmuszona do korzystania z prywatnej opieki lekarskiej.”	
Koszt ślepoty		-	Nie odnaleziono danych mogących posłużyć do oszacowania tego kosztu w populacji docelowej niniejszej analizy w rozważanych perspektywach, dlatego nie został on uwzględniony.	
Dawkowanie				
Dawkowanie afliberceptu / ranibizumabu		fiolka zawiera dwa podania leku	zgodnie ze słownikiem handlowym NFZ ⁹ dla programu AMD oraz na podstawie pisma MZ w sprawie sposobu rozliczania leków w	

⁸ <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-422016dgl.6481.html> (data dostępu: 10.02.2017 r.)

⁹ Zmiany w słowniku produktów handlowych zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/slowniki.6860.html> (data dostępu: 10.02.2017 r.)

Parametr	Wartość	Źródło, ewentualne komentarze
		programie lekowym "Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3)" ¹⁰

* w analizie wnioskodawcy przyjęto założenie, że jedno opakowanie zawiera dwie dawki (możliwość podziału zawartości fio ki na dwóch pacjentów)

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy założono, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu afliberceptu ze środków publicznych w leczeniu DME, pacjenci podejmujący leczenie to w pierwszej kolejności tacy, którzy w scenariuszu istniejącym stosowaliby fotokoagulację laserową. Powyższe założenie wynika z faktu, iż najpewniej pacjenci, którzy już zdecydowali się na podjęcie jakiegось leczenia w sytuacji dostępu do terapii bardziej skutecznej rozpoczną leczenie afliberceptem. W drugiej kolejności terapię afliberceptem rozpoczną pacjenci, którzy przy obecnym stanie finansowania nie leczyliby się.

W ramach analizy wrażliwości rozważono scenariusz, w którym oprócz afliberceptu refundowany będzie również ranibizumab i przejmie on połowę pacjentów. W analizie wnioskodawcy nie uwzględniono możliwości zastosowania u pacjentów z populacji docelowej bewacyzumabu.

WARIANT PODSTAWOWY

Tabela 56. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji – wariant podstawowy

Populacja		I rok	II rok	Łącznie
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku				
scenariusz istniejący	Pacjenci leczeni AFL w scenariuszu istniejącym			
	Pacjenci leczeni FK w scenariuszu istniejącym			
	Pacjenci nie otrzymujący aktywnego leczenia w scenariuszu istniejącym			
scenariusz nowy	Pacjenci leczeni AFL w scenariuszu nowym			
	Pacjenci leczeni FK w scenariuszu nowym			
	Pacjenci nie otrzymujący aktywnego leczenia w scenariuszu nowym			

Tabela 57. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – wariant podstawowy [mln zł]

Kategoria kosztów		Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
		I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący					
Koszt AFL	AFL				
Koszt FK	FK				
Pozostałe koszty	FK				
Zdarzenia niepożądane	FK				
Koszty na pacjentów nieleczonych					
Koszty sumaryczne					
Scenariusz nowy					
Koszt AFL	AFL				
Koszt FK	FK				
Pozostałe koszty	AFL				

¹⁰ Pismo MZ nr PLA4804.360.2015.4.ISU w sprawie sposobu rozliczania leków w programie lekowym „Leczenie neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) (ICD-10 H35.3)”. Ministerstwo Zdrowia. Departament Gospodarki Lekami.

Kategoria kosztów		Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
		I rok	II rok	I rok	II rok
Zdarzenia niepożądane	AFL	■	■	■	■
Koszty na pacjentów nieleczonych		■	■	■	■
Koszty sumaryczne		■	■	■	■
Wydatki inkrementalne					
Koszt AFL	AFL	■	■	■	■
Koszt FK	FK	■	■	■	■
Pozostałe koszty	AFL - FK	■	■	■	■
Zdarzenia niepożądane	AFL - FK	■	■	■	■
Koszty na pacjentów nieleczonych		■	■	■	■
Koszty sumaryczne		51,88	110,99	■	■

Prognozowany (inkrementalny) wzrost wydatków płatnika publicznego związany z finansowaniem terapii lekiem Eylea w populacji docelowej analizy, w przypadku braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka, wyniesie około 51,88 mln zł w roku 2017 oraz około 110,99 mln zł w roku 2018. W przypadku uwzględnienia umowy podziału ryzyka, wzrost wydatków wyniesie około ■ zł w roku 2017 oraz około ■ zł w roku 2018.

Wzrost wydatków płatnika publicznego spowodowany objęciem refundacją leku Eylea w populacji pacjentów z DME związany jest przede wszystkim ze wzrostem liczby pacjentów otrzymujących aktywne leczenie (w scenariuszu istniejącym aktywne leczenie otrzyma w ciągu 2-letniego horyzontu analizy ■ pacjentów [FK], natomiast w scenariuszu nowym - ■ pacjentów [AFL]) oraz z większym kosztem stosowania AFL (oprócz ceny leku trzeba uwzględnić koszt kwalifikacji do programu lekowego oraz monitorowania pacjentów).

Komentarz analityka AOTMiT:

W związku z tym, iż koszty związane z kwalifikacją i prowadzeniem programu lekowego, w ramach którego będzie stosowany aflibercept są znacznie wyższe niż koszty kwalifikacji i przeprowadzenia zabiegu fotokoagulacji zasadne wydaje się branie pod uwagę kosztów sumarycznych niż tylko kosztów samego leku. W związku z tym nie przedstawiono wydatków ponoszonych wyłącznie na zakup wnioskowanego leku.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 58. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Zgodnie z ograniczeniem wskazanym w samej analizie wnioskodawcy - wyznaczona liczebność populacji docelowej ma charakter przybliżony i może różnić się od rzeczywistej liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia preparatem Eylea. Głównym źródłem niepewności oszacowań jest odsetek pacjentów z DME wśród pacjentów z cukrzycą, który różni się znacznie w zależności od źródła danych. Także opinie ekspertów nie są w tym zakresie jednoznaczne. Należy zauważyć, że oszacowana przez wnioskodawcę wielkość populacji docelowej (pacjenci spełniający kryteria włączenia do wnioskowanego programu) [■] zawiera się w przedziale pomiędzy wartościami podanymi przez ekspertów do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię. Konsultant Krajowy ds. okulistyki (Prof. Marek Rękas) oszacował, że liczba osób w ciągu roku w Polsce ze wskazaniem określonym zapisami załączonego programu lekowego wynosi 10-12 tys pacjentów, natomiast ■ oszacował, iż będzie to około 30 tys pacjentów.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca założył, że u pacjentów z DME spełniających kryteria włączenia do programu będzie podawany AFL zamiast FK (100% przejęcie). W analizie wrażliwości wnioskodawcy został przedstawiony wariant w którym udziały FK przejmuje obok ALF jeszcze RAN. Należy jednak zauważyć, że w analizie wnioskodawcy BEW został całkowicie pominięty, co analitycy Agencji uważają za niepoprawne.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	Patrz powyżej.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Zarówno w polskiej, jak i międzynarodowej klasyfikacji ICD-10 brak jest rozpoznania specyficznego dla DME. W ramach kodu wskazanego w tytule wnioskowanego programu lekowego (H36.0) NFZ raportuje, że lek Eylea otrzymało 2 pacjentów w roku 2015 i 13 w 2016* (ogólna liczba pacjentów rozliczonych w ramach tego kodu: 54 tys w roku 2015 i 47 tys w 2016*). Natomiast w przypadku kodu zaproponowanego w ramach innego programu lekowego dotyczącego DME (H35.8) NFZ raportuje, że afibercept otrzymało 7 pacjentów w roku 2015 i 98 w roku 2016* (ogólna liczba pacjentów rozliczonych w ramach tego kodu: 47 tys w roku 2015 i 50 tys w 2016*). Także w kodzie wskazanym przez ██████████ (H35.0) zgodnie z danymi NFZ jest refundowany afibercept – 3 pacjentów w roku 2015 i 23 w roku 2016* (ogólna liczba pacjentów rozliczonych w ramach tego kodu: 66 tys w roku 2015 i 57 tys w 2016*). Nie jest jednak jednoznaczne w ramach którego kodu są aktualnie rozliczani pacjenci z DME, w związku z czym, na podstawie danych NFZ nie da się ocenić liczby osób z populacji docelowej (spełniającej kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego) lub nawet szerszej (pacjenci z DME ogólnie).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	–
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	–
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości. Wyniki przedstawiono w <i>Rozdziale 6.3.2.</i> niniejszej AWA

* dane za rok 2016 obejmują miesiące styczeń - październik

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

Analitycy nie odnaleźli błędów w strukturze modelu, można więc założyć, że niepewność wyników niniejszej analizy związana jest z niepewnością danych wejściowych do modelu.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

Tabela 59. Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach			
		Wariant	Lata 2017-2018	2017	2018
Liczba pacjentów leczonych	Wariant A0	Podstawowy			
	Wariant A1	Minimalny			
	Wariant A2	Maksymalny			
Sposób realizacji fotokoagulacji laserowej (hospitalizacja ; ambulatorium)	Wariant B0	50% ; 50%			
	Wariant B1	100% ; 0%			
Koszt kwalifikacji pacjenta / Koszt monitorowania w przypadku zabiegu FK	Wariant C0	355,48 zł / 1 421,91 zł			
	Wariant C1	448,47 zł / 1 793,89 zł			
Dawkowanie	Wariant D0	Wartości przyjęte zgodnie z analizą ekonomiczną			
	Wariant D1				
Uwzględnienie ranibizumabu	Wariant E0	Nieuwzględniony			
	Wariant E1	Uwzględniony			
Przepływ pacjentów	Wariant F0	Scenariusz podstawowy analizy ekonomicznej			
	Wariant F1	Wartości mające wpływ na przebieg leczenia pacjentów, przy których uzyskano minimalną różnicę w kosztach między afliberceptem i fotokoagulacją laserową			
	Wariant F2	Wartości mające wpływ na przebieg leczenia pacjentów, przy których uzyskano maksymalną różnicę w kosztach między afliberceptem i fotokoagulacją laserową			

Uzasadnienie wyboru parametrów przedstawiono w rozdziale 6.1.2. Dane wejściowe do modelu niniejszej AWA.

Wyniki analizy wrażliwości

Tabela 60. Wyniki analizy wrażliwości

Wariant	Wydatki	Wydatki całkowite				Wydatki inkrementalne			
		2017 (bez RSS)	2017 (z RSS)	2018 (bez RSS)	2018 (z RSS)	2017 (bez RSS)	2017 (z RSS)	2018 (bez RSS)	2018 (z RSS)
Analiza podstawowa	Koszt leku AFL								
	Wydatki całkowite					51,88		110,99	
Wariant A1	Koszt leku AFL								
	Wydatki całkowite					56,39		96,61	
Wariant A2	Koszt leku AFL								
	Wydatki całkowite					47,71		128,81	
Wariant B1	Koszt leku AFL								
	Wydatki całkowite					52,74		112,25	
Wariant C1	Koszt leku AFL								
	Wydatki całkowite					51,61		110,53	
Wariant D1	Koszt leku AFL								
	Wydatki całkowite					51,88		117,42	
Wariant E1	Koszt leku AFL								
	Wydatki całkowite					49,16		106,67	
Wariant F1	Koszt leku AFL								
	Wydatki całkowite					45,30		98,55	
Wariant F2	Koszt leku AFL								

Wariant	Wydatki	Wydatki całkowite				Wydatki inkrementalne			
		2017 (bez RSS)	2017 (z RSS)	2018 (bez RSS)	2018 (z RSS)	2017 (bez RSS)	2017 (z RSS)	2018 (bez RSS)	2018 (z RSS)
	Wydatki całkowite					52,80		113,71	

Istotny wpływ na wyniki analizy, zarówno w przypadku uwzględnienia jak i nieuwzględnienia umowy podziału ryzyka mają założenia dotyczące liczby pacjentów, którzy będą leczeni lekiem Eylea w kolejnych latach analizy (wariant A). Zakładając wariant minimalny (wariant A1) dotyczący liczby pacjentów leczonych wydatki inkrementalne będą większe o 9% w 2017 r. oraz mniejsze o 13% w 2018 r. w porównaniu do scenariusza podstawowego, natomiast w przypadku wariantu maksymalnego (wariant A2) odpowiednio będą niższe o 8% w roku 2017 oraz wyższe o 16% w roku 2018.

Komentarz analityka AOTMiT:

Wzrost a potem spadek wydatków w wariantcie minimalnym (A1) jest związany ze zmianą liczby pacjentów w porównaniu z wariantem podstawowym o [] w roku 2017 i [] w roku 2018. Wnioskodawca założył, że w wariantcie maksymalnym (A2) będzie taka sama różnica (czyli [] w roku 2017 i [] w roku 2018).¹¹

Parametrem, który ma również znaczący wpływ na wyniki inkrementalne jest przyjęcie wartości mających wpływ na przebieg leczenia pacjentów, przy których uzyskano minimalną różnicę w kosztach między afliberceptem i fotokoagulacją laserową na podstawie danych z analizy ekonomicznej (wariant F1). Przy przyjęciu tego wariantu wydatki inkrementalne zmniejszają się o 13% oraz 11% (odpowiednio w 2017 oraz 2018 r.) w porównaniu do scenariusza podstawowego niezależnie od uwzględnienia umowy podziału ryzyka.

Kolejnym parametrem, który ma wpływ na wyniki inkrementalne w przypadku uwzględnienia umowy podziału ryzyka jest uwzględnienie ranibizumabu w ramach programu lekowego (wariant E1). Przy przyjęciu tego wariantu wydatki inkrementalne są wyższe o 10% oraz 12% (odpowiednio w 2017 oraz 2018 r.) w porównaniu do wariantu podstawowego.

Pozostałe parametry nie mają znaczącego wpływu na wyniki inkrementalne analizy.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Nie wykonano obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet była ocena obciążeń budżetowych NFZ związanych z finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Eylea (afibercept) we wnioskowanej populacji.

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z rozlanym, klinicznie znamionym cukrzycowym obrzękiem płamki z zajęciem dołka z zaburzeniami widzenia (ostrość wzorku w najlepszej korekcji [BCVA] w leczonym oku 0,3–0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS)) oraz z HbA1c ≤ 8%.

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- W scenariuszu istniejącym założono utrzymanie obecnego statusu refundacyjnego, to znaczy brak finansowania leków anti-VEGF w leczeniu DME. W konsekwencji jedyną opcją terapeutyczną dla pacjentów z populacji docelowej jest zabieg fotokoagulacji laserowej, który wyłącznie zatrzymuje proces chorobowy i nie prowadzi do poprawy stanu zdrowia pacjenta. Na podstawie oszacowań dotyczących liczby przeprowadzanych zabiegów FK w 2016 r. założono, że większość pacjentów z populacji docelowej w obliczu braku możliwości skutecznej terapii nie podejmuje żadnego leczenia (lub jest zmuszona do korzystania z prywatnej opieki lekarskiej).
- W scenariuszu nowym założono, że aflibercept będzie finansowany w leczeniu DME. W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy ranibizumab nie został uwzględniony.

¹¹ W pierwszym roku wariantu minimalnego analizy wrażliwości liczbę pacjentów oszacowano na podstawie odsetka pacjentów rzeczywiście leczonych, wynikającego z doświadczenia z pacjentami chorymi leczonymi w związku z wAMD (patrz rozdział 6.1.2. *Dane wejściowe do modelu*). Liczbę leczonych w drugim roku analizy oszacowano przy wykorzystaniu wzrostu liczby pacjentów leczonych w wAMD w kolejnych latach na podstawie danych ze statystyk JGP dotyczących grupy B02.

W BIA uwzględniono koszty nabycia oraz podania leków, a także koszty diagnostyki i monitorowania w programie lekowym oraz koszty leczenia działań niepożądanych.

Wnioskowany lek ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta. Wnioskowany produkt ma być zakwalifikowany do istniejącej grupy limitowej (1133.0 *Aflibercept*), w której sam wyznacza podstawę limitu finansowania.

W analizie uwzględniono proponowany instrument podziału ryzyka, [REDACTED].

Wyniki analizy wnioskodawcy:

Prognozowany (inkrementalny) wzrost wydatków płatnika publicznego związany z finansowaniem terapii lekiem Eylea w populacji docelowej analizy, w przypadku braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka, wyniesie około 51,88 mln zł w roku 2017 oraz około 110,99 mln zł w roku 2018. W przypadku uwzględnienia umowy podziału ryzyka, wzrost wydatków wyniesie około [REDACTED] zł w roku 2017 oraz około [REDACTED] zł w roku 2018.

W związku z tym, iż koszty związane z kwalifikacją i prowadzeniem programu lekowego, w ramach którego będzie stosowany aflibercept są znacznie wyższe niż koszty kwalifikacji i przeprowadzenia zabiegu fotokoagulacji zasadne wydaje się branie pod uwagę kosztów sumarycznych niż tylko kosztów samego leku. W związku z tym nie przedstawiono wydatków ponoszonych wyłącznie na zakup wnioskowanego leku.

Wyniki analizy wrażliwości

Istotny wpływ na wyniki analizy, zarówno w przypadku uwzględnienia jak i nieuwzględnienia umowy podziału ryzyka mają założenia dotyczące:

- liczby pacjentów, którzy będą leczeni lekiem Eylea w kolejnych latach analizy:
 - w wariantcie minimalnym – wzrost o 9% wydatków inkrementalnych w roku 2017 oraz ich spadek o 13% w 2018 r.;
 - w przypadku wariantu maksymalnego – spadek o 8% w roku 2017 oraz wzrost o 16% w roku 2018;
- przyjęcia wartości mających wpływ na przebieg leczenia pacjentów, przy których uzyskano minimalną różnicę w kosztach między afliberceptem i fotokoagulacją laserową na podstawie danych z analizy ekonomicznej - wydatki inkrementalne zmniejszają się o 13% oraz 11% (odpowiednio w 2017 oraz 2018 r.);
- uwzględnienia ranibizumabu w ramach programu lekowego - wydatki inkrementalne są wyższe o 10% oraz 12% (odpowiednio w 2017 oraz 2018 r.).

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Analiza racjonalizacyjna wnioskodawcy przedstawia rozwiązania, których wprowadzenie w latach 2017 – 2019 spowoduje oszczędności w ramach budżetu na refundację pozwalające pokryć koszty refundacji wnioskowanej terapii. Źródłem oszczędności pozwalającym na pokrycie wydatków związanych z refundacją afliberceptu w leczeniu DME mają być:

- proponowana przez wnioskodawcę umowa podziału ryzyka (RSS),
- wprowadzenie na rynek leków generycznych zawierających: trastuzumab, rytuksymab, natalizumab, iwabradynę, paliwizumab, pregabalin oraz bromek tiotropiowy,
- połączenie grup limitowych 76.0 oraz 77.0.

Analizę przeprowadzono dla horyzontu czasowego analogicznego dla horyzontu analizy wpływu na system opieki zdrowotnej (BIA), tj. dla 2-letniego horyzontu czasowego.

Proponowana przez wnioskodawcę umowa podziału ryzyka (RSS)

W ramach proponowanej umowy podziału ryzyka wnioskodawca

Oszczędności płatnika publicznego, wynikające z wprowadzenia RSS oszacowane w ramach analizy BIA wynoszą [redacted] zł w roku 2017 oraz [redacted] zł w roku 2018. Wprowadzenie RSS pozwoli na wygenerowanie oszczędności w pierwszych dwóch latach refundacji równych [redacted] zł.

Wprowadzenie na rynek leków generycznych

Dla leków zawierających 7 substancji czynnych wskazanych przez wnioskodawcę w ostatnich latach wygasa ochrona patentowa na terenie Unii Europejskiej (rytuksymab, trastuzumab, natalizumab, paliwizumab, iwabardyna, pregabalin i bromek tiotropiowy). Cztery spośród rozważanych substancji finansowane są w ramach programów lekowych (rytuksymab, trastuzumab, natalizumab i paliwizumab), natomiast pozostałe 3 znajdują się na wykazie leków refundowanych w części A.

Ceny dla preparatów oryginalnych finansowanych w ramach programów lekowych uzyskano na podstawie obowiązującego wykazu leków refundowanych [Obwieszczenie z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2016 r.] bądź na podstawie wyznaczonego rzeczywistego kosztu opakowania, otrzymanego na podstawie danych o wielkości sprzedaży oraz wielkości refundacji raportowanych w komunikatach DGL. W przypadku leków znajdujących się w części A obwieszczenia refundacyjnego wykorzystano wyłącznie dane z wykazu.

Zgodnie z ustawą o refundacji, „Urzędowa cena zbytu, [...] z uwzględnieniem liczby DDD w opakowaniu jednostkowym, **nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu** jedynego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu”.

Na podstawie dostępnych danych sprzedażowych dla każdego z leków oszacowano jego zużycie (w mg) w latach 2017-2018. Wykorzystano dane sprzedażowe od stycznia 2012 bądź późniejsze, jeżeli refundacja danego leku rozpoczęła się po tym czasie. Ostatnim miesiącem dla którego były dostępne dane jest marzec 2016 r. Na podstawie dostępnych danych, dla każdego z leku dokonano analizy trendów zużycia i na tej podstawie wybierano odpowiednią metodę regresji, która posłużyła do określenia prognozowanej wielkości sprzedaży.

Na podstawie danych o prognozowanej sprzedaży oraz cen leków w kolejnym kroku oszacowano prognozowaną wartość refundacji w przypadku braku wprowadzenia na rynek leków generycznych jak i po ich wprowadzeniu. Prognozowane oszczędności wynikające z wprowadzenia na rynek leków generycznych opisano w tabeli poniżej.

Połączenie grup limitowych 76.0 i 77.0

Kolejnym źródłem dodatkowych oszczędności pozwalającym na pokrycie wydatków związanych z refundacją afliberceptu (Eylea) ma być połączenie następujących grup limitowych:

- 76.0 Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne,
- 77.0 Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - inhibitory 5-alfa reduktazy.

W skład powyższych grup limitowych wchodzi następujące leki: finasteryd (inhibitor 5-alfa reduktazy, grupa 77.0) oraz alfuzosyna, doksazosyna i tamsulozyna (blokujące receptory alfa-adrenergiczne, grupa 76.0).

Zgodnie z art. 15 ustawy o refundacji „Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

1. tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;
2. podobnej skuteczności.”

Zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych powyższych leków, wskazaniem do ich stosowania jest łagodny rozrost gruczołu krokowego (Benign Prostatic Hyperplasia, BPH), który skutkować może objawami z dolnych dróg moczowych (Lower Urinary Tract Syndroms, LUTS). Badania randomizowane dowodzą skuteczności leków z obu grup. Publikacja McConnell 2003 opisuje badanie przeprowadzone na pacjentach z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, w którym porównano działanie m.in. doksazosyny i finasterydu. Wyniki ukazują brak różnic efektywności pomiędzy kluczowymi wynikami klinicznymi dla tych preparatów. Tym samym leki z grup 76.0 i 77.0 spełniają kryteria kwalifikacji do wspólnej grupy limitowej (te same wskazania lub przeznaczenia stosowania i podobna skuteczność).

W celu wyznaczenia prognozowanych wydatków płatnika publicznego na refundację leków w nowej, połączonej grupie limitowej, przyjęto poniższe założenia:

- skorzystano z danych sprzedażowych od stycznia 2012 r. do marca 2016. Do sumy sprzedanych DDD w grupie limitowej dopasowano model regresji liniowej oraz logarytmicznej, pozwalający oszacować sprzedaż w latach 2017–2018,
- zdecydowano o użyciu regresji logarytmicznej,
- przyjęto, że udziały leków w grupie będą stałe równie udziałom w marcu 2016 roku,
- ze względu na różnice we wskazaniach niektórych leków z grupy 76.0, istnieją różnice w poziomie odpłatności za nie. We wskazaniu *Przerost gruczołu krokowego* poziom odpłatności jest określany na podstawie odpłatności ryczałtowej, natomiast we wszystkich innych wskazaniach, zarejestrowanych na dzień wydania decyzji, ten poziom wynosi 30%. Przyjęto konserwatywne założenie, że leki te zostaną sprzedane w całości w takim wariantcie refundacji, w którym dopłata NFZ jest niższa (analizowano oddzielnie każdy preparat),
- prognozowane wydatki NFZ na leki w grupie oszacowano jako iloczyn prognozowanej sprzedaży opakowań NFZ oraz wyznaczonych odpłatności NFZ za opakowanie. Założono, że urzędowe ceny zbytu leków w grupie będą stałe równe cenom aktualnym, tj. obowiązującym od 1 lipca 2016 r.

W grupie limitowej 77.0 *Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - inhibitory 5-alfa reduktazy*, obecnie finansowane są 33 opakowania z ryczałtowym poziomem odpłatności.

W grupie limitowej 76.0 *Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne*, obecnie finansowanych jest 71 opakowań z ryczałtowym poziomem odpłatności. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2016 roku, opakowaniem limitowym jest Fokusin, 0,4mg, 30 tabl. (kod EAN – 5909990573585).

W nowej, połączonej grupie limitowej kryteria opakowania limitowego spełnia Doxar, 4mg, 30 tabl. (kod EAN – 5909990485116).

Na podstawie liczby sprzedanych DDD leków z grup limitowych 76.0 i 77.0 od stycznia 2012 do marca 2016 wyznaczono prognozowaną liczbę sprzedaży opakowań w latach 2017–2018, a na jej podstawie obliczono prognozowaną wartość refundacji leków w scenariuszu istniejącym i nowym, zakładającym połączenie wspomnianych grup limitowych.

Podsumowanie

Pozytywna decyzja o refundacji afliberceptu (Eylea) w leczeniu rozlanego, klinicznie znamienego cukrzycowego obrzęku płamki z zajęciem dołka z zaburzeniami widzenia (ostrość wzorku w najlepszej korekcji (BCVA) w leczonym oku 0,3–0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETRS)), u dorosłych pacjentów z HbA1c ≤ 8% spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego w ramach budżetu na refundację leków w pierwszych dwóch latach finansowania.

Całkowity wzrost wydatków w tym okresie bez uwzględnienia RSS oszacowany został na 51,88 mln zł w 2017 roku oraz 110,99 mln zł w 2018 r. Sumarycznie w czasie analizowanego 2-letniego okresu refundacji wzrost wydatków wyniesie 162,87 mln zł.

W przypadku uwzględnienia RSS, prognozowane wydatki inkrementalne płatnika publicznego wyniosą [redacted] zł w 2017 r. oraz [redacted] zł w 2018 r. Sumarycznie w czasie analizowanego 2-letniego okresu refundacji wzrost wydatków wyniesie [redacted] zł. Wprowadzenie na rynek leków generycznych spowoduje oszczędności na refundacji leków w latach 2017-2018 w wysokości: [redacted] zł. Połączenie grup limitowych 76.0 i 77.0 może skutkować uwolnieniem środków w wysokości [redacted] w okresie 2017-2018. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Podsumowując, oszczędności wynikające z wprowadzenia proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych w latach 2017-2018 wyniosą [redacted] zł, z czego [redacted] zł stanowią oszczędności wynikające z wprowadzenia RSS. Wygenerowane oszczędności są wystarczające nie tylko do pokrycia wydatków inkrementalnych związanych z refundacją afiberceptu, lecz również do pokrycia całkowitych wydatków inkrementalnych płatnika związanych z obsługą programu lekowego.

Oszczędności wynikające z wprowadzenia proponowanych przez wnioskodawcę rozwiązań racjonalizacyjnych mogą potencjalnie pokryć całkowite wydatki inkrementalne płatnika nawet w „scenariuszu maksymalnym” (czyli w wariancie A2 analizy wrażliwości).

Tabela 61. Szacowania analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy

Kategoria wyniku	Rok 2017	Rok 2018	Lata 2017-2018
Proponowana przez Wnioskodawcę umowa podziału ryzyka (RSS)			
Wydatki inkrementalne analizy BIA bez uwzględnienia RSS	51,88 mln zł	110,99 mln zł	162,87 mln zł
Wydatki inkrementalne analizy BIA z uwzględnieniem RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Oszczędności wynikające z uwzględnienia RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Oszczędności związane z wprowadzeniem na rynek leków generycznych			
<i>trastuzumabum</i>	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<i>rituximabum</i>	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<i>natalizumabum</i>	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<i>ivabradinum</i>	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<i>palivizumabum</i>	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<i>pregabalinum</i>	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<i>tiotropii bromidum</i>	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Oszczędności związane z wprowadzeniem na rynek leków generycznych – razem 7 substancji (<i>trastuzumabu, rituximabum, natalizumabum, ivabradinum, palivizumabum, pregabalinum</i> i <i>tiotropii bromidum</i>)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Połączenie grup limitowych			
Oszczędności związane z połączeniem grup limitowych 76.0 i 77.0	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ŁĄCZNE OSZCZĘDNOŚCI			
ŁĄCZNE OSZCZĘDNOŚCI	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ŁĄCZNE OSZCZĘDNOŚCI (bez uwzględnienia wynikających z RSS)	[redacted]	[redacted]	[redacted]


8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi do zapisów projektu programu lekowego

- Wnioskowany program lekowy mocno zawęża populację docelową względem populacji badanej, ograniczając się do włączania pacjentów głównie z łagodnym zaburzeniem ostrości wzroku. Konsultant Krajowy wyjaśnia takie postępowanie wskazując, że „intencją programu było włączenie dobrze rokującej populacji pacjentów, natomiast pozostała grupa mogłaby być włączona dopiero po poprawie przy założeniu że na rynku będzie Avastin stosowany u tych pacjentów z gorszą ostrością wzroku. Jednocześnie nie będą włączeni do programu pacjenci którzy mają nieodwracalne uszkodzenia siatkówki więc pozostaną na Avastinie lub nie będą leczeni ze względu na nieodwracalność zmian. Rozszerzenie kryterium do 24 liter - to skrajnie niska ostrość wzroku - spowoduje, że właściwie nie będzie potrzeby stosować Avastinu a uszkodzenia siatkówki nie muszą być brane pod uwagę.”;
- Analiza podgrup wykonana w ramach analizy klinicznej sugeruje, że przy określaniu populacji, która może najwięcej skorzystać ze stosowania AFL należałoby wziąć pod uwagę także wyjściową grubość siatkówki;
- W ChPL Eylea zawarto informację, iż „istnieje jedynie ograniczone doświadczenie w leczeniu pacjentów z DME w przebiegu cukrzycy typu I”. Należy jednak zwrócić uwagę, że wnioskowany program lekowy nie wyklucza podawania produktu leczniczego Eylea pacjentom z cukrzycą typu I.

Inne uwagi ekspertów:

Tabela 62. Zestawienie uwag/komentarzy do wybranych zapisów programu lekowego

Zapisy programu	Uwagi / komentarze	Źródło
Kryteria kwalifikacji: W pkt 14	Zamiast „DRIL w obszarze podołkowym” – zamiana na odpowiednik w języku polskim: „dezorganizacja wewnętrznych warstw siatkówki (DRIL) w obszarze podołkowym”	Płk. prof. dr hab. n. med. Marek Rękas – Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki
Kryteria wyłączenia z programu W pkt 4		
Badania przy kwalifikacji W pkt 4	Usunąć „(w przypadkach trudnych z diagnostycznego punktu widzenia – angiografia indocyjaninowa)” – angiografia niewiele wnosi do oceny siatkówki w DME	
Monitorowanie leczenia W pkt 1d		
Określenie czasu leczenia w programie	Po 2 miesiącach od ostatniej dawki nasycającej może już pojawić się ponowny obrzęk, więc nie można zakładać utrzymywania się efektu po co najmniej 2 miesiącach jako warunku skuteczności.	
Monitorowanie leczenia W pkt 1d	W cukrzycy powinno się wykonywać angiografię fluoresceinową [AF] (angio-OCT nie powinno być równoważną opcją). Zalety AF: ocena tarczy, plamki, obwodu, naczyń patologicznych, niedokrwienia – to wszystko jest bardzo istotne w cukrzycy.	
Zakres świadczenia gwarantowanego	W programie lekowym powinny być brane pod uwagę wszystkie dostępne leki anti-VEGF, a przynajmniej oba zarejestrowane – aflibercept i ranibizumab.	

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania afliberceptu (produkt leczniczy Eylea) w leczeniu DME przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Europa:
 - Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/> (NICE)
 - Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/> (SMC)
 - Walia – <http://www.awmsg.org/> (AWMSG)
 - Irlandia – <http://www.ncpe.ie/> (NCPE)
 - Francja – <http://www.has-sante.fr/> (HAS)
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> (CADTH)
- Australia – <http://www.health.gov.au> (PBAC)
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz> (PTAC)

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 20.01.2017 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: aflibercept, Eylea, DME, DMO. Szczegóły odnalezionych dokumentów i rekomendacji przedstawia tabela poniżej.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji pozytywnych (z czego 4 z ograniczeniami). W ograniczeniach rekomendacji pozytywnych zwraca się głównie uwagę na:

- wymóg grubości siatkówki w centralnej części $\geq 400 \mu\text{m}$ na początku leczenia;
- instrument podziału ryzyka (RSS);
- ograniczenie do pacjentów ze znaczną DME, dla których wskazane jest także leczenie laserem fotokoagulacyjnym,
- HbA1c $< 11\%$;
- stosowanie u pacjentów, u których BCVA wynosi ≤ 75 liter (wg ETDRS) na początku leczenia (ang. *baseline*).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 63. Rekomendacje refundacyjne dla afliberceptu w leczeniu DME

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2015 (Wielka Brytania)	stosowanie afliberceptu w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem siatkówki	Rekomendacja: pozytywna z ograniczeniem : <ul style="list-style-type: none"> • grubości siatkówki w centralnej części $\geq 400 \mu\text{m}$ na początku leczenia oraz • wnioskodawca zapewni aflibercept po obniżonej cenie (RSS).
AWMSG 2014 (Walia)	leczenie dorosłych pacjentów z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem siatkówki (z zastosowaniem afliberceptu)	Produkt spełnia kryteria wykluczenia AWMSG z powodu aktualnie trwającej oceny NICE.
HAS 2015 (Francja)	leczenie dorosłych pacjentów z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem siatkówki (z zastosowaniem afliberceptu)	Rekomendacja: pozytywna dla włączenia leku Eylea na listę leków refundowanych wydawanych przez farmaceutów i do użytku szpitalnego. W skali AB* (rzeczywista korzyść): znacząca W skali CAV*: IV (dla pacjentów z postacią DME rozproszoną lub w centrum siatkówki żółtej, z ostrością wzroku $\leq 5/10$)
CADTH 2014 (Kanada)	leczenie dorosłych pacjentów z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem siatkówki (z zastosowaniem afliberceptu)	Rekomendacja: pozytywna z ograniczeniem : <ul style="list-style-type: none"> • warunki takie jak dla ranibizumabu: pacjenci ze znaczną DME, dla których wskazane jest także leczenie laserem fotokoagulacyjnym, HbA1c $< 11\%$ • koszt powinien dostarczać oszczędności w stosunku do kosztu ranibizumabu.
PTAC 2015 (Nowa Zelandia)	leczenie dorosłych pacjentów z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem siatkówki (z zastosowaniem afliberceptu)	Rekomendacja: pozytywna z ograniczeniem <ul style="list-style-type: none"> • stosowany jako pierwsza linia leczenia anty-VEGF • kryterium włączenia powinno być zgodne z wytycznymi NICE: CRT $\geq 400 \mu\text{m}$

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2014 (Szkocja)	leczenie dorosłych pacjentów z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki (z zastosowaniem afliberceptu)	Rekomendacja: pozytywna z ograniczeniem : <ul style="list-style-type: none"> do stosowania u pacjentów, u których BCVA wynosi ≤ 75 liter (wg ETDRS) na początku leczenia (ang. <i>baseline</i>). Uwzględniono instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>PAS – Patient Access Scheme</i>).
IQWiG 2014 (Niemcy)	stosowanie afliberceptu w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki	Rekomendacja: brak Nie udowodniono ani pozytywnego ani negatywnego efektu dla stosowania leku Eylea w porównaniu z ranibizumabem w populacji pacjentów z DME na podstawie dostarczonych danych.
PBAC 2014 (Australia)	stosowanie afliberceptu w leczeniu zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki	Rekomendacja: pozytywna Uwaga: obok FK i RAN, BEW także jest istotnym komparatorem i dla niego też powinno być przeprowadzone porównanie

NICE – National Institute for Health and Care Excellence, **AWMSG** – All Wales Medicines Strategy Group, **HAS** – Haute Autorité de Santé, **CADTH** – Canadian Agency for Drugs and Technology for Health, **PTAC** – Pharmaceutical Management Agency, **SMC** – Scottish Medicines Consortium, **IQWiG** – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, **PBAC** – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee.

* skala CAV (ang. clinical added value) – dodatkowa korzyść kliniczna; I – znaczna, IV – znikoma, V – brak dodatkowej korzyści.

* skala AB (ang. actual benefit) – opisuje korzyść pod względem skuteczności klinicznej i powagi jednostki chorobowej.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 64. Warunki finansowania wnioskowanych leków ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	RSS
Austria	100%	brak ograniczeń	nie
Belgia	99%	brak ograniczeń	nie
Bułgaria	0%	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	100%	brak ograniczeń	nie
Czechy	100%	brak ograniczeń	nie
Dania	100%	brak ograniczeń	nie
Estonia	0%	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	100%	brak ograniczeń	nie
Francja	100%	stosowany tylko u pacjentów z formą rozlaną lub zmianami w pobliżu plamki żółtej z ostrością wzroku mniejszą bądź równą 5/10	nie
Grecja	100%	brak ograniczeń	nie
Hiszpania	100%	brak ograniczeń	nie
Holandia	100%	brak ograniczeń	nie
Irlandia	0%	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	100%	brak ograniczeń	nie
Luksemburg	100%	brak ograniczeń	nie
Łotwa	0%	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	0%	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	100%	brak ograniczeń	nie
Norwegia	100%	brak ograniczeń	nie
Portugalia	100%	brak ograniczeń	nie
Rumunia	0%	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowacja	100%	brak ograniczeń	nie
Słowenia	100%	brak ograniczeń	nie
Szwajcaria	90%	brak ograniczeń	nie
Szwecja	100%	brak ograniczeń	nie
Węgry	100%	refundowane tylko na indywidualne zgody	nie
Wielka Brytania	100%	brak ograniczeń	nie
Włochy	100%	brak ograniczeń	nie

RSS - instrumenty dzielenia ryzyka

[źródło: wniosek refundacyjny – stan na: 22.07.2016 r.]

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Eylea jest finansowany w 22 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi w większości krajów 100% (inny tylko w Belgii – 99%, Szwajcarii – 90%). W żadnym kraju nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Rozpatrywany lek jest finansowany w 5 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*¹² (w tabeli oznaczone czcionką **bold**, brak danych odnośnie Chorwacji).

Szczegółowe warunki refundacji przedstawiono w tabeli powyżej.

¹² <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 65. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Plk. prof. dr hab. n. med. Marek Rękas – Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki	
<p>Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych</p>	<p>„1. Lek Eylea uzyskał rejestracje do leczenia DME 2. Znana jest jego aktywność farmakologiczna, jak też są poznane ewentualne działania niepożądane i uboczne. 3. W chwili obecnej leki anti-VEGF są lekami z wyboru w DME (wytyczne PTO, AAO) 4. Refundacją leczenia DME za pomocą afliberceptu objętych jest około 75% krajów UE. 5. W krajach rozwiniętych DME jest jedną z najczęstszych przyczyn ślepoty wśród osób w wieku produkcyjnym. Szacuje się, że u chorych na cukrzycę występuję około 25-30-krotnie wyższe ryzyko ciężkiej utraty widzenia (definiowanej jako ostrość wzroku z najlepszą korektą gorsza niż 1/50) niż u osób w podobnym wieku niechorujących na cukrzycę. Oszacowano, że w Stanach Zjednoczonych około 8% przypadków ślepoty w rozumieniu prawnym jest spowodowane powikłaniami cukrzycy.”</p>	<p>„Cukrzyca to choroba społeczna (2-3 miliony chorych w Polsce); CSME prowadzi do „prawnej” ślepoty, a leczenie może to zahamować.”</p>
<p>Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych</p>	<p>„1. Wysokie koszty prowadzenia chorych z DME przy zastosowaniu leków zarejestrowanych 2. Wysokie koszty leczenia powłkań cukrzycowych – oszacowano, że pochłaniają one około 15% kosztów całego systemu ochrony zdrowia w Stanach Zjednoczonych. 3. Tańsze odpowiedniki dostępne na rynku w postaci leków anti-VEGF do zastosowania <i>off-label</i>.”</p>	<p>-</p>
<p>Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych</p>	<p>„Leczenie DME w chwili obecnej musi opierać się na zastosowaniu leków anti-VEGF. Liczne badania potwierdzają ich skuteczność i bezpieczeństwo w tym wskazaniu. W niektórych badaniach podkreśla się przewagę afliberceptu, więc tym bardziej Eylea powinna być brana pod uwagę. Należy jednak doprowadzić do wprowadzenia do leczenia DME również ranibizumabu (Lucentis), a jednocześnie ustalenia równowagi na rynku w stosunku do bewacyzumabu (Avastin) na wzór innych państw UE i USA. Taka polityka pozwoli zoptymalizować koszty leczenia DME w Polsce. Równowaga ta powinna wynosić około 50% bewacyzumabu vs 50% afliberceptu łącznie z ranibizumabem – zwłaszcza, że około 40% pacjentów z DME to osoby młode, poniżej 45 roku życia. Dlatego w pierwszym okresie wprowadzić należy program leczenia DME w rygorystycznej formie pozwalający leczyć pacjentów o dobrym rokowaniu, a jednocześnie należy rozszerzać leczenie pacjentów za pomocą bewacyzumabu poza programem lekowym. W miarę możliwości finansowych program leczenia DME w następnym etapie należy rozszerzać. Populacja dopuszczona do programu regulowana jest poziomem HbA1c oraz BCVA i wprowadzeniem biomarkerów uszkodzenia siatkówki w OCT. Druga opcja to rozpocząć leczenie od bewacyzumabu i po serii zastrzyków 3-5 decydować czy jest poprawa. Jeżeli jest satysfakcjonująca to pozostawić na bewacyzumabie, a jeżeli jest mała to włączyć do programu gdy spełnione są kryteria. W tej drugiej opcji program wymagałby przebudowy.”</p>	<p>„Popieram finansowanie tej procedury, gdyż zmniejszy to populację ludzi słabowidzących (część z nich może być nadal aktywna zawodowo).”</p>

AAO – American Academy of Ophthalmology, PTO – Polskie Towarzystwo Okulistyczne

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Opinia [REDACTED]

„Z mojej wiedzy wynika, że lek aflibercept jest skuteczny w leczeniu objawowym DME. Dzięki mechanizmowi działania blokującemu nadmiar VEGF zmniejsza przepuszczalność naczyń krwionośnych siatkówki, zmniejsza obrzęk plamki co stabilizuje a nawet poprawia ostrość widzenia. Leczenie to jest długotrwałe, powtarzalne i kosztowne. Zdecydowana większość pacjentów nie jest w stanie pokryć kosztów tego leczenia. Pacjenci nieleczeni w krótkim czasie tracą wzrok i stają się osobami niepełnosprawnymi co powoduje duże koszty dla budżetu państwa. Ostrość widzenia jest kluczowym czynnikiem mającym wpływ na samodzielność, aktywność, w tym zawodową pacjentów. Zaznaczyć należy, że osoby chorujące na cukrzycę są w różnym wieku, w tym w dużej mierze w wieku aktywności zawodowej.

Dlatego uważam, że walka o jak najdłuższe zachowanie ostrości widzenia u pacjentów z cukrzycą powinna być strategicznym priorytetem państwa.”

„Uważam, że w ramach programu lekowego leczenia DME wszyscy pacjenci powinni być leczeni bezpłatnie tak długo jak osiągają efekt terapeutyczny.”

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego **Eylea (afibercept), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml, 1 fiolka, kod EAN: 3837000137095** w ramach programu lekowego „**Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME) (ICD-10 H36.0)**” wpłynął do AOTMiT dnia 16.12.2016 r., pismem znak: PLR.4600.1508.2016.2.KB, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosku dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych.

Problem zdrowotny

Cukrzycowy obrzęk plamki (DME) oznacza obecność płynu lub wysięków twardych na obszarze średnicy tarczy nerwu wzrokowego od centrum plamki żółtej. Natomiast klinicznie znamienne obrzęk plamki (CSME) uściśla stopień zaawansowania zmian.

Do rozwoju cukrzycowego obrzęku plamki może dojść w każdej postaci retinopatii cukrzycowej – choroby naczyń i tkanki siatkówki, w której dochodzi do przewlekłych zaburzeń krążenia i niedokrwienia tych struktur na tle cukrzycy. Prowadzić może do pogorszenia widzenia, a w cięższych przypadkach – jego całkowitej utraty. DME jest często bilateralny i dlatego może w istotnym stopniu wpłynąć na jakość życia, szczególnie w odniesieniu do aktywnych pacjentów.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory wnioskodawca dobrał prawidłowo fotokoagulację laserową oraz ranibizumab. Niezasadne jest pominięcie bewacyzumabu, który stanowi praktykę kliniczną w Polsce zgodnie ze stanowiskiem ekspertów. Bewacyzumab nie jest zarejestrowany w DME, ale ze względu na wycenę grupy (JGP) B84 w praktyce jest stosowany, ponieważ jest znacznie tańszy od innych preparatów anti-VEGF.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 4 pierwotne badania z randomizacją, w tym 2 badania bezpośrednio porównujące aflibercept z fotokoagulacją laserową (**VISTA** i **VIVID**) oraz 2 badania bezpośrednio porównujące ranibizumab z fotokoagulacją laserową (**REVEAL** i **RESTORE** wykorzystane do porównania pośredniego poprzez wspólny komparator - fotokoagulację). Ponadto, odnaleziono 1 badanie bezpośrednio porównujące aflibercept z ranibizumabem i bewacyzumabem (**Protocol T**). Jednak ze względu na fakt, iż dawka ranibizumabu zastosowana w badaniu była niższa od tej w ChPL, badanie to uwzględniono tylko w poszerzonej analizie bezpieczeństwa.

Badana populacja nie pokrywała się z populacją wnioskowaną do objęcia refundacją (przede wszystkim) w zakresie BCVA (także w zakresie średniego czasu trwania cukrzycy, wcześniejszego stosowanie anti-VEGF), co rzutuje na wiarygodność zewnętrzną, tj. możliwość uogólnienia wyników do rzeczywistej populacji, w której lek będzie stosowany. Włączone do analizy klinicznej badania obejmują populację z BCVA: 73-24 litery (**VIVID/VISTA**) oraz BCVA: 78-39 litery (**RESTORE/REVEAL**), a do programu kwalifikują się pacjenci widzący 58-80 liter (czyli lepiej widzący).

Poniżej przedstawiono wyniki badań porównujących bezpośrednio ALF z FK w populacji pacjentów z DME (badania **VISTA** i **VIVID**) oraz wyniki porównania pośredniego ALF z RAN (przez wspólny komparator – FK).

Wyniki analizy skuteczności

W badaniach włączonych do analizy klinicznej nie analizowano **przeżycia chorych** (pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniach była średnia zmiana BCVA względem wartości wyjściowych). W badaniach **VISTA** i **VIVID** odnotowano więcej zgonów w grupie AFL niż w grupie FK zarówno w 52, 100 jak i 148 tygodniu trwania danego badania.

Metaanaliza wyników badań **VISTA** i **VIVID** w zakresie **zmiany jakości życia wg kwestionariusza NEI VFQ-25** w 52 tyg. nie wykazała ani istotnej statystycznie ani klinicznie (różnica o 5 punktów) różnicy między interwencjami (AFL vs FK). Zmiana jakości życia w odniesieniu do widzenia do bliży oraz do dali była numerycznie wyższa zarówno w przypadku AFL, jak i RAN w porównaniu z FK. Natomiast jedynie w przypadku RAN wykazano istotną statystycznie przewagę względem FK. W porównaniu pośrednim z dostosowaniem nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy AFL i RAN.

Zmiana BCVA względem wartości wyjściowych była pierwszorzędnym punktem końcowym ocenianym w badaniach VISTA i VIVID (AFL vs FK) oraz RESTORE i REVEAL. Zmianę BCVA o ≥ 3 linie (15 liter ETDRS) przyjęto jako zmianę istotną klinicznie.

Metaanaliza wyników z badań VISTA i VIVID wykazała, że **średnia zmiana BCVA** po 52 tyg. była istotnie statystycznie większa w grupie AFL w porównaniu z FK, a zaobserwowana różnica oznacza poprawę widzenia o 10 liter, czyli o 2 linie. Uzyskane rezultaty utrzymywały się w dłuższym okresie obserwacji. W badaniach z porównaniem bezpośrednim wykazano, że po 52 tygodniach w grupie AFL średnia istotna statystycznie poprawa BCVA w porównaniu z FK wynosiła 10 liter ETDRS (co odpowiada poprawie widzenia o 2 linie), natomiast w przypadku RAN średnia poprawa względem grupy kontrolnej (FK) wynosiła 5,19 liter ETDRS (co odpowiada poprawę widzenia o 1 linię). W porównaniu pośrednim wykazano istotną statystycznie przewagę AFL nad RAN w odniesieniu do zmiany BCVA (poprawa o 4,82 liter ETDRS).

Metaanaliza wyników badań VISTA i VIVID wykazała, że AFL w porównaniu z FK istotnie statystycznie **zwiększał odsetek oczu uzyskujących poprawę o ≥ 10 oraz ≥ 15 liter na tablicy ETDRS** po 52 tyg. Odsetek oczu uzyskujących poprawę BCVA o ≥ 10 liter wynosił 56% w grupie AFL i był 2,5-krotnie wyższy niż w ramieniu FK, w którym wynosił 22%. Z kolei odsetek oczu uzyskujących poprawę BCVA o ≥ 15 liter wynosił 32% w ramieniu AFL i był 4-krotnie wyższy niż w ramieniu FK, w którym wynosił 8%. Podobne rezultaty uzyskano w dłuższym okresie obserwacji. Zarówno AFL jak i RAN istotnie statystycznie zwiększały odsetek oczu uzyskujących poprawę BCVA o ≥ 10 i ≥ 15 liter w porównaniu z FK. W porównaniu pośrednim z dostosowaniem nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy AFL i RAN.

Metaanaliza wyników badań VISTA i VIVID wykazała, że AFL w porównaniu z FK istotnie statystycznie **zmniejszał odsetek oczu z pogorszeniem BCVA o ≥ 10 oraz ≥ 15 liter na tablicy ETDRS** po 52 tyg. Odsetek oczu z pogorszeniem BCVA o ≥ 10 liter po 52 tyg. wyniósł 2% w grupie AFL oraz 19% w ramieniu FK. Natomiast w przypadku pogorszenia BCVA o ≥ 15 liter był mniejszy niż 1% w grupie AFL, podczas gdy w ramieniu FK wynosił 10%. Podobne rezultaty uzyskano w dłuższym okresie obserwacji. Zarówno AFL jak i RAN istotnie statystycznie zmniejszały ryzyko pogorszenia BCVA o ≥ 15 liter w porównaniu z FK. W porównaniu pośrednim z dostosowaniem nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy AFL i RAN.

Metaanaliza wyników wykazała, że średnie **zmniejszenie grubości siatkówki w części centralnej (CRT)** po 52 tyg. było istotnie statystycznie większe w grupie AFL w porównaniu z FK (**MD = -118,56 [-143,90; -93,22]**). Przewagę AFL nad FK potwierdzono również w dłuższym okresie obserwacji. Zmiana CRT względem wartości wyjściowych była istotnie statystycznie większa zarówno w przypadku AFL, jak i RAN w porównaniu z FK. W porównaniu pośrednim z dostosowaniem wykazano istotną statystycznie przewagę AFL nad RAN w odniesieniu do zmiany CRT (**MD = -52,43 [-86,17; -18,69]**).

W badaniach VISTA i VIVID oceniano stopień nasilenia retinopatii cukrzycowej (**skala DRSS**). Metaanaliza wyników wykazała, że AFL w porównaniu z FK istotnie statystycznie zwiększał odsetek pacjentów, u których wystąpiła ≥ 2 -stopniowa poprawa w skali DRSS w 52 tyg. Odsetek oczu, w których wystąpiła ≥ 2 -stopniowa poprawa w skali DRSS wynosił 29% w grupie AFL i 12% w ramieniu FK. Istotną statystycznie przewagę AFL nad FK obserwowano również w dłuższym okresie obserwacji.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniach VISTA i VIVID odnotowano więcej zgonów w grupie AFL niż w grupie FK zarówno w 52, 100 jak i 148 tygodniu trwania danego badania. W grupie AFL jeden zgon, spowodowany chorobą nadciśnieniową, oceniono jako związany z zastosowanym lekiem. Dla żadnej z zaprezentowanych różnic nie wykazano istotności statystycznej. W porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy AFL i RAN.

Istotnie statystycznie różnic nie odnotowano także pomiędzy zarówno AFL i FK (porównanie bezpośrednie) jak i AFL i RAN (porównanie pośrednie) w zakresie: utraty pacjentów z badania (zarówno ogółem a także z powodu zdarzeń niepożądanych), występowania zdarzeń niepożądanych (AE) ogółem, w oku i nie w oku oraz występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE): ogółem, w oku i poza nim.

W przypadku ryzyka wystąpienia ocznych zdarzeń niepożądanych występujących u $\geq 3\%$ pacjentów wykazano, na podstawie wyników z badań VISTA i VIVID, że stosowanie AFL w porównaniu do FK wiązało się:

- z istotnie statystycznie **niższym ryzykiem** wystąpienia: krwotoku w obrębie siatkówki, neowaskularyzacji siatkówki, krwotoku do ciała szklanego, retinopatii cukrzycowej, nieprawidłowego wyniku testu ostrości widzenia;
- z istotnie statystycznie **wyższym ryzykiem** wystąpienia: krwotoku spojówkowego i punktowego zapalenia rogówki.

W odniesieniu do pozostałych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic. W porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy AFL i RAN.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca oszacował, że aflibercept w porównaniu z fotokoagulacją laserową przynosi dodatkowy efekt zdrowotny w wysokości 0,29 QALY. Inkrementalne koszty całkowite wyniosły 45,3 tys. zł w wariancie bez RSS oraz [REDACTED] w wariancie z RSS.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej aflibercept **nie jest technologią kosztowo-użyteczną** w porównaniu z fotokoagulacją laserową w wariancie bez RSS, a wartość współczynnika ICUR przekracza próg opłacalności (130 002 zł) i wynosi 154 499 zł/QALYG. W wariancie z RSS ma miejsce zmiana wnioskowania – aflibercept jest interwencją kosztowo-użyteczną, a wartość współczynnika ICUR wynosi [REDACTED] zł/QALYG.

Wnioskodawca oszacował, że aflibercept w porównaniu z ranibizumabem przynosi dodatkowy efekt zdrowotny w wysokości 0,20 QALY. Inkrementalne koszty całkowite wyniosły 3,1 tys. zł w wariancie bez RSS oraz [REDACTED] w wariancie z RSS.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej aflibercept **jest technologią kosztowo-użyteczną** w porównaniu z ranibizumabem w wariancie bez RSS, a wartość współczynnika ICUR wynosi 15 467 zł/QALYG. W wariancie z RSS [REDACTED]

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto jednego opakowania leku wynosi:

- **2 584,95 zł** dla porównania z fotokoagulacją laserową;
- **4 523,36 zł** dla porównania z ranibizumabem.

Proponowana cena zbytu netto opakowania afliberceptu to [REDACTED] zł, a zatem cena proponowana jest wyższa od progowej w porównaniu z fotokoagulacją laserową, a niższa w przypadku porównania z ranibizumabem.

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ w analizie klinicznej przedstawiono randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem.

Wyniki ulegają znacznej zmianie w przypadku niektórych scenariuszy analizy wrażliwości. Skrócenie horyzontu czasowego do okresu zgodnego z realnym czasem obserwacji w badaniach klinicznych powoduje:

- dla porównania z fotokoagulacją laserową, wzrost współczynnika ICUR w wariancie bez RSS z 154 499 zł/QALYG do **25 077 093 zł/QALYG** a w wariancie z RSS z [REDACTED] zł/QALYG do [REDACTED] zł/QALYG;
- dla porównania z ranibizumabem, wzrost współczynnika ICUR w wariancie bez RSS z 15 467 zł/QALYG do **365 937 zł/QALYG**, a w wariancie z RSS [REDACTED] przy cenie progowej [REDACTED] zł.

Duże znaczenie ma również np. przyjęcie dawkowania wyłącznie na podstawie badań klinicznych, uwzględnienie modelu jednoocznego czy częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badań VIVID/VISTA 52 tyg.

Analiza probabilistyczna wykazała, że w wariancie bez RSS prawdopodobieństwo kosztowej-użyteczności AFL względem FK wynosi 28,9% a względem RAN 89,0%.

W wariancie z RSS, prawdopodobieństwo kosztowej-użyteczności AFL względem FK wynosi [REDACTED] % a względem RAN [REDACTED] %.

Główne zastrzeżenia do modelu wnioskodawcy są następujące:

- kontrowersyjne jest przyjęcie, że po fazie leczenia następuje faza podtrzymująca (trwająca 3 lata), w której efekt leczenia utrzymuje się mimo nieponoszenia kosztów leczenia w związku z zaprzestaniem podawania leku. Brak jest dowodów na utrzymywanie się efektu po zaprzestaniu terapii przez taki czas. Skrócenie horyzontu czasowego ma krytyczny wpływ na wyniki analizy;
- niezasadne jest pominięcie tańszego bewacyzumabu jako komparatora;
- analiza ekonomiczna nie opiera się na danych prezentowanych w analizie klinicznej;
- model skonstruowano z myślą o populacji szerszej niż wnioskowana,
- struktura modelu nie umożliwia uwzględnienia kryteriów przerwania terapii zgodnych z proponowanymi we wnioskowanym programie lekowym;

- w modelu kontrowersyjnie założono, że fiolka afliberceptu jak i ranibizumabu zawiera 2 dawki leku, w związku z czym do wyznaczenia kosztu pojedynczej iniekcji przyjęto połowę ceny hurtowej brutto.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W związku z tym, iż koszty związane z kwalifikacją i prowadzeniem programu lekowego, w ramach którego będzie stosowany aflibercept są znacznie wyższe niż koszty kwalifikacji i przeprowadzenia zabiegu fotokoagulacji zasadne wydaje się branie pod uwagę kosztów sumarycznych niż tylko kosztów samego leku. W związku z tym nie przedstawiono wydatków ponoszonych wyłącznie na zakup wnioskowanego leku.

Prognozowany (inkrementalny) wzrost wydatków płatnika publicznego związany z finansowaniem terapii lekiem Eylea w populacji docelowej analizy, w przypadku braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka, wyniesie około 51,88 mln zł w roku 2017 oraz około 110,99 mln zł w roku 2018. W przypadku uwzględnienia umowy podziału ryzyka, wzrost wydatków wyniesie około [redacted] zł w roku 2017 oraz około [redacted] zł w roku 2018.

Wyniki analizy wrażliwości

Istotny wpływ na wyniki analizy, zarówno w przypadku uwzględnienia jak i nieuwzględnienia umowy podziału ryzyka mają założenia dotyczące:

- liczby pacjentów, którzy będą leczeni lekiem Eylea w kolejnych latach analizy:
 - w wariancie minimalnym – wzrost o 9% wydatków inkrementalnych w roku 2017 oraz ich spadek o 13% w 2018 r.;
 - w przypadku wariantu maksymalnego – spadek o 8% w roku 2017 oraz wzrost o 16% w roku 2018;
- przyjęcia wartości mających wpływ na przebieg leczenia pacjentów, przy których uzyskano minimalną różnicę w kosztach między afliberceptem i fotokoagulacją laserową na podstawie danych z analizy ekonomicznej - wydatki inkrementalne zmniejszają się o 13% oraz 11% (odpowiednio w 2017 oraz 2018 r.);
- uwzględnienia ranibizumabu w ramach programu lekowego – wydatki inkrementalne są wyższe o 10% oraz 12% (odpowiednio w 2017 oraz 2018 r.).

Uwagi do zapisów programu lekowego

Patrz rozdział 8.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji pozytywnych (z czego 4 z ograniczeniami). W ograniczeniach rekomendacji zwraca się głównie uwagę na:

- wymóg grubości siatkówki w centralnej części $\geq 400 \mu\text{m}$ na początku leczenia;
- instrument podziału ryzyka (RSS);
- ograniczenie do pacjentów ze znaczną DME, dla których wskazane jest także leczenie laserem fotokoagulacyjnym,
- HbA1c $< 11\%$;
- stosowanie u pacjentów, u których BCVA wynosi ≤ 75 liter (wg ETDRS) na początku leczenia (ang. *baseline*).

Uwagi dodatkowe

Jak podkreśla Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki, Płk. prof. dr. hab. n. med. Marek Rękas, istnieją duże problemy organizacyjne przy realizacji programu lekowego leczenia AMD ze względu na brak specjalistów i sal umożliwiających doszklitkowe podawanie preparatów anty-VEGF. Należy spodziewać się, że **problemy organizacyjne** z realizacją świadczeń pogłębią się w przypadku objęcia refundacją preparatów anty-VEGF w dodatkowym wskazaniu, tj. DME.

13. Źródła

Badania pierwotne		
VISTA	Korobelnik 2014	Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, Midena E, Kaiser PK, Terasaki H, Marcus DM, Nguyen QD, Jaffe GJ, Slakter JS, Simader C, Soo Y, Schmelter T, Yancopoulos GD, Stahl N, Vittori R, Berliner AJ, Zeitz O, Metz C, Brown DM. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. <i>Ophthalmology</i> . 2014 Nov;121(11):2247-54.
	Brown 2014	Brown D. Vision and diabetic retinopathy severity score (DRSS) following intravitreal aflibercept injection (IAI) in diabetic macular edema (DME) patients with hemoglobin A1C (HbA1c) levels =<8% and >8% at baseline. <i>Diabetes</i> 2014; 63:A93.
	Brown 2015	Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Holz FG, Boyer DS, Midena E, Heier JS, Terasaki H, Kaiser PK, Marcus DM, Nguyen QD, Jaffe GJ, Slakter JS, Simader C, Soo Y, i in. (2015) Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 100-Week Results From the VISTA and VIVID Studies. <i>Ophthalmology</i> 122(10):2044–2052.
	Do 2016a	Do DV. Intravitreal Aflibercept Injection (IAI) for Diabetic Macular Edema (DME): 148-Week Results from VISTA and VIVID. Program Number: 2081 Poster Board Number: B0313. maj 2016.
	Do 2016b	Do DV, Nguyen QD, Vittori R, Berliner AJ, Gibson A, Saroj N, Soo Y, Boyer DS. (2016) Intravitreal Aflibercept Injection in Diabetic Macular Edema Patients with and without Prior Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment: Outcomes from the Phase 3 Program. <i>Ophthalmology</i> 123(4):850–857.
	Evans 2015	Evans M, Katz TA, Crane M. (2015) Effects of baseline haemoglobin A1c and on-treatment blood pressure on outcomes in the VIVID-DME and VISTA-DME studies.235.
	Lorenz 2014	Lorenz K, VIVID-DME and VISTA DME study investigators. (2014) Evaluation of intravitreal aflibercept for treatment of Diabetic Macular Edema: Visual Acuity Subgroups in VIVID-DME and VISTA-DME. <i>Investigative Ophthalmology and Visual Science</i> 55: 5054.
	Metzig 2014	Metzig C. (2014) Diabetic macular oedema and diabetic retinopathy: Treatment outcomes with aflibercept do not depend on systemic diabetes control. <i>Diabetologia</i> 57(1):S29.
	Midena 2014	Midena E, Korobelnik J-F. (2014) Impact of baseline visual acuity on visual and anatomical outcomes in patients with diabetic macular edema (DME) treated with intravitreal aflibercept (IVT-AFL) data from the VIVID/VISTA-DME studies. (14th Euretina Congress-London 2014). Euretina Society of Retina Specialist.
	Ogura 2015	Ogura Y, Feltgen N, Korobelnik J-F. (2015) Effect of Baseline Central Retinal Thickness (CRT) and Best Corrected Visual Acuity (BCVA) on treatment outcomes with intravitreal aflibercept injection (IAI) or macular laser photocoagulation in Diabetic Macular Edema (DME). <i>Investigative Ophthalmology & Visual Science</i> 56: 1748.
Raport z CT	NCT01363440: Study of Intravitreal Aflibercept Injection (IAI; EYLEA; BAY86-5321) in Patients With Diabetic Macular Edema (VISTA DME). Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01363440?term=VISTADME&rank=3	
VIVID	Brown 2014	Brown D. (2014) Vision and diabetic retinopathy severity score (DRSS) following intravitreal aflibercept injection (IAI) in diabetic macular edema (DME) patients with hemoglobin A1C (HbA1c) levels =<8% and >8% at baseline. <i>Diabetes</i> 63:A93.
	Brown 2015	Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Holz FG, Boyer DS, Midena E, Heier JS, Terasaki H, Kaiser PK, Marcus DM, Nguyen QD, Jaffe GJ, Slakter JS, Simader C, Soo Y, i in. (2015) Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 100-Week Results From the VISTA and VIVID Studies. <i>Ophthalmology</i> 122(10):2044–2052.
	Do 2016a	Do DV. Intravitreal Aflibercept Injection (IAI) for Diabetic Macular Edema (DME): 148-Week Results from VISTA and VIVID. Program Number: 2081 Poster Board Number: B0313. maj 2016.
	Evans 2015	Evans M, Katz TA, Crane M. (2015) Effects of baseline haemoglobin A1c and on-treatment blood pressure on outcomes in the VIVID-DME and VISTA-DME studies.235.
	Korobelnik 2014	Korobelnik J-F, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, Midena E, Kaiser PK, Terasaki H, Marcus DM, Nguyen QD, Jaffe GJ, Slakter JS, Simader C, Soo Y, i in. (2014) Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. <i>Ophthalmology</i> 121(11):2247–2254.
	Lorenz 2014	Lorenz K, VIVID-DME and VISTA DME study investigators. (2014) Evaluation of intravitreal aflibercept for treatment of Diabetic Macular Edema: Visual Acuity Subgroups in VIVID-DME and VISTA-DME. <i>Investigative Ophthalmology and Visual Science</i> 55: 5054.
	Metzig 2014	Metzig C. (2014) Diabetic macular oedema and diabetic retinopathy: Treatment outcomes with aflibercept do not depend on systemic diabetes control. <i>Diabetologia</i> 57(1):S29.

	Midena 2014	Midena E, Korobelnik J-F. (2014) Impact of baseline visual acuity on visual and anatomical outcomes in patients with diabetic macular edema (DME) treated with intravitreal aflibercept (IVT-AFL) data from the VIVID/VISTA-DME studies. (14th Euretina Congress-London 2014). Euretina Society of Retina Specialist.
	Ogura 2015	Ogura Y, Feltgen N, Korobelnik J-F. (2015) Effect of Baseline Central Retinal Thickness (CRT) and Best Corrected Visual Acuity (BCVA) on treatment outcomes with intravitreal aflibercept injection (IAI) or macular laser photocoagulation in Diabetic Macular Edema (DME). Investigative Ophthalmology & Visual Science 56: 1748.
	Raport 2016 Bayer	Raport z badania VIVID. Results Synopsis for trial 91745. (2016) Bayer HealthCare Dostęp: http://trialfinder.bayerscheringpharma.de/html/pdf/91745_Study_Synopsis_CTP.pdf
	Raport z CT	NCT01331681: Intravitreal Aflibercept Injection in Vision Impairment Due to DME (VIVID-DME). Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01331681?term=VIVID-DME&rank=1 .
	Raport 2014 EMA	Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). (2014) Assessment report Eylea. International non-proprietary name: AFLIBERCEPT. Procedure No. EMEA/H/C/002392/II/0009. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002392/WC500172846.pdf
RESTORE	Mitchell 2011	Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, Sutter F, Simader C, Burian G, Gerstner O, Weichselberger A, RESTORE study group. (2011) The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. Ophthalmology 118(4):615–625.
	Mitchell 2013	Mitchell P, Bressler N, Tolley K, Gallagher M, Petrillo J, Ferreira A, Wood R, Bandello F, RESTORE Study Group. (2013) Patient-reported visual function outcomes improve after ranibizumab treatment in patients with vision impairment due to diabetic macular edema: randomized clinical trial. JAMA Ophthalmol 131(10):1339–1347.
	Raport z CT	NCT00687804: A 12 Month Core Study to Assess the Efficacy and Safety of Ranibizumab (Intravitreal Injections) in Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema and a 24 Month Open-label Extension Study (RESTORE). Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00687804?term=00687804&rank=1
	Raport ze strony producenta	Novartis. Raport, badanie CRFB002D2301 (RESTORE) i CRFB002D2301E1 (RESTORE extension). Dostęp: https://www.novctrd.com/CtrdWeb/displaypdf.nov?trialresultid=7803
REVEAL	Ishibashi 2015	Ishibashi T, Li X, Koh A, Lai TYY, Lee F-L, Lee W-K, Ma Z, Ohji M, Tan N, Cha SB, Shamsazar J, Yau CL, REVEAL Study Group. (2015) The REVEAL Study: Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy in Asian Patients with Diabetic Macular Edema. Ophthalmology 122(7):1402–1415.
	Raport z CT	NCT00989989: Efficacy and Safety of Ranibizumab (Intravitreal Injections) in Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema (REVEAL). Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00989989?term=REVEAL+AND+lucentis&rank=1
Protocol T	DRCRN 2015	The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. (2015) Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. New England Journal of Medicine 372(13):1193–1203.
	Wells 2016	Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB, Brucker AJ, Ferris FL, Hampton GR, Jhaveri C, Melia M, Beck RW. (2016) Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. Ophthalmology 123(6):1351–1359.
	Wykoff 2015	Wykoff CC, Hariprasad SM. (2015) Comparing aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab for DME: analysis of DRCR Protocol T. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina 46(3):302–305.
Badania pierwotne – Dodatkowe publikacje		
VISTA, VIVID, RESTORE, RESPOND	Sivaprasad 2016	Sivaprasad S, Regnier SA, Fajnkuchen F, Wright J, Berger AR, Mitchell P, Larsen M. Using Patient-Level Data to Develop Meaningful Cross-Trial Comparisons of Visual Impairment in Individuals with Diabetic Macular Edema. Adv Ther. 2016 Apr;33(4):597-609.
VISTA, VIVID	Wykoff 2016	Wykoff CC, Marcus DM, Midena E, Korobelnik JF, Saroj N, Gbson A, Vitti R, Berliner AJ, Williams Liu Z, Zeitz O, Metz C, Schmelter T, Heier JS. Intravitreal Aflibercept Injection in Eyes With Substantial Vision Loss After Laser Photocoagulation for Diabetic Macular Edema: Subanalysis of the VISTA and VIVID Randomized Clinical Trials. JAMA Ophthalmol. 2016 Dec 22.
VISTA, VIVID	Ziemssen 2016	Ziemssen F, Schlotzman PG, Lim JI, Agostini H, Lang GE, Bandello F. Initiation of intravitreal aflibercept injection treatment in patients with diabetic macular edema: a review of VIVID-DME and VISTA-DME data. Int J Retina Vitreous. 2016 Jul 11;2:16.
Rekomendacje kliniczne		

PTO 2014	http://pto.com.pl/wytyczne?page=2 (dostęp 25.01.2017)
PTD 2016	https://journals.viamedica.pl/diabetologia_kliniczna/article/view/44880/30969 (dostęp 25.01.2017)
ICO 2017	http://www.icoph.org/downloads/ICOGuidelinesforDiabeticEyeCare.pdf (dostęp 25.01.2017)
Rekomendacje refundacyjne	
AWMSG 2014	Ref : 693 afl bercept (Eylea®). Treatment of adults with visual impairment due to diabetic macular oedema (DME). http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/693
CADTH 2014	Aflibercept (Eylea) for Diabetic Macular Edema (Eylea). Published on: September 16, 2014. https://www.cadth.ca/aflibercept-eylea-for-diabetic-macular-edema-SR0396
HAS 2015	EYLEA (aflibercept), anti-VEGF. In the treatment of visual impairment due to diabetic macular oedema. (eng) http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2025589/en/eylea-aflibercept-anti-vegf http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2025589/fr/eylea-aflibercept-anti-vegf (fr)
IQWIG 2014	Aflibercept (Eylea) extension of approval - Benefit assessment according to § 35a Social Code Book V (dossier assessment) https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a13-36-aflibercept-eylea-extension-of-approval-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v-dossier-assessment.3759.html
NICE 2015	Aflibercept for treating diabetic macular oedema. Technology appraisal guidance [TA346]. Published date: 22 July 2015. https://www.nice.org.uk/guidance/ta346
PBAC 2014	PBAC - aflibercept. http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbacmeetings/psd/2014-03/aflibercept-psd-3-2014
PTAC 2015	Aflibercept (Eylea). Diabetic macular oedema. Date received: 25/08/15. November 2015 PTAC meeting. https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2015-11.pdf https://www.pharmac.govt.nz/about/committees/ptac/ptac-funding-applications/
SMC 2014	aflibercept, 40mg/mL solution for injection (Eylea) SMC No. (1003/14). 10 October 2014. https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/aflibercept_Eylea_FINAL_October_2014_Updated_30.10.14_for_website.pdf
Analiza ekonomiczna oraz wpływu na budżet	
Bandurska-Stankiewicz 2014	Bandurska-Stankiewicz E, Pieczyński J, Matuszewski W, Wiatr-Bykowska D, Wróblewska A, Rutkowska J. Pierwsze w Polsce badanie przesiewowe w kierunku retinopatii cukrzycowej w cukrzycy typu 1 i typu 2 z użyciem kolorowej fotografii ok. Diabetologia Praktyczna 2011 12(supl. B.)
Christ 2008	Christ SL, Lee DJ, Lam BL, Zheng DD, Arheart KL. (2008) Assessment of the effect of visual impairment on mortality through multiple health pathways: structural equation modeling. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 49(8):3318–3323
Czoski-Murray 2009	Czoski-Murray C, Carlton J, Brazier J, Young T, Papo NL, Kang HK. (2009) Valuing condition-specific health states using simulation contact lenses. Value Health 12(5):793–799
Delcourt 2009	Delcourt C, Massin P, Rosilio M. (2009) Epidemiology of diabetic retinopathy: expected vs reported prevalence of cases in the French population. Diabetes Metab. 35(6):431–438.
JGP	Statystyki JGP. Dostęp: http://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/
Kudaj-Kurowska 2014	Kudaj-Kurowska A, Turek I, Józefowska M, Przech E, Cypryk K. Wyrównanie cukrzycy u chorych na cukrzycę typu 2 w świetle wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. VIA MEDICA 2014 3(3):92–99.
McConnell 2003	McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL, Dixon CM, Kusek JW, Lapor H, McVary KT, Nyberg LM, Clarke HS, Crawford ED, Diokno A, Foley JP, Foster HE, Jacobs SC, i in. (2003) The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. N. Engl. J. Med. 349(25):2387–2398.
Sieradzki 2008	Sieradzki J, Koblak T, Nazar M. Próba oceny postępów w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2 na podstawie badań przesiewowych HbA1c wykonanych w latach 2002 i 2005. VIA MEDICA 2008 9(3-4):132–139.
Yau 2012	Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, Chen S-J, Dekker JM, Fletcher A, Grauslund J, Haffner S, Hamman RF, Ikram MK, Kayama T, Klein BEK, i in. (2012) Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. Diabetes Care 35(3):556–564.
Zespół ds. epidemiologii i kosztów cukrzycy Komitetu Zdrowia Publicznego PAN	Zespół ds. epidemiologii i kosztów cukrzycy Komitetu Zdrowia Publicznego Polskiej Akademii Nauk pod kierunkiem prof. Tomasza Zdrojewskiego (P-cego Komitetu) i prof. Krzysztofa Strojka (konsultanta krajowego ds. cukrzycy) http://www.mojacukrzyca.org/?a=text&id=3874&des=znany-dokladna-ilosc-diabetykow-w-polsce-pierwsze-wiarygodne-opracowanie
Pozostałe publikacje	
ChPL Eylea	http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002392/WC500135815.pdf (dostęp 20.01.2017)
EC Eylea	http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h797.htm (dostęp 20.01.2017)

Gangaputra 2013	Gangaputra S, Lovato J, Hubbard L, et al. Comparison of Standardized Clinical Classification with Fundus Photograph Grading for the assessment of Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema Severity. <i>Retina</i> . 2013 Jul-Aug; 33(7): 10.
Granström 2016	Granström T, Forsman H, Lindholm Olinder A, Gkretsis D, Eriksson JW, Granstam E, Leksell J. Patient-reported outcomes and visual acuity after 12months of anti-VEGF-treatment for sight-threatening diabetic macular edema in a real world setting. <i>Diabetes Res Clin Pract</i> . 2016 Nov;121:157-165.
Gregori 2010	Gregori NZ, Feuer W, Rosenfeld PJ: Novel method for analyzing snallen visual acuity measurements. <i>Retina</i> 2010; 30(7): 1046-50
ICD-10 Pol	http://lista.icd10.pl/ (dostęp 25.01.2017)
ICD-10 WHO	http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/H30-H36 (dostęp 25.01.2017)
IOZ 2016	Choroby oczu – problem zdrowotny, społeczny oraz wyzwanie cywilizacyjne w obliczu starzenia się populacji. Raport Instytutu Ochrony Zdrowia. 2016.
Joussen 2007	Joussen AM, Lehmacher W, Hilgers R-D, Kirchhof B. (2007) Is significant relevant? Validity and patient benefit of randomized controlled clinical trials on age-related macular degeneration. <i>Surv Ophthalmol</i> 52(3):266–278.
Kaiser 2009	Kaiser PK. (2009) Prospective evaluation of visual acuity assessment: a comparison of snellen versus ETDRS charts in clinical practice (An AOS Thesis). <i>Trans Am Ophthalmol Soc</i> 107:311–324.
KK 2017	Stanowisko Konsultanta Krajowego ds. okulistyki w sprawie zastosowania iniekcji doszkliskowych preparatu bevacizumab (Avastin, Roche) w leczeniu schorzeń siatkówki. Prof. dr hab. n. med. Marek Rękas. 01.02.2017 r.
Niżankowska 2007	Niżankowska M.H., Okulistyka – podstawy kliniczne, Rozdział 13: Naczyniopochodne choroby siatkówki, Podrozdział: Retinopatia cukrzycowa, str. 425-440 ,Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2007
OMZ 28.12.2016	http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/ (dostęp 26.01.2017)
OMZ 29.06.2016	http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/ (dostęp 26.01.2017)
OT.4351.23.2016	http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/133/AWA/133_AWA_OT_4351_23_Ozurdex_15.04.2016.pdf (dostęp 25.01.2017)
Petryszyn 2015	Petryszyn P, Ekk-Cierniakowski P, Kempa K, Staniak A. Valuation of Eq-5d Health States by Pharmacy Students in Poland (Comparison of Different Methods and with General Population). <i>Value Health</i> . 2015 Nov;18(7):A738.
PTO_DME_2014	Czupryniak L., Dorecka M., Grabska-L berek I. i in., Zasady postępowania w cukrzycowym obrzęku płamki, Wytyczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego, Stan na dzień 10 czerwca 2014 r.
Raport EMA	http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002392/WC500172846.pdf (dostęp 25.01.2017)
SSTRG 2007	Submacular Surgery Trials Research Group. Evaluation of minimum clinically meaningful changes in scores on the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ) SST Report Number 19. <i>Ophthalmic Epidemiol</i> 2007; 14(4):205–215.
Suner 2009	Suner IJ, Kokame GT, Yu E, Ward J, Dolan C, Bressler NM. (2009) Responsiveness of NEI VFQ-25 to Changes in Visual Acuity in Neovascular AMD: Validation Studies from Two Phase 3 Clinical Trials. <i>Investigative Ophthalmology & Visual Science</i> 50(8):3629.
WZP EMA	http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_All_Authorised_presentations/human/002392/WC500135767.pdf (dostęp 20.01.2017)

14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza Kliniczna. Afibercept (Eylea) w leczeniu cukrzycowego obrzęku płamki. [redacted] HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa, Kraków – styczeń 2017.
- Załącznik 2. Analiza ekonomiczna. Afibercept (Eylea) w leczeniu cukrzycowego obrzęku płamki. [redacted] HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa, Kraków – styczeń 2017.
- Załącznik 3. Analiza wpływu na budżet. Afibercept (Eylea) w leczeniu cukrzycowego obrzęku płamki. [redacted] HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa, Kraków – styczeń 2017.
- Załącznik 4. Analiza racjonalizacyjna. Afibercept (Eylea) w leczeniu cukrzycowego obrzęku płamki. [redacted] HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa, Kraków – styczeń 2017.
- Załącznik 5. Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Eylea:
- Afibercept (Eylea) w leczeniu cukrzycowego obrzęku płamki. Odpowiedź na pismo OT.4351.41.2016.Aza_AgB_KLa.4. HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa, Kraków – styczeń 2017.