



Rekomendacja nr 10/2017

z dnia 1 marca 2017 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego

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

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Eylea, aflibercept, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml, 1 fiolka, EAN 3837000137095 w ramach programu lekowego: „Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME) (ICD-10 H36.0)” oraz istniejącej grupy limitowej, pod warunkiem zaproponowania instrumentu podziału ryzyka skuteczniej zabezpieczającego budżet płatnika publicznego.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych, oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza zasadność finansowania ocenianej technologii medycznej ze środków publicznych.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii przeprowadzono na podstawie badań randomizowanych bardzo dobrej jakości, porównujących bezpośrednio aflibercept z fotokoagulacją laserową, jako terapią objętą finansowaniem z środków publicznych. Ponadto przeprowadzono porównanie pośrednie (w związku z brakiem badań umożliwiających bezpośrednie porównanie) afliberceptu z ranibizumabem. Przewagę skuteczności i bezpieczeństwa afliberceptu w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki (DME) wykazano wobec obu komparatorów w przeważającej liczbie badanych punktów końcowych, np.: w zakresie poprawy najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA), zmniejszenia odsetka oczu z pogorszeniem BCVA, średniego zmniejszenia grubości siatkówki w części centralnej, poprawy stopnia nasilenia retinopatii cukrzycowej, mniejszego ryzyka wystąpienia m.in. krwotoku w obrębie siatkówki i do ciała szklanego, neowaskularyzacji siatkówki, retinopatii cukrzycowej. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie między interwencjami w zakresie oceny jakości życia.

Należy jednak zaznaczyć, że analiza podlega także ograniczeniom. Najważniejszym z nich jest fakt nieuwzględnienia jako komparatora bewacyzumabu, który w opinii ekspertów stanowi aktualną praktykę kliniczną, mimo braku rejestracji w omawianym wskazaniu. Ponadto,



populacja docelowa programu lekowego jest węższa od populacji z badań RCT oraz obejmuje pacjentów o łagodniejszym nasileniu choroby. Dla części populacji w ogóle brak jest danych klinicznych. Wnioskowanie o możliwości uzyskania w niej podobnej wielkości efektu leczenia jest ograniczone, chociaż analiza podgrup wykazała względną zbieżność efektów. Należy mieć również na uwadze ograniczenia wynikające z charakterystyki samego porównania pośredniego. Brakuje też dowodów naukowych, w których byłaby oceniana długookresowa skuteczność terapii.

Wyniki oceny ekonomicznej wskazują, że aflibercept w wariacie z RSS w porównaniu z fotokoagulacją laserową jest interwencją kosztowo-użyteczną, a w porównaniu z ranibizumabem jest tańszy i skuteczniejszy. Trzeba jednak podkreślić, że nie jest znany instrument podziału ryzyka dla ranibizumabu, stąd porównywanie kosztów uwzględnia wyłącznie publicznie dostępne informacje cenowe terapii ranibizumabem. Ponadto, częściowe wykorzystanie surowych danych z niepublikowanych badań lub danych przekształconych ogranicza możliwość weryfikacji obliczeń.

Objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje wzrost wydatków z budżetu płatnika. Jednak z uwagi na brak precyzyjnych danych epidemiologicznych, realny wpływ decyzji o finansowaniu ocenianej technologii jest trudny do oszacowania

Należy także zaznaczyć, że w obliczeniach analizy ekonomicznej jak i wpływu na budżet pominięto bewacyzumab, który może stanowić konkurencyjną cenowo opcję terapeutyczną.

Jednocześnie, proponowany aktualnie instrument dzielenia ryzyka jedynie w niewielkim stopniu spełnia swoją rolę. Z uwagi na znaczne koszty proponowanego programu lekowego (choć w wariacie z RSS aflibercept jest kosztowo-użyteczny względem fotokoagulacji laserowej, tyle że w dożywotnim horyzoncie czasowym) oraz wątpliwości związane z liczebnością populacji spełniającej kryteria kwalifikacji do programu, istotne jest zaproponowanie instrumentu podziału ryzyka, który realnie zabezpieczyłby budżet płatnika przed niekontrolowanym wzrostem wydatków z uwagi na niepewność oszacowań i ich niestabilność wykazaną w analizie wrażliwości.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Eylea, aflibercept, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml, 1 fiolka, EAN 3837000137095 z proponowaną ceną zbytu netto: ██████████ zł.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie cukrzycowego obrzęku płamki (DME)” z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach aktualnie istniejącej grupy limitowej – 1133.0 Aflibercept.

Wnioskodawca przedstawił instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Cukrzycowy obrzęk płamki (ang. Diabetic Macular Edema, DME) oznacza obecność płynu lub wysięków twardych na obszarze średnicy tarczy nerwu wzrokowego od centrum płamki żółtej.

Do rozwoju cukrzycowego obrzęku płamki może dojść w każdej postaci retinopatii cukrzycowej. Prowadzić on może do pogorszenia widzenia, a w krańcowych przypadkach – całkowitej utraty wzroku. DME jest często bilateralny i dlatego może w istotnym stopniu wpłynąć na jakość życia.

W celu m.in. określenia stopnia zaawansowania zmian została wprowadzona definicja klinicznie znamiennego obrzęku płamki (ang. Clinically Significant Macular Edema, CSME), w którym zawiera się

populacja docelowa – pacjenci z klinicznie znamienym 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 (średnica tarczy nerwu (*ang. disc diameter*)) od centrum dołeczka.

Cukrzycowy obrzęk plamki z zajęciem dołka jest najcięższą postacią DME.

Dane dotyczące epidemiologii DME w populacji polskiej nie są jednoznaczne. Wskazuje się, że 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. Generalnie występowanie klinicznie znamienego obrzęku plamki wynosi 6–10%, natomiast pogorszenie widzenia w przebiegu DME dotyka niewielkiego odsetka (1–3%) populacji pacjentów z cukrzycą.¹

Alternatywna technologia medyczna

W rozważanej populacji wytyczne kliniczne zalecają stosowanie preparatów anti-VEGF podawanych dożylkowo: ranibizumab, bewacyzumab lub aflibercept. Jako ewentualna alternatywa lub uzupełnienie leczenia lekami anti-VEGF wymieniana jest laseroterapia.

Odnosząc się do wskazań rejestracyjnych preparatów anti-VEGF wskazać należy, że bewacyzumab nie posiada rejestracji do terapii dożylkowej w omawianym wskazaniu, natomiast spośród wskazań zarejestrowanych dla ranibizumabu ono występuje.

Aktualnie w ramach wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w leczeniu populacji docelowej nie jest finansowana jakakolwiek technologia.

W związku z powyższym, wnioskodawca jako komparatory wskazał finansowaną ze środków publicznych fotokoagulację laserową oraz nie objętą finansowaniem ranibizumab.

Należy jednak podkreślić, że zagraniczne agencje oceny technologii medycznych uznały bewacyzumab za komparator dla afliberceptu w DME. Znajduje to potwierdzenie także w opinii polskich ekspertów klinicznych, którzy wskazują, że bewacyzumab stanowi aktualną praktykę i jest finansowany we wnioskowanym wskazaniu ze środków publicznych w ramach JGP B84.

Opis wnioskowanego świadczenia

Aflibercept (AFL) jest rekombinowanym białkiem fuzyjnym produkowanym w komórkach jajnika chomika chińskiego technologią rekombinacji DNA. Wiąże czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego typu A (VEGF-A) i łożyskowy czynnik wzrostu (PlGF), co z kolei może hamować m.in. patologiczny wzrost naczyń, ich wzmożoną przepuszczalność oraz stan zapalny.

Produkt leczniczy Eylea jest zarejestrowany m. in. do stosowania u dorosłych w celu leczenia zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki żółtej (DME).

¹ Zastosowanie bewacyzumabu w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki. https://journals.viamedica.pl/forum_medycyny_rodzinnej/article/viewFile/17976/14177 data dostępu 1.03.2017

Wniosek dotyczy podawania afliberceptu w ramach programu lekowego: „Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME) (ICD-10 H36.0)”, do którego włączeni zostaną dorośli pacjenci spełniający łącznie kryteria kwalifikacji, obejmujące m.in.:

1. obecność rozlanego, klinicznie znamiennego obrzęku plamki (DME) z zajęciem dołka w przebiegu cukrzycy (DRT – postać gąbczasta (rozłana), CME – postać torbielowata lub SRD – postać surowicza);
2. najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) w leczonym oku 0,3-0,8 określona według tablicy Snellena (lub odpowiednio ekwiwalent ETDRS);
3. stężenie HbA1c \leq 8%;
4. brak odwarstwienia siatkówki w przebiegu retinopatii cukrzycowej;
5. brak jaskry neowaskularnej i zaćmy mającej wpływ na monitorowanie skuteczności leczenia w programie;
6. uregulowane ciśnienie wewnątrzgałkowe;
7. brak istotnych i trwałych zaburzeń siatkówki w plamce nierokujących poprawy po leczeniu anty-VEGF.

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

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii przeprowadzono na podstawie 4 pierwotnych badań z randomizacją:

- a) 2 bezpośrednio porównujących aflibercept (AFL) z fotokoagulacją laserową (FK):
 - badanie VISTA - randomizowane badanie kliniczne III fazy prowadzone w układzie grup równoległych z hipotezą: superiority i okresem obserwacji wynoszącym 148 tygodni; ocena w skali Jadad: 5/5 pkt.; liczebność populacji: N=466 (AFL 2q8, n=154, FK, n=156); (AFL 2q4, n=156 pominięto w analizie z uwagi na schemat niezgodny z wnioskiem);
 - badanie VIVID - randomizowane badanie kliniczne III fazy prowadzone w układzie grup równoległych z hipotezą: superiority i okresem obserwacji wynoszącym 148 tygodni; ocena w skali Jadad: 5/5 pkt.; liczebność populacji: N=406 (404 poddano leczeniu), (AFL 2q8, n=135 FK, n=135 (133 poddano leczeniu)); (AFL 2q4, n=136 pominięto w analizie z uwagi na schemat niezgodny z wnioskiem);
- b) 2 bezpośrednio porównujących ranibizumab (RAN) z FK, celem przeprowadzenia wnioskowania pośredniego poprzez wspólny komparator:

- badanie REVEAL - randomizowane badanie kliniczne III fazy prowadzone w układzie grup równoległych z hipotezą: superiority i okresem obserwacji wynoszącym 12 miesięcy; ocena w skali Jadad: 5/5 pkt.; liczebność populacji: N= 396 (n=390 w FAS, n=393 w SAF), RAN n=133, FK n=131 (n=128 w FAS i SAF); (RAN + FK n= 132) pominięto w analizie z uwagi na schemat niezgodny z wnioskiem);
- badanie RESTORE - randomizowane badanie kliniczne III fazy prowadzone w układzie grup równoległych z hipotezą: superiority i okresem obserwacji wynoszącym 12 miesięcy; ocena w skali Jadad: 5/5 pkt.; liczebność populacji: N=345, RAN: N=116, FK: N=111; (RAN+FK: N=118, pominięto w analizie z uwagi na schemat niezgodny wnioskiem).

Odnotowano także 1 badanie bezpośrednio porównujące aflibercept z ranibizumabem (Protocol T), jednak ze względu na fakt, iż dawka ranibizumabu zastosowana w badaniu była niższa od tej w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL), badanie to uwzględniono tylko w poszerzonej analizie bezpieczeństwa:

- badanie PROTOCOL T - randomizowane badanie kliniczne III fazy prowadzone w układzie grup równoległych z okresem obserwacji wynoszącym 2 lata, oceną w skali Jadad: 3/5 pkt., pojedynczo zaślepione; liczebność populacji: N=660, AFL: n= 224, BEW: n= 218, RAN: n= 218, hipoteza: brak danych.

Nie przedstawiono badań dotyczących skuteczności praktycznej.

Skuteczność

ALF vs FK - porównanie bezpośrednie

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie oraz istotnych klinicznie w 52. tyg. obserwacji dla oceny jakości życia wg kwestionariusza NEI VFQ-25².

Istotną statystycznie różnicę na korzyść AFL względem FK odnotowano w zakresie punktów końcowych:

- zmiana BCVA³ (najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. best corrected visual acuity)); Średnia zmiana BCVA po 52 tyg. obserwacji (metaanaliza wyników z badań VISTA i VIVID) była większa w grupie AFL w porównaniu z FK (MD⁴ = 10,01 [8,32; 11,69]), co oznacza poprawę widzenia o 10 liter, czyli o 2 linie;
 - poprawa BCVA o ≥ 10 oraz ≥ 15 liter na tablicy ETDRS; AFL zwiększał odsetek oczu uzyskujących poprawę o ≥ 10 oraz ≥ 15 liter na tablicy ETDRS po 52 tyg. obserwacji;
 - poprawa BCVA po 52 tyg. o ≥ 10 liter: odsetek oczu uzyskujących poprawę wynosił 56% w grupie AFL i był 2,5-krotnie wyższy niż w ramieniu FK, w którym wynosił 22%; Metaanaliza wyników wskazała, że szansa zmiany BCVA wzrasta 2,5 krotnie: RR [95% CI]= 2,50 [1,97; 3,17], i należy leczyć 3 pacjentów, by uzyskać korzystny wynik: NNT⁵ [95% CI]= 3 [3; 4] ;
 - poprawa BCVA po 52 tyg. o ≥ 15 liter: odsetek oczu uzyskujących poprawę wynosił 32% w ramieniu AFL i był 4-krotnie wyższy niż w ramieniu FK, w którym

² Kwestionariusz składający się z 25 pytań dotyczących oceny widzenia (National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire). Zawiera 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.

³ Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. best corrected visual acuity); zmiana BCVA o ≥ 3 linie (15 liter ETDRS) uznawana jest za istotną klinicznie.

⁴ różnica średnich (mean difference)

⁵ Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat).

wynosił 8%. Metaanaliza wyników wskazała, że szansa zmiany BCVA jest blisko 4 razy większa: RR [95% CI]= 3,83 [2,52; 5,82], i by uzyskać korzystny wynik należy przeleczyć 5 pacjentów: NNT [95% CI]= 5 [4; 6];

- pogorszenie BCVA o ≥ 10 oraz ≥ 15 liter na tablicy ETDRS; metaanaliza wyników wykazała, zmniejszenie odsetka oczu z pogorszeniem BCVA o ≥ 15 liter na tablicy ETDRS po 52 tyg. Odsetek oczu z pogorszeniem BCVA o ≥ 15 liter był mniejszy niż 1% w grupie AFL, podczas gdy w ramieniu FK wynosił 10%;
 - pogorszenie BCVA o ≥ 10 liter po 100 tyg. obserwacji: metaanaliza wyników wykazała mniejsze o 87% ryzyko pogorszenia, RR [95% CI]= 0,13 [0,06; 0,27], NNT [95% CI]= 6 [5; 9];
 - pogorszenie BCVA o ≥ 15 liter po 52 tyg.: metaanaliza wyników wykazała mniejsze o 95% ryzyko pogorszenia, RR [95% CI]= 0,05 [0,01; 0,27], NNT [95% CI]= 11 [8; 18];
- zmiana CRT (zmniejszenie grubości siatkówki w części centralnej); metaanaliza wyników wykazała, że średnie zmniejszenie grubości siatkówki w części centralnej po 52 tyg. było w grupie AFL większe w porównaniu z FK (różnica średnich MD = -118,56 [-143,90; -93,22]).
- poprawa stopnia nasilenia retinopatii cukrzycowej w skali DRSS⁶; metaanaliza wyników wykazała, wzrost odsetka 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. Metaanaliza wyników wykazała ponad dwukrotny wzrost poprawy w skali DRSS po 52 tyg. RR [95% CI]= 2,40 [1,61; 3,59], NNT [95% CI]= 6 [5; 11]; metaanaliza po 100 tyg. wykazała wzrost o 270% RR [95% CI]= 2,74 [1,89; 3,97], NNT [95% CI]= 5 [4; 7].

ALF vs RAN - porównanie pośrednie

Istotną statystycznie różnicę na korzyść AFL względem RAN odnotowano w zakresie punktów końcowych:

- zmiana BCVA (najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. best corrected visual acuity)): metaanaliza wykazała przewagę AFL nad RAN po 52 tyg. obserwacji, MD [95% CI]= 4,82 [2,52; 7,12];
- zmiana grubości siatkówki w części centralnej (CRT) względem wartości wyjściowych: metaanaliza wyników wykazała większe zmniejszenie grubości siatkówki, MD [95% CI]= -108,80 [-134,40; -83,20];

Brak istotności statystycznej różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami odnotowano w zakresie punktów końcowych:

- jakość życia wg kwestionariusza NEI VFQ-25 w 52. tyg. obserwacji;
- poprawa BCVA o ≥ 10 oraz ≥ 15 liter na tablicy ETDRS;
- pogorszenie BCVA o ≥ 10 oraz ≥ 15 liter na tablicy ETDRS.

Bezpieczeństwo

ALF vs FK – porównanie bezpośrednie

Stosowanie AFL w porównaniu do FK wiązało się z istotnie statystycznie:

⁶ Skala do oceny progresji retinopatii cukrzycowej (Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale), zawiera poziomy zaawansowania choroby od 10 do 90 (10 – brak cech retinopatii, 90 – brak możliwości oceny ze względu na bardzo duże zaawansowanie).

- niższym ryzykiem wystąpienia:
 - krwotoku w obrębie siatkówki w 100 tyg. obserwacji o połowę, RR= 0,50 [0,28; 0,89], NNT = 18 [10; 94],
 - neowaskularyzacji siatkówki w 52/100 tyg. obserwacji o 85%, RR=0,15 [0,04; 0,68]/RR=0,17 [0,05; 0,56], NNT = 27 [16; 81]/ NNT = 20 [13; 46],
 - krwotoku do ciała szklanego w 100 tyg. obserwacji o 65%, RR= 0,35 [0,15; 0,81], NNT = 23 [13; 93],
 - retinopatii cukrzycowej w 100 tyg. obserwacji o 77%, RR= 0,23 [0,07; 0,80], NNT = 29 [17; 125],
 - nieprawidłowego wyniku testu ostrości widzenia w 52/100 tyg. obserwacji o 61%, RR= 0,39 [0,18; 0,83]/RR= 0,53 [0,30; 0,96], NNT = 21 [12; 88]/NNT = 21 [11; 221];
- wyższym ryzykiem wystąpienia:
 - krwotoku spojówkowego w 52/100 tyg. obserwacji blisko półtora raza, RR= 1,46 [1,06; 2,01]/ RR= 1,35 [1,01; 1,81], NNH = 13 [7; 76]/NNH = 14 [7; 334];
 - punktowego zapalenia rogówki w 100 tyg. obserwacji blisko trzykrotnie, RR= 2,80 [1,02; 7,67] NNH = 32 [17; 455].

Dla żadnej z zaprezentowanych poniżej różnic w wynikach dla poszczególnych interwencji nie wykazano istotności statystycznej:

- zgony:
 - po 52 tyg. (VISTA i VIVID) odnotowano 4 zgony w grupie AFL oraz 2 w grupie FK (oba stanowiły 1%);
 - po 100 tyg. (VISTA i VIVID) 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.
 - w 148 tyg. (VIVID) odnotowano 7 zgonów w grupie AFL i 3 w grupie FK, które stanowiły odpowiednio 5% i 2%.
- utrata z badania;
- zdarzenia niepożądane (zdarzenie niepożądane ogółem, w oku i nie w oku oraz ciężkie zdarzenia niepożądane: ogółem, w oku i poza nim).

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.

ALF vs RAN - porównanie pośrednie

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy AFL i RAN w zakresie poniższych punktów końcowych:

- zgony;
- utrata z badania;
- zdarzenia niepożądane.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednio AFL i RAN na podstawie badania Protocol T wykazało istotnie statystycznie niższe w grupie AFL niż w ramieniu RAN:

- ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych ogółem z wyłączeniem nadciśnienia w 52 tyg. obserwacji o 47%, RR [95% CI]= 0,53 [0,32; 0,88], NNT = 13 [8; 56].

Nie odnotowano istotności statystycznej różnic pomiędzy interwencjami dla pozostałych badanych punktów końcowych:

- ogólny profil bezpieczeństwa,
- oczne zdarzenia niepożądane występujące co najmniej raz.

Ponadto, Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Eylea wskazuje, że:

- Zapalenie wewnątrzgałkowe ma związek ze sposobem podania leku.
- Ciężkie oczne działania niepożądane w badanym oku, związane z procedurą wstrzyknięcia, występowały z częstością mniejszą niż 1 na 1900 wstrzyknięć doszklistkowych 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%).
- 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. zakładającymi wydłużone odstępy pomiędzy dawkami w zależności od parametrów anatomicznych i wzrokowych. Termin złożenia wersji ostatecznej raportu z badania wyznaczono na listopad 2019 roku.

Odnaleziono także następujące komunikaty dotyczące bezpieczeństwa leku Eylea:

- Food and Drug Administration (FDA) ostrzega o potencjalnym ryzyku wystąpienia tętnicznych 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).
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) informuje o ryzyku martwicy kości szczęki u pacjentów onkologicznych leczonych produktem Zaltrap (lek zawierający substancję czynną aflibercept).
- Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) także informuje o możliwości wystąpienia martwicy kości szczęki przy stosowaniu produktu Zaltrap dodając, 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.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników analizy klinicznej mają wpływ aspekty, które wymieniono poniżej:

- badana populacja nie pokrywała się z populacją wnioskowaną do objęcia refundacją w zakresie BCVA, w zakresie średniego czasu trwania cukrzycy oraz wcześniejszego stosowanie anty-VEGF i wcześniejszego zabiegu fotokoagulacji, co rzutuje na wiarygodność zewnętrzną, tj. możliwość uogólnienia wyników do rzeczywistej populacji, w której lek będzie stosowany;
- w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa nie uwzględniono bewacyzumabu jako komparatora, który zgodnie z opiniami ekspertów stanowi polską praktykę kliniczną;
- brak jest badań bezpośrednio porównujących aflibercept względem ranibizumabu, stąd konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego; 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.

Na niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy klinicznej mają wpływ aspekty, które wymieniono poniżej:

- populacja docelowa wnioskowana w projekcie programu lekowego jest populacją o łagodniejszym nasileniu występowania choroby; brak jest danych, czy w tej populacji jest możliwa do uzyskania podobna wielkość efektu, jak w populacji z badań RCT;
- zidentyfikowano rozbieżności w zakresie raportowanych danych dla poszczególnych punktów końcowych w zależności od publikacji źródłowej;
- w przypadku niektórych punktów końcowych dane odczytywano z wykresów, co może wiązać się ze zmniejszeniem precyzji odczytu wyniku.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach proponowanej umowy podziału ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS) wnioskodawca

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności zł wynosi 130 002 zł (3 x 43 334 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę ekonomiczną wnioskowanej technologii przeprowadzono w dożywotnym (37-letnim) horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) (które są tożsame z powodu braku udziału finansowego świadczeniobiorcy w leczeniu), w porównaniu z fotokoagulacją laserową (FK) oraz ranibizumabem (RAN) z zastosowaniem analizy kosztów-użyteczności. Przyjęto dyskontowanie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

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

Wyniki

AFL vs FK

Aflibercept w porównaniu z fotokoagulacją laserową przynosi dodatkowy efekt zdrowotny w postaci 0,29 QALY. Inkrementalne koszty całkowite dla ww. porównania wyniosły odpowiednio:

- w wariancie bez RSS 45,3 tys. zł;
- w wariancie z RSS ██████████.

Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) dla porównania AFL vs FK wynosi:

- w wariancie bez RSS: 154 499 zł/QALYG; technologia nie jest kosztowo-użyteczną;
- w wariancie z RSS: ██████████ zł/QALYG; technologia jest interwencją kosztowo-użyteczną.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że AFL względem FK:

- w wariancie bez RSS:
 - nie jest terapią kosztowo-użyteczną w większości scenariuszy analizy wrażliwości;
 - największy wzrost wiąże się m. in. ze skróceniem horyzontu czasowego do 2 lat (czyli do czasu obserwacji badań klinicznych), przyjęciem dawkowania wyłącznie na podstawie badań klinicznych, uwzględnieniem modelu jednoocznego;
 - 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);
- w wariancie z RSS:
 - jest terapią kosztowo-użyteczną, ale zmiana wnioskowania występuje: w przypadku skrócenia horyzontu czasowego do 2 i 5 lat, w przypadku przyjęcia modelu jednoocznego, przy przyjęciu działań niepożądanych wg danych z badań VIVID/VISTA 52 tyg. i przy przyjęciu dawkowania wyłącznie na podstawie badań klinicznych i za autorami oryginalnego modelu.

AFL vs RAN

Inkrementalne koszty całkowite porównania afliberceptu z ranibizumabem (dodatkowy efekt zdrowotny 0,20 QALY), wyniosły odpowiednio:

- w wariancie bez RSS 3,1 tys. zł;
- w wariancie z RSS -3,3 tys. zł.

Aflibercept w porównaniu z ranibizumabem:

- w wariancie bez RSS jest technologią kosztowo-użyteczną, wartość współczynnika ICUR wynosi 15 467 zł/QALYG;
- w wariancie z RSS [REDAKTOWANE]

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że AFL względem RAN:

- w wariancie bez RSS
 - przestaje być kosztowo-użyteczny w przypadku skrócenia horyzontu czasowego do czasu obserwacji w badaniach klinicznych (1 rok) (ICUR wynosi 365 937 zł/QALYG);
- w wariancie z RSS:
 - [REDAKTOWANE], gdy przyjmuje się dawkowanie na podstawie danych wyłącznie z badań klinicznych (ICUR wynosi wtedy [REDAKTOWANE] zł/QALYG).

W pozostałych scenariuszach analizy wrażliwości wnioskowanie nie ulega zmianie.

Wyniki analizy probabilistycznej

Analiza probabilistyczna wykazała, że prawdopodobieństwo kosztowej-użyteczności:

- AFL względem FK wynosi :
 - w wariancie bez RSS 28,9% ;
 - w wariancie z RSS [REDAKTOWANE] %;
- AFL względem RAN
 - w wariancie bez RSS 89,0%.
 - w wariancie z RSS [REDAKTOWANE] %.

Wysokość progowej ceny zbytu netto

Cena zbytu netto jednego opakowania leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności, wynosi:

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

Cena proponowana jest wyższa od progowej w porównaniu z fotokoagulacją laserową, a niższa w przypadku porównania z ranibizumabem.

Obliczenia własne Agencji

Do obliczeń przyjęto początkowy rozkład ostrości widzenia zgodnie z wyliczeniami analityków AOTMiT, jednak ma on niewielki wpływ na wyniki.

Zgodnie z obliczeniami własnymi Agencji, aflibercept w porównaniu z fotokoagulacją laserową w wariancie:

- bez RSS nie jest technologią kosztowo-użyteczną. Wartość współczynnika ICUR przekracza próg opłacalności i wynosi 154 292 zł/QALYG.
- z RSS jest interwencją kosztowo-użyteczną. Wartość współczynnika ICUR wynosi [REDAKTOWANE] zł/QALYG.

Aflibercept w porównaniu z ranibizumabem w wariancie:

- bez RSS jest technologią kosztowo-użyteczną, a wartość współczynnika ICUR wynosi 15 298 zł/QALYG;
- z RSS [REDAKTOWANE]

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników analizy ekonomicznej mają wpływ aspekty, które wymieniono poniżej:

- analiza ekonomiczna nie jest bezpośrednio oparta o dane przedstawione w analizie klinicznej, częściowo wykorzystano surowe dane z niepublikowanych badań lub dane przekształcone, co ogranicza możliwość weryfikacji;
- pominięto bewacyzumab, istotny komparator wskazywany przez ekspertów, stanowiący praktykę kliniczną w Polsce; w opiniach ekspertów bewacyzumab jest stosowany w ramach grupy JGP B84, jako lek tańszy, zamiast ranibizumabu;
- przyjęto założenie, że fiolka AFL będzie dzielona na dwa podania, co jest niezgodne z ChPL i wpływa na obniżenie kosztów leku; takie samo założenie uwzględniono dla ranibizumabu, mimo, że jedna fiolka preparatu Lucentis zawiera 2,3 mg leku, a dawka ranibizumabu wynosi 0,5 mg, czyli w rzeczywistości fiolka zawiera 4 dawki + niewielki zapas;;
- kryteria kwalifikacji do badań klinicznych dotyczących efektywności porównywanych interwencji tylko częściowo odpowiadają kryteriom kwalifikacji do programu lekowego, do którego kwalifikowani są pacjenci lepiej widzący; wydaje się, że w populacji lepiej widzącej możliwy do uzyskania efekt zdrowotny może być mniejszy, niż ten zaimplementowany w modelu, co finalnie może wpływać też na wynik ICUR;
- przyjęto założenie o utrzymywaniu się efektu leczenia w fazie podtrzymującej (3 lata) (przy nieznacznym koszcie leczenia); tak długie utrzymywanie się efektu nie zostało poparte wystarczającymi dowodami; natomiast skrócenie horyzontu czasowego ma krytyczny wpływ na wnioskowanie z analizy; eksperci wskazują, że 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;
- struktura modelu nie umożliwia uwzględnienia kryteriów przerwania terapii zgodnych z proponowanymi we wnioskowanym programie lekowym.

Na niepewność wnioskowania mają wpływ:

- nie jest znany instrument podziału ryzyka dla ranibizumabu, stąd porównywanie kosztów uwzględnia wyłącznie dostępne informacje cenowe terapii ranibizumabem;
- wyniki dotyczące skuteczności ekstrapolowano znacznie poza horyzont czasowy badania;
- dane o efektach zdrowotnych AFL i RAN opierają się na porównaniu pośrednim, którego ograniczenia omówiono w części dotyczącej analizy klinicznej;
- populacja wnioskowana tylko częściowo pokrywa się z badaną, a dla części w ogóle brak danych klinicznych; model skonstruowano z myślą o populacji szerszej niż wnioskowana;
- 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.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy 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.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na system ochrony zdrowia w wyniku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu Eylea (afliberceptu) na wnioskowanych warunkach przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej płatnika i pacjentów (perspektywy są tożsame ze względu na brak współpłacenia za leki), w 2-letnim horyzoncie czasowym (począwszy od 1 stycznia 2017 r.) w porównaniu z fotokoagulacją laserową. Finansowanie ranibizumabu rozważano w ramach analizy wrażliwości.

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.

Przyjęto, że liczebność populacji z wnioskowanym wskazaniem w roku 2017 i 2018 jest taka sama i wynosi [] pacjentów rocznie, natomiast populacja docelowa w scenariuszu nowym liczy [] pacjentów w pierwszym i [] drugim roku wnioskowanego programu.

Prognozowany (inkrementalny) wzrost wydatków płatnika publicznego związany z finansowaniem terapii lekiem Eylea w populacji docelowej:

- w przypadku braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka, wyniesie około:
 - 51,88 mln zł w roku 2017 oraz
 - 110,99 mln zł w roku 2018.
- w przypadku uwzględnienia umowy podziału ryzyka, wzrost wydatków wyniesie około:
 - ██████████ zł w roku 2017 oraz
 - ██████████ zł w roku 2018.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że w porównaniu do scenariusza podstawowego na wyniki analizy, niezależnie od uwzględnienia umowy podziału ryzyka, istotny wpływ mają:

- założenia dotyczące liczby pacjentów, którzy będą leczeni lekiem Eylea w kolejnych latach analizy. I tak wydatki inkrementalne, w wariancie:
 - minimalnym będą większe o 9% w 2017 r. oraz mniejsze o 13% w 2018 r.;
 - maksymalnym będą niższe o 8% w roku 2017 oraz wyższe o 16% w roku 2018;
- przyjęcie wartości mających wpływ na przebieg leczenia pacjentów, przy których uzyskano minimalną różnicę w kosztach między afliberceptem i fotokoagulacją laserową. I tak wydatki inkrementalne:
 - zmniejszają się o 13% oraz 11% (odpowiednio w 2017 oraz 2018 r.).

W wariancie uwzględniającym ranibizumab w ramach programu lekowego oszacowano, że w porównaniu do wariantu podstawowego, wydatki inkrementalne w przypadku uwzględnienia umowy podziału ryzyka, będą wyższe o 10% oraz 12% (odpowiednio w 2017 oraz 2018 r.).

Pozostałe parametry nie mają znaczącego wpływu na wyniki inkrementalne analizy.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ następujące aspekty:

- pominięcie bewacyzumabu, jako komparatora obecnie stosowanego u pacjentów z DME oraz finansowanego przez NFZ w ramach JGP;
- koszty związane z kwalifikacją i prowadzeniem programu lekowego, w ramach którego będzie stosowany aflibercept są znacznie wyższe niż koszty kwalifikacji i przeprowadzenia zabiegu fotokoagulacji, stąd zasadne wydaje się branie pod uwagę kosztów sumarycznych, a nie tylko kosztów samego leku;
- z powodu braku w polskiej klasyfikacji kodu ICD-10 dedykowanego dla DME, niemożliwe jest zweryfikowanie części danych (np. populacyjnych), dostarczonych przez wnioskodawcę z danymi NFZ i precyzyjne określenie liczebności populacji docelowej; także odsetek pacjentów z DME wśród pacjentów z cukrzycą różnił się znacznie w zależności od źródła danych, opinie ekspertów także nie są w tym zakresie jednoznaczne, natomiast należy mieć na uwadze, że rozpoznawalność cukrzycy w Polsce jest na niskim poziomie, wobec czego oszacowana liczebność populacji może nie odpowiadać jej rzeczywistej liczebności; ponadto zapisy programu lekowego przewidują ponowne włączenie (nie później niż 6 miesięcy od przerwania wcześniejszego leczenia) wyłączonego pacjenta z powrotem do programu, co może powodować podwojenie kosztów;

- z uwagi na potencjalną możliwość ponownego uczestnictwa pacjentów we wnioskowanym programie (co nie zostało uwzględnione w modelu ekonomicznym), należy liczyć się ze wzrostem obciążeń budżetu płatnika;
- należy zaznaczyć, że zgodnie z zapisami w ChPL dla afliberceptu każdą fiolkę należy stosować do leczenia tylko jednego oka; wnioskodawca powołując się na praktykę kliniczną przyjął, że fiołka jest dzielona na dwa podania, co jest praktykowane aktualnie w ramach programu lekowego dla pacjentów z AMD. Postępowanie zgodne z ChPL istotnie zwiększy koszty terapii;
- analogicznie jak w analizie ekonomicznej założono, że jedno opakowanie Eylea zawiera dwie dawki leku (na dwa podania), co może nie znajdować odzwierciedlenia w rzeczywistości płatnika.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

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.

Oszczędności wynikające z wprowadzenia proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych w latach 2017-2018 wyniosą [redacted] zł. W opinii wnioskodawcy wygenerowane oszczędności są wystarczające do pokrycia wydatków inkrementalnych związanych z refundacją afliberceptu oraz do pokrycia całkowitych wydatków inkrementalnych płatnika związanych z obsługą programu lekowego.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Proponowany aktualnie instrument dzielenia ryzyka jedynie w niewielkim stopniu spełnia swoją rolę. Z uwagi na szacunkowo znaczne koszty proponowanego programu lekowego oraz wątpliwości związane z liczebnością populacji spełniającej kryteria kwalifikacji do programu, istotne jest zaproponowanie instrumentu podziału ryzyka, który realnie zabezpieczyłby budżet płatnika przed niekontrolowanym wzrostem wydatków.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Wnioskowany program lekowy mocno zawęży 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 u pacjentów z gorszą ostrością wzroku będzie stosowany Avastin.

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 1.

Ponadto zamiast określenia „DRIL w obszarze podołkowym” powinna nastąpić zamiana na odpowiednik w języku polskim: „dezorganizacja wewnętrznych warstw siatkówki (DRIL) w obszarze podołkowym, oraz należy usunąć „(w przypadkach trudnych z diagnostycznego punktu widzenia – angiografia indocyjaninowa)” z uwagi, że angiografia niewiele wnosi do oceny siatkówki w DME. W cukrzycy powinno się wykonywać angiografię fluoresceinową [AF] (angio-OCT nie powinno być równoważną opcją), która pozwala na możliwości lepszej oceny: tarczy, plamki, obwodu, naczyń patologicznych, niedokrwienia.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 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.

Wyszukane wytyczne zalecają w rozważanej populacji 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. Wytyczne PTO wskazują na zasadność podejmowania leczenia pacjentów rokujących i wskazują algorytm postępowania, zalecają comiesięczne monitorowanie skuteczności oraz zasadność podejmowania dodatkowego leczenia skojarzonego, gdy monoterapia jest niewystarczająca.

Odnaleziono 6 pozytywnych rekomendacji refundacyjnych lub pozytywnych z ograniczeniami:

- The National Institute for Clinical Excellence (NICE) 2015,
- Haute Autorité De Santé (HAS) 2015,
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2014,
- Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) 2015,
- Scottish Medicines Consortium (SMC) 2014,
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2014.

W ograniczeniach rekomendacji zwraca się głównie uwagę na:

- wymóg grubości siatkówki w centralnej części $\geq 400 \mu\text{m}$ na początku leczenia;
- bardziej korzystnego instrument podziału ryzyka (RSS);
- ograniczenie finansowania do pacjentów ze znaczną DME, dla których wskazane jest także leczenie laserem fotokoagulacyjnym,
- ograniczenie dostępu do leczenia do chorych, u których poziom hemoglobiny glikowanej HbA1c wynosi $< 11\%$ (poziom ten jest wyższy niż w proponowanym programie, gdzie $\text{HbA1c} \leq 8\%$);

- stosowanie u pacjentów, u których BCVA wynosi ≤ 75 liter (wg ETDRS) na początku leczenia (ang. *baseline*).

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2014 nie wydał rekomendacji ponieważ nie udowodniono ani pozytywnego ani negatywnego efektu dla stosowania leku Eylea w porównaniu z ranibizumabem.

All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2014 wstrzymała się od opinii w związku z procesem oceny w NICE.

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* (Grecja, Litwa, Portugalia, Słowacja, Węgry) (brak danych odnośnie Chorwacji).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zleceń z dnia 15.12.2016 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1508.2016.2.KB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Eylea, aflibercept, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml, 1 fiołka, EAN 3837000137095 w ramach programu lekowego: leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME)", na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 16/2017 z dnia 27 lutego 2017 roku w sprawie oceny leku EYLEA (aflibercept) kod EAN: 3837000137095, w ramach programu lekowego „Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 16/2017 z dnia 27 lutego 2017 roku w sprawie oceny leku EYLEA (aflibercept) kod EAN: 3837000137095, w ramach programu lekowego „Leczenie cukrzycowego obrzęku plamki (DME)”.
2. 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.